



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Optimisation de l'utilisation en bithérapie de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp.[☆]

Guillaume Coiffier^{a,*}, Jean-David Albert^{a,c}, Cédric Arvieux^{b,c}, Pascal Guggenbuhl^{a,c}

^a Service de rhumatologie, Hôpital Sud, CHU de Rennes, 16, boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes cedex 2, France

^b Clinique des maladies infectieuses, CHU de Rennes Pontchaillou, rue Henri-Le-Guilloux, 35043 Rennes cedex, France

^c Centre de référence en infections ostéoarticulaires complexes du Grand Ouest (CRIOGO), CHU de Rennes, 35043 Rennes cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 5 avril 2012

Disponible sur Internet le 28 septembre 2012

Mots clés :

Rifampicine

Staphylocoque

Infections ostéoarticulaires

Antibiotiques

Arthrite septique

RÉSUMÉ

Staphylococcus sp. est responsable de plus de la moitié des infections ostéoarticulaires avec ou sans matériel. Sa capacité de persistance bactérienne au sein d'un tissu osseux infecté et la constitution d'un biofilm bactérien, en particulier dans les infections sur matériel, rend compte d'un certain nombre d'échecs thérapeutiques et de rechutes bactériologiques. La rifampicine est un antibiotique clef de la prise en charge des infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp., et tout particulièrement sur matériel, en raison de son excellente diffusion osseuse, dans le biofilm et par son activité bactéricide. Son action bloquant la transcription de l'ADN bactérien en ARNm indépendamment des divisions bactériennes, confère à la rifampicine une activité sur les souches dormantes de *Staphylococcus* sp. Toutefois, le risque élevé d'émergence de mutants bactériens résistant à la rifampicine oblige son utilisation en association à un autre antibiotique. Plusieurs antibiotiques sont proposés dans les recommandations françaises éditées par la Société de pathologie infectieuses de langue française (SPILF). Nous détaillons les données in vitro, des expérimentations animales et des études cliniques disponibles dans la littérature, pour expliquer l'intérêt mais également les pièges de chaque association d'antibiotique à la rifampicine pour le traitement des infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

Staphylococcus sp., (composé de *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] sensible [SAMS], ou résistant [SARM] à la méticilline et de staphylocoques à coagulase négative [SCN]), est la première espèce bactérienne impliquée dans les infections ostéoarticulaires. Elle est responsable d'environ 60% des arthrites septiques, des spondylodiscites infectieuses et des infections sur matériel prothétique. Les recommandations françaises éditées par la Société de pathologie infectieuses de langue française (SPILF) en 2009 pour la prise en charge des infections ostéoarticulaires sur matériel [1] ou des spondylodiscites infectieuses [2] proposent en première ligne l'utilisation d'associations d'antibiotiques comprenant la rifampicine. Même en suivant ces recommandations, ces pathologies restent graves. Elles sont grevées d'une mortalité d'environ 10%, de séquelles articulaires (infection sur articulations natives) dans 40% des cas ; et nécessitent une prise en charge chirurgicale lourde souvent en deux temps des infections sur matériel prothétique et

un taux de rechute bactériologique d'environ 10% [3]. Aussi, une meilleure connaissance des données pharmacocinétiques et de l'activité microbiologique des associations d'antibiotiques incluant la rifampicine dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp. pourrait aider les cliniciens dans leur prise en charge des pathologies infectieuses ostéoarticulaires.

2. Pourquoi utiliser une bi-antibiothérapie ?

Il y a trois grandes justifications à l'utilisation d'une bi-antibiothérapie :

- diminuer plus rapidement l'inoculum bactérien par action synergique de la combinaison de deux antibiotiques sur une espèce bactérienne, avec augmentation de la vitesse de bactéricidie ;
- élargir le spectre d'activité antibactérien ;
- prévenir l'émergence de mutants résistants à l'antibiotique utilisé. La rifampicine est un antibiotique bactéricide en monothérapie contre les *Staphylococcus* sp. sensible mais elle est génératrice de résistances bactériennes. L'apparition de résistance à la rifampicine se fait par mutation chromosomique spontanée du gène *rpoB* avec une fréquence d'environ 1/10⁶, ce qui rend hautement probable la sélection d'un mutant résistant au sein de l'inoculum bactérien d'une infection ostéoarticulaire,

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.09.008>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.coiffier@chu-rennes.fr (G. Coiffier).

Tableau 1

Principales interactions médicamenteuses devant être prises en compte avant toute introduction de traitement par rifampicine.

Anti-infectieux	Immunosuppresseurs	Médicament à visée cardiovasculaire	Autres
<i>Anti-viraux</i> IP ^a (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir et saquinavir) INNTI (delavirdine ^a > névirapine > éfavirenz) INTI (zidovudine)	Corticoïdes Ciclosporine Tacrolimus Salazopyrine	Anticoagulants (AVK) Digoxine Inhibiteurs calciques (vérapamyl, diltiazem, nifédipine) β-bloquants (alprénolol, métoprolol, propranolol)	Contraceptifs œstroprogestatifs Hormones thyroïdiennes Antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne) Sulfamides hypoglycémiants (tolbutamide)
<i>Antibiotiques</i> Isoniazide Fluoroquinolones Clindamycine		Antiarythmiques classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)	Morphiniques Théophylline Montélukast
<i>Antifongique</i> Azolés (kétoconazole > itraconazole > fluconazole) Terbinafine			

Interaction médicamenteuse par augmentation du métabolisme hépatique responsable d'une diminution de concentration plasmatique de ces différentes molécules. IP : inhibiteurs des protéases ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la *reverse transcriptase* ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase* ; AVK : anti-vitamine K.

^a Contre-indication d'emploi absolu.

responsable d'un fort taux de rechute microbiologique en cas d'utilisation de la rifampicine en monothérapie [4].

3. Rappel pharmacodynamique et pharmacocinétique de la rifampicine

La rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine B. La rifampicine inhibe le fonctionnement de l'ADN bactérien en bloquant l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en ARN messager par fixation à la sous-unité B de l'ARN polymérase [5]. Sa biodisponibilité est excellente (supérieure à 95%) lorsque la prise orale se fait à jeun. Elle est diminuée de 25% environ lorsqu'elle est prise au moment d'un repas. Pour une prise de 600 mg à jeun, le pic plasmatique est obtenu en deux à trois heures, avec une concentration maximale jusqu'à 10 µg/mL et sa demi-vie est d'environ quatre heures avec un cycle entéro-hépatique. Son métabolisme est essentiellement hépatique avec une excrétion biliaire (80% sous forme désacétyl-rifampicine : métabolite inactif) [6]. La rifampicine est fortement inductrice enzymatique, ce qui entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses (Tableau 1) à prendre en compte avant l'introduction du traitement. Son effet inducteur enzymatique accélère son propre métabolisme (phénomène d'auto-induction) qui est responsable d'une baisse des concentrations plasmatiques en rifampicine au bout de quelques jours. Sa diffusion tissulaire est excellente. Le ratio de concentration os/plasma est d'environ 40% pour l'os spongieux et de 20% pour l'os cortical avec pour une dose de 600 mg, un pic plasmatique d'environ 8,5 µg/mL et une concentration osseuse supérieure à 3 µg/g d'os spongieux [7].

4. Intérêts de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp.

L'une des particularités des infections osseuses à *Staphylococcus* sp. est la capacité de persistance bactérienne au sein de l'os infecté, responsable des rechutes bactériennes. Trois phénomènes constatés sur des données in vitro et in vivo sont admis pour expliquer cette persistance (Fig. 1) :

- la constitution d'un biofilm bactérien, dès la seconde semaine d'évolution du processus infectieux par formation

de microcolonies bactériennes englobées dans du matériel extracellulaire polysaccharidique (glycocalyx) rend les bactéries inaccessibles au système immunitaire et peut réduire la sensibilité à certains antibiotiques [8] ;

- la dormance bactérienne par développement de *small colony variants* de *S. aureus* [9]. Il s'agit d'un mécanisme bactérien adaptatif, entraînant des modifications phénotypiques (défaut dans le transport d'électrons, absence de pigmentation, réduction de leur métabolisme glucidique) responsable d'une vitesse de croissance lente. Ce phénomène entraîne une perte de sensibilité aux antibiotiques actifs sur les bactéries en division tels que les β-lactamines et les aminosides ;
- internalisation bactérienne dans les ostéoblastes [10], en particulier au sein d'une zone tissulaire osseuse, siège d'ischémie,

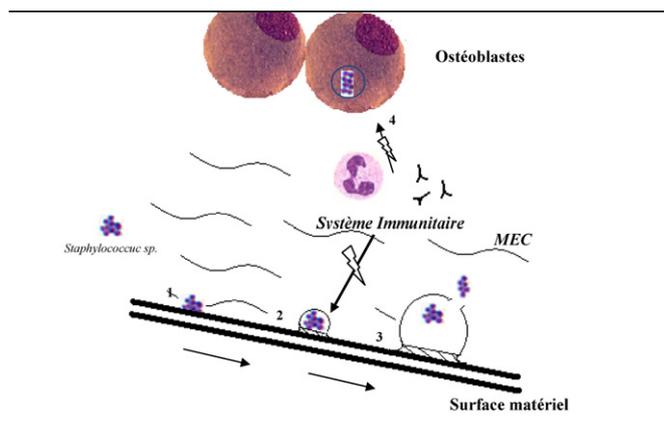


Fig. 1. Représentation schématique de la persistance bactérienne au cours des infections osseuses sur matériel à *Staphylococcus* sp. MEC : matrice extracellulaire ; 1 : adhésion des *Staphylococcus* sp. sur la surface métallique d'abord sous forme d'un phénomène réversible « d'attraction-adhésion » puis irréversible par lésions moléculaires covalentes et lésions protidiques « adhésines » ; 2 : organisation bactérienne par formation de *small colony variants* de phénotype métabolique modifié et capable de communiquer par interactions ; 3 : ces bactéries sont capables de produire des fibres polysaccharidiques (exopolymères) constituant la glycocalyx. Cette glycocalyx favorise l'adhésion bactérienne aux matériaux prothétiques ou d'ostéosynthèse « slime » et rend difficile l'accès de certains antibiotiques et les bactéries deviennent « invisibles » pour le système immunitaire ; 4 : internalisation intracytoplasmique de *Staphylococcus* sp. au sein des ostéoblastes.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387951>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387951>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)