

# Intérêt de la rifampicine dans les infections à Gram positif

Pr Matthieu Revest,  
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes  
CIC Inserm 1414, Inserm U1230, Université Rennes 1

DESC

Paris, le 10 octobre 2017

# Intérêt de la rifampicine dans les infections à Gram positif ?

Pr Matthieu Revest,  
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes  
CIC Inserm 1414, Inserm U1230, Université Rennes 1

DESC

Paris, le 10 octobre 2017

# Conflits d'intérêt

---

Allocations de recherche	Honoraires investigateurs	Honoraires orateur	Prise en charge congrès
Néant	Néant	Néant	Pfizer (JNI 2017)

# On va parler de quoi ?

---

1. Intérêts théoriques de la rifampicine
2. Les infections ostéo-articulaires sur matériels
3. Les infections de prothèses vasculaires
4. L'endocardite sur prothèse
5. Et sans matériel ?

# On va parler de quoi ?

---

1. Intérêts théoriques de la rifampicine
2. Les infections ostéo-articulaires sur matériels
3. Les infections de prothèses vasculaires
4. L'endocardite sur prothèse
5. Et sans matériel ?

# Antibiothérapie des infections sur matériel

---

## Les pré-requis

- Bonne diffusion au contact du matériel, y compris dans le biofilm
- Action bactéricide, y compris sur les bactéries en phase stationnaire
- Effet anti-adhérentiel afin de limiter au maximum la fixation des bactéries résiduelles après la chirurgie sur le nouveau matériel implanté
- Profil de tolérance suffisant:
  - Patients fragiles
  - Nécessité de fortes doses et durée prolongée
  - Autres traitements toxiques

# Propriétés pharmacologiques de la rifampicine

---

- **Biodisponibilité > 95 %**
- **Diffusion tissulaire large:**
  - Y compris os et LCS<sup>1,2</sup>
  - Pas excellente dans le cerveau<sup>3,4</sup> ?????: sans doute que si
- **Activité large:**
  - *Staphylococcus* sp
  - *Streptococcus*

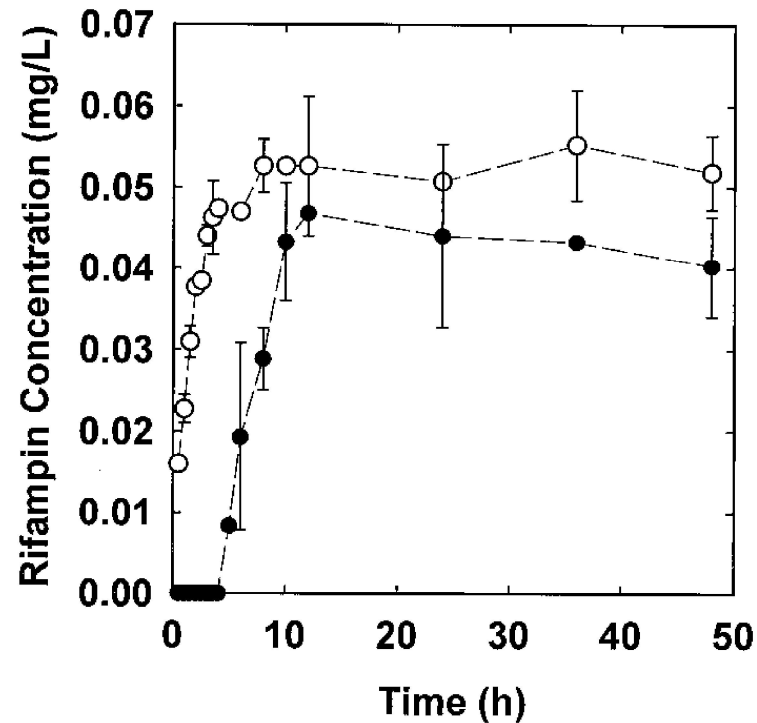
# Rifampicine: diffusion dans le biofilm

## Penetration of Rifampin through *Staphylococcus epidermidis* Biofilms

Zhilan Zheng and Philip S. Stewart\*

Center for Biofilm Engineering and Department of Chemical Engineering, Montana State University—Bozeman,  
Bozeman, Montana 59717-3980

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2002, p. 900–903



- Sans biofilm
- Avec biofilm

Diffusion au travers  
d'une membrane de  
polycarbonate



# New Insight into Daptomycin Bioavailability and Localization in *Staphylococcus aureus* Biofilms by Dynamic Fluorescence Imaging

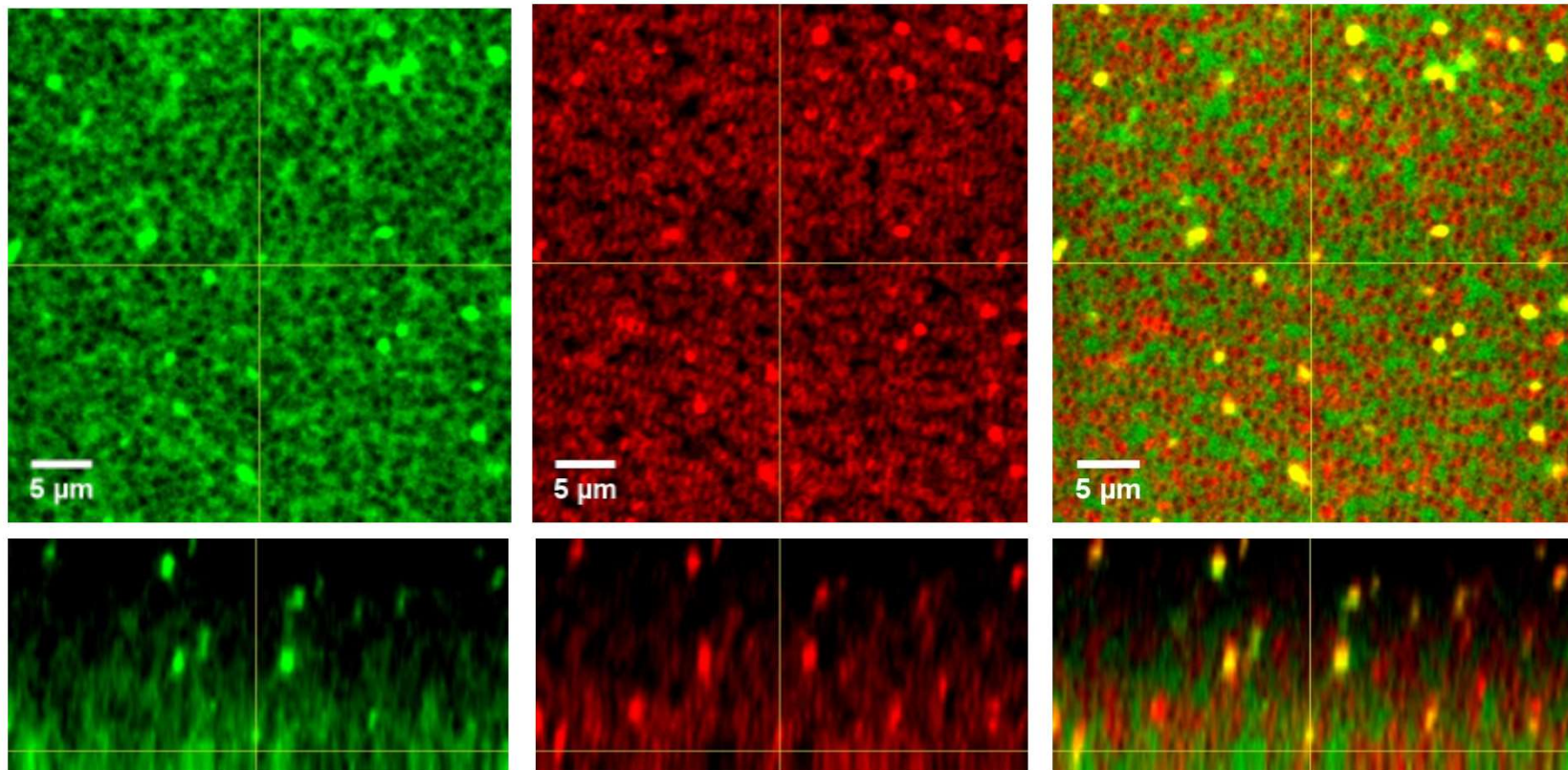
August 2016 Volume 60 Number 8

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Rym Boudjemaa,<sup>a</sup> Romain Briandet,<sup>b</sup> Matthieu Revest,<sup>c,d</sup> Cédric Jacqueline,<sup>d</sup> Jocelyne Caillon,<sup>d</sup> Marie-Pierre Fontaine-Aupart,<sup>a</sup> Karine Steenkeste<sup>a</sup>

Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), CNRS, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Orsay, France<sup>a</sup>; Micalis Institute, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France<sup>b</sup>; CHU Rennes, Rennes, France<sup>c</sup>; Université de Nantes, Faculté de Médecine, UPRES EA 3826, Nantes, France<sup>d</sup>

Dapto  
SAMS



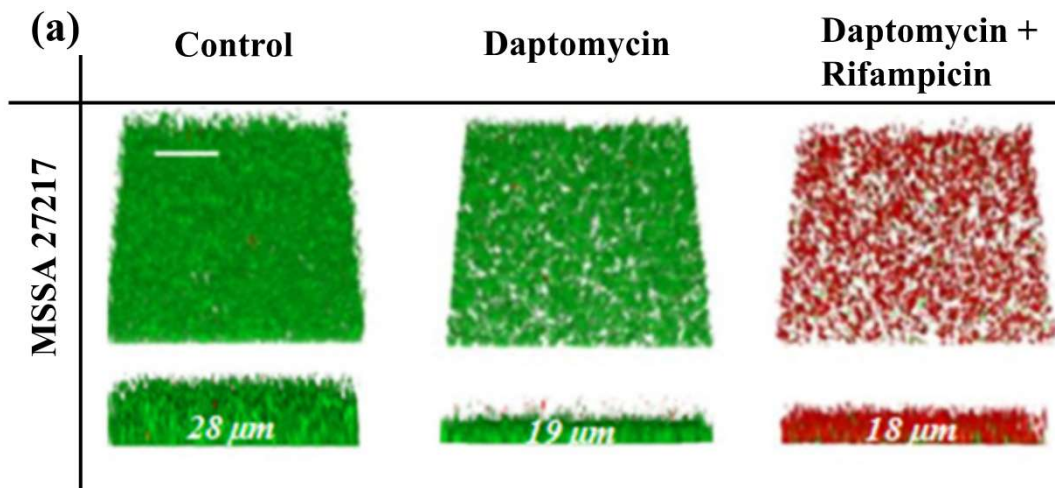
# New Insight into Daptomycin Bioavailability and Localization in *Staphylococcus aureus* Biofilms by Dynamic Fluorescence Imaging

August 2016 Volume 60 Number 8

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

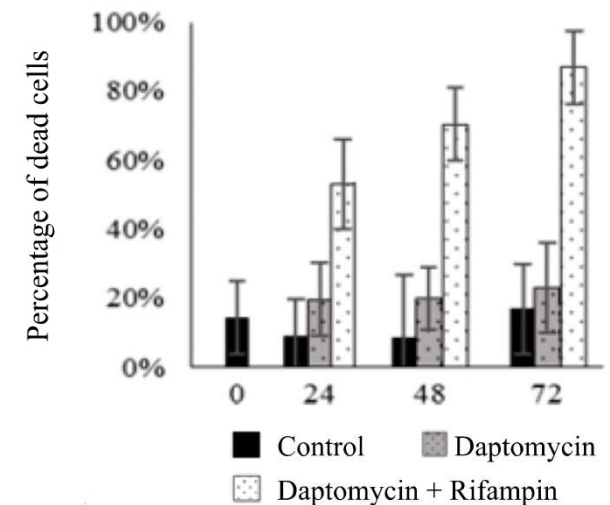
Rym Boudjema<sup>a</sup>, Romain Briandet<sup>b</sup>, Matthieu Revest<sup>c,d</sup>, Cédric Jacqueline<sup>d</sup>, Jocelyne Caillon<sup>d</sup>, Marie-Pierre Fontaine-Aupart<sup>a</sup>, Karine Steenkeste<sup>a</sup>

Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), CNRS, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Orsay, France<sup>a</sup>; Micalis Institute, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France<sup>b</sup>; CHU Rennes, Rennes, France<sup>c</sup>; Université de Nantes, Faculté de Médecine, UPRES EA 3826, Nantes, France<sup>d</sup>



Live (Syto 9)

Dead (iodure propidium)



# Rifampicine: bactéries en phase stationnaire

---

**Table II.** Minimum bactericidal concentration (MBC) of *S. aureus* ATCC 29213 in different growth phases

Antibiotic	Phases of bacterial growth		Fold increase
	logarithmic <sup>a</sup> (mg/L)	stationary <sup>b</sup> (mg/L)	
Vancomycin	3.4	263	77.4
Teicoplanin	1.9	94	49.5
Ciprofloxacin	0.75	125	167
Fleroxacin	5.0	333	66.6
Rifampicin	0.44	3.4	7.7

# Multiple Combination Bactericidal Testing of Staphylococcal Biofilms from Implant-Associated Infections

Raphael Saginur,<sup>1,2\*</sup> Melissa St. Denis,<sup>2,3</sup> Wendy Ferris,<sup>2,3</sup> Shawn D. Aaron,<sup>1,2</sup> Francis Chan,<sup>2,3</sup> Craig Lee,<sup>1,2</sup> and Karam Ramotar<sup>1,2</sup>

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2006, p. 55–61.

TABLE 5. Number of staphylococcus isolates susceptible to single antibiotics

Drug <sup>a</sup>	<i>S. epidermidis</i> (n = 17)				MSSA (n = 11)				MRSA (n = 12)			
	Planktonic		Biofilm		Planktonic		Biofilm		Planktonic		Biofilm	
	Inhibit	Kill	Inhibit	Kill	Inhibit	Kill	Inhibit	Kill	Inhibit	Kill	Inhibit	Kill
LZD	17	0	0	0	11	0	0	0	12	0	1	0
RIF	16	8	1	8	11	3	1	2	10	0	3	5
CFZ	9	1	0	0	11	3	3	0	1	0	0	0
OXA	0	0	0	0	11	2	1	0	0	0	0	0
VAN	17	7	2	0	11	1	2	0	12	1	4	0
GEN	5	4	0	0	4	2	0	0	4	1	0	0
AZM	4	0	0	0	8	0	0	0	1	0	0	0
CIP	0	0	0	0	7	4	1	0	2	1	0	0
FA	14	0	1	1	11	1	0	0	9	0	3	1

<sup>a</sup> See the footnote to Table 2 for drug abbreviations.

*S. epidermidis*: 5 souches sur 6  
SAMS: 3/5  
SARM: 3/4






Rifampicine: effet anti-adhérentiel

# Antibiothérapie des infections sur matériel

---

## Les pré-requis

- Bonne diffusion au contact du matériel, y compris dans le biofilm 
- Action bactéricide, y compris sur les bactéries en phase stationnaire 
- Effet anti-adhérentiel afin de limiter au maximum la fixation des bactéries résiduelles après la chirurgie sur le nouveau matériel implante 
- Profil de tolérance suffisant:
  - Patients fragiles
  - Nécessités de fortes doses et durée prolongée
  - Autres traitements toxiques

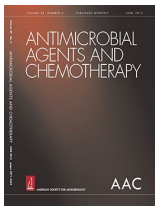
On va voir....

# On va parler de quoi ?

---

1. Intérêts théoriques de la rifampicine
2. Les infections ostéo-articulaires sur matériels
3. Les infections de prothèses vasculaires
4. L'endocardite sur prothèse
5. Et sans matériel ?

# Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

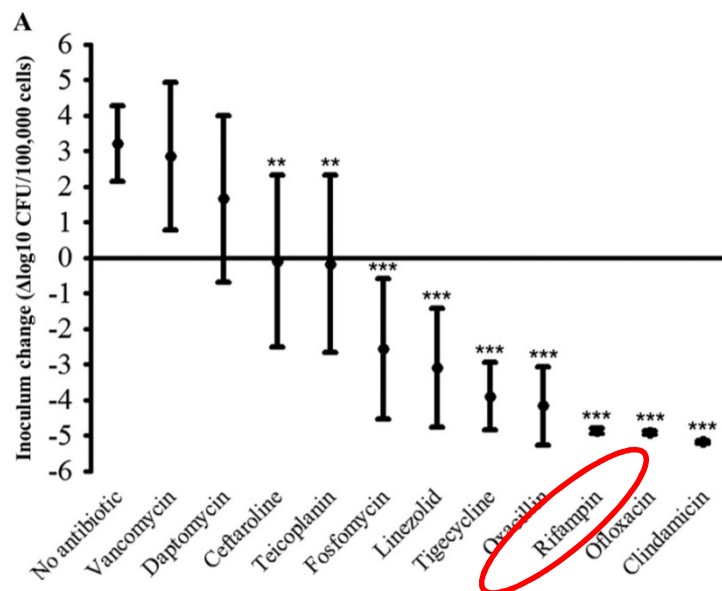


Florent Valour,<sup>a,b</sup> Sophie Trouillet-Assant,<sup>b</sup> Natacha Riffard,<sup>b</sup> Jason Tasse,<sup>b</sup> Sacha Flammier,<sup>b</sup> Jean-Philippe Rasigade,<sup>b,c</sup> Christian Chidiac,<sup>a,b</sup> François Vandenesch,<sup>b,c,d</sup> Tristan Ferry,<sup>a,b</sup> Frédéric Laurent,<sup>b,c,d</sup> on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

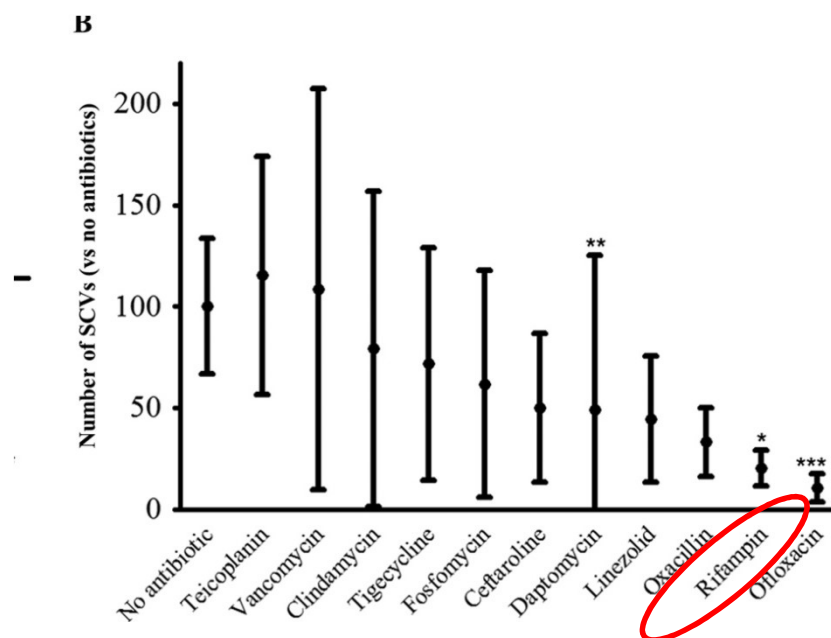
Infectious Diseases Department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France<sup>a</sup>; INSERM U1111, International Centre for Research in Infectiology, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France<sup>b</sup>; Laboratory of Bacteriology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France<sup>c</sup>; French National Reference Center for Staphylococci, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France<sup>d</sup>

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

April 2015 Volume 59 Number 4



Effet bactéricide intra-ostéoblastique



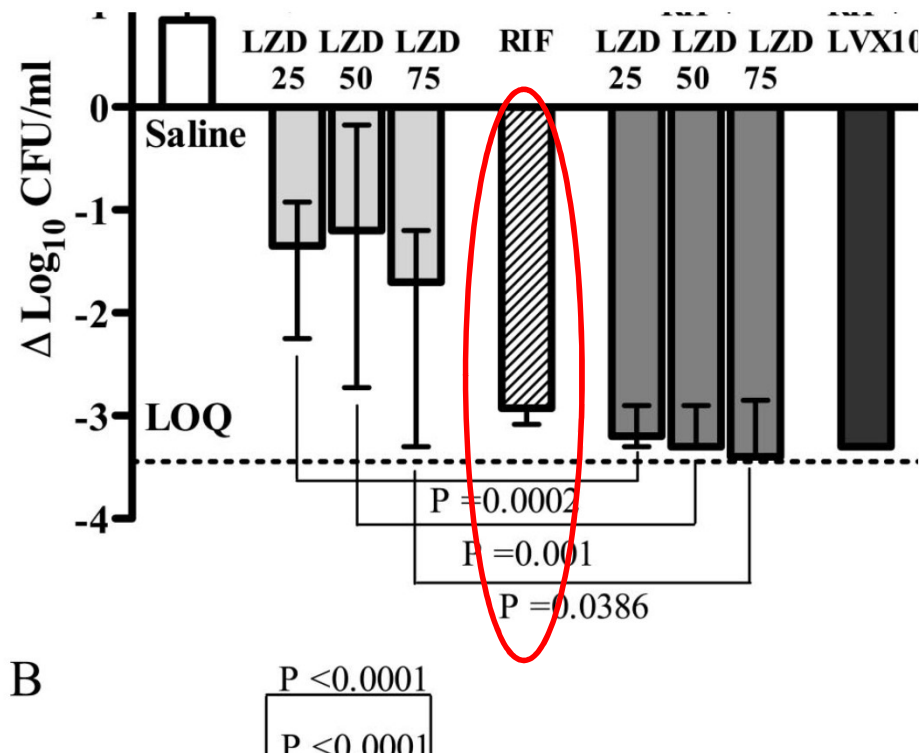
% small colony variants

# Et les modèles animaux ?

## Linezolid Alone or Combined with Rifampin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Experimental Foreign-Body Infection<sup>∇</sup>

Daniela Baldoni,<sup>1</sup> Manuel Haschke,<sup>2</sup> Zarko Rajacic,<sup>1</sup> Werner Zimmerli,<sup>3</sup> and Andrej Trampuz<sup>1,4\*</sup>

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2009, p. 1142–11



Cages en Téflon  
Modèle Cochin d'Inde



# Et les modèles animaux ?

Efficacy of daptomycin combined with rifampicin for the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acute osteomyelitis



M. Lefebvre, C. Jacqueline, G. Amador, V. Le Mabecque, A. Miegeville, G. Potel, J. Caillon, N. Asseray\*

Université de Nantes, Faculté de Médecine, EA3826, 1 rue Gaston Veil, F-44035 Nantes, France

## Modèle d'ostéomyélite chez le lapin

**Table 1**

Bacterial counts in bone, bone marrow and joint fluid (difference between Day 7 and Day 3).

Treatment	Mean $\pm$ S.D. $\Delta\log_{10}$ CFU/g of tissue (no. of sterile samples/total no.)		
	Bone	Bone marrow	Joint fluid
Control (n = 8)	0.11 $\pm$ 0.80 (0/8)	0.20 $\pm$ 0.59 (0/8)	0.10 $\pm$ 0.60 (0/8)
Daptomycin (n = 8)	-0.85 $\pm$ 1.08 (0/8)	-0.69 $\pm$ 0.67 (0/8)	-1.06 $\pm$ 0.99 (0/8)
Vancomycin (n = 14)	-0.75 $\pm$ 0.81 (0/14)	-0.61 $\pm$ 1.50 (0/14)	-0.72 $\pm$ 1.39 (0/14)
Daptomycin + rifampicin (n = 9)	-4.51 $\pm$ 0.81 <sup>*,**</sup> (9/9)	-5.00 $\pm$ 1.16 <sup>*,**</sup> (8/9)	-4.568 $\pm$ 1.32 <sup>*,**†</sup> (4/9)
Vancomycin + rifampicin (n = 8)	-3.85 $\pm$ 1.83 <sup>*,**</sup> (1/8)	-4.24 $\pm$ 1.98 <sup>*,**</sup> (1/8)	-2.46 $\pm$ 1.34 <sup>*,†</sup> (1/8)

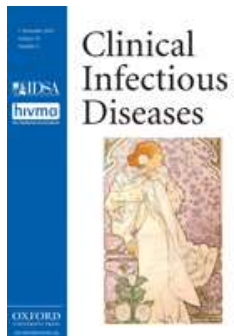
S.D., standard deviation; CFU, colony-forming units.

\*  $P < 0.01$  versus untreated controls.

\*\*  $P < 0.001$  versus corresponding monotherapy.

†  $P < 0.05$  versus corresponding monotherapy.

‡  $P < 0.01$  versus vancomycin + rifampicin.



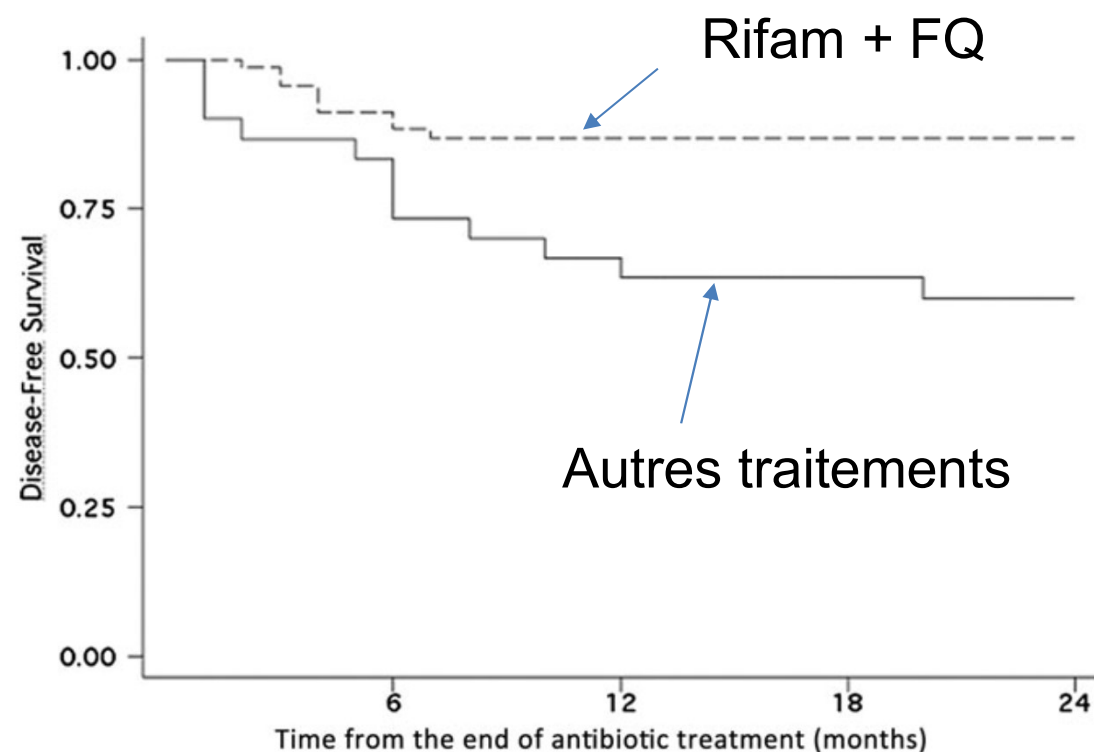
# Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*

Clinical Infectious Diseases 2011;53(4):334–340

Eric Senneville, Donatienne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezèque, Eric Beltrand, Bernadette Roselé, Thibaud d'Escrivan, Caroline Loïez, Michèle Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, Carlos Maynou, and Henri Migaud

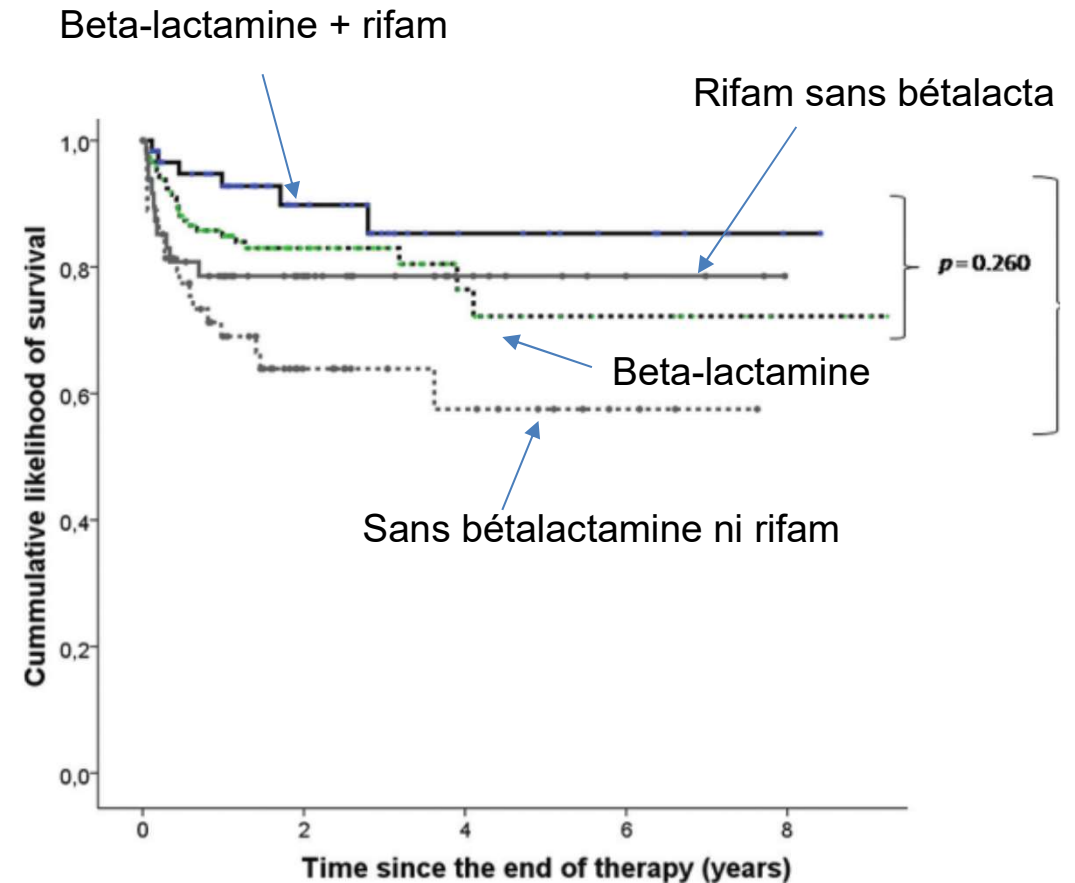
Etude rétrospective monocentrique  
98 patients  
71 PTH et 27 PTG

En multivarié: rifampicine  
facteur protecteur +++:  
**OR=0,40, P=0,01**



# Y' a pas que le staph dans la vie...

- Etude rétrospective européenne
- Pronostic des infections prothétiques à strepto traitées matériel en place
- 462 cas sur 10 ans
  
- Facteurs d'échecs en multivariés:
  - Absence de changement des pièces mobiles
  - Pas de traitement par bêta-lactamines prolongé
  - Possible intérêt de la rifampicine: aHR: 0,98 par jour de traitement (0,96-0,998;  $P=0,03$ )



# La rifam dans l'os: résumé

---

- **Des données expérimentales séduisantes:**
  - Effet intraostéoblastique
  - Modèles animaux d'infection de matériels
- **Des données cliniques solides pour *S. aureus***
- **Pour les streptocoques:**
  - Données moins fiables
  - Possible intérêt

# On va parler de quoi ?

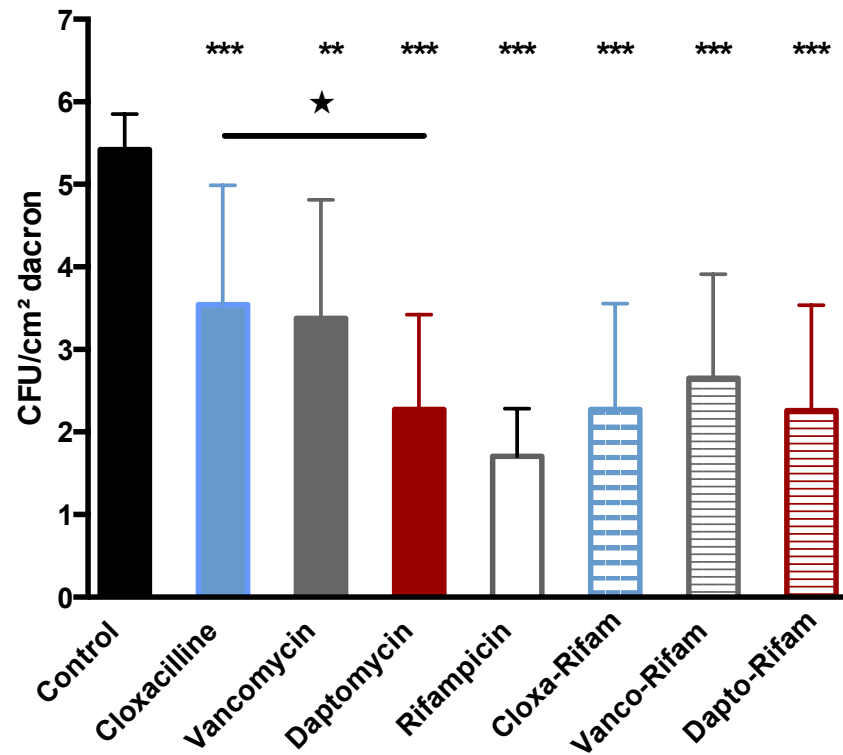
---

1. Intérêts théoriques de la rifampicine
2. Les infections ostéo-articulaires sur matériels
3. Les infections de prothèses vasculaires
4. L'endocardite sur prothèse
5. Et sans matériel ?

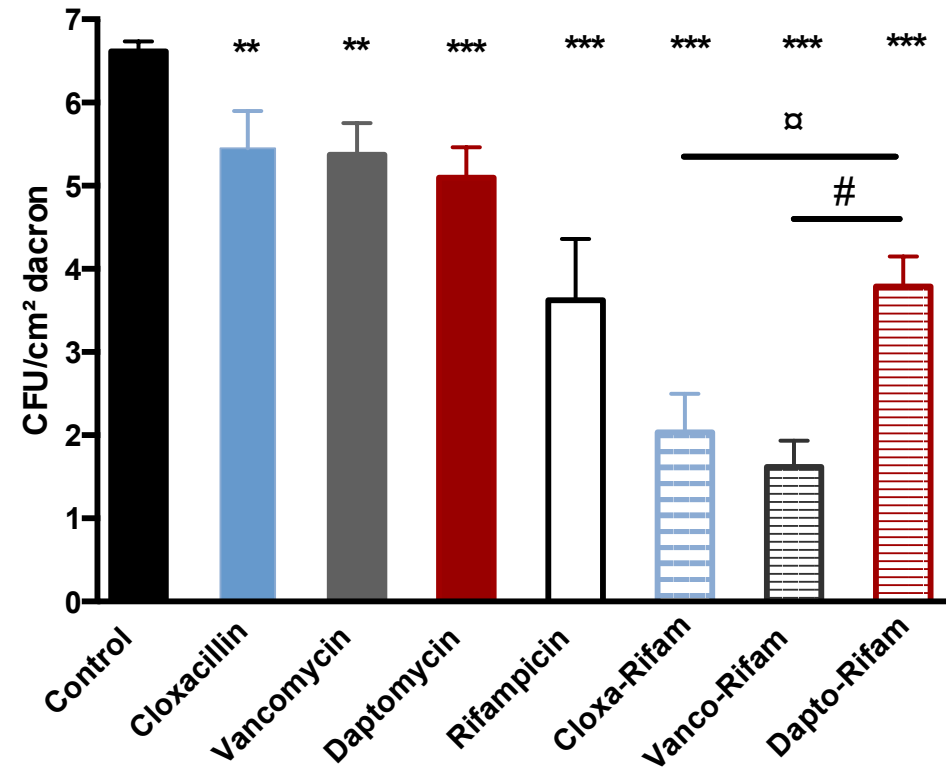
# Les modèles animaux ?

## Modèle murin d'infection de matériel vasculaire

SAMS 176



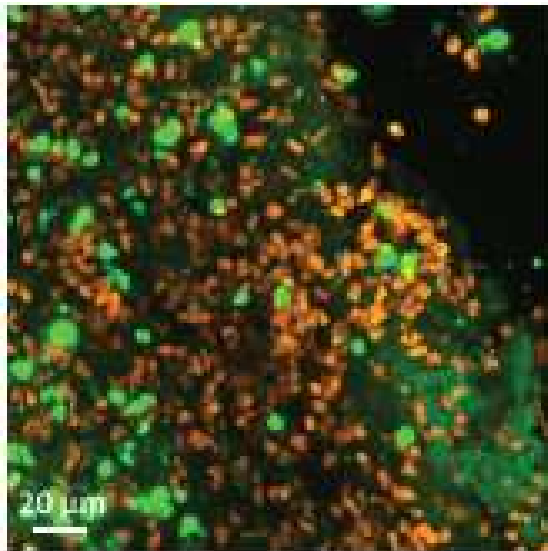
SAMS 27 217



# Les modèles animaux ?

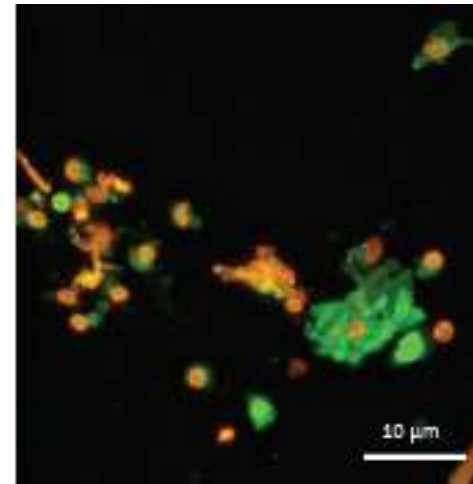
---

## Modèle murin d'infection de matériel vasculaire

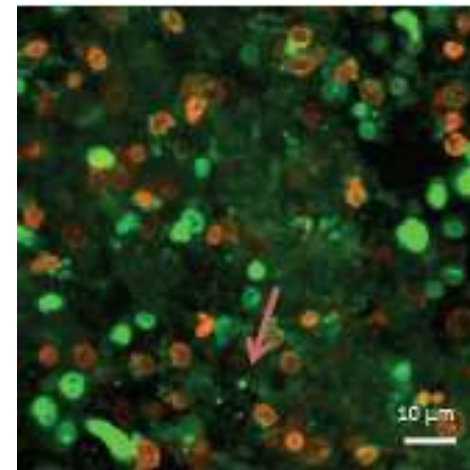


Témoin

Rifampicine



Cloxacilline



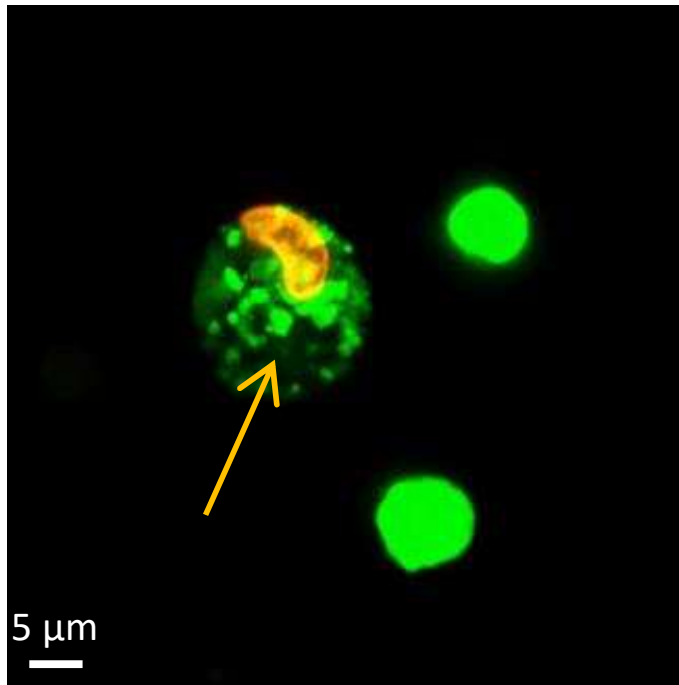
Live (Syto 9)

Dead (iodure propidium)

# Les modèles animaux ?

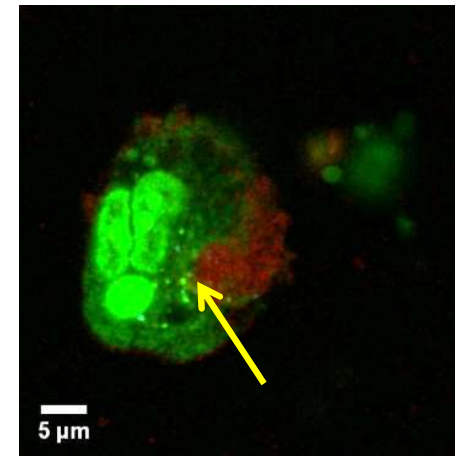
---

## Modèle murin d'infection de matériel vasculaire



Live (Syto 9)

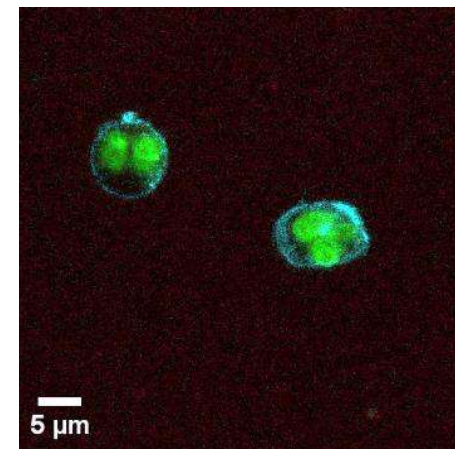
Dead (iodure propidium)



Live (Syto 9)

Ly6G: neutrophiles

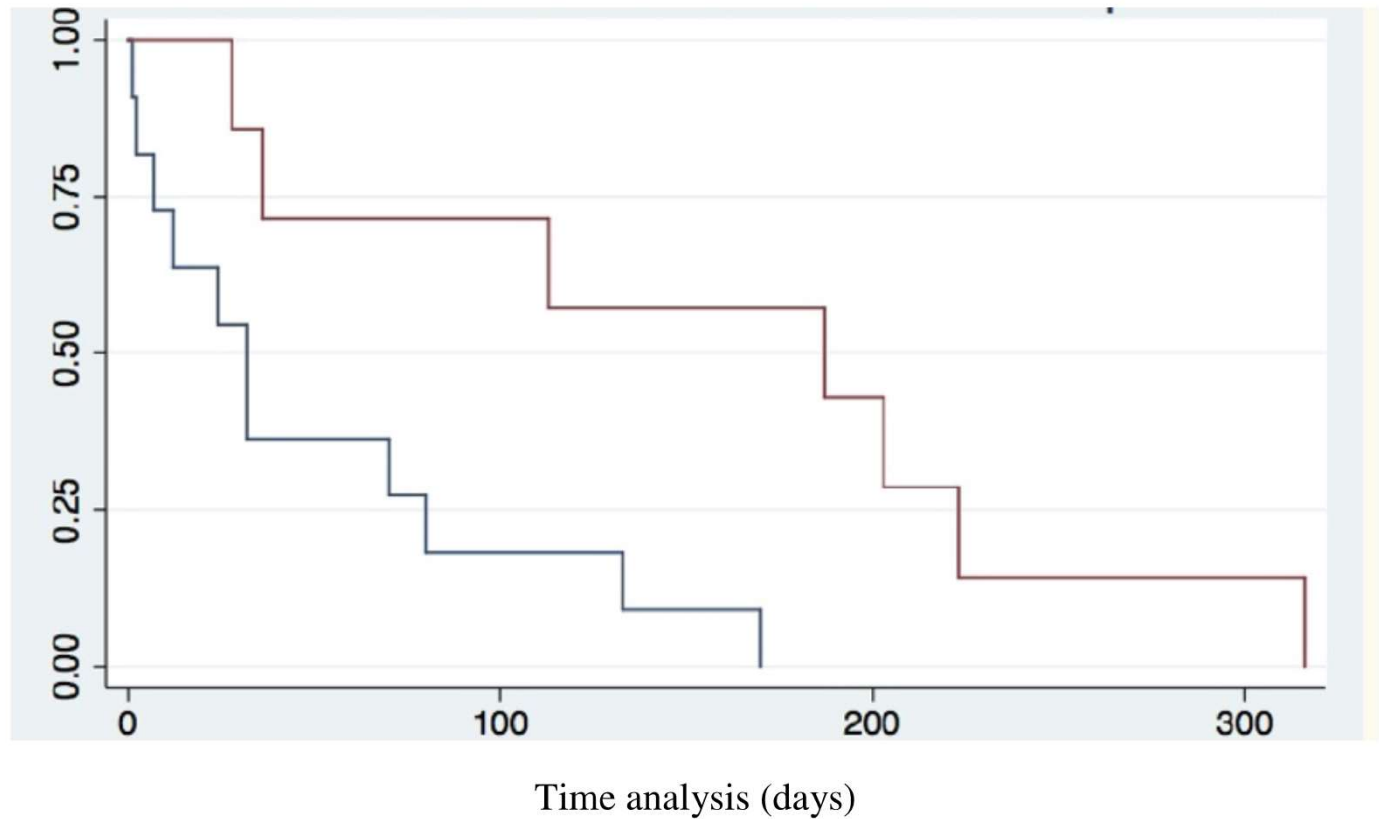
F4/80: macrophages





# Etude clinique

- Etude prospective monocentrique
- 84 patients
- Infection de prothèse vasculaire à *Staphylocoque*



rifampin group (A)

Group with no rifampin (B)

(log rank test  $p = 0.039$ ).



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Review

### Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group



M. Revest<sup>a,b</sup>, F. Camou<sup>c</sup>, E. Senneville<sup>d</sup>, J. Caillon<sup>e</sup>, F. Laurent<sup>f</sup>, B. Calvet<sup>g</sup>, P. Feugier<sup>h</sup>,  
M. Batt<sup>i</sup>, C. Chidiac<sup>j,\*</sup>, Groupe de Réflexion sur les Infections de Prothèses  
vasculaires (GRIP)<sup>1</sup>

- **IPV à staphylocoque:**

- En postopératoire
- Si traitement chirurgical optimal
- Relai per os par rifampicine et fluoroquinolones

# La rifam et prothèses vasculaires: résumé

---

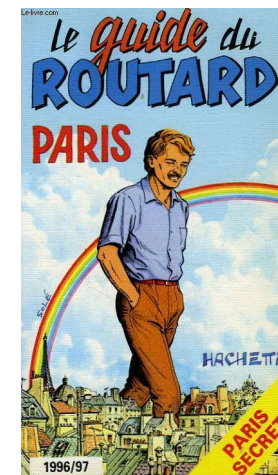
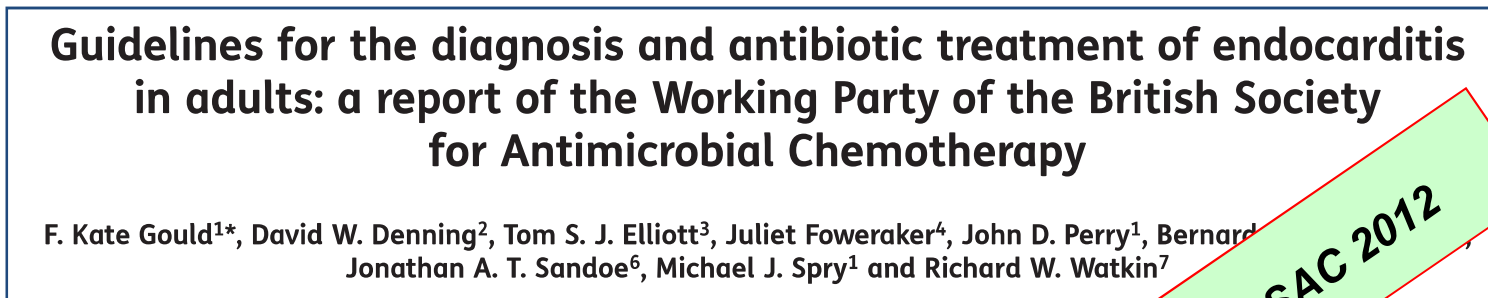
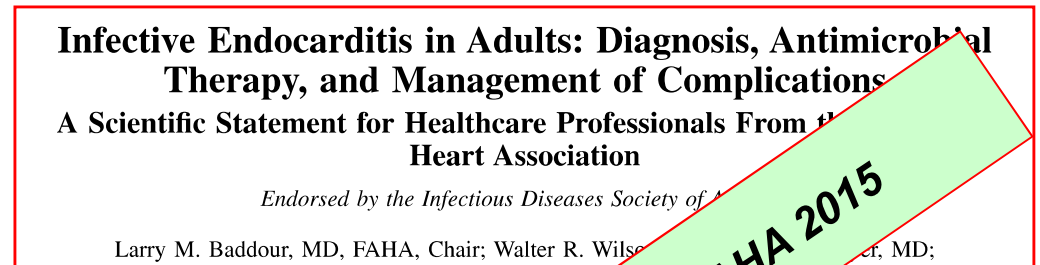
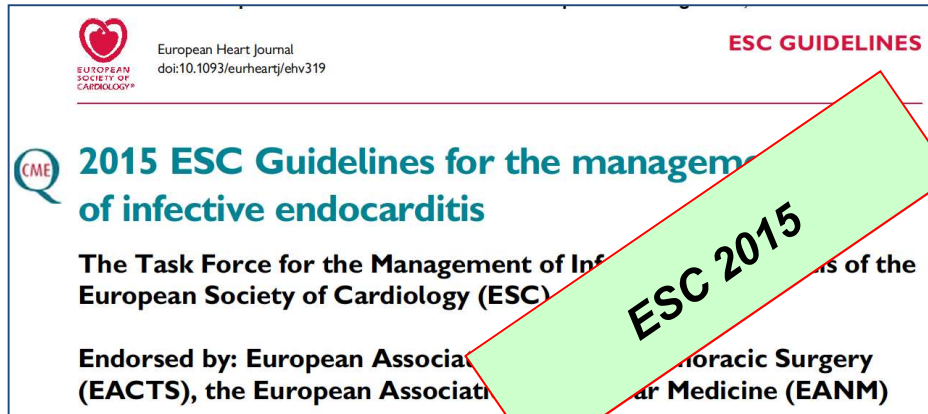
- **Peu de données**
- **Des données expérimentales séduisantes:**
  - Intérêt intracellulaire
  - Modèles animaux d'infection de matériels
- **Des données cliniques préliminaires encourageantes**

# On va parler de quoi ?

---

1. Intérêts théoriques de la rifampicine
2. Les infections ostéo-articulaires sur matériels
3. Les infections de prothèses vasculaires
4. L'endocardite sur prothèse
5. Et sans matériel ?

# On commence par la fin ?



## Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy

F. Kate Gould<sup>1\*</sup>, David W. Denning<sup>2</sup>, Tom S. J. Elliott<sup>3</sup>, Juliet Foweraker<sup>4</sup>, John D. Perry<sup>1</sup>, Bernard D. Prendergast<sup>5</sup>,  
Jonathan A. T. Sandoe<sup>6</sup>, Michael J. Spry<sup>1</sup> and Richard W. Watkin<sup>7</sup>

*J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 269–289



**Table 3.** Summary of treatment recommendations for staphylococcal endocarditis

Agent	Dose/route	Duration (weeks)	Comment
<b>PVE, methicillin, rifampicin-susceptible <i>Staphylococcus</i> spp.</b>			
Flucloxacillin AND	2 g every 4–6 h iv	6	Use q4h regimen if weight >85 kg.
Rifampicin AND	300–600 mg q12h po	6	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
Gentamicin	1 mg/kg iv, q12h	6	
<b>PVE, methicillin-resistant, vancomycin-susceptible (MIC ≤2 mg/L), <i>Staphylococcus</i> spp. or penicillin allergy</b>			
Vancomycin AND	1 g iv q12h	6	or dose according to local guidelines. Modify dose according to renal function and maintain pre-dose level 15–20 mg/L.
Rifampicin AND	300–600 mg q12h po	6	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
Gentamicin	1 mg/kg q12h iv	≥2	Continue gentamicin for the full course if there are no signs or symptoms of toxicity.
<b>PVE, methicillin-resistant, vancomycin-resistant (MIC &gt;2 mg/L), daptomycin-susceptible (MIC ≤1 mg/L) <i>Staphylococcus</i> spp. or patient unable to tolerate vancomycin</b>			
Daptomycin AND	6 mg/kg q24h iv	6	Increase daptomycin dosing interval to 48 hourly if creatinine clearance <30 mL/min.
Rifampicin AND	300–600 mg q12h po	6	Use lower dose of rifampicin if creatinine clearance <30 mL/min.
Gentamicin	1 mg/kg q12h iv	≥2	Continue gentamicin for the full course if there are no signs or symptoms of toxicity.

# 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis



The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

European Heart Journal (2015) 36, 3075–3123

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

**Table 17** Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Staphylococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>i</sup>	Level <sup>j</sup>	Comments									
<b>Prosthetic valves</b>														
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>														
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I	B	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes of recommendations</th> <th>Definition</th> <th>Suggested wording to use</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Class I</b></td> <td><b>Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.</b></td> <td><b>Is recommended/is indicated</b></td> </tr> <tr> <td><b>Level of evidence B</b></td> <td colspan="2"><b>Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.</b></td> </tr> </tbody> </table>	Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use	<b>Class I</b>	<b>Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.</b>	<b>Is recommended/is indicated</b>	<b>Level of evidence B</b>	<b>Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.</b>	
Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use												
<b>Class I</b>	<b>Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.</b>	<b>Is recommended/is indicated</b>												
<b>Level of evidence B</b>	<b>Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.</b>													
with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B										
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B										
	<b>Paediatric doses:<sup>g</sup></b> Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses													
<b>Penicillin-allergic patients and methicillin-resistant staphylococci</b>														
Vancomycin <sup>b</sup> with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	≥ 6	I	B	Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity.									
	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B										
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B										
	<b>Paediatric dosing:<sup>g</sup></b> As above													

# Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

## A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

(*Circulation*. 2015;132:1435-1486.)

*Endorsed by the Infectious Diseases Society of America*

Larry M. Baddour, MD, FAHA, Chair; Walter R. Wilson, MD; Arnold S. Bayer, MD;

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation
Oxacillin-susceptible strains			
Nafcillin or oxacillin	12 g/24 h IV in 6 equally divided doses	≥6	<i>Class I; Level of Evidence B</i>
Plus			
Rifampin	900 mg per 24 h IV or orally in 3 equally divided doses	≥6	
Plus			
Gentamicin†	3 mg/kg per 24 h IV or IM in 2 or 3 equally divided doses	2	
Oxacillin-resistant strains			
Vancomycin	30 mg/kg 24 h in 2 equally divided doses	≥6	<i>Class I; Level of Evidence B</i>
Plus			
Rifampin	900 mg/24 h IV/PO in 3 equally divided doses	≥6	
Plus			
Gentamicin	3 mg/kg per 24 h IV/IM in 2 or 3 equally divided doses	2	



# Patient de 69 ans




---

- Prothèse mécanique mitrale sous AVK et défibrillateur, insuffisance rénale chronique
- Endocardite à SAMS:
  - Cloxacilline – gentamicine – rifampicine
  - 6 semaines de traitement au total
  - Héparine non fractionnée (HNF)
  - Retrait défibrillateur mais pas de chirurgie valvulaire
- Relai HNF – AVK à 3 semaines
- 5 semaines pour équilibrer les AVK avec surdosage après arrêt de la rifampicine !

# Antibiothérapie des infections sur matériel

---

## Les pré-requis

- Bonne diffusion au contact du matériel, y compris dans le biofilm 
- Action bactéricide, y compris sur les bactéries en phase stationnaire 
- Effet anti-adhérentiel afin de limiter au maximum la fixation des bactéries résiduelles après la chirurgie sur le nouveau matériel implante 
- Profil de tolérance suffisant:
  - Patients fragiles
  - Nécessités de fortes doses et durée prolongée
  - Autres traitements toxiques

Ca peut être compliqué...

# Rifampicine et EI sur prothèse

---

- Etude rétrospective ancienne<sup>1,2</sup>
- 55 patients endocardite sur prothèse à *S. epidermidis*
- 23 traités par vanco ou béta-lactamines + rifampicine
- Evolution:
  - Méti-R:
    - Vanco +/- gentamicine: guérison 8/11 (72%)
    - Vanco + rifam +/- genta: guérison 13/15 (87%)
  - Méti-S: 33% de guérison dans le groupe rifam vs 50% sans rifam

Chirurgie beaucoup plus fréquente dans le groupe guérison  
Si échec sous rifampicine: 30% de résistance<sup>2</sup>

# Bacteriological outcome of combination versus single-agent treatment for staphylococcal endocarditis

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) **52**, 820–825

Dragana Drinković<sup>M</sup>, Arthur J. Morris<sup>1\*</sup>, Sudha Pottumarthy<sup>1</sup>, Donald MacCulloch<sup>1</sup> and Teena West<sup>2</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Microbiology and <sup>2</sup>Biostatistics, Green Lane Hospital, Auckland, New Zealand*

**Table 2.** Treatment regimens and valve culture results for staphylococcal PVE

Group <sup>a</sup>	n	Treatment regimen	Median (days)	Culture result		Comment
				positive (%)	negative (%)	
1	14	single agent	17	8 (57)	6 (43)	most [12 (86%)] received either β-lactam or vancomycin
2	4	continuous triple agent	8.5	0 (0)	4 (100)	β-lactam or vancomycin with rifampicin and gentamicin
3	20	continuous dual agent	9	10 (50)	10 (50)	either β-lactam with aminoglycoside or vancomycin with rifampicin
4	23	partial combination	19	4 (17)	19 (83)	18 (78%) patients received β-lactam with aminoglycoside or rifampicin; three (13%) received vancomycin and rifampicin; two (9%) received vancomycin with rifampicin and gentamicin

<sup>a</sup>Group 1 versus 2 + 3,  $P = 0.36$ ; group 1 versus 2 + 3 + 4,  $P = 0.062$ . After adjusting for duration of treatment by logistic regression analysis valves from patients receiving any kind of combination treatment were 5.9 times more likely to be culture-negative than those receiving monotherapy (95% CI 1.3–27.5;  $P = 0.024$ ).

## Bacteriological outcome of combination versus single-agent treatment for staphylococcal endocarditis

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) **52**, 820–825

Dragana Drinković<sup>M</sup>, Arthur J. Morris<sup>1\*</sup>, Sudha Pottumarthy<sup>1</sup>, Donald MacCulloch<sup>1</sup> and Teena West<sup>2</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Microbiology and <sup>2</sup>Biostatistics, Green Lane Hospital, Auckland, New Zealand*

- Stérilisation des valves: **63%** si rifam (n=18), **67%** sans rifam
- Sur les 6 patients sous rifam avec valve positive: 2 résistance (**33%**)

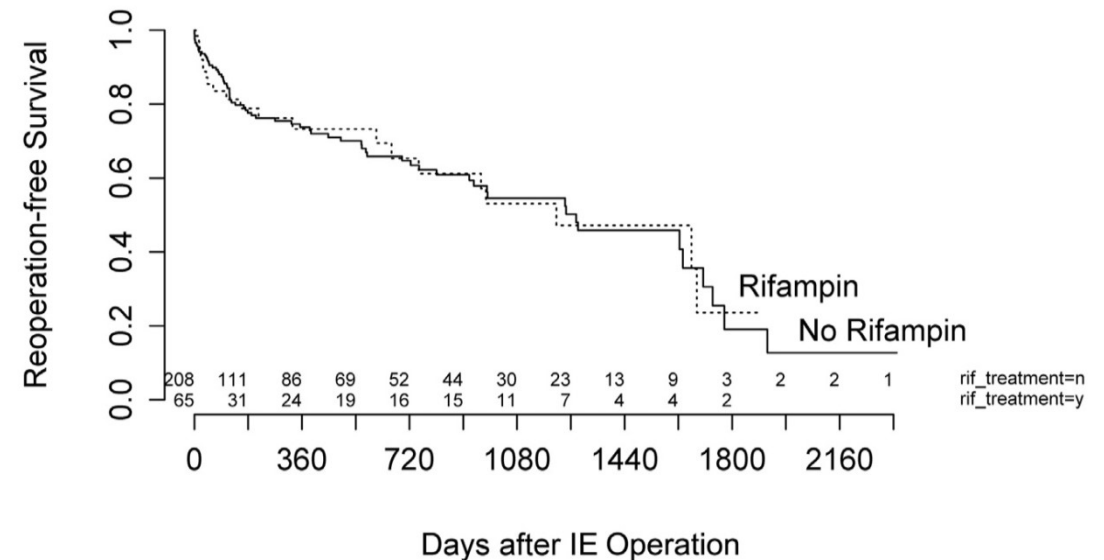
# Rifampin for Surgically Treated Staphylococcal Infective Endocarditis: A Propensity Score-Adjusted Cohort Study

(Ann Thorac Surg 2016;101:2243–51)

Nabin K. Shrestha, Shailee Y. Shah, Hannah Wang, Syed T. Hussain, Gosta B. Pettersson, Amy S. Nowacki, and Steven M. Gordon

Departments of Infectious Disease, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cardiothoracic Surgery, and Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

- Etude rétrospective
- Monocentrique, entre 2008 et 2014
- 273 patients opérés pour EI:
  - 60% *S. aureus* ou *S. lugdunensis*
  - 50% EI sur prothèse initiale
- 27% reçoivent de la rifampicine



Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia—a *post hoc* analysis in 964 prospectively evaluated patients

Clinical Microbiology and Infection xxx (2016) 1.e1–1.e8

S. Rieg<sup>1,\*</sup>, I. Joost<sup>1</sup>, V. Weiß<sup>3</sup>, G. Peyerl-Hoffmann<sup>1</sup>, C. Schneider<sup>2</sup>, M. Hellmich<sup>4</sup>,  
H. Seifert<sup>5,6</sup>, W.V. Kern<sup>1</sup>, A. Kaasch<sup>5</sup>

- Analyse post-hoc d'une cohorte prospective de 964 patients avec bactériémie à *S. aureus*:
  - 452 monothérapie vs 512 multithérapie
  - **301** patients avec rifampicine
- Mortalité à J14, J30, J90 et J180 identique
- Sous-groupe avec matériel endovasculaire:
  - Mortalité J30 et J90 inférieure (**HR: 0,6**; IC95%: 0,4-0,9)
  - Moins de complications de la bactériémie: **4,5% vs 10,6%**, ***p*=0,03**

# D'autres études cliniques ?

---

- Ben non....



# Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

## A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

(*Circulation*. 2015;132:1435-1486.)

*Endorsed by the Infectious Diseases Society of America*

Larry M. Baddour, MD, FAHA, Chair; Walter R. Wilson, MD; Arnold S. Bayer, MD;

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation
Oxacillin-susceptible strains			Class I; Level of Evidence B
Nafcillin or oxacillin	12 g/24 h IV in 6 equally divided doses	≥6	
Plus			
Rifampin	900 mg per 24 h IV or orally in 3 equally divided doses	≥6	
Plus			
Gentamicin†	3 mg/kg per 24 h IV or IM in 2 or 3 equally divided doses	2	
Oxacillin-resistant strains			Class I; Level of Evidence B
Vancomycin	30 mg/kg 24 h in 2 equally divided doses	≥6	
Plus			
Rifampin	900 mg/24 h IV/PO in 3 equally divided doses	≥6	
Plus			
Gentamicin	3 mg/kg per 24 h IV/IM in 2 or 3 equally divided doses	2	

# On va parler de quoi ?

---

1. Intérêts théoriques de la rifampicine
2. Les infections ostéo-articulaires sur matériels
3. Les infections de prothèses vasculaires
4. L'endocardite sur prothèse
5. Et sans matériel ?

Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia—a *post hoc* analysis in 964 prospectively evaluated patients

Clinical Microbiology and Infection xxx (2016) 1.e1–1.e8

S. Rieg<sup>1,\*</sup>, I. Joost<sup>1</sup>, V. Weiß<sup>3</sup>, G. Peyerl-Hoffmann<sup>1</sup>, C. Schneider<sup>2</sup>, M. Hellmich<sup>4</sup>,  
H. Seifert<sup>5,6</sup>, W.V. Kern<sup>1</sup>, A. Kaasch<sup>5</sup>

- Analyse post-hoc d'une cohorte prospective de 964 patients avec bactériémie à *S. aureus*:
  - 452 monothérapie vs 512 multithérapie
  - **301** patients avec rifampicine
- Mortalité à J14, J30, J90 et J180 identique

# Addition of Rifampin to Standard Therapy for Treatment of Native Valve Infective Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*<sup>▽</sup>

David J. Riedel,<sup>1\*</sup> Elizabeth Weekes,<sup>2†</sup> and Graeme N. Forrest<sup>3</sup>

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2008, p. 2463–2467

TABLE 3. Adverse effects of rifampin for cases and controls

Characteristic or effect	Value for group		P value
	Cases	Controls	
Total no. of subjects	42	42	
Rifampin-resistant isolates [no. (%)] <sup>a</sup>	9 (21)	0 (0)	<0.001
Median time to rifampin resistance [days (range)]	16 (11–26)	NA <sup>b</sup>	NA
Elevated transaminases, $\geq 5 \times$ baseline [no. (%)]	9 (21)	1 (2)	0.014
Drug interactions [no. (%)] <sup>f</sup>	22 (52)	0 (0)	<0.001

TABLE 4. Clinical outcomes for cases and controls

Characteristic or outcome	Value for group		P value
	Cases	Controls	
Total no. of subjects	42	42	
Median length of bacteremia [days (range)]	5.2 (1–26)	2.1 (1–8)	<0.001
Requirement of hemodialysis [no. (%)]	8 (19)	7 (17)	0.8
Valve surgery [no. (%)]	9 (21)	2 (5)	0.03
Relapse [no. (%)]	9 (21)	4 (9)	0.22
Median length of stay [days (range)]	21.3 (2–66)	14.7 (4–62)	0.09
Survival [no. (%)]	33 (79)	40 (95)	0.048

# Conclusion

---

- Des arguments expérimentaux très forts pour son utilisation:
  - Diffusion
  - Biofilm
  - Action sur bactéries à métabolisme ralenti
- Mais très peu d'études cliniques et des problèmes potentiels

# Conclusions

---

- A utiliser sans hésiter quand pas de problème attendu (interaction, effets secondaires hépatiques)
- Quand hémocultures négatives !
- Mais rapport risque/ bénéfice qui peut se poser: AVK

# Conclusions

---

- Quid de la posologie ?

Vivement les résultats d'Evrios !