



Rifampicine dans le traitement des infections sur prothèses ostéo-articulaires : quand et comment ?

Éric Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du
Voyageur, CH Gustave Dron Tourcoing
CRIOAC Nord-Ouest



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : ERIC SENNEVILLE

Titre : Rifampicine dans le traitement des infections sur prothèses ostéo-articulaires : quand et comment ?

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

Infections de Prothèse Articulaire

Implication de micro-organismes adhérant au matériel et d'un **biofilm**

... se comporte comme un compartiment extra-tissulaire

... dans lequel les micro-organismes ont un métabolisme modifié

« Optimal treatment for PJI requires antibiotic combinations, ideally including an agent acting on adhering stationary-phase isolates (1) »

1) Trampuz A, Zimmerli W. Swiss Med Wkly 2005

Pourquoi la Rifampicine?

L'agent anti-biofilm idéal devrait :

Rifampicine

- être bactéricide incluant les bactéries intra et extra-cellulaires
- avoir une activité maintenue vis-à-vis des bactéries en biofilm
- atteindre des [] élevées dans les différents tissus ostéo-articulaires
- être capable de diffuser au sein du biofilm
- être administrable par voie orale



Mais,

L'agent anti-biofilm idéal devrait :

Rifampicine

- ne pas sélectionner de résistance
- ne pas avoir d'interaction médicamenteuse
- être bien toléré

✗

✗

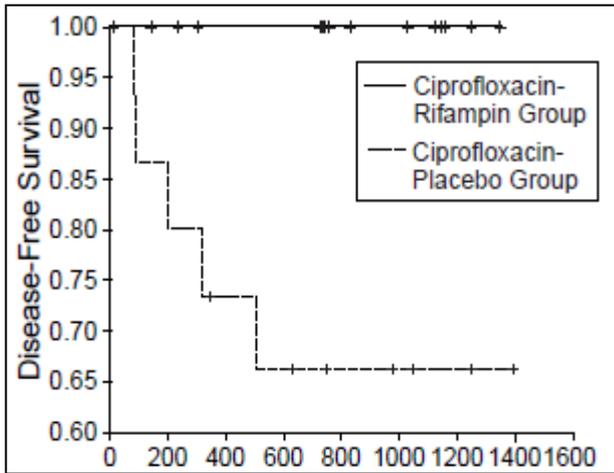
✗

Oral Rifampin plus Ofloxacin for Treatment of *Staphylococcus*-Infected Orthopedic Implants

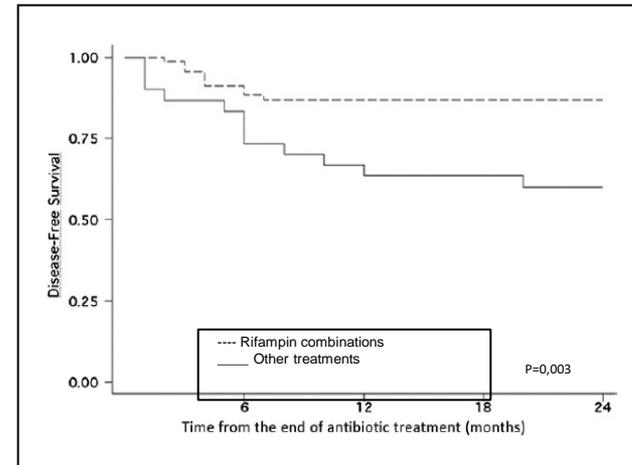
MICHEL DRANCOURT,¹ ANDREAS STEIN,¹ JEAN NOEL ARGENSON,² ARNOLD ZANNIER,¹
GEORGES CURVALE,³ AND DIDIER RAOULT^{1*}

« Those data indicate that it is possible to cure orthopedic implant infections caused by *Staphylococcus* species by using the combination of rifampin with fluoroquinolone administered orally for a prolonged period of time.
... we propose use of the combination of rifampin plus fluoroquinolones combined with one-stage removal of the implant for unstable hip prostheses and for all knee prostheses whenever possible. »

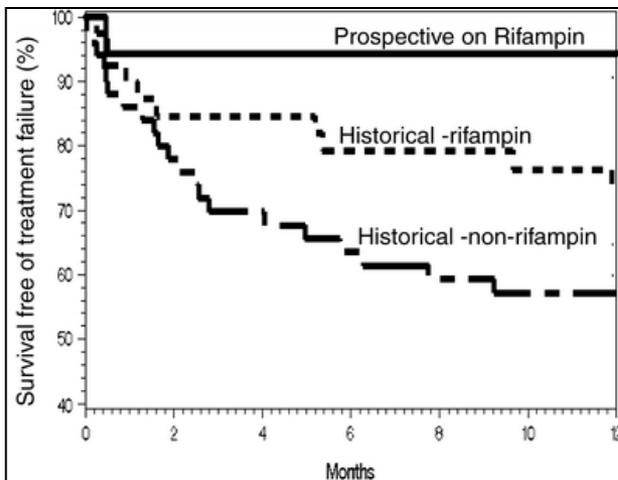
Combinaisons de Rifampicine dans les IPOAs



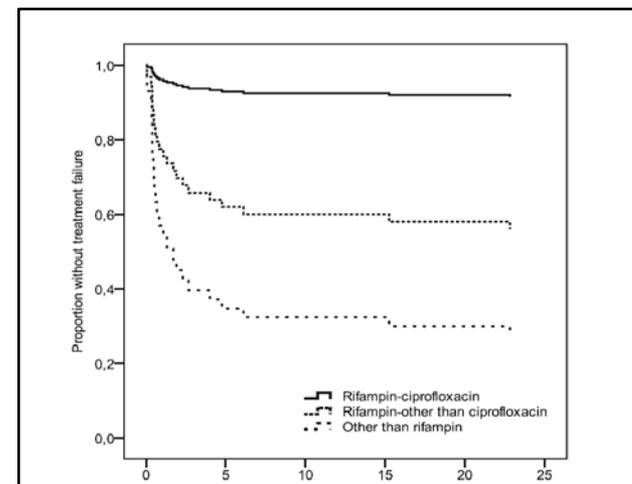
Zimmerli W *et al.* JAMA 1998



Senneville E *et al.* Clin Infect Dis 2011



El Helou OC *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010



Puhto AP *et al.* Int Orthop 2015

Quelles indications?

- **Admis:**
 - Maintien du matériel infecté
- **Discuté:**
 - Remplacement en un temps
 - Remplacement en deux temps court (2 semaines)
- **Non recommandé:**
 - Deux temps long
 - Pas de documentation microbiologique fiable, pas de chirurgie de reprise

Nouvelles indications dans les IPOAs non staphylococciques

- Données cliniques :

- Enterococcus* spp.

Age des implants au moment du diagnostic de l'IPOA	Type d'antibiotique	Remission (%)	Echecs (%)	P
≤ 30 jours	Rifampicine en association	12 (60)	8 (40)	0,04
> 30 jours	Rifampicine en association	35 (58)	25 (42)	0,31

Tornero E *et al.* Clin Microbiol Infect 2014

- Streptococcus* spp.

Rifampicine : HR 0.33 [0,14-0,80]

Lora-Tamayo J *et al.* ICAAC meeting 2015

IPOAs à streptocoques : influence des associations de RIF sur l'évolution des patients selon l'option chirurgicale

Type de chirurgie	Rifampicine (combinations), total=52	Autres traitements antibiotiques, total=43	Total	p
Total	44/52 (84.6)	23/43 (53.5)	67/95 (70.5)	.001

Fiaux E *et al.* BMC Inf Dis, soumis, en révision

Recommandations de l'IDSA 2013

III. What is the medical treatment for a patient with staphylococcal PJI following **debridement and retention** of the prosthesis or **1-stage exchange**?

- **2 to 6 weeks** of a pathogen-specific **intravenous** antimicrobial therapy in combination with **rifampin** followed by rifampin plus a companion oral drug for a total of **3 months for a THA** infection and **6 months for a TKA** infection (A-I).
- Recommended oral companion drugs : ciprofloxacin (A-I) or levofloxacin (A-II).
- Secondary companion drugs : co-trimoxazole (A-II), minocycline or doxycycline (C-III), or oral first-generation cephalosporins or antistaphylococcal penicillins (C-III).

Comment prescrire correctement la Rifampicine chez les patients avec IPOAs?

- Jamais seule +++
- Toujours avec un compagnon actif
 - Donc :
 - 1) pas d'administration probabiliste
 - 2) le compagnon doit être choisi sur les résultats de prélèvements microbiologiques fiables
 - 3) le compagnon doit être maintenu toute la durée du traitement

Facteurs associés aux souches rifampicine-R dans les IPOAs à staphylocoques

Caractéristiques	Cas (n = 48)	Contrôles (n = 48)	P
ATCD d'antibiothérapie (tout antibiotique)	44 (91,7 %)	30 (62,5 %)	0,001
ATCD d'antibiothérapie (rifampicine)	41 (85,4 %)	20 (41,7 %)	<0,001
Charge bactérienne élevée*	34 (70,8 %)	13 (27,1 %)	<0,001

* : <2 semaines de traitement IV
pas de reprise chirurgicale
les deux

Acherman Y *et al.* Infection 2013

Quelle fluoroquinolone faut-il lui associer?

Molécule	Dose PO (mg)	Pos. /j	C _{max} (mg/l)	BD orale (%)	t1/2 (h)	Vd (l/kg)	E. rénale (%)
Norfloxacin	400	2 x	1.6	50%	4-5	1.5	25-40
Pefloxacin	400	2 x	4.6	>90%	10	1.5-2.0	30-60
Ciprofloxacin	500	2 x	1.5	60-80%	3-5	2.5-5.0	30-50
Ofloxacin	400	2 x	3.1	85-95%	5-7	1.2	70-85
Levofloxacin	500	1 x	8.7	>90%	6-8	0.5	85-90
Moxifloxacin	400	1 x	3.6	90%	10	2	20-30

Quelle fluoroquinolone faut-il lui associer?

I = péfloxacine 400mg/12hX6 doses; II = idem après rifampicine 900mg/j X 10j

	C_{min} (mg/L)	AUC (mg/L/h)	Clair. plasm. (ml/mn)	$\frac{1}{2}$ vie (h)	p
I	4,26 \pm 1,5	78,9 \pm 22,8	94,1 \pm 39,1	14,4 \pm 3,4	0,05
II	2,70 \pm 1,0	57,8 \pm 16,7	126,8 \pm 47,3	10,1 \pm 2,4	0,05

Humbert G *et al.* Clin Pharmacol Ther 1991

Recommandations de l'IDSA 2013

Recommended oral companion drugs : ciprofloxacin (A-I)
or levofloxacin (A-II)

Lévoﬂoxacine >> Ciproﬂoxacine ?

- meilleur index thérapeutique
 - CMI plus basses pour *S. aureus*
 - [] tissulaires plus élevées (meilleure biodisponibilité par voie orale)
- avantage d'une seule prise journalière

Soriano A *et al.* Clin Microb Infect 2006

Recommandations de l'IDSA 2013

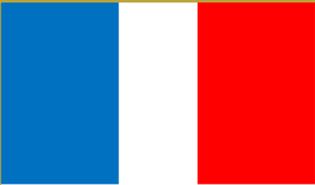
Recommended oral companion drugs : ciprofloxacin (A-I)
or levofloxacin (A-II)

Compagnon de deuxième choix :

- cotrimoxazole (A-II)
- minocycline ou doxycycline (B-III)
- céphalosporine ou pénicilline anti-staphylococcique (C-III)

Le choix du compagnon de la Rifampicine est important (1)

Rifampine-Clindamycine (RIF-CDM) pour le traitement des IOAs y compris IPOAs

	CDM	RIF-CDM	P	Authors
 C_{\min} , mg/L médiante	1,52	0,46	0,034	Zeller V <i>et al.</i> AAC 2010
C_{\min} , mg/L Moyenne	$4,7 \pm 1,2$	$0,79 \pm 0,3$	<0,001	Curis E <i>et al.</i> Infect 2015
C_{\max} , mg/L moyenne	$10,2 \pm 1,8$	$3,48 \pm 1,1$	<0,001	Bernard A <i>et al.</i> J Infect 2015

Le choix du compagnon de la Rifampicine est important (2)

Evolution de 89 patients traités par débridement et rétention des implants pour une IPOA à CGP selon le type de combinaison de Rifampicine

	Rémission (N=79)	Echec (N=10)	P
Rifampicine + [clindamycine, cotrimoxazole ou linézolide]	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0,026
Rifampicine + [FQ (lévo ou cipro) ou amoxicilline]	55 (91,7%)	5 (8,3%)	

Tornero E *et al.* J Antimicrob Chemother 2016

Linézolide avec ou sans rifampicine chez 39 patients avec IPOA à CGP traités par débridement et rétention des implants

	Rémission (%)	Echec (%)	P
Linézolide (n= 17)	14 (82)	3 (18) [2 (12)* + 1 (6)**]	0,28
Rifampicine + linézolide (n= 22)	14 (64)	8 (36) [6 (27)* + 2 (9)**]	

Morata L *et al.* Infect Dis Ther 2014

* récidive
** nouvelle infection

Linézolide-Rifampicine : effet protecteur sur le risque d'anémie

Patients	Linézolide- Rifampicine (n=43)	Linézolide seul (n=25)	Autre associations avec Linézolide (n=26)	P
Age, moyenne , ans \pm DS	56 (28-94) \pm 16	53 (25-85) \pm 18	50 (18-80) \pm 18	NS
Hémoglobine, moyenne \pm DS, g/dL	11,6 \pm 1,9	11,7 \pm 2	11,2 \pm 2	NS
Anémie, n (%)	4 (9,3)	11 (44)	13 (50)	<0,001
Neuropathie périphérique, n (%)	5 (11,6)	1 (4)	1 (4)	NS
Rémission (%)	90,2	85,7	85,7	NS

Legout L *et al.* J Antimicrob Chemother 2010

Rifampicine-Daptomycine

- Etude observationnelle rétrospective (2010-2012)
- IPOAs à staphylocoques Fluoroquinolone-resistants traités avec DAIR
- Daptomycine forte dose (10 mg/kg/j) 6 semaines plus rifampicine (600mg DUJ)

	Patients (n=18)	Série historique (n=44)	P
Échec	9 (50%)	15 (34%)	0,26
Échec sous traitement	2/9 (22%)	11/15 (73%)	0,03
Echec microbiologique	5 (28%)	13 (30%)	1,0
Echec microbiologique sous traitement	1/5 (20%)	9/13 (69%)	0,12

« In summary, D10 + R may be the initial treatment of choice for PJI by fluoroquinolone-resistant staphylococci managed with implant retention. »

Lora-Tamayo J *et al.* Diagn Microbiol Infect Dis 2014

Rifampicine plus [linézolide ou cotrimoxazole] en traitement oral des IOAs

- Etude rétrospective de 56 patients avec IOA chroniques dues à des bactéries résistantes aux fluoroquinolones
- 36 cas sur matériel y compris 22 IPOAs et 13 ostéosynthèses
- Traités par RIFAMPICINE-LINEZOLIDE (n=28) ou RIFAMPICINE-COTRIMOXAZOLE
- 39 cas = SRM

	RIF-LINEZOLID (n=28)	RIF-COTRIMOXAZOLE (n=28)	P
Ablation du matériel	9/11 (82%)	9/10 (90%)	1,0
Changement un temps	2/3 (67%)	7/10 (70%)	0,28
Changement deux temps	3/3 (100%)	4/5 (80%)	1,0
DAIR	4/4 (100%)	6/8 (75%)	0,5

- Effets indésirables : 42,9% (RIF-LINEZOLIDE) vs 46,4% (RIF-COTRIMOXAZOLE)
- « However, the lower daily cost of cotrimoxazole (US\$1) vs. linezolid (> US\$100) renders RCC an attractive alternative to RLC.”

Nguyen S *et al.* Clin Microb Infect 2009

Y a-t-il un dosage optimal pour la Rifampicine dans le traitement des IPOAs?

- French guidelines → 10mg/kg/12h IV puis switch oral
- IDSA guidelines → 600mg DUJ ou 300-450 mg /12h PO

Références	DJ (mg)	Fréquence d'administration	Débuté PO
Zimmerli W <i>et al.</i> JAMA 1998	900	2/j	O
Barberan <i>et al.</i> J Am J Med 2006	600	1/J	O
Helou El OC <i>et al.</i> Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010	900	2 à 3/ j	O
Peel TN <i>et al.</i> Antimicrob Agents Chemother 2013	600	2	O
Vilchez F <i>et al.</i> Clin Microbiol Infect 2011	600	1/j	O
Senneville E <i>et al.</i> Clin Infect Dis 2011	20/kg	2/j	N
Byren I <i>et al.</i> J of Antimicrob Chemother 2009	600	2/j	O
Lora-Tamayo J <i>et al.</i> Clin Infect Dis 2013	600	1/j	O/N

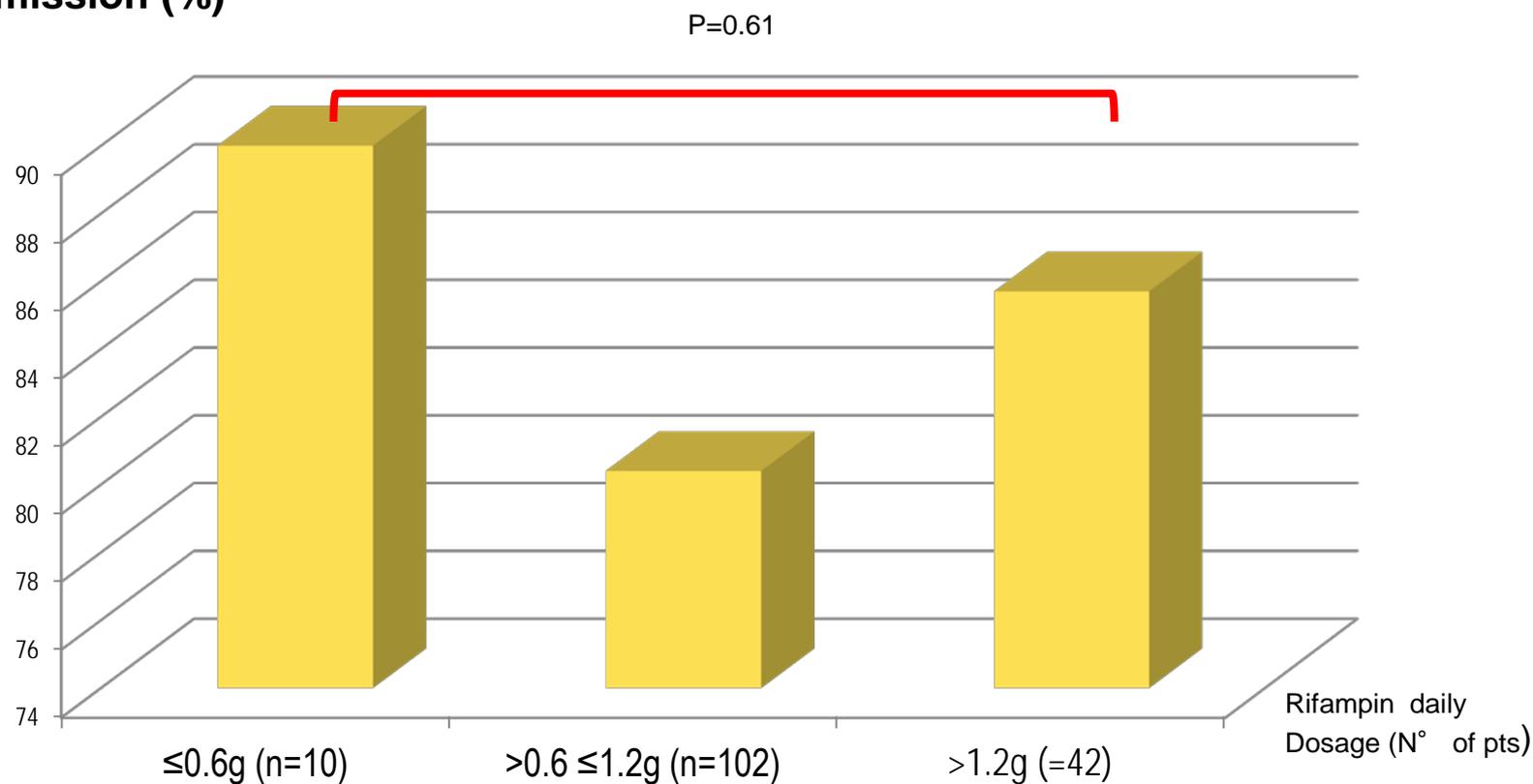
Tolérance de l'association Rifampicine-Lévofloxacine selon la DJ

Adverse events	Overall, <i>n</i> = 73	Rifampicin, <i>n</i> = 52	Levofloxacin, <i>n</i> = 21	P
Nausea/vomiting	35 (22.7)	34 (22.1)	1 (0.6)	<.001
Diarrhea	9 (5.8)	8 (5.2)	1 (0.6)	.02
Acute renal insufficiency	2 (1.3)	0	2 (1.3)	.02
Myalgia/tendonitis	13 (8.4)	0	13 (8.4)	<.001

Nguyen S *et al.* Eur J Clin Microb Inf Dis 2015

Evolution (> 2 ans) des patients selon la DJ

Rémission (%)



Nguyen S *et al.* Eur J Clin Microb Inf Dis 2015

Mono ou multidoses?

Dose unique journalière	Multiple doses journalières
Activité concentration-dépendante	Demi-vie courte (~ 2h > 5 jour)
Données cliniques	AUC/CMI meilleur marqueur prédictif de bactéricidie *
Observance	Tolérance

*Gumbo T *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2007

Conclusions

1) indication correcte?

- biofilm (débridement-rétention et ? R1T)
- documentation microbiologique fiable
- on peut associer un compagnon actif

2) si indication retenue :

- après la chirurgie (réduction de la charge bactérienne)
- au moins 2 semaines dans les 4 semaines suivant la chirurgie
- si une combinaison RIF-FQ est possible: privilégier la lévo
- sinon, ?? avec cycline, linézolide, cotrimoxazole, ...