



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014  
Palais des Congrès de Bordeaux

# Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Rifampicine dans les Infections ostéo-articulaires

Julien DUPOUEY<sup>1</sup>, Cédric MUZIOTTI<sup>1</sup>, Ella DARCHY<sup>1</sup>, Mireille VERNIER<sup>2</sup>, Romain GUILHAUMOU<sup>1</sup>, Amélie  
MÉNARD<sup>2</sup> et Nicolas SIMON<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Pharmacologie Médicale et Clinique et <sup>2</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Marseille



15<sup>es</sup> JNI, Bordeaux  
du 11 au 13 juin 2014



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

# Introduction

- Rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires (IOA) :
  - **Activité bactéricide importante** pour les souches sensibles
  - Spectre d'activité : *Staphylococcus aureus*, SCN, ...
  - **Diffusion au sein du biofilm** avec conservation de l'activité bactéricide
  - **Biodisponibilité >90%** : traitement par voie orale au long cours

Sanginur et al. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. AAC 2006

Coiffier et al. Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. Joint Bone Spine 2013

Zimmerli et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. JAMA 1998



# Introduction

- Pharmacodynamie : **CONCENTRATION-dépendant**
- Pharmacocinétique :
  - Absorption : **Tmax à 2-3h**, à jeun
  - Diffusion tissulaire excellente : **Os/Sérum = 40%**
  - Métabolisme hépatique : **Inducteur enzymatique** (CYP3A4)
    - Auto-induction : état d'équilibre atteint en 15 jours
    - **Interactions médicamenteuses +++**
  - Elimination **biliaire** (80%) et rénale (20%)

# Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la Rifampicine

- Tuberculose : recommandations du STP :
  - **Observance**
  - Réponse lente/mauvaise ou rechute
  - *Situations modifiant la pharmacocinétique :*
    - **Absorption** (pathologies intestinales, diabète, mucoviscidose)
    - Patient **VIH**
    - **Co-médications** (antirétroviraux, antifongiques azolés, antibiotiques,...)
    - Insuffisance hépatique (insuffisance rénale ?)
- *Concentrations attendues de **5 à 10 µg/ml** pour 600mg/j*

# Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la Rifampicine

- Infections ostéo-articulaires :
  - **Très peu de données** dans la littérature
  - En faveur du STP :
    - Arguments du **STP dans la Tuberculose** (observance, variabilité PK ...)
    - Nécessité de C sériques importantes → **C efficaces au niveau du site d'action** (diffusion osseuse de 40%, slime, ...)
    - **Gestion des EI** → posologie importante (20mg/kg), associations mdts, longue durée de trt
- *Roblot et al. 2007* : 600mgx2/j → **Concentrations observées de 5 à 15 µg/ml**

Zeller V et al. Importance of monitoring antibiotic plasma levels in bone and joint infections. 6th European Congress of chemotherapy and infection and 27<sup>e</sup> RICA; Paris, France. 2007.

Roblot F et al. Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007

# Problématique

- Protocole au Centre Inter-régional de Référence de Marseille :
  - Bithérapie antibiotique : **RIF 300mg x3/j** + Autre ATB (FQ, ...)
  - Quel **intérêt** et quelles **modalités du STP** ?

## OBJECTIFS

- Déterminer un **intervalle de concentrations habituellement observées**
- Evaluer la relation entre la **concentration de rifampicine** et :
  - **Efficacité** du traitement
  - **Toxicité** du traitement

# Patients et méthode

- Etude **rétrospective** (Août 2012 à Avril 2014)
  - Patients hospitalisés pour prise en charge d'**IOA**
  - Traités par **300mg 3x/j** de rifampicine (VO, 3 ou 6 mois minimum)
  - STP de la rifampicine réalisé :
    - Détermination de la **Cmax** par un prélèvement à T2-3h,
    - Après atteinte de l'**état d'équilibre = 15 jours**
    - Méthode chromatographique (CLHP, Linéarité : 0,5-20 $\mu$ g/ml )

# Patients et méthode

- Recueil des données :

## CLINIQUE

- Évolution clinique
- Effets indésirables

## BIOLOGIE

- Pvt bactériologique
- Fonctions hépatique & rénale

- Analyses statistiques (*test U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$* ):
  - Cmax plasmatiques de rifampicine vs **Evolution clinique**
  - Cmax plasmatiques de rifampicine vs **Toxicité**

# Résultats - Description de la population

---

## Caractéristiques démographiques

	n
Patients	19
Sex ratio (H/F)	1,71 (12/7)
Age (ans)	54 (20-82)
Poids (kg)	71,9 (50-110)
Créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ )	83,8 (43-197)
Nombre de dosage de rifampicine	22

## Types d'infection

### Infection sur matériel

Infection sur prothèse (genou/hanche)	8 (4/4)
Infection sur matériel d'ostéosynthèse	6

### Infection sans matériel

Arthrite septique du genou	2
Spondylodiscite	2
Abcès de Brodie (tibia droit)	1

---

# Résultats - Description de la population

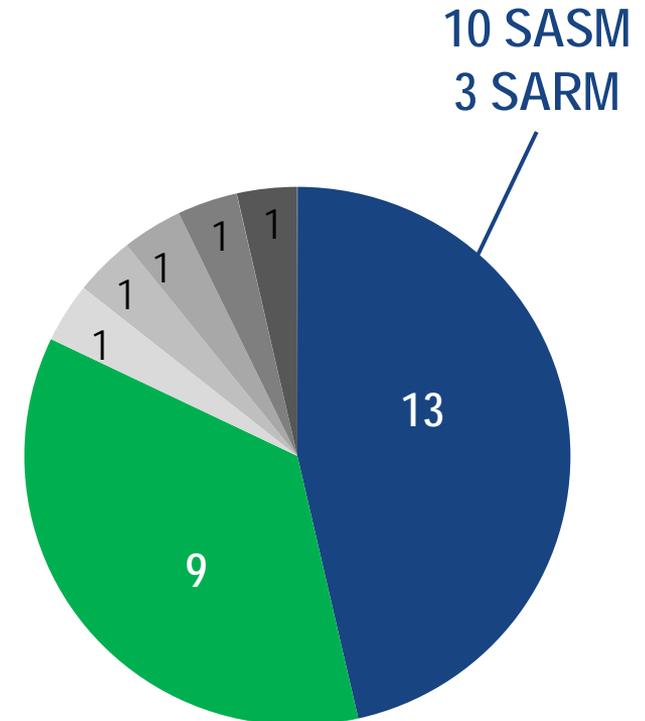
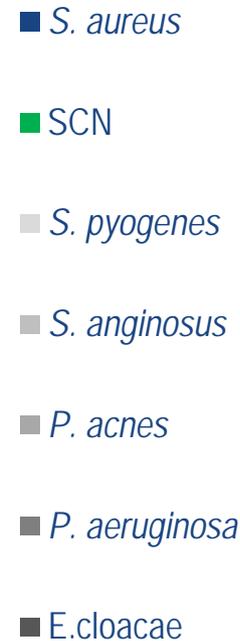
- Données bactériologiques :

## infection monomicrobienne (n=13)

<i>S. aureus</i>	8
<i>S. lugdunensis</i>	3
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>S. anginosus</i>	1

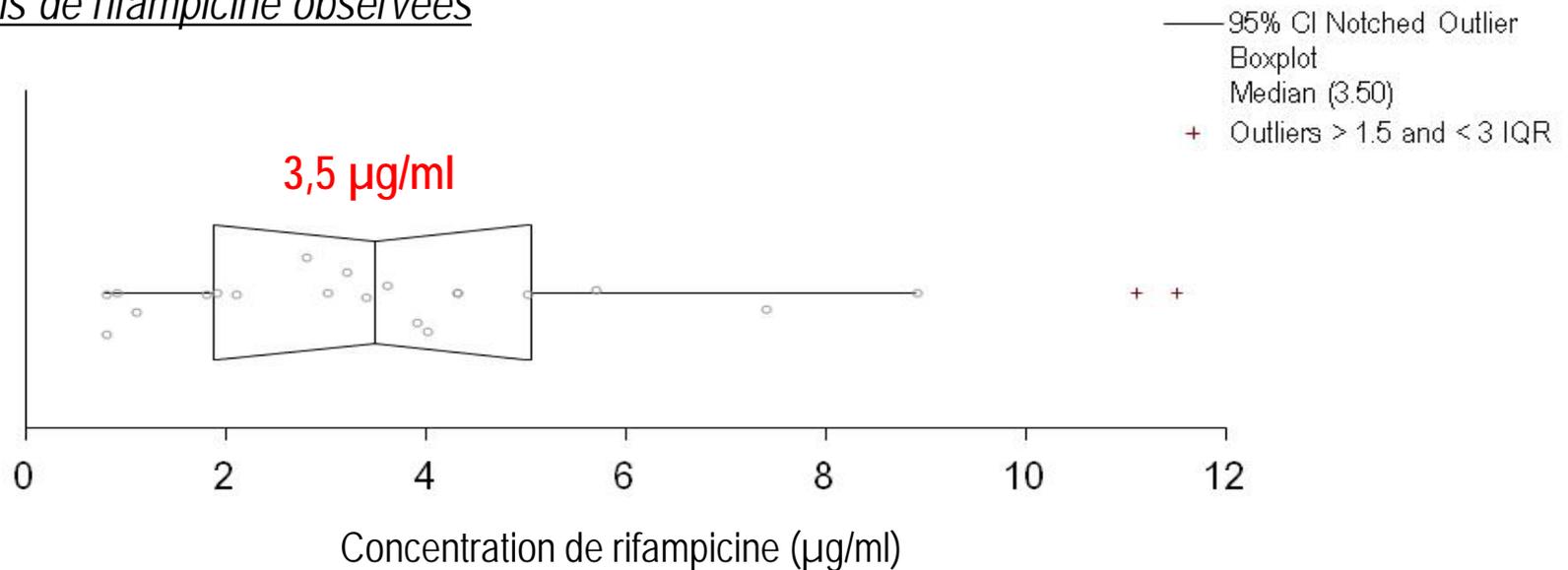
## infection polymicrobienne (n=6)

SA	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. capitis</i>
SA	<i>E. cloacae</i>	
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. hominis</i>	
SA	<i>S. pyogenes</i>	
SA	<i>P. aeruginosa</i>	
SA	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. acnes</i>



# Résultats – Concentrations observées

## Concentrations de rifampicine observées



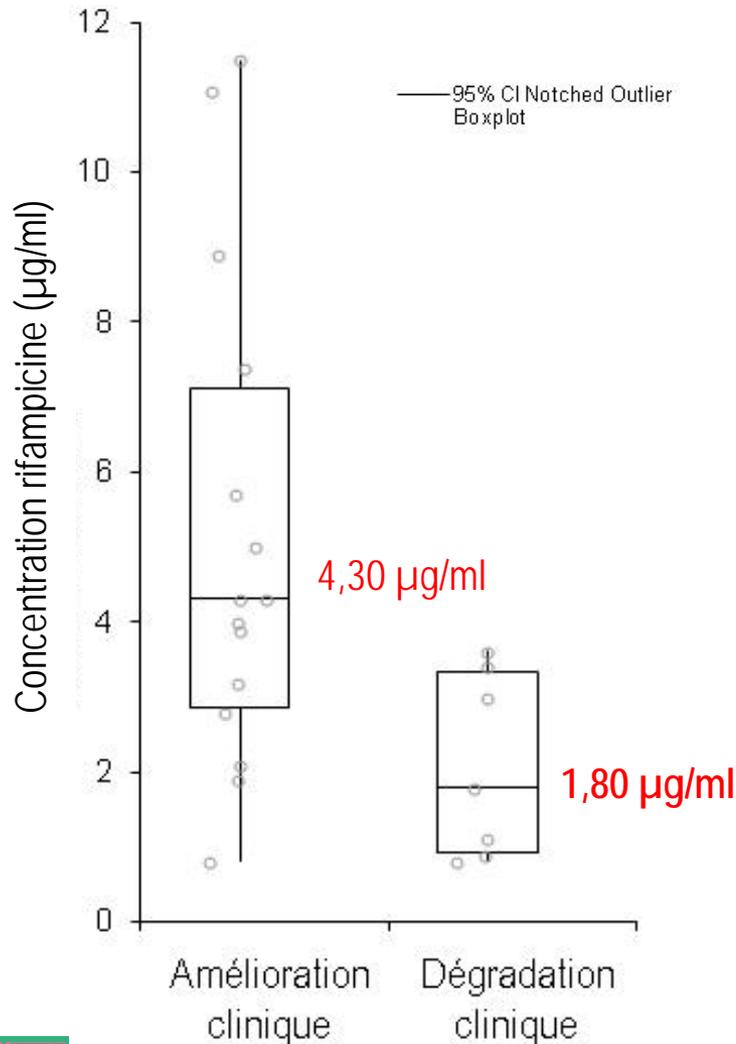
➤ **Variabilité interindividuelle** importante (range de 0,8 à 11,5 µg/ml)

➤ **Concentrations observées :**

3,5 µg/ml

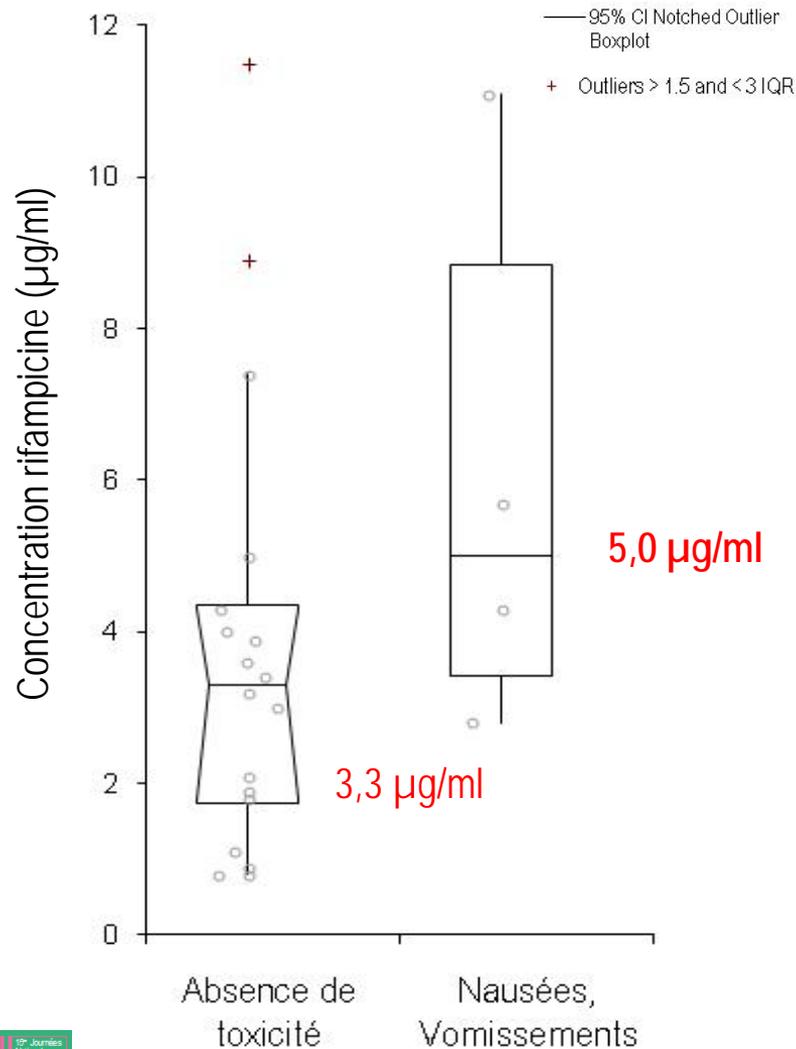
IC95% : 1,9 – 5,0

# Relation Concentration – Evolution clinique



- Patients en **échec thérapeutique** :
  - **6 patients** (n=7 dosages)
  - **Concentrations significativement inférieures** ( $p = 0,0137$ )

# Relation Concentration – Toxicité



- Absence d'effets indésirables pour 16 patients (n=18 dosages)
- Patients présentant une **toxicité digestive** :
  - 3 patients (n=4 dosages)
  - **Pas de différence significative** (p = 0,1599)

# Conclusions

## ➤ Résultats préliminaires en faveur d'une **relation PK/PD** :

- Concentrations sériques de rifampicine :
  - **Reliées à l'évolution clinique**
  - Non reliées à l'apparition d'effets indésirables (*Roblot et al. 2007*)

## ➤ Intérêt du STP de la rifampicine dans les IOA :

- Suspicion de **mauvaise observance**
- **Variabilité pharmacocinétique**
- **Echec thérapeutique**

**C<sub>max</sub> : 2 - 5 µg/ml**

# Merci de votre attention



15<sup>es</sup> JNMI, Bordeaux  
du 11 au 13 juin 2014

[julien.dupouey@ap-hm.fr](mailto:julien.dupouey@ap-hm.fr)

