



"Description de l'utilisation de la rifabutine dans les infections ostéoarticulaires sur matériels : efficacité, tolérance et motif de choix"

J. Tellier, B. Valentin, P. Faure, C. Loïez, B. Lafon-Desmurs, O. Robineau, E. Senneville, Benoît GACHET (Tourcoing)





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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Benoit Gachet
- **Titre** : « Description de l'utilisation de la rifabutine dans les infections ostéoarticulaires sur matériels : efficacité, tolérance et motif de choix »

- 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

Introduction



Prothèse



Ostéosynthèse



Prise en charge complexe, notamment par la formation d'un **biofilm bactérien**⁽¹⁾

- Diminution efficacité de l'ATB

Nécessité d'une prise en charge médico - chirurgicale



Antibiothérapie :

- *Gram +* : anti biofilm :
 - Rifampicine
 - Fluoroquinolones

Introduction

Les rifamycines

RIFAMPICINE

Interactions médicamenteuses :

- Inducteur puissant du CYP450 : 1A2, 2C9, 2C19, 3A4
- Inducteur puissant de la P-gP

Induction maximale 7-14 jours

Arrêt induction au bout de 2-3 semaines environ

Nombreux effets indésirables (troubles digestifs notamment)

Introduction

Les rifamycines

RIFAMPICINE

Interactions médicamenteuses :

- Inducteur puissant du CYP450 : 1A2, 2C9, 2C19, 3A4
- Inducteur puissant de la P-gP

Induction maximale 7-14 jours

Arrêt induction au bout de 2-3 semaines environ

Nombreux effets indésirables (troubles digestifs notamment)

Alternative ?

Introduction

Les rifamycines

RIFAMPICINE

Interactions médicamenteuses :

- Inducteur puissant du CYP450 : 1A2, 2C9, 2C19, 3A4
- Inducteur puissant de la P-gP

Induction maximale 7-14 jours

Arrêt induction au bout de 2-3 semaines environ

Nombreux effets indésirables (troubles digestifs notamment)

Alternative ?

RIFABUTINE

Interactions médicamenteuses

- Inducteur **puissant** CYP2C19
- Inducteur modéré CYP 2C9, 3A4
- Peu d'activité sur 1A2
- Inducteur/inhibiteur P-gP

Induction maximale 7-14 jours

Arrêt induction au bout de 7-14 jours

Moins d'effets indésirables, meilleure tolérance ?

Introduction

Les rifamycines

RIFAMPICINE

Interactions médicamenteuses :

- Inducteur puissant du CYP450 : 1A2, 2C9, 2C19, 3A4
- Inducteur puissant de la P-gP

Induction maximale 7-14 jours

Arrêt induction au bout de 2-3 semaines environ

Nombreux effets indésirables (troubles digestifs notamment)

Thill et al. 2022 :

- Mêmes données en termes d'efficacité sur le biofilm
 - CMI identiques
- Concentrations intra osseuses similaires

Prometteur, mais peu étudiée dans les IOAM¹

RIFABUTINE

Interactions médicamenteuses

- Inducteur **puissant** CYP2C19
- Inducteur modéré CYP 2C9, 3A4
- Peu d'activité sur 1A2
- Inducteur/inhibiteur P-gP

Induction maximale 7-14 jours

Arrêt induction au bout de 7-14 jours

Moins d'effets indésirables, meilleure tolérance ?

Objectifs

❖ Objectif principal : Décrire l'**efficacité** de la rifabutine dans les IOAM



❖ Objectifs secondaires :

- 1) Analyser la fréquence, la nature et la gravité des **effets indésirables** de la rifabutine
- 2) Décrire les **motifs de recours** à la rifabutine, et analyser les **interactions médicamenteuses** entre la rifabutine et les traitements concomitants

Matériels et méthode

❖ **Etude rétrospective, observationnelle bi centrique** : Tourcoing et Lille

❖ **Population :**

- IOA sur matériel (prothèse et ostéosynthèse)
- DAIR ou changement en 1 temps



❖ **Intervention :**

- Rifabutine en relais de l'antibiothérapie empirique



Matériels et méthode

❖ Outcome :

- **Primaire** : rémission à 1 an
 - Définition : absence de signe clinique en faveur d'une infection

- **Secondaire** :
 - Effets indésirables selon grade (NCI-CTC)



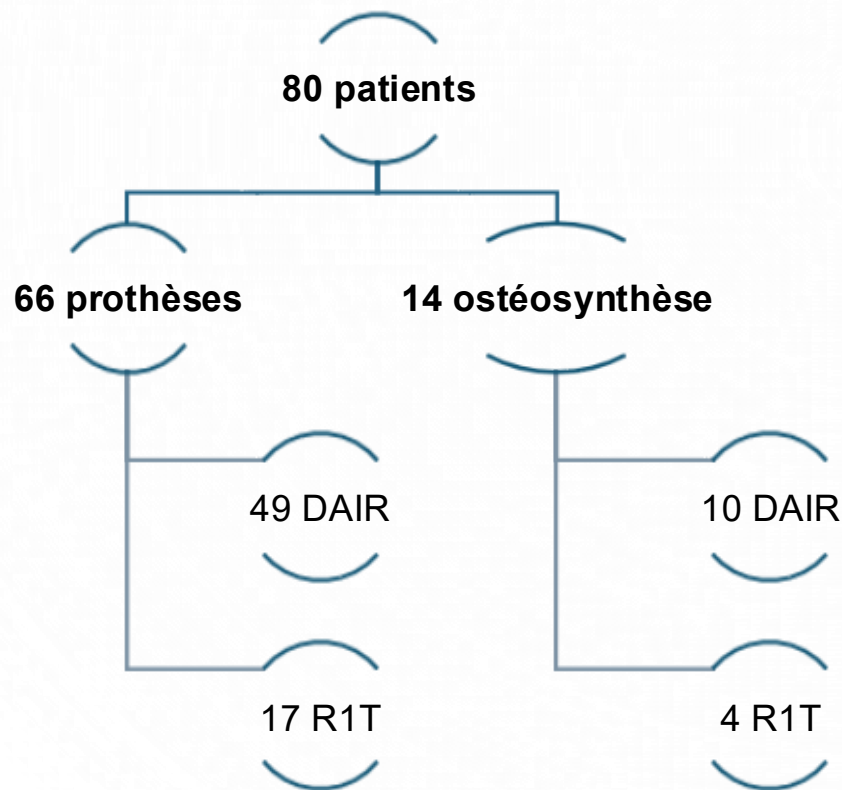
Evaluation imputabilité
par une pharmacienne
(Naranjo & Méthode Française)

Résultats - population



Variables*	Patients n = 80
Âge	70 ± 15 ans
Sexe, femme	46 (56,4%)
Poids, kg	88,30 ± 24,53 kg
IMC moyen, kg/m ²	30,89 kg/m ² (±9,67)
Score de Charlson	3,55 ± 2,14
Pathologie cardiovasculaire	20 (25%)
Diabète	13 (16%)
BPCO	12 (14%)
1 ^{ère} reprise chirurgicale sur le site infecté	35 (53%)
* Moyenne(± écart type), n (%)	

Résultats – chirurgie & microbiologie



83,3 % : infection mono microbienne

Microbiologie :

- ❖ *Staphylocoque à coagulase négative* : 42,5%
- ❖ *Staphylococcus aureus* : 36,2%
- ❖ *Streptococcus spp.* : 13,8%
- ❖ *Corynebacterium spp.* : 3,8%
- ❖ *Enteroccus spp.* : 1,2%

Résultats - motif choix

❖ La rifabutine a été prescrite :

- CI Rifampicine par interactions médicamenteuses (**n = 65**; 81,3%)
- Essai clinique (**n = 8**; 10,0%)
- Antécédents d'intolérance à la rifampicine (**n = 7**; 8,8%)
- Inconnu pour 1 patient.

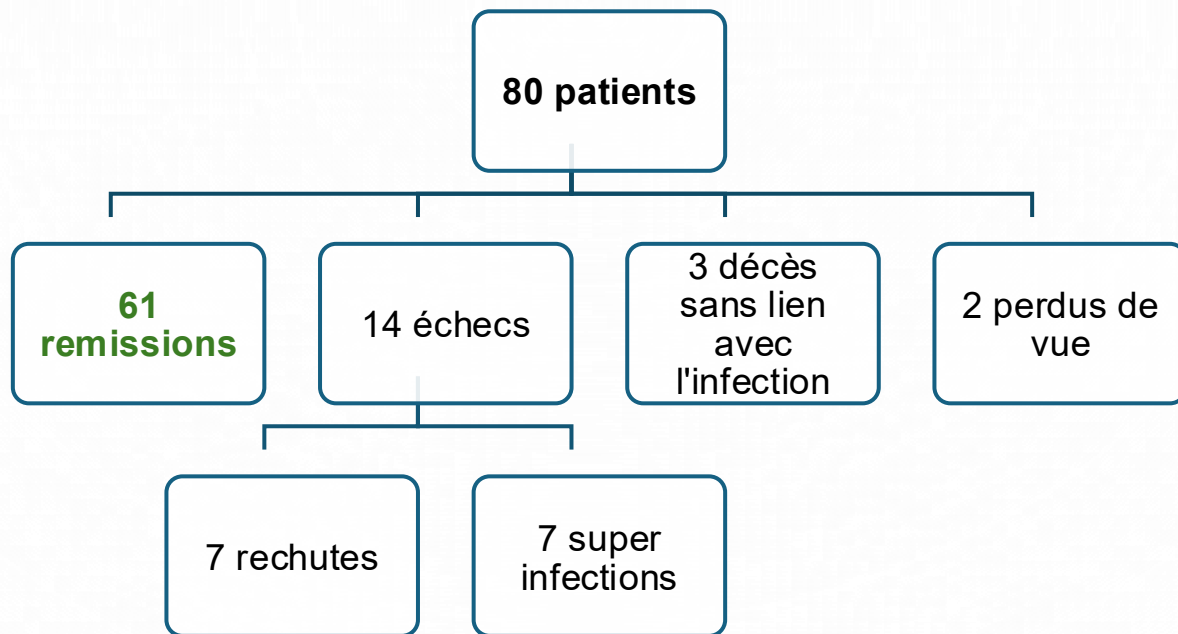
❖ Posologie de la Rifabutine : 300mg (n=62) ou 450mg (n=16) pour des poids élevés

❖ Compagnon Rifabutine :

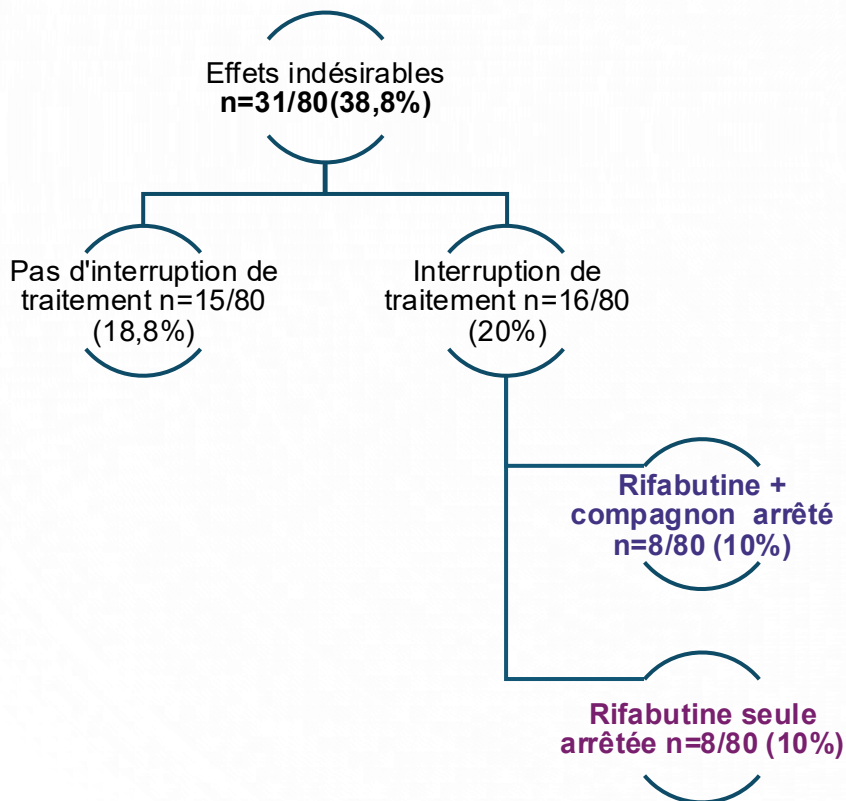
- Lévofoxacine (36%), Ciprofloxacine (3%)
- Doxycycline (34%), Minocycline (4%)
- Clindamycine (9%), Tédizolie (8%), Dalbavancine (5%)

Résultats – rémission à 1 an

76 % de rémission



Résultats – effets indésirables

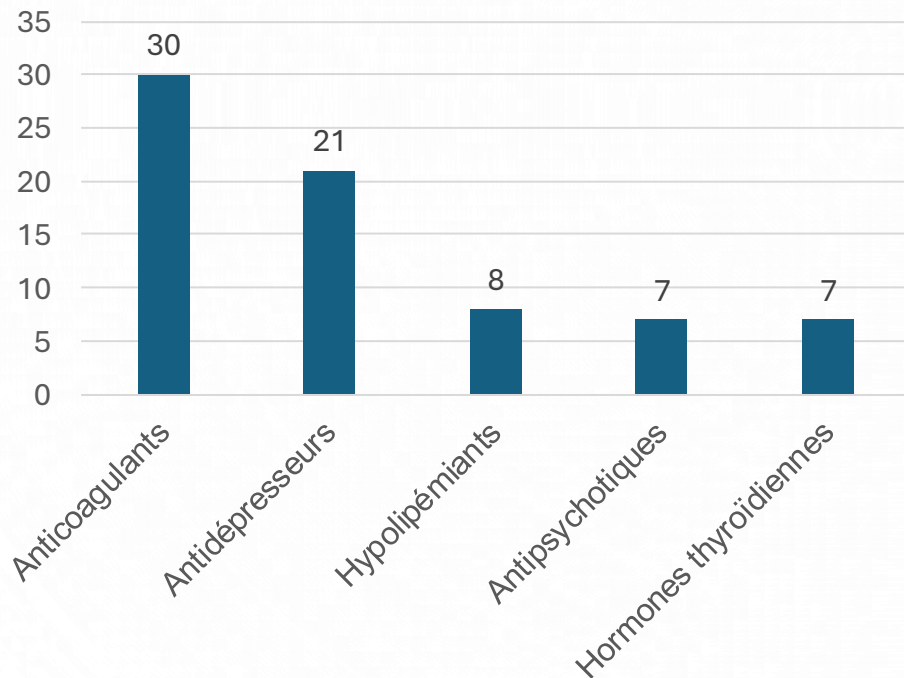


Aucune uvéite !

Interruption : 25,6 +/- 18,21 jours

- 6 neutropénies
 - 5 grade 3 (dont 1 avec cytolyse hépat. grade 2)
 - 1 grade 4
- 1 éruption maculo-papuleuse grade 3
- 1 nausées/vomissements de grade 2.

Résultats - interactions



■ Nombre de patients concernés

→ **105 interactions potentielles**

→ **39 molécules identifiées** comme étant à risque d'interaction avec la rifampicine

→ **Anticoagulant :**

- Pas d'évènements emboliques (sous AOD ou AVK)
- 1 INR diminué (→ adaptation posologie AVK)

→ **Psychiatrique :**

- 1 déséquilibre sous Sertraline
- Pas de décompensations psychotiques, ni syndrome de sevrage (sous TSO)

→ **1 élévation de la TSH**

Discussion - efficacité

Efficacité de la rifabutine : 76% de rémission à 1 an

Comparaison à la rifampicine :

- Dans les séries DAIR : taux de succès 55-75%⁽¹⁾
- Dans les R1T : taux de succès autour de 80-90%



Caractéristique de la population :

- Comorbidités, Charlson élevé
- Co-médications



Microbiologie :

- SCN et S. aureus



Antibiothérapie

Association la + représentée.

- **Rifabutine – quinolone**

Discussion – effets indésirables

38,8% d'EI, dont 20% d'arrêt et 10% neutropénies

❖ Rifampicine :

- Reinecke et al. : sur 80 patients
 - **91% d'EI** : tb dig, rash dont **6% d'arrêt**
- Nguyen et al. : Sur 154 patients (rifampicine-levofloxacin),
 - **31,2 % d'EI dont 18,8% d'arrêt** (29 patients)

El essentiellement **digestifs et cutanés**



❖ Rifabutine (tuberculose co-VIH)

- Chien et al. : sur 65 patients
 - 12 patients (18,5 %) d'EI dont **7 neutropénies (10,8%) dont 8% d'arrêt**
- Home et al. : 100 patients
 - 19 % d'EI dont **9% de cytopénies et 9% d'arrêt**

El essentiellement **digestifs et hématologiques**



Discussion - interactions médicamenteuses



Anticoagulants

Données limitées :

- **MacDougall et al.** : 1 seul cas rifabutine
- **Alnewais et al.** : stabilisation de l'INR après switch de rifampicine vers rifabutine.

Dans notre étude :

- **un seul cas d'ajustement d'AVK**, pas d'évènements thrombo-emboliques (sous AOD ou AVK)



Psychiatrie

Antidépresseur – rifabutine : pas de littérature

Dans notre étude :

- **une décompensation dépressive sous sertraline.**

→ ISRS : métabolisés par CYP 2C19 (dont rifabutine et rifampicine sont inducteurs **puissants**)



Autres

Levothyrox : 1 cas d'ajustement nécessaire
→ Surveillance TSH

Conclusion



Points forts

- ❖ Etude bi-centrique
- ❖ Population Co médicaments ++
- ❖ Etude des effets indésirables, avec 2 méthodes d'imputabilité



Points faibles

- Rétrospectif
- Situations chirurgicales hétérogènes
- Difficulté de trancher sur l'imputabilité (bi-antibiothérapie)



Taux de rémission **comparable** à la rifampicine à un an dans la littérature



Effet indésirable notable : **neutropénie** → Surveillance NFS



Moins d'interactions médicamenteuses

Alternative lorsque la rifampicine n'est pas utilisable ?

Outcome – par chirurgie

	DAIR	R1T
Prothèse	N = 49	N = 17
Rémission	N = 38 (77,6%)	N = 14 (82,4%)
Rechute	N = 5 (10,2%)	N = 1 (5,9%)
Super-infection	N = 3 (6,1%)	N = 1 (5,9%)
Décès (sans lien)	N = 2 (4,1%)	N = 1 (5,9%)
Perdu de vue	N = 1 (2%)	N = 1 (5,9%)
Ostéosynthèse	N = 10	N = 4
Rémission	N = 7 (70%)	N = 2 (50%)
Rechute	N = 1 (10%)	N = 0 (0%)
Super-infection	N = 2 (20%)	N = 1 (25%)
Perdu de vue	N = 0 (0%)	N = 1 (25%)

Liste des EI

	Nombre total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	12	7	5			
Vomissement	11		11			
Perte de poids	9	1	7	1		
Neutropénies	8	0	2	5	1	
Cholestase	8	2	4	1	1	
Cytolyse	6	3	1	2		
Diarrhées	3	3				
Réaction cutanée	2		1	1		
Vertiges	1		1			

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
10047700	Vomissement	1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	>= 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.
10047900	Perte de poids	5 to < 10 % de la valeur de base ; ne nécessitant aucun traitement	10 - < 20 % de la valeur de base ; nécessitant un support nutritionnel	>= 20 % de la valeur de base ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale	-	-	Signe caractérisé par une diminution globale du poids corporel ; en pédiatrie, valeur en dessous de la courbe de croissance de base.
10001675	Phosphatase alcaline augmentée	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN	-	Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de phosphatase alcaline dans un échantillon sanguin.
10056910	GGT (gamma-glutamyltranspeptidase) augmentée	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN	-	Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase (GGT) dans un échantillon sanguin. La GGT catalyse le transfert du groupement gamma glutamyl d'un peptide gamma glutamyl vers un autre peptide, un acide aminé ou l'eau.
10003481	Aspartate aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN	Asymptomatique avec ASAT > 3,0 - 5,0 x LSN ; > 3 x LSN avec apparition d'une aggravation de la fatigue, de nausées, vomissements, douleur du quadrant supérieur droit, fièvre, rash, ou éosinophilie	> 5,0 - 20,0 x LSN ; > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines	> 20,0 x LSN	-	Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) dans un échantillon sanguin.
10001551	Alanine aminotransférase augmentée	> LSN - 3,0 x LSN	Asymptomatique avec ALAT > 3,0 - 5,0 x LSN ; > 3 x LSN avec apparition d'une aggravation de la fatigue, de nausées, vomissements, douleur du quadrant supérieur droit, fièvre, rash, ou éosinophilie	> 5,0 - 20,0 x LSN ; > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines	> 20,0 x LSN	-	Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) dans un échantillon sanguin.

10029366	Neutrophiles diminués	< LIN - 1500/mm ³ ; < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L	< 1500 - 1000/mm ³ ; < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	< 1000 - 500/mm ³ ; < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L	< 500/mm ³ ; < 0,5 x 10 ⁹ /L	-
----------	-----------------------	---	--	---	--	---