

PROMOTEUR :	Centre Hospitalier Universitaire de Rennes 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes cedex 9
PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE EVRIOS	
CODE ESSAI	35RC14_9741_EVRIOS
N° EudraCT	2015-001519-11
PRODUIT/MOLECULE	Rifampicine
TITRE COMPLET	EVRIOS : Evaluation comparative de faibles et fortes doses de Rifampicine dans le traitement des Infections Ostéo-articulaires à Staphylocoques.
PHASE CLINIQUE	Phase IV
INDICATION(S) (CIBLE)	Traitement des infections ostéo-articulaires
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Docteur Cédric Arvieux Pôle médecines spécialisées Service des maladies infectieuses et réanimation médicale CHU de Rennes - Pontchaillou 35033 Rennes cedex 9
N° DE VERSION DU PROTOCOLE	6.0
DATE DU PROTOCOLE	10 mai 2016
CPP	Approuvé le 13 octobre 2015 Par le Comité de Protection des Personnes d'Ouest V (Rennes)
ANSM	Date d'autorisation : 14 août 2015 N° d'autorisation : 150790A-41
<p><u>CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHU DE RENNES.</u></p> <p>AUCUNE INFORMATION NON PUBLIEE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ETRE DIVULGUEE SANS AUTORISATION ECRITE PREALABLE DU CHU DE RENNES.</p>	

Historique des versions

Version 1.0 du 15 juin 2015 : version initiale soumise aux instances

Version 2.0 du 13 octobre 2015 : version autorisée par les instances

Version 3.0 du 17 novembre 2015 : modification substantielle n° 1 soumise aux instances

Version 4.0 du 04 janvier 2016 : modification substantielle n° 1 acceptée par les instances

Version 5.0 du 18 mars 2016 : modification substantielle n° 3 soumise aux instances

Version 6.0 du 10 mai 2016 : modification substantielle n° 3 autorisée par les instances

SOMMAIRE

1.	INFORMATIONS GENERALES	12
1.1.	Titre	12
1.2.	Promoteur	12
1.2.1.	<i>Identité.....</i>	<i>12</i>
1.2.2.	<i>Signature du protocole au nom du promoteur.....</i>	<i>12</i>
1.2.3.	<i>Responsable de la recherche au niveau du promoteur.....</i>	<i>12</i>
1.3.	Coordination et suivi de l'étude	12
1.4.	Investigateurs	13
1.4.1.	<i>Investigateur coordonnateur.....</i>	<i>13</i>
1.4.2.	<i>Investigateurs associés.....</i>	<i>13</i>
1.5.	Pharmacie	13
1.6.	Pharmacovigilance	13
1.7.	Méthodologiste – biostatisticien.....	13
1.8.	Service de Biométrie	14
1.9.	Comité scientifique	14
1.10.	Comité indépendant de surveillance	14
2.	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.....	15
2.1.	Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux	15
2.2.	Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles, et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée	15
2.3.	Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche	16
2.3.1.	<i>Bénéfices</i>	<i>16</i>
2.3.1.1.	<i>Bénéfice individuel.....</i>	<i>16</i>
2.3.1.2.	<i>Bénéfice collectif.....</i>	<i>17</i>
2.3.2.	<i>Risques</i>	<i>17</i>
2.3.2.1.	<i>Risque individuel.....</i>	<i>17</i>
2.3.2.2.	<i>Risques collectifs.....</i>	<i>17</i>
2.3.3.	<i>Balance bénéfices / risques</i>	<i>17</i>
2.4.	Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée de traitement	18
2.5.	Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole ainsi qu'aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.....	19
2.6.	Description de la population à étudier.....	19
3.	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	19
3.1.	Objectif principal.....	19
3.2.	Objectifs secondaires.....	19
4.	CONCEPTION DE LA RECHERCHE	20
4.1.	Enoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires	20
4.1.1.	<i>Critère d'évaluation principal.....</i>	<i>20</i>
4.1.2.	<i>Critères d'évaluation secondaires.....</i>	<i>20</i>

4.2.	Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus.....	22
4.2.1.	<i>Plan expérimental</i>	22
4.2.2.	<i>Déroulement de l'étude</i>	22
4.2.2.1.	Inclusion.....	22
4.2.2.2.	Suivi des patients.....	23
4.3.	Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais	26
	<i>Tirage au sort</i>	26
4.4.	Description de la posologie et des modalités d'administration du ou des médicaments expérimentaux. Description de la forme unitaire, du conditionnement et de l'étiquetage du ou des médicaments expérimentaux.....	27
4.5.	Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de l'essai, y compris le suivi, le cas échéant	27
4.6.	Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire	27
4.6.1.	<i>Arrêt de participation d'une personne à la recherche</i>	27
4.6.2.	<i>Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche</i>	28
4.7.	Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données sources	29
5.	SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE	29
5.1.	Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	29
5.2.	Critères de non inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.....	29
5.3.	Modalités de recrutement	30
6.	TRAITEMENTS ADMINISTRES AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE.....	30
6.1.	Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche.....	30
6.1.1.	<i>Médicament expérimental</i>	31
6.1.1.1.	Identification des traitements.....	31
6.1.1.2.	Conditionnement et étiquetage	31
	C.H.U. DE RENNES - PHARMACIE DE PONTCHAILLOU.....	31
6.1.1.3.	Fabrication et distribution des traitements	32
6.1.1.4.	Administration.....	32
6.1.1.5.	Adaptation de la posologie	32
6.1.1.6.	Précautions d'emploi	32
6.1.2.	<i>Médicament(s) non expérimental(aux)</i>	33
6.1.2.1.	Identification des traitements.....	33
6.1.2.2.	Conditionnement et étiquetage	34
6.1.2.3.	Fabrication et distribution des traitements	34
6.1.2.4.	Administration.....	34
6.1.2.5.	Adaptation de la posologie	34
6.2.	Médicaments et traitement autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.....	34
6.2.1.	<i>Traitements autorisés et précautions particulières</i>	34
6.2.2.	<i>Traitements non autorisés</i>	35
6.2.3.	<i>Traitement d'urgence</i>	35
6.3.	Méthode de suivi de l'observance au traitement.....	35
6.4.	Conditions de stockage des médicaments expérimentaux chez le patient	35
7.	EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	35
7.1.	Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité	35
7.2.	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité.....	36

8.	EVALUATION DE LA SECURITE	36
8.1.	Description des paramètres d'évaluation de la sécurité	36
8.2.	Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables	36
8.2.1.	<i>Définitions</i>	36
8.2.1.1.	Événement indésirable (EvI)	36
8.2.1.2.	Effet indésirable (EI)	36
8.2.1.3.	Événement ou effet indésirable grave (EvIG/EIG)	37
8.2.1.4.	Intensité de l'évènement ou de l'effet.....	37
8.2.1.5.	Effet indésirable inattendu.....	37
8.2.1.6.	Suspensions d'effets indésirables.....	37
8.2.1.7.	Cas en vigilance ou critères de validité d'un EvI /EI.....	37
8.2.2.	<i>Responsabilités de l'investigateur</i>	38
8.2.2.1.	Évènements à notifier immédiatement au promoteur	38
8.2.2.1.1.	Évènements indésirables graves.....	38
8.2.2.1.2.	Évènements indésirables non graves mais déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes	38
8.2.2.1.2.1.	Évènements cliniques, biologiques ou suspects	38
8.2.2.1.3.	Exposition au cours de la grossesse (in utéro) ou pendant l'allaitement	39
8.2.2.1.4.	Modalités de notification au promoteur des EvIG / EIs / EIG	39
8.2.2.2.	Évènements indésirables à ne pas notifier immédiatement au promoteur	39
8.2.2.2.1.	Évènements indésirables graves.....	39
8.2.2.2.2.	Les autres évènements indésirables.....	40
8.2.2.3.	Spécificité de cette étude	40
8.2.2.3.1.	Effets indésirables attendus.....	40
8.2.2.3.2.	Conduite à tenir devant un EvI / EI.....	41
8.2.2.4.	Période de notification des EIG par l'investigateur au promoteur	41
8.2.3.	<i>Responsabilités du promoteur</i>	41
8.2.3.1.	Recueil et évaluation des Évènements Indésirables.....	42
8.2.3.1.1.	Évaluation de la gravité, du lien de causalité et du caractère inattendu.....	42
8.2.3.1.2.	Protection des données des personnes se prêtant à la recherche.....	42
8.2.3.2.	Modalités de déclarations des données de sécurité aux autorités.....	42
8.2.3.2.1.	Données de sécurité à déclarer immédiatement aux autorités	42
8.2.3.2.1.1.	EIGis à déclaration immédiate	42
8.2.3.2.1.2.	Les faits nouveaux et autres données de sécurité	43
8.2.3.2.1.2.1.	Définition et contexte.....	43
8.2.3.2.1.2.2.	Situations évocatrices du fait nouveau ou autres données de sécurité.....	43
8.2.3.2.2.	Données de sécurité à ne pas déclarer immédiatement aux autorités	44
8.2.3.3.	Délais et modalités de déclarations aux autorités de santé.....	44
8.2.3.3.1.	EIGis fatal ou mettant en jeu le pronostic vital	44
8.2.3.3.2.	EIGis non fatal ou ne mettant pas en jeu le pronostic vital	45
8.2.3.4.	Comment et à qui déclarer	45
8.2.3.4.1.	Déclaration à EudraVigilance et à l'ANSM.....	45
8.2.3.4.2.	Déclaration au Comité de Protection des Personnes	45
8.2.3.5.	Information de(s) investigateur(s)	46
8.2.3.6.	Modalités de mise en place et de fonctionnement des comités	46
8.2.3.6.1.	Mise en place de comités de l'étude.....	46
8.2.3.6.1.1.	Comité Indépendant de Surveillance (CIS).....	46
8.2.3.6.1.2.	Comité Scientifique	47
8.2.3.6.2.	Fonctionnement des comités de l'étude	47
8.2.3.7.	Rédaction et soumission de rapports	47
8.2.3.7.1.	Rapports annuels de sécurité (DSURs)	47
8.2.3.7.1.1.	Objectif du rapport annuel de sécurité	47
8.2.3.7.1.2.	Contenu.....	47
8.2.3.7.1.3.	Délai de transmission aux autorités.....	48
9.	STATISTIQUES	48
9.1.	Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues.....	48

9.2.	Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique.....	49
10.	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES	49
10.1.	Accès aux données	49
10.2.	Documents sources.....	49
10.3.	Confidentialité des données	49
11.	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	50
12.	CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	50
12.1.	Comité de Protection des Personnes	50
12.2.	Modifications substantielles	51
12.3.	Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit.....	51
12.4.	Définition de la période d'exclusion	51
12.5.	Prise en charge relative à la recherche	51
13.	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DONNEES	52
13.1.	Cahier d'observation	52
13.2.	Saisie et traitement des données.....	52
13.3.	CNIL.....	52
13.4.	Archivage	52
14.	ASSURANCE	53
15.	FAISABILITE DE L'ETUDE	53
16.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	54
17.	BIBLIOGRAPHIE	54
18.	LISTE DES ANNEXES	57

SIGNATURES**INVESTIGATEUR PRINCIPAL**

J'ai lu l'ensemble des pages du protocole de l'essai clinique dont le CHU de Rennes est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant :

- les principes de la "Déclaration d'Helsinki",
- les règles et recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (ICH-E6) et françaises (règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - décisions du 24 novembre 2006),
- la législation nationale et la réglementation relative aux essais cliniques,
- la conformité avec la Directive Essais Cliniques de l'UE [2001/20/EC].

Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

NOM : Docteur Cédric ARVIEUX

Signature :

Date : 10 mai 2016

PROMOTEUR

Promoteur : CHU de Rennes

NOM : Pascal GAUDRON

Directeur de la Recherche et de l'Innovation

Signature :

Date : 10 mai 2016

RESUME

Titre	EVRIOS : EValuation comparative de faibles et fortes doses de Rifampicine dans le traitement des Infections Ostéo-articulaires à Staphylocoques.
Promoteur	CHU de RENNES
Investigateur Coordinateur	Dr Cédric Arvieux Pôle médecines spécialisées Services des maladies infectieuses et réanimation médicale CHU de Rennes - Pontchaillou 35033 Rennes cedex 9
Version du protocole	Version 6.0 du 10 mai 2016
Justification / contexte	La rifampicine est un antibiotique utilisé de façon très courante dans le traitement des infections ostéo-articulaires à staphylocoques sensibles, toujours en association avec une autre molécule. C'est la molécule de référence en cas de présence de matériel étranger au site du foyer infectieux. Cette molécule, habituellement utilisée à la posologie de 10 mg/kg/j dans le traitement de la tuberculose, a été proposée à de plus forte posologie dans le traitement des infections staphylococciques, et c'est la posologie de 20 mg/kg/j qui a été retenue dans les recommandations françaises de 2009 dans ces indications. Or nous ne disposons que de très peu de données expérimentales dans le domaine et aucune étude clinique n'a aujourd'hui démontrée la supériorité d'une posologie plus élevée, qui plus est pourrait être à l'origine d'une majoration de certains effets secondaires. Nous proposons donc une étude de non-infériorité de la posologie de 10 mg/kg/j versus 20 mg/kg/j.
Objectif Principal	L'objectif principal de cette étude est de démontrer qu'une faible dose initiale de rifampicine n'est pas moins efficace qu'une forte dose dans le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) à staphylocoques sensibles
Objectifs Secondaires	Comparer en fonction du groupe de traitement, rifampicine à faible dose versus forte dose : <ul style="list-style-type: none"> - Le taux d'échec possible (sans preuve bactériologique ni manifestations cliniques probantes) ; - Les effets secondaires présentés par le patient : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Effets rapportés par le patient, ➤ Effets objectivés par un examen clinique ou

	<p>biologique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les modifications de traitements pour la rifampicine : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminution de posologie, ➤ Arrêt temporaire ou définitif ; - Les facteurs de risques d'échec ; - La charge en soins évaluée par : le nombre d'hospitalisation et leur durée, le nombre de consultation de la première prescription à la visite de fin d'étude, la prescription d'examen complémentaires pendant la même période ; - La pharmacocinétique de la rifampicine pour un nombre limité de patients inclus ; - Comparaison de l'exposition à la rifampicine (dose cumulée reçue) dans chaque groupe de randomisation ; - Différence de durée de traitement par la rifampicine (prescrites versus effectives) dans chaque groupe de randomisation ; - L'analyse des souches bactériennes pour la recherche de résistances aux antibiotiques et en particulier à la rifampicine chez des patients en échec certain.
<p>Critère de Jugement Principal</p>	<p>Le critère d'évaluation principal est défini par le taux d'absence d'échec certain du traitement 12 mois après la fin de l'antibiothérapie.</p>
<p>Critères de Jugement Secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le taux d'absence d'échec possible ; l'échec possible est défini par la présence de signes cliniques d'infections tels que définis dans les recommandations françaises et l'absence de documentation bactériologique de certitude. - Les effets secondaires cliniques et biologiques. - Les modifications du traitement de l'étude. - Les facteurs de risques d'échec : type de germe, site anatomique infecté, présence de matériel, ancienneté des signes infectieux, délai entre le début des signes infectieux et la prise en charge, type d'intervention chirurgicale réalisée (comprenant l'ablation de matériel ou non), type, durée et voie d'administration des différents traitements antibiotiques, âge, la présence de co-morbidités. - La charge en soins : rythme des visites défini selon le centre investigateur jusqu'à l'issue du traitement

	<p>antibiotique, prescription des examens complémentaires afférents. Chaque visite supplémentaire et/ou prescription d'examen complémentaire et/ou de médicaments connexes seront colligés, analysés et comparés entre les deux groupes de traitement par rifampicine.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La pharmacocinétique de la rifampicine qui sera étudiée par une sous étude sur 60 patients (30 patients par groupe). - Les résistances des souches de <i>Staphylococcus spp.</i> - La durée réelle d'antibiothérapie
Méthodologie / Schéma de l'étude	<p>Il s'agit d'un essai de phase 4, multicentrique, comparatif, de non-infériorité, en ouvert, randomisé, avec 2 groupes parallèles correspondants aux deux posologies étudiées (faible dose et forte dose) dans le cadre du traitement d'une infection ostéo-articulaire à <i>Staphylococcus spp.</i></p>
Critères d'Inclusion des Sujets	<ul style="list-style-type: none"> - Patients de 18 ans ou plus, - Présentant une infection ostéo-articulaire à staphylocoques sensibles, - Pour laquelle une prescription de rifampicine doit être débutée pour au minimum 14 jours, - Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale, - Ayant donné son consentement libre, éclairé et écrit.
Critères de Non-Inclusion des Sujets	<ul style="list-style-type: none"> - Patients de moins de 45 kg ou de plus de 150 kg, - Patients atteints de tuberculose, quelle qu'en soit la localisation, - Patients nécessitant l'utilisation impérative d'un traitement dont l'efficacité est fortement diminuée par la rifampicine : anticalcineurines, antiprotéases et nevirapine, - Patients présentant une allergie vraie ou un antécédent d'intolérance sévère à la rifampicine, - Femmes enceintes ou allaitantes, - Personne bénéficiant d'un régime de protection légale (sauvegarde de justice, tutelle, curatelle), - Personne participant à une autre recherche interventionnelle (recherche biomédicale ou recherche visant à évaluer les soins courants)

Traitements / Stratégies / Procédures	<p>La randomisation attribuera une faible dose (10 mg/kg/j) ou une forte dose (20 mg/kg/j) de rifampicine à chaque patient.</p> <p>Le traitement utilisé sera la rifampicine, selon la dose attribuée par la randomisation, en association avec un autre antibiotique au choix de l'investigateur et en fonction des données de l'antibiogramme. L'association à une fluoroquinolone sera privilégiée si celle-ci est possible. La durée totale du traitement antibiotique est laissée au libre choix de l'investigateur.</p>
Nombre de Patients	230 patients par groupe, soit 460 au total.
Durée de la Recherche	<p>Durée de la période d'inclusion : 24 mois.</p> <p>Durée de la participation pour chaque patient : 13 à 15 mois (entre 2 et 12 semaines de traitement + suivi 12 mois après la fin du traitement à l'étude).</p> <p>Durée de l'analyse des données et publication : 12 mois.</p> <p>Durée totale de l'étude : 51 mois.</p>
Retombées attendues	<p>Les informations recueillies au cours de cette étude permettront de mieux connaître et mieux gérer les effets secondaires de la rifampicine quand elle est utilisée dans les infections ostéo-articulaires. Cela permettra de définir de meilleurs standards de suivi pour les utilisations ultérieures. De plus, s'il s'avère que la dose la plus faible n'est pas moins efficace et mieux tolérée que la dose élevée, cela permettra de diminuer les coûts ultérieurs de traitement et de redéfinir les standards d'utilisation de la rifampicine en France dans les infections ostéo-articulaires à staphylocoques sensibles.</p>

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ARN	Acide RiboNucléique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CEE	Communauté Economique Européenne
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIS	Comité Indépendant de Surveillance
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CRIOGO	Centre de Références des Infections Ostéo Articulaires du Grand Ouest
CRP	C-Reactive Protein (protéine C réactive)
e-CRF	Electronic Case Report Form (Cahier d'observation électronique)
EvI	Evènement Indésirable
EvIG	Evènement ou Effet Indésirable Grave
EI	Effet Indésirable
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
ICH	International Conference on Harmonization (Conférence internationale pour l'harmonisation)
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IDSA	Infections Diseases Society of America
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INR	International Normalized Ratio
IOA	Infection Ostéo-Articulaire
ME	Médicament Expérimental
MR	Méthodologie de Référence
NFS	Numération de Formule Sanguine
PAL	Phosphatase Alcaline
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
RCP	Résumé des Caractéristiques d'un Produit
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> Méthicilline Résistant
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Méthicilline
SGOT	Sérum Glutamooxaloacétate Transférase
SGPT	Sérum Glutamopyruvate Transférase
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
SPILF	Société de Maladies Infectieuses de Langue Française
TEC	Technicien d'Etude Clinique
UE	Union Européenne

1. Informations générales

1.1. Titre

EVRIOS : EValuation comparative de faibles et fortes doses de Rifampicine dans le traitement des Infections Ostéo-articulaires à Staphylocoques.

1.2. Promoteur

1.2.1. Identité

Centre Hospitalier Universitaire de Rennes
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes Cedex 9

1.2.2. Signature du protocole au nom du promoteur

Yves Rayer
Directeur de la Recherche Clinique
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9

1.2.3. Responsable de la recherche au niveau du promoteur

Yves Rayer
Directeur de la Recherche Clinique
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9

1.3. Coordination et suivi de l'étude

Direction de la Recherche clinique
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9
Téléphone : 02.99.28.25.55
Télécopie : 02.99.28.37.22

1.4. Investigateurs

1.4.1. Investigateur coordonnateur

Dr Cédric Arvieux
Service de maladies infectieuses et réanimation médicale
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9
Téléphone : 02 99 28 42 38
Fax : 02 99 28 94 64
Mail : cedric.arvieux@chu-rennes.fr

1.4.2. Investigateurs associés

Voir liste des investigateurs associés en annexe.

1.5. Pharmacie

Dr Catherine Hamon
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9
Téléphone : 02.99.28.42.50
Fax : 02.99.28.41.51
Mail : catherine.hamon@chu-rennes.fr

1.6. Pharmacovigilance

Dr Catherine Mouchel
Service de Pharmacologie et Centre d'Investigation Clinique - INSERM 1414
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9
Téléphone : 02.99.28.91.96
Fax : 02.99.28.37.22
Mail : catherine.mouchel@chu-rennes.fr

1.7. Méthodologiste – biostatisticien

Méthodologiste :
Dr. Jean-Marc Chapplain
Service des maladies infectieuses et réanimation médicale

CHU de Rennes - Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux
35033 Rennes cedex 9
Tél : 02.99.28.95.64
Fax : 02 99 28 94 64
Email: jean-marc.chapplain@chu-rennes.fr

1.8. Service de Biométrie

Alain Renault
Service de Pharmacologie et Centre d'Investigation Clinique – INSERM 1414
CHU de Rennes – Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes cedex 9
Téléphone : 02.99.28.91.93
Fax : 02.99.28.37.22
Mail : alain.renault@chu-rennes.fr

1.9. Comité scientifique

Cédric Arvieux (service des maladies infectieuses, CHU de Rennes), Jean-Marc Chapplain (service des maladies infectieuses, CHU de Rennes), Maja Ratajczak-Enselme (service des maladies infectieuses, CHU de Rennes), Christian Michelet (service des maladies infectieuses, CHU de Rennes), Louis Bernard (services de médecine interne et de maladies infectieuses, CHU de Tours), Catherine Mouchel (service de Pharmacologie, CHU de Rennes), Florian Lemaitre (service de Pharmacologie, CHU de Rennes), Elisabeth Polard (service de Pharmacologie, CHU de Rennes), Eric Stindel (service de Chirurgie orthopédique et traumatologie, CHU de Brest), Nathalie Asseray (Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nantes).

1.10. Comité indépendant de surveillance

Un comité indépendant de surveillance, regroupant au minimum un microbiologiste (Pr. Frédéric Laurent, Hospices Civils de Lyon), un infectiologue (Pr. Tristan Ferry, Hospices Civils de Lyon), un statisticien (Dr Emmanuelle Leray, EHESP, Rennes), un spécialiste de pharmacovigilance (Dr Sophie Gautier, CHU de Lille) et un orthopédiste (Pr Henri Migaud, CHU de Lille), est constitué.

2. Justification scientifique et description générale de la recherche

2.1. Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux

La rifampicine a démontré son efficacité contre la plupart des souches de *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* (y compris *S. aureus* résistant à la méticilline) et *Staphylococcus epidermidis*. Cette molécule est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA), du fait notamment de sa très bonne biodisponibilité par voie orale. Dans cette indication spécifique, elle est le plus souvent associée à une fluoroquinolone du fait de la bonne synergie décrite *in vitro*, et de leurs très bonnes pénétrations osseuses. Des données plus précises concernant la rifampicine sont disponibles dans le paragraphe 6.

2.2. Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles, et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée

En France, l'incidence globale des infections ostéo-articulaires chez les patients hospitalisés peut atteindre 28 400 cas par an (1). Les deux tiers de ces infections impliquent *Staphylococcus spp.* et l'incidence après chirurgie orthopédique avec implantation de matériel se situe entre 0,5 et 7% (2–5). Les recommandations françaises (6) et américaines (7), ainsi que les avis d'experts au Royaume-Uni (8), considèrent la reprise chirurgicale avec ablation du matériel infecté comme étant l'acte essentiel de la prise en charge. Quand la souche bactérienne identifiée est sensible à la rifampicine, cette molécule est utilisée de façon préférentielle du fait de sa bonne pénétration osseuse, de la capacité de la molécule à être bactéricide sur des micro-organismes présents dans le biofilm et de sa bonne biodisponibilité (9). Différents mécanismes ont été décrits pour expliquer cette activité spécifique sur le matériel étranger, comme une majoration de l'activité de l'antibiotique associé dans le biofilm (10), ou à un niveau transcriptionnel (11). Il est recommandé de ne pas utiliser la rifampicine seule, la sélection de variants résistants pouvant être très rapide moyennant une seule mutation sur l'ARN polymérase ADN dépendante. En cas de sensibilité, le choix du partenaire de la rifampicine se portera préférentiellement sur des fluoroquinolones (12), mais l'acide fusidique (12), la clindamycine (13), le linézolide (14–16) ou le cotrimoxazole (16) peuvent également être utilisés.

Alors que tous les experts semblent s'accorder sur l'utilisation de la rifampicine en cas d'infection ostéo-articulaire à micro-organisme sensible, notamment quand du matériel étranger est impliqué au site d'infection, la dose optimale de rifampicine à utiliser reste controversée. Dans les différentes études rétrospectives ou prospectives utilisant la rifampicine dans le traitement des infections ostéo-articulaires, la dose utilisée est soit non spécifiée (17), soit de 300 mg deux fois par jour (18), 600 mg (19) ou 900 mg (12) une fois par jour ou 450 mg (20) deux fois par jour. Dans les recommandations françaises publiées en 2009 (6), des doses importantes sont recommandées – 20 mg/kg/j en deux prises – sans que l'on dispose d'études validant ce choix. Dans les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), il est suggéré d'utiliser des doses intermédiaires de 300 à 450 mg deux fois par jour (7).

Les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la rifampicine ont été bien étudiés, et nous disposons de données précises, notamment dans le cadre du traitement des infections à mycobactéries (21,22), permettant de choisir une administration journalière unique (9).

Par ailleurs, il y a peu de données informatives concernant le lien entre doses de rifampicine utilisées et effets secondaires. Ruslami et al. ont publié une étude randomisée en double insu dans le traitement de la tuberculose (23), comparant 450 mg/j (faible dose, 10 mg/kg/j pour des patients indonésiens) à 600 mg/j (fortes doses, soit 13 mg/kg/j) de rifampicine associé à un traitement anti-tuberculose classique à doses conventionnelles. Pour les doses les plus élevées, on retrouvait des pics plasmatiques plus élevés (ratio de 1.49, statistiquement significatif) et une exposition plus importante mesurée par l'aire sous la courbe. Les auteurs ne retrouvent pas de différence statistiquement significative de tolérance digestive entre les deux doses utilisées, mais les doses les plus élevées ont tendance à être associées à des effets secondaires plus fréquents (nausées, 33% avec les doses élevées versus 24% avec la dose plus faible, vomissements 21% versus 14%). L'effectif de l'étude (50 patients) était néanmoins insuffisant pour retrouver une différence significative en termes d'effets secondaires. De façon intéressante, le seul effet secondaire paraissant plus fréquent dans le groupe faible dose est l'hépatotoxicité de grade 3, qui est le plus souvent lié à un mécanisme immuno-allergique indépendant des doses.

F. Roblot et al. ont étudié prospectivement la pharmacocinétique de doses élevées de rifampicine chez 46 patients ayant une infection ostéo-articulaire (24) : 600 mg x 2/j (42 patients), 600 mg x 3/j (trois patients) et 900 mg x 2/j (un patient). Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre effets secondaires gastro-intestinaux et concentrations plasmatiques. Il n'y avait pas de groupe comparatif « faible dose » dans cette étude. Néanmoins, les effets secondaires digestifs étaient assez fréquents (24% des patients, avec une prédominance de nausées et de vomissements). Les auteurs ne pouvaient exclure une relation causale entre concentrations plasmatiques et effets secondaires, et appelés de leurs vœux des études randomisées comparatives avec les effectifs suffisants.

CD. Mitnick et al. ont analysé les essais utilisant des hautes doses de rifampicine dans le traitement de la tuberculose (21), et ne retrouvent pas d'étude mettant en avant un lien entre effets secondaires digestifs et dose utilisée, mais la plupart des études analysées étaient conçues pour évaluer l'efficacité des traitements, avec des données minimales concernant les effets secondaires.

2.3. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

2.3.1. Bénéfices

2.3.1.1. Bénéfice individuel

Cette étude utilise les recommandations habituelles de traitement des infections ostéo-articulaires en France, avec la comparaison de deux dosages de rifampicine actuellement utilisés en pratique courante, l'un pour la tuberculose (10 mg/kg/j), l'autre pour les infections ostéo-articulaires (20 mg/kg/j). Néanmoins, le protocole s'intéressant spécifiquement à la

question de la tolérance, la surveillance des effets secondaires sera particulièrement renforcée, afin de bien les identifier et de proposer une gestion des effets secondaires qui soit adéquate. De la même façon, l'échec du traitement, qui est le critère de jugement principal de l'essai, sera particulièrement surveillé.

2.3.1.2. Bénéfice collectif

Les informations recueillies au cours de cette étude permettront de mieux connaître et mieux gérer les effets secondaires de la rifampicine quand elle est utilisée dans les infections ostéo-articulaires. Cela permettra de définir de meilleurs standards de suivi pour les utilisations ultérieures. De plus, s'il s'avère que la dose la plus faible n'est pas moins efficace que la dose élevée, cela permettra de diminuer les coûts ultérieurs de traitement.

2.3.2. Risques

2.3.2.1. Risque individuel

La participation au protocole implique des visites programmées régulières, avec examen clinique et prélèvement sanguin. Le suivi tel que programmé dans le protocole ne diffère pas du suivi clinique habituel proposé en cas d'infection ostéo-articulaire nécessitant un traitement prolongé. Un risque potentiel, chez les patients du groupe faible dose, est l'émergence sous traitement d'une souche de *Staphylococcus spp.* résistante à la rifampicine. De notre expérience clinique et des données de la littérature, une telle sélection est peu probable mais ne peut être totalement exclue à ce stade de nos connaissances.

2.3.2.2. Risques collectifs

Aucun risque collectif n'est attendu.

2.3.3. Balance bénéfiques / risques

Cette étude pose la question d'une corrélation entre guérison clinique/microbiologique de l'infection ostéo-articulaire et dose de rifampicine utilisée. En pratique courante, différentes doses sont utilisées en fonction des sites de prise en charge, en France ou ailleurs. Il est ainsi peu probable que l'étude augmente le risque chez des patients qui seront traités selon les recommandations nationales ou internationales.

A contrario, les bénéfices attendus de l'étude devraient permettre d'améliorer la qualité de la prise en charge, et en particulier de déterminer la meilleure dose de rifampicine à utiliser en déterminant le meilleur rapport dose/efficacité/effets secondaires.

2.4. Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée de traitement

La voie d'administration des médicaments est détaillée dans le chapitre 6.

La rifampicine est disponible en France sous la forme de gélules à 300 mg et de solution orale à 2%. Cette dernière présentation est habituellement utilisée chez les enfants. Les comprimés à 450 mg, disponibles dans certains pays européens, ne sont pas encore disponibles en France. Dans chaque groupe de randomisation, la dose de rifampicine à administrer sera basée sur le poids du patient. Le dosage sera le plus proche possible de 10 mg/kg/j dans le groupe faible dose et de 20 mg/kg/j dans le groupe forte dose, en se basant sur l'administration de gélules à 300 mg.

La rifampicine étant une molécule lipophile et en l'absence de données de littérature, la dose sera calculée selon le poids réel et non le poids idéal, y compris chez les patients obèses. Afin d'éviter de majorer les effets secondaires chez les patients très obèses (poids > 100 kg), la posologie ne sera pas adaptée au poids au-delà de 100 kg. Pour les patients dont le poids et le groupe de randomisation indiquent des doses ≥ 1200 mg/j, la rifampicine sera administrée en deux prises afin d'éviter les effets secondaires au pic de concentration.

Le choix de la dose de rifampicine en fonction du groupe de randomisation et du poids est résumé dans le tableau 1. Le poids des patients devra être supérieur ou égal à 45 kg et inférieur ou égal à 150 kg.

Tableau 1 : Adaptation de la dose de rifampicine au poids du patient, en se basant sur les gélules à 300 mg

Randomisation faible dose

Poids (kg)	Nombre de gélules à 300 mg	mg/kg (dose réelle indicative)
45-76	2 (en une fois par jour)	13,3-8
77-100	3 (en une fois par jour)	11,7-9
>100	4 (en deux fois par jour)	< 12

Randomisation forte dose

Poids (kg)	Nombre de gélules à 300 mg	mg/kg (dose réelle indicative)
45-52	3 (en une fois par jour)	20-17,3
53-67	4 (en deux fois par jour)	22,6-17,9
68-82	5 (3 gélules le matin et 2 le soir)	22-18,3
83-97	6 (en deux fois par jour)	21,7-18,6
98-100	7 (4 gélules le matin et 3 le soir)	21,4-21
> 100	8 (en deux fois par jour)	< 24

2.5. Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole ainsi qu'aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à ce que cette recherche soit conduite :

- conformément au protocole,
- conformément aux bonnes pratiques cliniques françaises et internationales actuellement en vigueur,
- conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France.

2.6. Description de la population à étudier

Cette étude portera sur une population d'adultes présentant une infection ostéo-articulaire (IOA) à staphylocoque justifiant une antibiothérapie d'au moins 14 jours incluant la rifampicine.

Les modalités de sélection sont décrites dans le chapitre 5.

3. Objectifs de la recherche

3.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de démontrer qu'une faible dose initiale de rifampicine n'est pas moins efficace qu'une forte dose dans le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) à *Staphylocoques sensibles*.

3.2. Objectifs secondaires

Comparer en fonction du groupe de traitement, rifampicine à faible dose versus forte dose :

- Le taux d'absence d'échec possible ;
- Les effets secondaires présentés par le patient :
 - o Effets rapportés par le patient,
 - o Effets objectivés par un examen clinique ou biologique ;
- Les modifications de traitements pour la rifampicine :
 - o Diminution de posologie,
 - o Arrêt temporaire ou définitif ;
- Les facteurs de risques d'échec ;

- La charge en soins évaluée par : le nombre d'hospitalisation et leur durée, le nombre de consultation de la première prescription à la visite de fin d'étude, la prescription d'examen complémentaires pendant la même période ;
- La pharmacocinétique de la rifampicine pour un nombre limité de patients inclus ;
- L'exposition à la rifampicine (dose cumulée reçue) ;
- La différence de durée de traitement par la rifampicine (prescrite versus effective) ;
- L'analyse des souches bactériennes pour la recherche de résistances aux antibiotiques et en particulier à la rifampicine chez des patients en échec certain.

4. Conception de la recherche

4.1. Enoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires

Il a été recommandé, pour les études de non-infériorité, de reproduire la même méthode que celle utilisée dans les précédentes études de supériorité (25,26).

Malheureusement, les études de supériorité évaluant l'utilisation de la rifampicine dans les Infections Ostéoarticulaires à *Staphylococcus spp.* ont été menées sur un faible nombre de patients, avec différentes doses de rifampicine, ce que cherche précisément à étudier ce protocole.

Néanmoins, le schéma d'étude utilisé pour EVRIOS a été défini de façon à respecter au mieux les bonnes pratiques cliniques décrites dans les recommandations nationales.

Aussi, le but de cette étude est de pouvoir obtenir des résultats facilement applicables en pratique clinique, permettant ainsi leur généralisation.

4.1.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est défini par le taux d'absence d'échec certain du traitement 12 mois après la fin de l'antibiothérapie.

L'échec certain est défini par la preuve bactériologique de la persistance ou la rechute de l'infection **au même germe** initialement retrouvé avant le début de l'antibiothérapie comprenant la rifampicine.

Les critères de diagnostic sont les mêmes que ceux utilisés pour le diagnostic initial d'IOA (22).

Tout échec du traitement notifié par l'investigateur sera validé par le comité de validation.

4.1.2. Critères d'évaluation secondaires

- *Le taux d'absence d'échec possible* : l'échec possible est défini par la présence de signes cliniques d'infections tels que définis dans les recommandations françaises et l'absence de documentation bactériologique de certitude.

- *Les effets secondaires* (colligés systématiquement à chaque visite), en distinguant :
 - Les effets cliniques qui seront recherchés par le clinicien selon les données de l'examen et rapportés par le patient selon le carnet patient (voir en annexe).
 - Les effets biologiques qui seront notifiés sur le cahier d'observation et correspondront aux examens réalisés dans le cadre du suivi de traitement de ces infections par un traitement contenant de la rifampicine.

Tout effet clinique et biologique sera notifié par l'investigateur dans le cahier d'observation. Chaque effet indésirable sera validé et l'imputabilité déterminée par un comité regroupant : infectiologue, praticien en pharmacovigilance et pharmacien.
- *Les modifications de traitement* : à chaque visite, le patient complète le carnet patient (voir en annexe) sur la prise du traitement, l'heure des repas, les oublis ou les modifications de prises entre les deux visites. Toute modification de traitement est notée sur le cahier d'observation permettant d'évaluer la dose totale reçue pendant la durée du traitement. :
 - % de patients ayant diminué la dose de rifampicine quelle que soit la raison
 - % de patient ayant arrêté temporairement ou définitivement la rifampicine, quelle que soit la raison
 - dose totale reçue
- *Les facteurs de risques d'échec* : ils seront colligés pour chaque patient inclus et comprendront ceux précédemment décrit dans la littérature : type de germe, site anatomique infecté, présence de matériel, ancienneté des signes infectieux, délai entre le début des signes infectieux et la prise en charge, type d'intervention chirurgicale réalisée (comprenant l'ablation de matériel ou non), type, durée et voie d'administration des différents traitements antibiotiques, âge, présence de comorbidités.
- *La charge en soins* : sera évaluée sur la base d'un suivi thérapeutique classique sans complication : rythme des visites défini selon le centre investigateur jusqu'à l'issue du traitement antibiotique, prescription des examens complémentaires afférents. Chaque visite supplémentaire et/ou prescription d'examen complémentaire et/ou de médications connexes seront colligés, analysés et comparés entre les deux groupes de traitement par rifampicine. Permettant de calculer le nombre d'hospitalisation et leur durée et le nombre consultation réalisées dans chacun des deux groupes
- *Pharmacocinétique de la rifampicine* : elle sera étudiée par une sous étude sur 60 patients (30 patients par groupe). Cette dernière aura pour but d'observer la cinétique des concentrations plasmatiques de la rifampicine à l'initiation du traitement, afin de comparer les expositions en rifampicine entre les groupes et le lien éventuel avec l'apparition d'effets secondaires. Seront mesurées les Aires sous la courbe (AUC) et les taux résiduels (C_{\min}).

- *Résistances des souches de staphylocoques spp* : pour chaque échec certain, une documentation bactériologique sera nécessaire pour l'affirmer. L'isolement de ces souches seront analysées entre elles et comparées entre les deux groupes de traitement mais également avec la souche isolée avant le début de traitement par rifampicine chez le même patient. Permettant de définir le pourcentage de souche résistante entre les deux prélèvements initial et final et le pourcentage de souches résistantes entre les deux groupes.
- Durée réelle d'antibiothérapie
- Durée réelle de traitement par Rifampicine

4.2. Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus

4.2.1. *Plan expérimental*

Il s'agit d'un essai de phase IV, multicentrique, comparatif, de non-infériorité, en ouvert, randomisé, avec 2 groupes parallèles correspondants aux deux posologies étudiées (faible dose et forte dose) dans le cadre d'un traitement d'IOA à SASM.

4.2.2. *Déroulement de l'étude*

4.2.2.1. *Inclusion*

Sélection des patients

C'est une phase primordiale de l'étude. La rifampicine ne devant pas être utilisée en première intention devant le risque d'émergence de résistance, les patients présentant une IOA bénéficient généralement d'une antibiothérapie par voie intraveineuse dès l'identification des ou du germe(s) responsable(s) de l'infection.

Les critères de diagnostic utilisés sont ceux décrits dans les recommandations françaises pour le diagnostic initial d'une IOA.

La visite de sélection se fera avant la mise en place du traitement antibiotique par rifampicine. Cette visite aura lieu soit lors d'une consultation, soit au cours d'une hospitalisation pour IOA. Selon la prise en charge du patient, cette visite pourra avoir lieu dans le service de maladies infectieuses, d'orthopédie, voire de rhumatologie, du centre sous la responsabilité de l'investigateur déclaré, infectiologue pour la plupart des centres. Pour le CHU de Tours, le service de maladies infectieuses et le service d'orthopédie se trouvent sur deux sites séparés et sont donc déclarés comme deux centres distincts.

Les patients répondant aux critères de sélection recevront une information orale et une lettre d'information expliquant le but de la recherche et le déroulement de l'étude.

Le patient aura un délai de réflexion suffisant avant la signature du consentement de participation (souvent le lendemain de l'information) (voir en annexe).

Après avoir informé et répondu aux questions éventuelles du patient, l'investigateur devra recueillir le consentement signé et daté, et ceci avant toute évaluation relative à l'étude.

Inclusion des patients

Dès la signature du consentement de participation des patients et après vérification des critères de sélection, le patient pourra être randomisé par chaque centre investigateur via le logiciel Capture System[®].

La randomisation se fera après signature du consentement et préalablement à l'administration de la première dose de rifampicine (J1 : jour de la première prise de la rifampicine per os étiqueté « Essai clinique EVRIOS »).

La randomisation sera stratifiée par centre investigateur et par la présence ou non de matériel étranger dans l'articulation ou l'os infectés.

4.2.2.2. Suivi des patients

Les patients seront suivis jusqu'à la fin de leur participation à l'étude, soit un an après l'arrêt de leur traitement antibiotique, ou jusqu'à la dernière visite de suivi complétée s'ils sont perdus de vue.

Le suivi sera reporté sur un cahier d'observation comprenant toutes les informations utiles au recueil des critères d'évaluation.

Le tableau 2 résume le rythme de suivi et les examens correspondants aux visites de l'étude.

Il est prévu de colliger de façon systématique le résultat des examens réalisés au cours de ces visites. Toutefois, tout évènement clinique ou biologique survenu dans la phase intercalaire sera dûment reporté dans le cahier d'observation dans l'espace prévu à cet effet.

Une sous-étude pharmacologique concernera 60 patients et fera l'objet d'un consentement spécifique. Ces patients auront des prélèvements sanguins pour déterminer la cinétique des concentrations de rifampicine, rapportée aux effets cliniques observés ou ressentis. Ces prélèvements seront expédiés au service de pharmacologie clinique du CHU de Rennes, qui les stockera jusqu'à publication des résultats de l'étude puis les détruira.

Tableau 2 : Calendrier de l'étude EVRIOS.

Actions	Visite de sélection		Après la visite de sélection et au plus tard à J1		J1 Visite d'inclusion		Entre J5 ₆ et J15		S6 +/- 3 jours		S12 +/- 7 jours		S24 +/- 7 jours ₆		Visite finale 1 an (+/- 1 mois) après la fin du traitement (entre S54 et S64)	
	PC ¹	AR ²	PC ¹	AR ²	PC ¹	AR ²	PC ¹	AR ²	PC ¹	AR ²	PC ¹	AR ²	PC ¹	AR ²	PC ¹	AR ²
Présentation du protocole au patient Vérification des Critères d'inclusion		X														
Consentement éclairé signé				X**												
Randomisation				X**												
Antécédents	X															
Examen clinique	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radiographies standards ³											X				X	
Analyses (biochimie, hématologie...) ⁴	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispensation des traitements					X*											
Observance									X		X					
Dosage de la Rifampicine (sous étude pharmacologique) ⁵							X									
Evénements indésirables (patient et clinicien)							X		X		X		X		X	X
Conservation des souches de staphylocoques spp responsable de l'IOA (avant et pendant ou après le traitement si échec)					X										X	

*Le traitement par Rifampicine débute à J1 et dure entre 2 et 12 semaines. **Le recueil du consentement et la randomisation peuvent être réalisées avant la visite d'inclusion J1, sous réserve qu'un délai de réflexion suffisant soit respecté et que la randomisation soit réalisée si et seulement si le consentement est daté et signé.

1) PC : pratique courante.

2) AR : Actes ajoutés par la recherche.

3) Les radiographies sont réalisées selon la pratique courante de chaque centre et la nécessité pour la prise en charge de chaque patient. Il est à noter que la radiographie à 1 an (visite finale) fait partie des recommandations. Les dates des radiographies (ou de tout autre examen d'imagerie) peuvent différer des dates de visite et sont collectées.

4) Les bilans biologiques sont réalisés selon la pratique courante de chaque centre et la nécessité pour la prise en charge de chaque patient. Les dates des bilans biologiques peuvent différer des dates de visite. Le cas échéant, il sera pris en compte les résultats du bilan biologique le plus proche de chaque visite. Pour la visite de sélection, il sera tenu compte d'un bilan biologique réalisé dans les 5 jours maximum précédant la visite de sélection. Si un nouveau bilan n'est pas réalisé à J1, il sera coché « non fait » sur le cahier d'observation.

5) Uniquement pour les patients participant à la sous-étude pharmacologique : 6 prélèvements sur une seule journée avant la prise du RIMACTAN®, puis 1h, 2h, 5h, 8h et 12h après la prise, entre J5 et J15.

6) La visite entre J5 et J15 (pour les patients ne participant pas à la sous-étude pharmacologique) et la visite S24 peuvent être réalisées par téléphone. Dans ce cas, seuls les événements indésirables seront collectés.

Les examens biologiques réalisés lors des visites seront : NFS, CRP, SGOT, SGPT, PAL, TP, glycémie et créatininémie tant que les patients sont sous traitement, puis uniquement NFS et CRP une fois le traitement antibiotique terminé. Ces examens biologiques font partie du suivi habituel des patients pris en charge dans ce type d'infections.

Les souches de staphylocoques responsables de l'infection collectés conformément à la prise en charge courante et isolées des prélèvements profonds (initiale ou en cas de rechute ou d'échec), seront stockées au laboratoire de bactériologie du site de prélèvement selon les conditions habituelles, jusqu'à publication des résultats de l'étude et seront détruites par le laboratoire de microbiologie à l'issue de celle-ci. En cas d'échec microbiologique, les souches identifiées avant l'inclusion puis au moment de l'échec seront acheminées au CHU de Rennes où elles seront comparées, puis stockées jusqu'à publication des résultats de l'étude, et détruite à l'issue de celle-ci par le laboratoire de microbiologie du CHU de Rennes.

Plusieurs outils seront utilisés afin d'assurer le suivi de l'observance des traitements : Tous les traitements reçus par les patients ainsi que leur ordonnance et la fiche de dispensation en officine devront être rapportés à l'investigateur lors des visites de suivi. Ces traitements, qu'ils soient entamés ou non, seront comptabilisés afin de déterminer le nombre de produits utilisés et restants. Ce décompte apparaîtra dans le cahier d'observation.

Lors de chaque visite de suivi, un interrogatoire permettra le recueil de données d'observance et d'éventuels événements indésirables. Ces données porteront sur des observations cliniques, l'observance au traitement, ainsi que la survenue d'hospitalisations ou d'une intolérance médicamenteuse. Aussi, les patients disposeront d'un « carnet patient » qui leur sera remis lors de leur inclusion et qu'ils devront remplir tout au long de leur participation à l'étude. Ce carnet permettra de recueillir tout fait nouveau, oubli de traitement ou survenue d'éventuels événements indésirables entre deux visites de suivi.

Les patients rapporteront ce carnet à chaque visite.

4.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Tirage au sort

La randomisation se fera après la visite de sélection et au plus tard à J1, après la signature du consentement et préalablement à l'administration de la première dose de rifampicine.

Cette randomisation se fera électroniquement de façon centralisée via le logiciel CAPTURE SYSTEM®.

La randomisation sera stratifiée pour :

- le centre
- la présence ou l'absence du matériel étranger

Le choix entre un essai en ouvert et un essai en insu de la posologie a été longuement discuté au cours de l'élaboration de l'essai. Le choix s'est finalement porté sur un essai en ouvert pour les raisons suivantes :

- le coût beaucoup plus élevé d'un essai en insu ne paraissait pas raisonnable vis-à-vis de l'importance de la question posée (choix entre deux posologies d'un même médicament commercialisé depuis de nombreuses années, et déjà utilisé aux deux posologies proposées dans l'essai).
- La randomisation et la méthodologie de non-infériorité doivent permettre de corriger les biais potentiels liés au caractère ouvert de l'étude.

4.4. Description de la posologie et des modalités d'administration du ou des médicaments expérimentaux. Description de la forme unitaire, du conditionnement et de l'étiquetage du ou des médicaments expérimentaux

La description du médicament expérimental (Rifampicine) est détaillée au chapitre 6.

4.5. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de l'essai, y compris le suivi, le cas échéant

- Période de Recrutement : 24 mois.
- Durée totale de suivi des patients : 13 à 15 mois (entre 2 et 12 semaines de traitement + suivi 12 mois après la fin du traitement antibiotique).
- Durée totale de l'analyse des données et publication : 12 mois.
- Durée totale estimée de l'étude : 51 mois.

Dès l'inclusion du premier patient, le promoteur devra informer, sans délai, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que le Comité de Protection des Personnes (CPP) de la date de début de l'étude.

Cette date correspondra à la date de signature de consentement du premier patient inclus.

La date de fin d'étude (correspondant à la date de la dernière visite de suivi du dernier patient inclus) sera transmise par le promoteur au CPP et à l'ANSM sous 90 jours au plus tard.

4.6. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire

4.6.1. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

L'arrêt de participation d'un patient survient lorsque ce dernier arrive à la fin du suivi prévu par l'étude.

Les sujets pourront retirer leur consentement et demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.

Dans le cadre d'un retrait de consentement, les données recueillies seront traitées et analysées sauf opposition écrite du sujet.

En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement le traitement à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du patient en particulier en cas :

- de prise de médicaments interdits au cours de l'étude (anticalcineurines, antiprotéases, névirapine),
- de pathologies incompatibles avec la poursuite du traitement ou du protocole,
- d'événements indésirables graves.

En cas d'évènement indésirable, grave ou non, un suivi précis pourra être envisagé en fonction de la gravité de l'évènement indésirable et de la sévérité.

L'arrêt prématuré de l'antibiothérapie n'implique en aucun cas la sortie du patient de l'étude. L'investigateur poursuivra le suivi et le recueil de données relatives à l'étude jusqu'à son terme.

En cas de sujet perdu de vue, l'investigateur mettra tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne. Le cas échéant, l'analyse sera censurée à la date des dernières nouvelles.

Les données pour les sujets exclus seront récupérées directement dans le dossier médical. Ces sujets bénéficieront d'un suivi standard adéquat avec leur infection.

La sortie d'étude d'un patient ne changera en rien sa prise en charge habituelle en rapport avec sa maladie.

4.6.2. Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

L'étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil d'innocuité du produit. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de l'étude ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude.

Le comité scientifique révisera régulièrement l'avancée de l'étude et les difficultés rencontrées. Il pourra saisir le comité indépendant de surveillance si une déviation du protocole ou si toute anomalie majeure dans la conduite de l'étude venait à se produire.

Le comité indépendant de surveillance pourra disposer de toutes les données de l'étude à n'importe quel moment et pourra formuler des recommandations sur la poursuite ou non de l'étude.

Le Promoteur se réserve également le droit d'interrompre l'étude, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'ANSM et au CPP.

4.7. Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données sources

Toutes les données qui sont collectées dans le cahier d'observation se retrouvent dans le dossier médical.

Seules les données suivantes sont directement recueillies dans le cahier d'observation qui sera donc considéré comme document source :

Visite d'inclusion :

- Signature du médecin
- Consentement signé

Visites de suivi :

- Données d'observance et de tolérance rapportées par le patient
- Recours et charge en soins : Nombres de consultations médicales (hospitalières ou non), paramédicales, de traitements prescrits (pour effet secondaires), de bilan biologique supplémentaires.

5. Sélection et exclusion des personnes de la recherche

5.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Patients de 18 ans ou plus.
- Présentant une infection ostéo-articulaire à *Staphylocoques sensibles*.
- Pour laquelle une prescription de rifampicine doit être débutée pour au minimum 14 jours.
- Bénéficiant d'un régime de sécurité sociale.
- Ayant donné son consentement libre, éclairé et écrit.

5.2. Critères de non inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

- Patients de moins de 45 kg ou de plus de 150 kg
- Patients atteints de tuberculose, quelle qu'en soit la localisation.
- Patients nécessitant l'utilisation impérative d'un traitement dont l'efficacité est fortement diminuée par la rifampicine : anticalcineurines, antiprotéases et nevirapine.
- Patients présentant une allergie vraie ou un antécédent d'intolérance sévère à la rifampicine.
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Personne bénéficiant d'aucun d'un régime de protection légale (sauvegarde de justice, tutelle, curatelle).
- Personne participant à une autre recherche interventionnelle (recherche biomédicale ou recherche visant à évaluer les soins courants).

5.3. Modalités de recrutement

La participation au protocole sera proposée, durant l'hospitalisation ou une consultation, à tous les patients suivis dans les centres participants et répondant aux critères d'inclusion.

Ils bénéficieront d'un délai de réflexion recommandé de 24 heures afin de prendre connaissance du protocole, et avant de décider s'ils souhaitent participer à l'étude.

En cas d'accord pour participer à l'étude, le consentement sera rempli, daté et signé par le patient et l'investigateur.

Après signature du consentement, l'investigateur s'assurera que le patient n'a aucun critère de non-inclusion puis procédera à la randomisation.

6. Traitements administrés aux personnes qui se prêtent à la recherche

6.1. Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche

Deux doses de la rifampicine seront comparées au cours de cette étude, chez des patients ayant une infection ostéoarticulaire à *Staphylococcus spp.* sensible :

- Rifampicine à faible dose + fluoroquinolone ou un autre antibiotique choisi par l'investigateur en accord avec les recommandations nationales françaises,
- Rifampicine à forte dose + fluoroquinolone ou un autre antibiotique choisi par l'investigateur en accord avec les recommandations nationales françaises.

La durée totale de l'antibiothérapie, incluant les antibiotiques reçus avant l'inclusion, devrait être au minimum de 6 semaines. Toutefois, la durée totale de l'antibiothérapie incluant la voie intra-veineuse sera en accord avec les recommandations en vigueur (27) : entre six semaines et trois mois. Il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà de trois mois. Si les recommandations nationales ou internationales changent au cours de l'étude, le comité scientifique de l'étude statuera sur les recommandations pour la durée de traitement.

La rifampicine est un antibiotique semi-synthétique, dérivé de la rifamycine. Sa première mise sur le marché (AMM) en France a été accordée en 1968. La rifampicine inhibe la synthèse d'ARN bactérien en se liant fortement à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase ADN-dépendante. Cela empêche ainsi la liaison de l'enzyme à l'ADN et bloque l'initiation de la transcription d'ARN.

Après administration orale, la rifampicine est rapidement absorbée par le système digestif et largement distribuée à l'ensemble de l'organisme. Elle est présente aux concentrations effectives dans plusieurs organes et liquides corporelles, incluant le liquide céphalo-rachidien. La rifampicine est liée aux protéines à 80%. La majorité de la fraction libre n'est pas ionisée et ainsi, diffuse librement dans les tissus. La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant du cytochrome P-450, notamment au niveau du CYP2C9 et du CYP3A4. La co-administration de la rifampicine avec d'autres molécules qui sont métabolisées par la voie du cytochrome P-450 peut accélérer l'élimination et réduire l'activité de ces principes actifs. La demi-vie d'élimination de la rifampicine est comprise entre 1.5 et 6.0 heures. Après environ 6

heures, la presque totalité de la rifampicine est déacétylée. Sous cette forme déacétylée, la rifampicine reste un antibiotique puissant, mais elle ne peut plus être réabsorbée au niveau intestinal et elle est alors progressivement éliminée de l'organisme. Uniquement 7% de la dose administrée sont secrétés sous forme inchangée dans les urines, bien que l'élimination urinaire compte pour seulement 30% d'excrétion du médicament. Environ 60-65% est excrété dans les selles.

Les effets indésirables les plus connus sous rifampicine sont : pyrosis, nausées, perturbations du cycle menstruel, céphalées, somnolence ou vertiges. La rifampicine peut rarement provoquer une maladie grave du foie et des réactions allergiques.

En cours de traitement par la rifampicine, l'émergence rapide de mutants résistants est possible. Pour cela, la rifampicine doit obligatoirement être prescrite en association avec d'autres antibiotiques. La résistance à la rifampicine vient de la mutation qui modifie les sites de liaison à la rifampicine sur l'ARN-polymérase bactérienne, induisant ainsi une réduction de l'affinité à la rifampicine.

6.1.1. Médicament expérimental

6.1.1.1. Identification des traitements

Le traitement expérimental dans cette étude est la rifampicine sous forme de gélules à 300 mg (RIMACTAN®) commercialisée par Sandoz.

Les excipients sont : stéarate de calcium et lactose

L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir et dioxyde de titane.

6.1.1.2. Conditionnement et étiquetage

Le conditionnement du traitement expérimental correspond au conditionnement commercial :

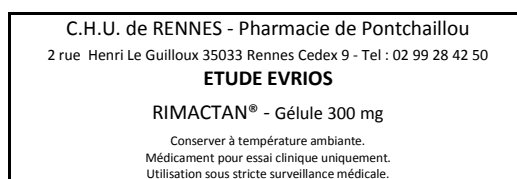
- Boîtes de 30 gélules, sous plaquettes thermoformées.

L'étiquetage spécifique à la recherche clinique, sera ajouté sur chaque boîte et chaque blister par la pharmacie coordinatrice de l'essai en accord avec les BPC. Cet étiquetage mentionne les items nécessaires et se présente comme ci-dessous.

Modèle d'étiquette pour les boîtes de traitement expérimental (Rimactan®)

<p>C.H.U. de RENNES - Pharmacie de Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes Cedex 9 - Tel : 02 99 28 42 50</p> <p>ETUDE EVRIOS</p> <p>RIMACTAN® - Gélule 300 mg</p> <p>Patient : __ - __ N° : __ __ __ </p> <p>Délivré le : __ __ / __ __ / __ __ </p> <p>Posologie : __ gélule(s) le matin __ gélule(s) le soir</p> <p><small>Conservé à température ambiante. Médicament pour essai clinique uniquement. Utilisation sous stricte surveillance médicale.</small></p>

Modèle d'étiquette pour les blisters de traitement expérimental (Rimactan®)

*6.1.1.3.Fabrication et distribution des traitements*

Les gélules à 300 mg de rifampicine (RIMACTAN ®) sont fabriquées et commercialisées par Sandoz (49, avenue Georges Pompidou, 92300 Levallois-Perret, France) selon les BPC et la réglementation française en vigueur.

Le traitement par la rifampicine est approvisionné par la pharmacie coordinatrice du CHU de Rennes et envoyé dans les pharmacies de tous les centres investigateurs. Les autres traitements optimisés dans l'infection ostéo-articulaire sont fournis directement par les centres investigateurs. Le pharmacien de chaque centre est responsable de la comptabilité du traitement expérimental, de la vérification de la date de péremption et de sa conservation dans les conditions recommandées.

Tous les détails des commandes d'approvisionnement et de réapprovisionnement, ainsi que les conditions d'envoi et de transport, seront précisés dans un document séparé.

Après monitoring et réconciliation, les unités de traitement utilisées et non utilisées dans les pharmacies des centres investigateurs sont détruites par les pharmacies sur demande écrite du centre coordinateur.

6.1.1.4.Administration

L'utilisation de la rifampicine dans l'étude est soumise à la prescription stricte du médecin. Après randomisation, une des stratégies expérimentales sera attribuée au patient : faible dose versus forte dose de rifampicine. La dose administrée est rapportée au poids du patient.

6.1.1.5.Adaptation de la posologie

L'objectif principal de l'étude est la non-infériorité de la faible dose de rifampicine versus forte dose. Ainsi, toute modification/adaptation de posologie de la rifampicine, ainsi que la raison du changement, doivent être scrupuleusement notées dans le dossier patient et dans l'e-CRF.

Toutefois, des adaptations de posologie pour cause d'effets indésirables sont attendues au cours de cette étude.

6.1.1.6.Précautions d'emploi

La rifampicine ne doit jamais être utilisée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la famille des rifamycines,
- porphyries,
- hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.

Plusieurs précautions sont à prendre lors de l'utilisation concomitante de la rifampicine avec d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P-450. Pour maintenir les niveaux thérapeutiques dans le sang, les dosages pharmacologiques peuvent être nécessaires à l'introduction ou à l'arrêt de la rifampicine.

La rifampicine entraîne un déséquilibre de l'INR chez des patients recevant des anticoagulants oraux (type coumarine). Ainsi, des contrôles (journaliers ou selon les besoins) du taux de prothrombine et de l'INR sont nécessaires pour établir et maintenir la posologie adaptée des anticoagulants.

L'efficacité des contraceptifs oraux peut-être également diminuée par la rifampicine et il est donc recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive pendant le traitement par la rifampicine. De la même manière, le diabète chez les patients sous rifampicine peut devenir difficile à contrôler.

L'expérimentation animale a mis en évidence un effet tératogène chez les rongeurs. Le nombre de malformations congénitales et de spina bifida primaire a été augmenté dans les portées de rats dont les mères ont reçu de la rifampicine par voie orale de 150 à 250 mg/kg/j pendant la grossesse au cours de l'organogénèse (posologie 1 à 2 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme, en se basant sur la comparaison de la surface corporelle).

Il n'existe pas d'étude contrôlée de la rifampicine menée chez la femme enceinte. On sait cependant que la rifampicine traverse la barrière placentaire et peut être mise en évidence dans le sang du cordon ombilical.

En conséquence, l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En cas d'utilisation pendant les dernières semaines de grossesse, des hémorragies maternelles et néonatales précoces ont été décrites. Un traitement préventif chez la mère et l'enfant à la naissance par la Vitamine K1 est proposé.

La rifampicine passe dans le lait maternel. Par conséquent, une suspension de l'allaitement doit être envisagée.

De la même façon, les femmes en âge de procréer auront un test de grossesse avant inclusion et devront bénéficier d'une contraception efficace prenant en compte le risque d'interaction avec la rifampicine (stérilet, préservatif, diaphragme...).

En cours de traitement par la rifampicine, l'émergence de mutants résistants, en particulier de staphylocoques, est possible. En conséquence, une telle acquisition de résistance devra être recherchée lors d'un échec thérapeutique afin, le cas échéant, de modifier l'antibiothérapie.

6.1.2. Médicament(s) non expérimental(aux)

6.1.2.1. Identification des traitements

Dans le cas de l'infection ostéo-articulaire, la rifampicine n'est jamais administrée en monothérapie. Selon les recommandations nationales françaises, les antibiotiques de premier

choix sont des fluoroquinolones, mais d'autres associations peuvent être utilisées. Le choix de ces molécules et les modalités d'administration appartiennent aux cliniciens.

6.1.2.2. Conditionnement et étiquetage

Les conditionnements des médicaments non expérimentaux (antibiothérapies associées à la rifampicine) correspondent aux conditionnements commerciaux.

6.1.2.3. Fabrication et distribution des traitements

Plusieurs fabricants sont concernés et la distribution de ces traitements se fera par le circuit classique hors du cadre de l'essai clinique.

6.1.2.4. Administration

Les modalités d'administration des médicaments non expérimentaux au cours de l'étude sont soumises strictement à la prescription du médecin.

6.1.2.5. Adaptation de la posologie

Les adaptations de la posologie des médicaments non expérimentaux au cours de l'étude sont soumises strictement à la prescription du médecin.

Comme l'objectif principal de l'étude est la mise en évidence de la non infériorité entre deux doses de rifampicine ; toute modification ou adaptation de la posologie de l'antibiothérapie associée devra être rigoureusement inscrite sur le dossier médical du patient et reporté sur le cahier d'observation électronique de l'étude (e-CRF).

Il est bien entendu auprès de l'équipe de gestion, des investigateurs, du méthodologiste que les adaptations de doses seront réalisées au cours de l'étude pendant le suivi clinique des patients. Aussi, l'accent sera mis auprès de chacun sur l'importance du relevé de ces modifications.

6.2. Médicaments et traitement autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours

6.2.1. Traitements autorisés avec précautions particulières

Pour tous les traitements concomitants, les données suivantes doivent être recueillies : le nom commercial du médicament, la formulation, le dosage par unité de traitement, la posologie prescrite, l'indication, les dates de début et de fin du traitement.

Les anticoagulants oraux (antivitamine K) sont uniquement autorisés sous surveillance stricte du temps de prothrombine et d'INR, tout au long du traitement par rifampicine et pendant les premières semaines après son arrêt.

L'association aux anti-épileptiques doit faire l'objet d'une attention particulière.

En cas de contraception orale, un second moyen contraceptif mécanique doit être utilisé pendant la durée de traitement par rifampicine.

L'association aux morphines et à la méthadone doit se faire sous stricte évaluation à l'introduction et à l'arrêt de la rifampicine.

L'association aux antifongiques azolés doit se faire sous surveillance des dosages des antifongiques et de leur efficacité clinique.

L'association aux antagonistes du calcium (vérapamil, diltiazem et nifédipine) ou à la digoxine doit se faire sous surveillance de l'efficacité clinique de ces derniers, qui peut être diminuée par la rifampicine.

6.2.2. *Traitements non autorisés*

Les traitements non autorisés sont listés dans le thésaurus de l'ANSM revu en juin 2015 et disponible sur le lien suivant :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf

6.2.3. *Traitement d'urgence*

Tous les traitements nécessaires en cas d'urgence sont autorisés au cours de l'étude.

6.3. Méthode de suivi de l'observance au traitement

Un carnet patient sera délivré à chaque patient afin qu'il puisse colliger de manière systématique tous les oublis, les modifications de posologie et les effets indésirables au cours de la prise de la rifampicine. En parallèle, la comptabilité de traitement par la rifampicine sera effectuée à la visite S6 et S12, ou à la fin de l'étude, par le pharmacien du site investigateur. Le pharmacien tiendra à jour dans le cahier spécifique fourni par le Promoteur les dispensations et les retours des produits.

6.4. Conditions de stockage des médicaments expérimentaux chez le patient

Les gélules de rifampicine doivent être conservées à une température ne dépassant pas 30 °C, dans le conditionnement d'origine, à l'abri de l'humidité.

7. Evaluation de l'efficacité

7.1. Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont représentés par la guérison de l'IOA, définie avant tout sur le plan clinique après 12 mois suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Toute incertitude clinique (persistance de douleur, gêne fonctionnelle, cicatrice inflammatoire) devra être dûment documentée par des examens complémentaires appropriés : biologiques (CRP), bactériologique, d'imagerie avant d'affirmer (ou pas) la guérison certaine. Si, après les

explorations pertinentes, le doute subsiste sans documentation bactériologique, le patient sera classé en guérison probable.

7.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité

L'évaluation et le classement du devenir de chaque patient dans l'étude à la visite finale ou à sa dernière visite seront laissés au clinicien (ou investigateur) en charge du patient.

A l'issue de l'étude, tous les dossiers des patients classés en échec certain ou possible seront revus et validés par les personnes issues du Comité Scientifique en charge de la validation regroupant au minimum un microbiologiste, un infectiologue, un pharmacovigilant et un orthopédiste.

8. Evaluation de la sécurité

8.1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

La sécurité de l'étude est liée aux effets secondaires de la rifampicine, médicament utilisé depuis plus de 60 ans en pratique clinique. Chaque événement indésirable sera déclaré, classé en échelle d'intensité et d'imputabilité ; il n'est pas prévu de mesures supplémentaires dans ce protocole. En revanche, un comité scientifique regroupant infectiologue et praticien en pharmacovigilance déterminera, à l'issue de l'étude et pour chaque événement déclaré par le clinicien, le lien de causalité de la rifampicine.

8.2. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables

8.2.1. Définitions

8.2.1.1. Événement indésirable (EvI)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au médicament expérimental sur lequel porte cette recherche.

8.2.1.2. Effet indésirable (EI)

Événement indésirable imputable au médicament expérimental. C'est toute réaction nocive et non désirée liée au médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

Médicament expérimental est tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté.

C'est aussi tout médicament utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM mais utilisés ou présentés

différemment de la spécialité autorisée ou utilisés pour une autre indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

8.2.1.3. *Évènement ou effet indésirable grave (EvIG/EIG)*

La gravité est définie par l'une des constatations suivantes :

- décès,
- mise en jeu du pronostic vital (menace vitale immédiate au moment de l'évènement, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative),
- incapacité ou handicap important ou durable,
- hospitalisation,
- prolongation d'hospitalisation,
- malformation/anomalie congénitale,
- évènement potentiellement grave (évènement clinique indésirable ou résultat de laboratoire à caractère grave ou considéré comme tel par l'investigateur) ou jugé comme « médicalement significatif ».

8.2.1.4. *Intensité de l'évènement ou de l'effet*

L'intensité des EvI/EI est évaluée par l'investigateur selon la classification suivante :

- léger de grade 1 : EvI/EI généralement transitoire et sans retentissement sur les activités normales,
- modéré de grade 2 : EvI/EI suffisamment gênant pour retentir sur les activités normales,
- sévère de grade 3 : EvI/EI modifiant considérablement le cours normal des activités du sujet, ou invalidant, ou constituant une menace pour la vie du sujet.

Remarque : le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

8.2.1.5. *Effet indésirable inattendu*

C'est tout effet indésirable dont la nature, la sévérité, l'intensité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans :

- le RCP (lorsque le ME dispose d'une AMM dans un état membre de la Communauté Economique Européenne (CEE) et qu'il est utilisé conformément à celle-ci).
- la brochure pour l'investigateur ou le protocole (dans les autres cas)

8.2.1.6. *Suspensions d'effets indésirables*

Tous les évènements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec l'élément expérimental peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

8.2.1.7. *Cas en vigilance ou critères de validité d'un EvI /EI*

Un cas correspond à la survenue d'un ou plusieurs évènements indésirables graves pour un patient donné dont la notification par l'investigateur fait l'objet d'un rapport écrit (formulaire

de notification initiale) et suivi de rapports complémentaires écrits détaillés (formulaires de suivi de suivi) et qui pour être valide devra comporter 4 éléments au minimum :

- 1 notificateur,
- 1 patient identifiable par n° ou initial,
- 1 évènement indésirable (grave),
- 1 médicament expérimental ou tout autre élément expérimental.

8.2.2. Responsabilités de l'investigateur

En application de l'Article R. 1123-54 du CSP, de l'Arrêté Effet Indésirable et Faits Nouveau (article 2) paru au JO du 30 mai 2006 abrogé par l'Arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de la RBM, l'investigateur évalue chaque évènement indésirable au regard de sa gravité. Il évalue également chaque évènement indésirable susceptible d'être dû au médicament expérimental et, le cas échéant, aux autres traitements éventuels et transmet les résultats de cette évaluation au promoteur.

8.2.2.1. Evènements à notifier immédiatement au promoteur

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s).

8.2.2.1.1. Evènements indésirables graves

L'investigateur doit donc notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance sans excéder 24 heures, tous les évènements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

L'investigateur doit donc communiquer au promoteur, les informations initiales et complémentaires concernant les évènements indésirables graves suspects quel qu'en soit le degré de gravité.

8.2.2.1.2. Evènements indésirables non graves mais déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes

8.2.2.1.2.1. Evènements cliniques, biologiques ou suspects

Il s'agit de tous les évènements cliniques ou biologiques ne répondant pas aux critères de gravité mais pouvant suggérer une toxicité ou justifier une surveillance particulière des sujets exposés.

Ces évènements indésirables « non graves » doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur, selon les mêmes modalités et délais que les évènements indésirables graves et peuvent être considérés comme des évènements indésirables « médicalement significatifs » le cas échéant.

8.2.2.1.3. Exposition au cours de la grossesse (in utéro) ou pendant l'allaitement

Il s'agit de toute grossesse au cours de laquelle le fœtus a pu être exposé à un médicament expérimental (ou à un traitement en aveugle). Même si elle n'est pas associée à un événement indésirable, l'exposition durant la grossesse doit toujours être rapportée. Elle peut permettre d'obtenir des informations importantes sur l'issue de la grossesse.

L'exposition au cours de l'allaitement a lieu lorsqu'un nourrisson ou un enfant a pu être exposé à un médicament expérimental via l'allaitement d'une mère traitée par un médicament expérimental. Même si elle n'est pas associée à un événement indésirable, l'exposition durant l'allaitement doit toujours être rapportée en raison des informations qu'elle pourrait fournir sur le développement de l'enfant si risque il y a.

8.2.2.1.4. Modalités de notification au promoteur des EvIG / EIs / EIG

Le rapport initial et les rapports de suivi doivent identifier les participants de l'essai par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux par le promoteur.

Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux, définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai clinique, doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur, conformément au contenu au regard de la fiche EvI/EIG, aux modalités, et délais de notification précisés dans le présent protocole.

L'investigateur doit également joindre au rapport initial ou de suivi, chaque fois que possible :

- une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation,
- éventuellement, une copie du rapport d'autopsie,
- une copie de tous les résultats d'examen complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire,
- tout autre document qu'il juge utile et pertinent.

Pour toute donnée de sécurité à notifier au promoteur, l'investigateur devra obligatoirement s'assurer de la qualité des documents sources joints, des données recueillies sur la fiche d'EvI/EIG, l'anonymiser, la dater, la signer et la faxer au bureau de **Vigilance des essais Cliniques** du promoteur dont le contact est le suivant :

A l'attention de : Catherine MOUCHEL / Koulibaly BRAHIMAN

Fax : **02 99 28 37 22**

Téléphone : **02 99 28 91 96**

E-mail : catherine.mouchel@chu-rennes.fr

8.2.2.2. Evènements indésirables à ne pas notifier immédiatement au promoteur

8.2.2.2.1. Evènements indésirables graves

Dans le cadre de cette étude, certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation /prolongation d'hospitalisation » et ne doivent donc pas être notifiées au promoteur comme des EvIGs ; ce sont :

- l'hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- l'admission pour raison sociale ou administrative,

- le passage en hôpital de jour,
- l'hospitalisation pour surveillance de la pathologie étudiée non associé à une détérioration de l'état du patient,
- l'hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant le début de la recherche.

8.2.2.2. Les autres évènements indésirables

Tous les autres évènements indésirables non graves de l'étude seront rapportés sur le formulaire «évènement indésirable» du cahier d'observation en précisant la date de survenue, la description, l'intensité, la durée, le lien de causalité et les décisions prises.

8.2.2.3. Spécificité de cette étude

8.2.2.3.1. Effets indésirables attendus

L'investigateur fera de l'information des participants une préoccupation par rapports entre autres aux EvIs et EIs connus pouvant survenir au cours de cette étude. Ainsi, le patient doit être prévenu que la rifampicine entraîne une coloration rouge des urines, de la sueur, des crachats et des larmes. Les lentilles de contact peuvent être tachées de façon permanente.

Des réactions à la rifampicine apparaissent lors des traitements quotidiens ou intermittents :

- Manifestations cutanées :

Occasionnellement : réactions vasomotrices, prurit avec ou sans éruption et urticaire.

Cas isolés : réactions d'hypersensibilité cutanées. Quelques cas isolés de syndrome de Lyell ont été rapportés.

- Manifestations gastro-intestinales :

Occasionnellement : anorexie, nausées, douleurs abdominales, météorisme.

Rarement : vomissements, diarrhées.

Des cas isolés de colite pseudomembraneuse ont été rapportés.

- Manifestations hépatiques :

Rarement : manifestations hépatiques d'hypersensibilité, d'apparition précoce (1er mois). Il peut apparaître une hypertransaminasémie isolée, exceptionnellement associée à des signes cliniques.

- Manifestations hématologiques et hémodynamiques :

Rarement : éosinophilie, leucopénie et oedème.

Des cas isolés de thrombocytopénie, avec ou sans purpura, peuvent apparaître, habituellement associés aux traitements intermittents. Ceci est réversible si le traitement est suspendu dès l'apparition du purpura. Dans ces cas de purpura, l'administration de rifampicine doit être interrompue car des hémorragies cérébrales fatales ont été rapportées lorsque l'administration était maintenue.

- Manifestations endocriniennes :

Occasionnellement : perturbations du cycle menstruel rapportées chez des patientes recevant des traitements antituberculeux prolongés contenant de la rifampicine.

Des réactions, apparaissant habituellement lors de traitements intermittents ou lors de la prise de la médication après interruption momentanée, plus probablement d'origine immunoallergique, ont été décrites :

- Syndrome grippal (« flu-syndrom ») consistant en épisodes fébriles, frissons, maux de tête, vertiges et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3^e et le 6^e mois de traitement. La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez 50 % des patients recevant des traitements 1 fois par semaine à des posologies de 25 mg/kg ou plus ;
- Troubles respiratoires et asthmatiformes ;
- Baisse de la pression artérielle et choc ;
- Anémie hémolytique aiguë ;
- Insuffisance rénale aiguë habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë réversible. Une nécrose corticale a également été rapportée.

8.2.2.3.2. Conduite à tenir devant un EvI / EI

Si un EvI survient, l'investigateur pourra :

- soit poursuivre le même traitement,
- soit administrer temporairement ou définitivement des doses plus faibles d'un ou plusieurs médicaments,
- soit arrêter temporairement ou définitivement un ou plusieurs médicaments.

En outre, la surveillance sera renforcée et un traitement symptomatique pourra être ajouté.

8.2.2.4. Période de notification des EIG par l'investigateur au promoteur

L'investigateur a la responsabilité de notifier tous les EvIGs survenant chez les patients à partir du jour de la première administration de rifampicine et jusqu'à 4 semaines suivant la dernière administration de rifampicine.

Par ailleurs, quel que soit le délai de survenue, tout EvIG susceptible d'être dû à la recherche doit être déclaré au promoteur dès lors qu'aucune autre cause que la recherche ne peut raisonnablement lui être attribuée

8.2.3. Responsabilités du promoteur

En application de l'Arrêté Effet Indésirable et Faits Nouveaux (Article 2) paru au JO du 30 mai 2006 et abrogé par l'Arrêté du 14 avril 2014 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de la RBM, le promoteur est responsable de l'évaluation continue de la sécurité de chaque médicament expérimental tout au long de la recherche.

8.2.3.1. Recueil et évaluation des Evènements Indésirables

8.2.3.1.1. Evaluation de la gravité, du lien de causalité et du caractère inattendu

Le promoteur met en place un dispositif et des procédures écrites permettant de garantir la qualité du recueil, de la documentation, de l'évaluation, de la validation, de l'archivage et de la déclaration des cas d'événements et d'effets indésirables ainsi que des faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique.

Le promoteur évalue chaque événement indésirable rapporté par un investigateur au regard de sa gravité. Pour chaque événement indésirable grave suspecté d'être dû au médicament expérimental et aux autres traitements éventuels, il évalue le lien de causalité (méthode d'imputabilité française) ainsi que le caractère inattendu de ces événements au regard du document de référence qu'est le RCP.

Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes les deux mentionnées dans la déclaration prévue aux articles R. 1123-51 et R. 1123-56 du code de la santé publique. L'évaluation réalisée par l'investigateur ne peut être modifiée par le promoteur.

8.2.3.1.2. Protection des données des personnes se prêtant à la recherche

En accord avec la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique par rapport au respect de la protection des données, les personnes ayant un accès direct à savoir, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

8.2.3.2. Modalités de déclarations des données de sécurité aux autorités

8.2.3.2.1. Données de sécurité à déclarer immédiatement aux autorités

8.2.3.2.1.1. EIGis à déclaration immédiate

Le promoteur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain autorisée se déroulant dans au moins un lieu de recherche en France déclare à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament comme suit :

- Toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendues survenues au cours de la recherche concernée sont à déclarer immédiatement.
- Toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendues liées à la même substance active que celle du médicament expérimental de la recherche concernée survenues au cours d'une autre recherche menée exclusivement dans un pays tiers à l'Union européenne

ou dans un autre Etat membre de l'Union européenne sont à déclarer immédiatement, si ladite recherche est :

- ✓ promue par le même promoteur ; ou
- ✓ promue par un autre promoteur qui appartient à la même société mère ou qui élabore un médicament conjointement, sur la base d'un accord formel, avec cet autre promoteur.

8.2.3.2.1.2. Les faits nouveaux et autres données de sécurité

8.2.3.2.1.2.1. Définition et contexte

Tout fait nouveau mentionné à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique, notamment toute nouvelle donnée de sécurité pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche fait l'objet d'une déclaration dans les conditions fixées dans l'article sus-cité et exposé ci-après.

Le promoteur adresse dans les délais définis plus loin, une déclaration initiale relative à un fait nouveau par voie électronique ou, en cas d'impossibilité, par courrier, à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et au comité de protection des personnes (CPP) concerné en prenant en compte les critères minimums de validité du fait nouveau dont :

- L'identifiant unique de la recherche biomédicale.
- Le titre de la recherche biomédicale.
- Le numéro de code du protocole attribué par le promoteur.
- Un résumé du fait nouveau et des mesures urgentes de sécurité appropriées prises par le promoteur.
- Toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau.

Le promoteur adresse selon les mêmes modalités, et sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau et ce en respect avec les délais réglementaires indiqués dans le chapitre qui suit.

8.2.3.2.1.2.2. Situations évocatrices du fait nouveau ou autres données de sécurité

- Toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- Des suspicions d'EIGI survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels ;
- Un événement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,
- Un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du ME utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,
- Des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),
- Un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même ME dans un autre pays,

- Un EIGI lié à un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (exemple : « challenge agents », traitement de secours)
- Les recommandations du comité indépendant de surveillance, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes,
- Tout EIGI transmis au promoteur par un autre promoteur d'un essai clinique mené dans un pays tiers portant sur le même médicament.

8.2.3.2.2. Données de sécurité à ne pas déclarer immédiatement aux autorités

Ne nécessitent habituellement pas de déclaration immédiate :

- les effets indésirables graves attendus ;
- les effets indésirables non graves qu'ils soient attendus ou pas ;
- les événements indésirables qui sont considérés comme non liés au médicament expérimental.

8.2.3.3. Délais et modalités de déclarations aux autorités de santé

Conformément à ses responsabilités, l'investigateur notifie au promoteur les cas comme décrits dans le présent protocole. A son tour, le promoteur assure la déclaration aux autorités de santé (EMA, ANSM et CPP) des EIGis par la transmission d'un rapport initial et si nécessaire un rapport de suivi dans le respect des délais et modalités prescrits par celles-ci.

8.2.3.3.1. EIGis fatal ou mettant en jeu le pronostic vital

La déclaration initiale d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendue fatale ou mettant la vie en danger est réalisée dès que possible et au plus tard dans les 7 jours calendaires (rapport initial) ou 8 jours calendaires (rapport de suivi) à compter du moment où le promoteur a connaissance au moins des éléments de validité de cas suivants :

- L'identifiant unique de la recherche (numéro EudraCT, le cas échéant).
- Le numéro du protocole de la recherche attribué par le promoteur.
- Le nom du médicament expérimental suspecté d'avoir entraîné la survenue de l'effet indésirable.
- L'existence d'une personne ayant présenté l'effet indésirable, identifiable, notamment par son numéro de code identifiant dans la recherche concernée.
- Une suspicion d'effet indésirable considéré comme grave et inattendu.
- Un investigateur ou tout autre notificateur identifiable.
- Une évaluation de la causalité.

Si toutes les informations requises ne peuvent être fournies au moment de la déclaration initiale de la

suspicion d'effet indésirable grave inattendu, le promoteur recherche toute information complémentaire pertinente et l'adresse sous forme d'un rapport de suivi, référencé et numéroté, selon les mêmes délais et modalités que celles relatives à la déclaration initiale des suspicions d'effets indésirables graves inattendus comme prévus à l'article R. 1123-47 du code de la santé publique.

Lors de la transmission électronique de cette déclaration initiale ou de suivi, le promoteur s'assurera de la conformité de ces déclarations aux critères minimums de validité d'un cas dont :

- L'identifiant unique du rapport de sécurité de l'expéditeur ;
- La date de réception des informations initiales provenant de la source primaire ;
- La date de réception des informations les plus récentes ;
- L'initial du patient
- Le numéro d'identification de l'effet ;
- L'identifiant de l'expéditeur.

8.2.3.3.2. EIGis non fatal ou ne mettant pas en jeu le pronostic vital

Les suspicions d'effets indésirables graves inattendus de ce ressort, seront déclarées aux autorités sous forme de rapport initial accompagné ou non d'un rapport de suivi le cas échéant dès que possible et au plus tard à compter du moment où le promoteur a connaissance des éléments satisfaisant aux critères minimum de validité d'un cas :

- dans les **15 jours calendaires** pour le rapport initial
- dans les **8 jours calendaires** pour le rapport de suivi

8.2.3.4. Comment et à qui déclarer

8.2.3.4.1. Déclaration à EudraVigilance et à l'ANSM

Les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus sont transmises par voie électronique directement dans la base de données européenne Eudravigilance relative aux effets indésirables de médicaments mise en place par l'Agence européenne des médicaments.

En outre, le promoteur déclarera en plus dès lors que cette est réalisée dans au moins un centre en France, chaque suspicion d'effet indésirable grave et inattendu à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), par courrier électronique comprenant les documents suivants au format disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

- un formulaire de déclaration d'une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu ;
- un formulaire d'accompagnement.

Si la transmission des suspicions d'effets indésirables graves inattendus à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par courrier électronique est rendue impossible, le promoteur les lui adressera par courrier postal.

8.2.3.4.2. Déclaration au Comité de Protection des Personnes

Le promoteur adresse les déclarations de suspicions d'effets indésirables graves inattendus prévues aux articles R. 1123-42 du code de la santé publique, par courrier, au comité de protection des personnes concerné.

8.2.3.5. *Information de(s) investigateur(s)*

En application de l'Article R. 1123-45, le promoteur informera tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Si cela est approprié, l'information pourra être regroupée et présentée sous forme de liste de suspicions d'EIGI, selon une périodicité adaptée à la nature du projet en développement et du nombre de cas de suspicions d'EIGI. Cette liste sera accompagnée d'un résumé du profil de sécurité actualisé du médicament expérimental.

En cas de survenue de fait significatif relatif à la sécurité, soit après réception d'un rapport individuel, soit après examen des données globales, le promoteur informera tous les investigateurs dès que possible. Il en sera de même des problèmes de sécurité ayant un impact sur la conduite de l'essai clinique ou sur le projet de développement, y compris la suspension du programme d'étude ou la décision d'amender le protocole pour raison de sécurité.

8.2.3.6. *Modalités de mise en place et de fonctionnement des comités*

8.2.3.6.1. Mise en place de comités de l'étude

8.2.3.6.1.1. Comité Indépendant de Surveillance (CIS)

En application de l'Article L. 1123-7 du CSP, le Comité Indépendant de Surveillance sera mis en place avec pour mission d'évaluer de façon périodique :

- l'évolution du déroulement de l'étude
- les données relatives à la sécurité dont tolérance clinique et biologique des traitements de l'étude
- les éléments déterminant en termes d'efficacité.

Le CIS en vertu des pouvoirs qui lui sont conférés par les dispositifs législatifs et réglementaires pourra faire des recommandations à type de :

- poursuite de l'étude sans modification
- poursuite de la recherche avec modification du protocole ou de la surveillance de participants
- arrêt temporaire des inclusions
- arrêt définitif de l'étude en raison de :
 - ✓ données de sécurité : effets indésirables graves
 - ✓ données d'efficacité : futilité ou efficacité démontrée

Les mesures recommandées par le CIS bien que consultatives seront d'une utilité pour la prise de décision éclairée du Comité Scientifique mise en place dans le cadre de cette étude ; mais avant tout, le promoteur reste décisionnaire. Il transmettra sa décision argumentée ainsi que les comptes rendus du Comité Indépendant de Surveillance à l'autorité compétente (ANSM) et au CPP.

8.2.3.6.1.2. Comité Scientifique

Un comité scientifique sera mis en place pour les besoins de l'étude au plus tard deux semaines avant le démarrage de l'étude pour une durée commençant à partir de la date d'autorisation de l'étude jusqu'à la date de la première publication des résultats de l'étude.

Ce comité aura pour mission de :

- superviser la conduite de l'essai,
- prendre les décisions sur les questions essentielles en rapport avec la conduite de l'essai et
- vérifier l'atteinte des objectifs fixés et la production de rapports
- accompagner les investigateurs :
 - ✓ par des réponses appropriées à leurs interrogations
 - ✓ dans la mise en œuvre des recommandations du CIS le cas échéant
 - ✓ dans l'identification des difficultés locales impactant l'étude et l'élaboration d'actions préventives et correctives opérationnelles

8.2.3.6.2. Fonctionnement des comités de l'étude

Pour chacun de ces comités, un règlement intérieur précisant sa composition, les responsabilités de chacun de ses membres et son fonctionnement sera élaboré et mis à la disposition des concernés 15 jours avant la première réunion constitutive qui devra se tenir au plus tard trois semaines avant le démarrage de l'étude.

8.2.3.7. Rédaction et soumission de rapports

Outre les déclarations immédiates (et semestrielles), le promoteur établira une fois par an, pendant toute la durée de l'essai clinique ou sur demande, un rapport de sécurité relatif à l'essai clinique concerné.

8.2.3.7.1. Rapports annuels de sécurité (DSURs)

Ce rapport annuel de sécurité (DSUR) est adressé :

- à l'ANSM, par voie électronique ou exceptionnellement par courrier
- au CPP, par courrier.

8.2.3.7.1.1. Objectif du rapport annuel de sécurité

Son objectif est de décrire de façon concise toute information nouvelle de sécurité pertinente pour le ou les essais cliniques concernés et d'évaluer la sécurité des personnes qui se prêtent à ces essais.

8.2.3.7.1.2. Contenu

Le DSUR (Development Safety Update Report) sera rédigé en conformité avec les recommandations de la « Note for guidance on development safety update report EMA/CHMP/309348/2008 ».

8.2.3.7.1.3. Délai de transmission aux autorités

En règle générale, le délai de transmission des RAS est calculé à compter de la date de la première autorisation de l'essai délivrée par une autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne.

L'anniversaire de cette date est considéré comme la date limite pour inclure des données dans le rapport (date de clôture). Le promoteur transmet le rapport annuel dans les 60 jours qui suivent sa date de clôture, ou sur demande. Tel sera le cas pour les DSURs rédigés dans le cadre de cette étude.

9. Statistiques

Responsable de l'analyse :

Docteur Jean-Marc Chaplain

Service de maladies Infectieuses

CHU de Rennes

Téléphone : 02 99 28 95 64

Logiciel de saisie : Access®

Logiciel d'analyse : Stata® version 12

9.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Analyse statistique

L'analyse du critère principal de jugement (efficacité non inférieure entre les deux groupes) s'effectuera en comparant la borne supérieure de l'intervalle de confiance calculé avec le seuil de non infériorité choisi (10%). Le test sera réalisé en unilatéral avec un risque alpha à 2.5%.

Comme il s'agit de démontrer une « non infériorité » entre les deux posologies, l'analyse en per-protocole sera privilégiée. En effet, il ne convient pas de « disqualifier » la plus forte dose de rifampicine sur le fait qu'elle génère plus d'effets secondaires mais bien de démontrer que les deux posologies donnent des résultats comparables en termes d'efficacité sur l'évènement étudié. Toutefois l'analyse en intention de traiter sera également réalisée.

Les critères d'évaluation secondaires seront analysés en fonction du type de variable (discrète ou continue) et de leur distribution (normale ou non).

Une analyse multivariée par modèle à risque proportionnel de Cox sur les facteurs d'échec sera réalisée pour l'ensemble des patients et sera interprétée comme critère secondaire, le nombre de patient nécessaire n'étant pas défini *stricto sensu* pour sa réalisation.

Enfin, une analyse d'impact budgétaire sera réalisée en additionnant les coûts de prise en charge relative à la charge en soins selon la cotation des actes en vigueur dans les hôpitaux publics participant à l'étude. La comparaison des coûts dans chaque bras permettra de définir les surcoûts liés à la gestion des effets indésirables.

9.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique

L'objectif principal de cette étude est de montrer que dans le traitement des IOA, la rifampicine à la posologie 10 mg/kg/jour n'est pas moins efficace qu'à la posologie 20 mg/kg/jour. Les études concernant le traitement des infections ostéo-articulaires par rifampicine permettent d'estimer le taux de succès de référence à 80 % (23).

Si on admet qu'une différence (20 mg/kg/jour - 10 mg/kg/jour) absolue d'efficacité de 10 % témoigne d'une non-infériorité cliniquement acceptable par rapport à une efficacité de référence de 80 %, l'effectif nécessaire doit être de 200 patients par groupe pour une puissance de 80% et un seuil alpha 5%.

Si on admet qu'environ 15% des patients présenteront dans le groupe forte dose une baisse de la posologie de rifampicine, et afin de garder une puissance équivalente pour l'analyse en per-protocole, 30 patients supplémentaires seront nécessaires dans chacun des deux groupes.

Il faudra ainsi inclure 230 patients dans chaque groupe soit 460 patients pour l'étude.

10. Droit d'accès aux données et documents sources

10.1. Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche biomédicale, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

10.2. Documents sources

Les documents sources étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique, seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

10.3. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des médicaments

expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

11. Contrôle et assurance de la qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standards mises en application au sein du CHU de Rennes et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments qui seront revus sont déterminés par le niveau de monitoring validé par le promoteur en accord avec l'investigateur coordonnateur.

D'autre part, les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

12. Considérations éthiques

12.1. Comité de Protection des Personnes

Le protocole, le formulaire d'information et l'attestation de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes de Rennes (Ouest V).

La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l'étude et à l'Autorité compétente. Une demande d'autorisation sera adressée par le Promoteur à l'ANSM avant le début de l'étude.

12.2. Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Un nouveau consentement des personnes participant à la recherche sera recueilli si nécessaire.

12.3. Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient, l'investigateur en conservera l'original.

12.4. Définition de la période d'exclusion

La période d'exclusion définie dans le cadre de cette étude correspond à la durée de participation du patient c'est à dire 13 mois pour les patients ayant reçu 6 semaines d'antibiothérapie et 15 mois pour les patients ayant reçu 12 semaines. Durant cette période, le patient ne peut participer à un autre protocole de recherche clinique interventionnelle afin qu'il n'y ait aucune interaction avec un autre produit ou une autre recherche.

12.5. Prise en charge relative à la recherche

La prise en charge des patients inclus dans cette étude a été calquée sur la prise en charge habituellement préconisée. Seuls les patients inclus dans la sous étude pharmacologique subiront 6 prélèvements supplémentaires de 4 ml de sang (à T0, T1, T2, T5, T8 et T12 après administration de la rifampicine). Ces prélèvements seront effectués sur une seule journée entre J 5 et J 7 après une seule ponction veineuse et la mise en place d'un petit cathéter de prélèvement périphérique.

13. Traitement des données et conservation des documents et données

13.1. Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont vérifiées (immédiatement ou en différé) grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire. Une copie de l'e-CRF sera gravée sur CD pour archivage.

13.2. Saisie et traitement des données

La saisie des données sera réalisée sur un support électronique via un navigateur interne, directement par les centres investigateurs.

L'analyse des données sera réalisée dans le service de maladies infectieuses et réanimation médicale du CHU de Rennes par le Dr Jean-Marc Chapplain, ou en cas d'empêchement par toute autre personne compétente en biostatistique désignée par l'investigateur coordonnateur.

13.3. CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Rennes, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

13.4. Archivage

Les documents suivants seront archivés par le CHU de Rennes jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaire d'information et consentements originaux signés
- Données individuelles

- Documents de suivi
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

A l'issue de la période d'utilité pratique, l'ensemble de ces documents sont à archiver par le promoteur et les investigateurs pendant 15 ans après la fin de l'étude conformément aux pratiques institutionnelles.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme des 15 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

14. Assurance

Le promoteur, souscrira pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

15. Faisabilité de l'étude

Cette étude s'inscrit dans les activités du CRIOGO. Cette organisation en réseau regroupe six hôpitaux universitaires proposant une prise en charge multidisciplinaire des patients présentant des infections ostéo-articulaires.

Deux centres hospitaliers de la région ouest de la France, Rennes et Tours, correspondent aux centres de références auxquels sont associés les quatre autres établissements.

Dans l'étude Datipo, étude randomisée évaluant la durée de l'antibiothérapie pour les IOA du genou et de la hanche (PHRC National 2008), ces six hôpitaux, sur les 31 centres investigateurs, ont pu recruter 40% des 300 patients requis pour l'étude.

L'étude Evrios propose certes d'inclure plus de patients que dans l'étude Datipo mais avec des centres à fort potentiel d'inclusion (Rennes, Lyon et Tours).

De plus, Evrios est la suite logique de l'étude Datipo pour les centres participants puisque l'étude DATIPO se termine quand Evrios sera sur le point de débiter.

Enfin, on note que le nombre de perdus de vue dans l'étude Datipo est bas (moins de 3%) et que l'on projette un taux encore inférieur dans l'étude Evrios devant une population cible à inclure similaire et une durée de suivi plus courte.

Potentiel d'inclusions par centre

Nom/Prénom	Ville	Patients incluables/mois	Total
Arvieux Cedric	Rennes	2,5	60
Abgueguen Pierre	Angers	1	24
Ansart Séverine	Brest	1	24
Guimard Thomas	Roche/Yon	1	24
Asseray Nathalie	Nantes	1,7	40
Roblot France	Poitiers	2,5	60
Verdon Renaud	Caen	1	24
Poinsignon Yves	Vannes	0,6	14
Lorléac'h Aurélien	Lorient	0,7	16
Bernard Louis	Tours	2,5	60
Fily Fabien	Saint Malo	0,5	12
Beuscart Claude	Saint Brieu	0,7	16
Issartel Bertrand	Lyon	2,5	60
Dupon Michel	Bordeaux	2,5	60
Delobel Pierre	Toulouse	1,25	30
Bevilacqua Sibylle	Nancy	1,25	30
Gaboriau Valérie	Pau	1	<u>24</u>
			564

16. Règles relatives à la publication

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur de l'étude avec l'accord des investigateurs principaux. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315).

L'étude sera enregistrée sur un site web en libre accès (Clinical trial) avant l'inclusion du 1^{er} patient dans cette étude.

17. Bibliographie

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Goborit C, Rosset P, et al. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France: analyse des données médico-administratives, PMSI 2008 (*). BEH. 5 févr 2013;4-5:39-44.
2. Debarge R, Nicolle MC, Pinaroli A, Ait Si Selmi T, Neyret P. [Surgical site infection after total knee arthroplasty: a monocenter analysis of 923 first-intention implantations]. Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot. oct 2007;93(6):582-7.
3. Merrer J, Girou E, Lortat-Jacob A, Montravers P, Lucet J-C, Groupe de Recherche sur l'Antibioprophylaxie en Chirurgie. Surgical site infection after surgery to repair femoral neck fracture: a French multicenter retrospective study. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. oct 2007;28(10):1169-74.

4. Pavoni GL, Giannella M, Falcone M, Scorzoloni L, Liberatore M, Carlesimo B, et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. *Clin Microbiol Infect.* sept 2004;10(9):831-7.
5. Dumaine V, Jeanne L, Paul G, Eyrolle L, Salmon-Ceron D, Tomeno B, et al. [Surveillance of operative site infections in an orthopedic and traumatology surgery department: an example of methodology]. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.* févr 2007;93(1):30-6.
6. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. [Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis)]. *Médecine Mal Infect.* oct 2009;39(10):745-74.
7. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2013;56(1):e1-25.
8. Moran E, Byren I, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2010;65(Supplement 3):iii45-54.
9. Forrest GN, Tamura K. Rifampin Combination Therapy for Nonmycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev.* 1 janv 2010;23(1):14-34.
10. Saginur R, StDenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C, et al. Multiple Combination Bactericidal Testing of Staphylococcal Biofilms from Implant-Associated Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 2006;50(1):55-61.
11. Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, Lew DP, Hooper DC. Induction of Fibronectin-Binding Proteins and Increased Adhesion of Quinolone-Resistant *Staphylococcus aureus* by Subinhibitory Levels of Ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2000;44(6):1428-37.
12. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(2):235-40.
13. Czekaj J, Dinh A, Moldovan A, Vaudaux P, Gras G, Hoffmeyer P, et al. Efficacy of a combined oral clindamycin–rifampicin regimen for therapy of staphylococcal osteoarticular infections. *Scand J Infect Dis.* déc 2011;43(11-12):962-7.
14. Morata L, Tornero E, Martinez-Pastor JC, Garcia-Ramiro S, Mensa J, Soriano A. Clinical experience with linezolid for the treatment of orthopaedic implant infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 sept 2014;69(suppl 1):i47-52.
15. Morata L, Senneville E, Bernard L, Nguyen S, Buzelé R, Druon J, et al. A Retrospective Review of the Clinical Experience of Linezolid with or Without Rifampicin in Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Implant Retention. *Infect Dis Ther.* 20 août 2014;[Epub ahead of print].

16. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect.* déc 2009;15(12):1163-9.
17. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis.* 1992;14(6):1251-3.
18. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AWJ, Daffy JR, Choong PFM, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect.* juin 2007;13(6):586-91.
19. Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* sept 2006;12(9):930-3.
20. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA J Am Med Assoc.* 20 mai 1998;279(19):1537-41.
21. Mitnick CD, McGee B, Peloquin CA. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin Pharmacother.* févr 2009;10(3):381-401.
22. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs.* juin 2014;74(8):839-54.
23. Ruslami R, Nijland HMJ, Alisjahbana B, Parwati I, van Crevel R, Aarnoutse RE. Pharmacokinetics and Tolerability of a Higher Rifampin Dose versus the Standard Dose in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 2007;51(7):2546-51.
24. Roblot F, Besnier J-M, Giraudeau B, Simonnard N, Jonville-Bera A-P, Coipeau P, et al. Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam Clin Pharmacol.* août 2007;21(4):363-9.
25. FDA, Rockville, USA. Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials [Internet]. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf>
26. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol.* mai 2007;46(5):947-54.
27. Recommandations de la HAS de mars 2014 portant sur « Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation ». (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1228574/fr/prothese-de-hanche-ou-de-genou-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-infection-dans-le-mois-suivant-l-implantation#toc_1)

18. Liste des annexes

Liste des investigateurs associés

Lettre d'information destiné au patient et formulaire de consentement

Carnet patient

Fiche sur le RIMACTAN[®]