

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

Palais des Congrès
Paris

www.ricai.fr



Rifampicine : PK/PD - quand faut-il doser ?

PK/PD de quelques antibiotiques anti Gram + : des vieux et un récent

Pr. Sylvain Goutelle, Hospices Civils de Lyon & Université Lyon 1



Hospices Civils de Lyon



Déclaration de liens d'intérêt

Conférencier : Sylvain GOUTELLE, Lyon

- ✓ Participation à des symposiums: MSD, CSL-Behring, Pfizer, Correvio, Menarini

Rifampicine

❑ Antituberculeux

- ❑ Molécule de référence depuis années 1970
- ❑ Activité sur bacille répliatifs et semi-dormants

❑ Antistaphylococcique

- ❑ Endocardite, IOA...
- ❑ Activité sur les souches de staphylocoque méti-R
- ❑ Activité antibiofilm

Rifampicine: propriétés PK

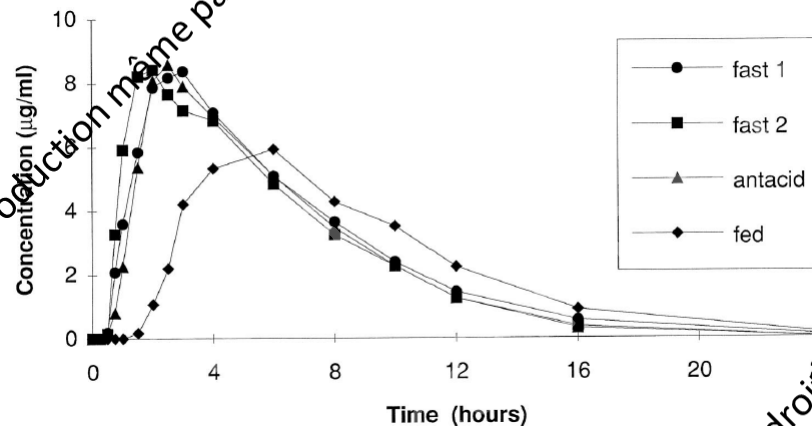
Administration PO

Biodisponibilité >90% (dose unique)
à ~70% (dose répétées)

Alimentation: réduction de Cmax,
AUC peu modifiée

Rôle probable de CYP3A4/P-gP
dans **métabolisme et efflux pro**
systémique

Forte distribution tissulaire et
cellulaire: $V_d = 0.8 - 1.7 \text{ L/kg}$



Food effect :

↓ Cmax 36%

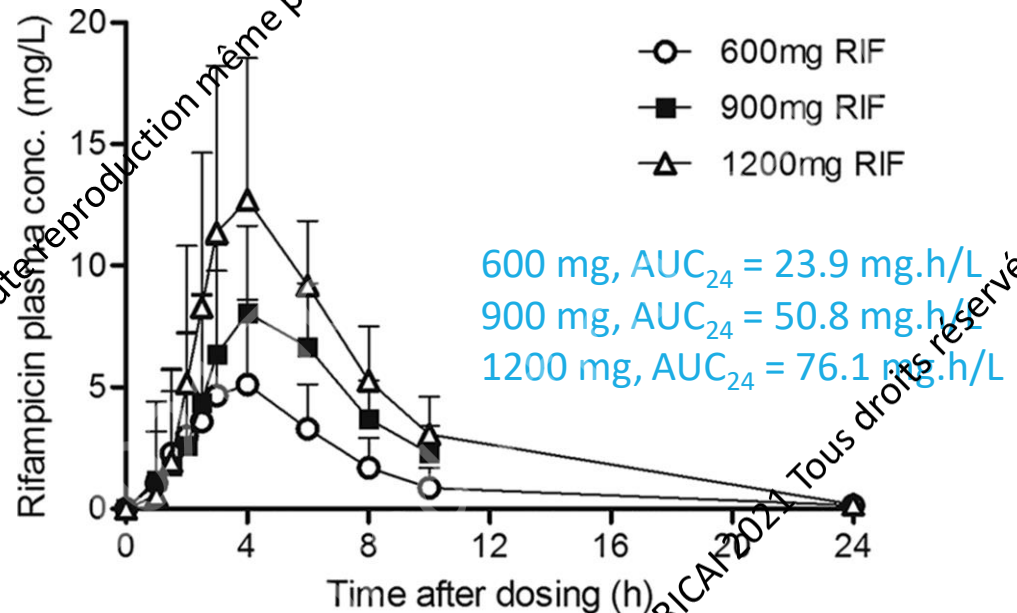
↑ Tmax x2

~ AUC

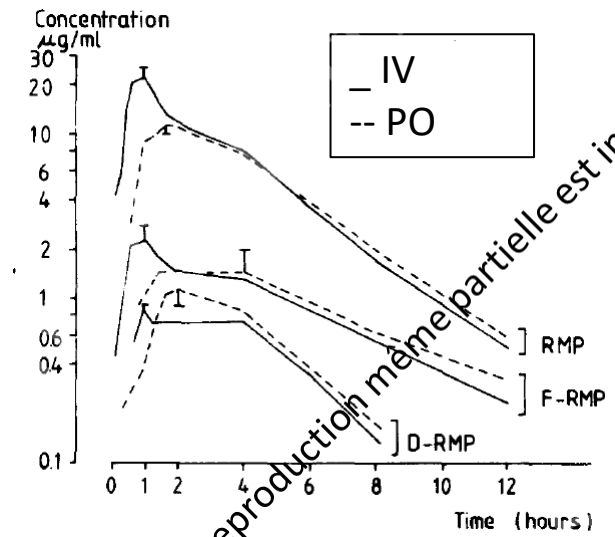
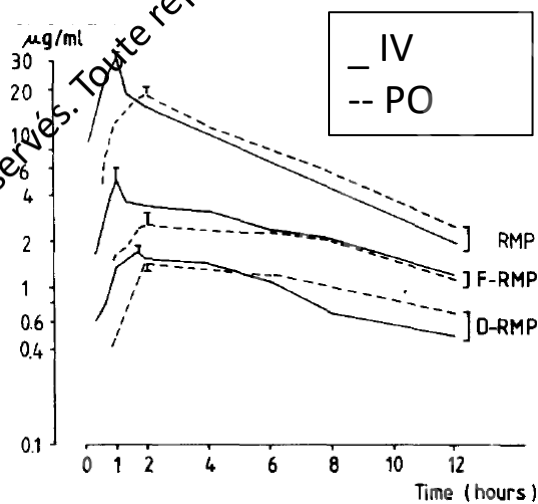
Faut-il imposer
la prise à jeun ?

Rifampicine: propriétés PK

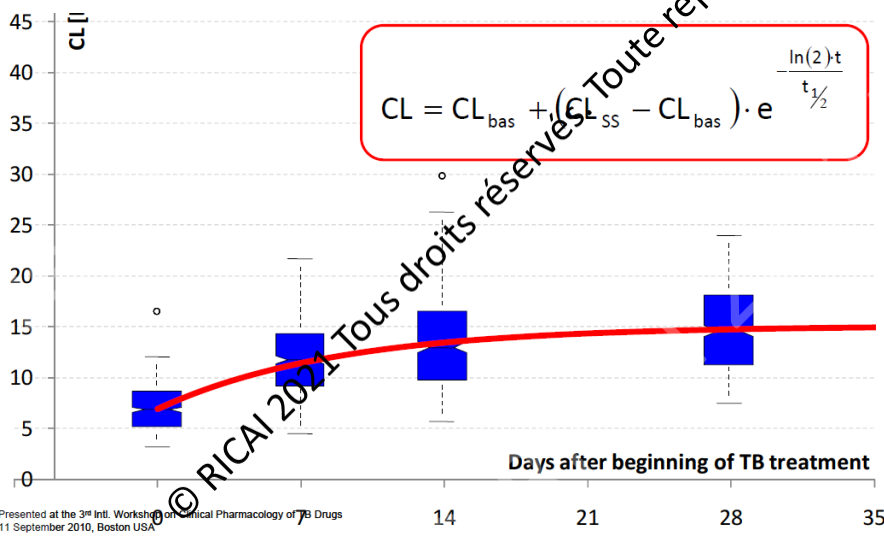
- ☐ Métabolisme hépatique
 - ☐ Déacétylation par estérases, **métabolite actif** = 25-déacétyl-rifampicine
 - ☐ **Cinétique non-linéaire**
 - ☐ **Auto-induction**
 - ☐ Excrétion biliaire majoritaire (métabolite ++)
- ☐ **Demi-vie courte** : 1-2h, doses répétées
- ☐ CL et Vd peu corrélés au poids



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



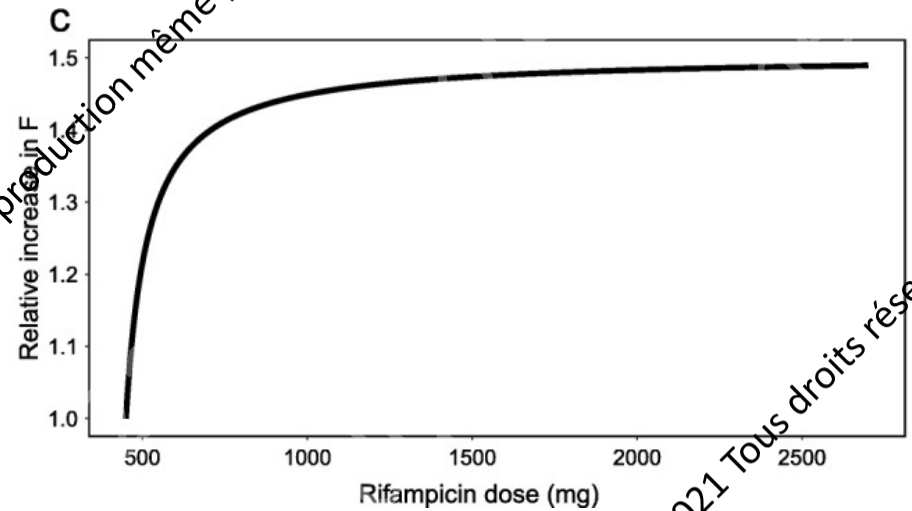
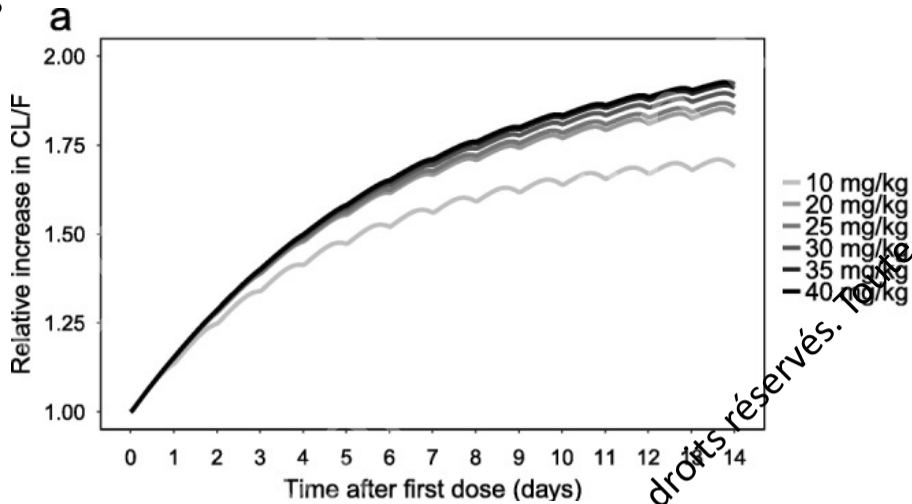
Loose Pharmacol Ther 1987
↓ auto-induction
↓ AUC PO 45% après 3 sem.
↓ F_{PO} de 93 à 68%
↓ AUC métabolite actif



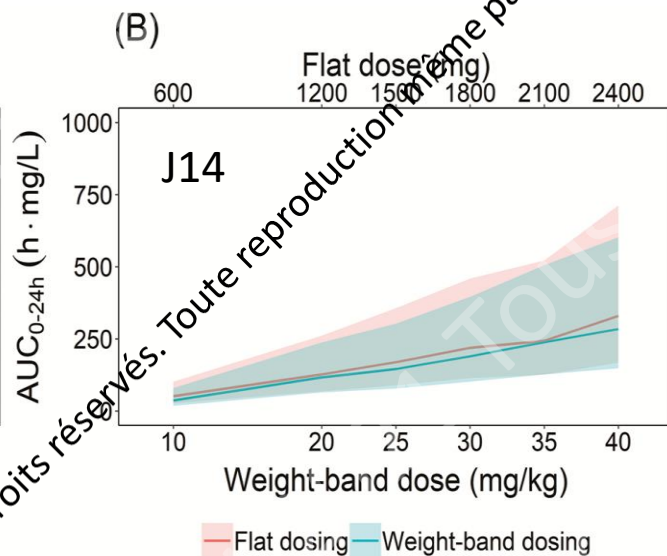
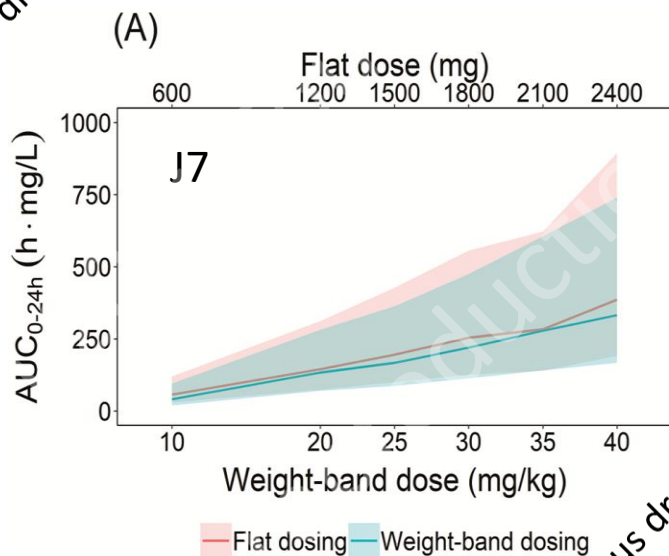
Denti, Boston 2010
↑ CL x 2 après 1 mois

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Rifampicine: propriétés PK



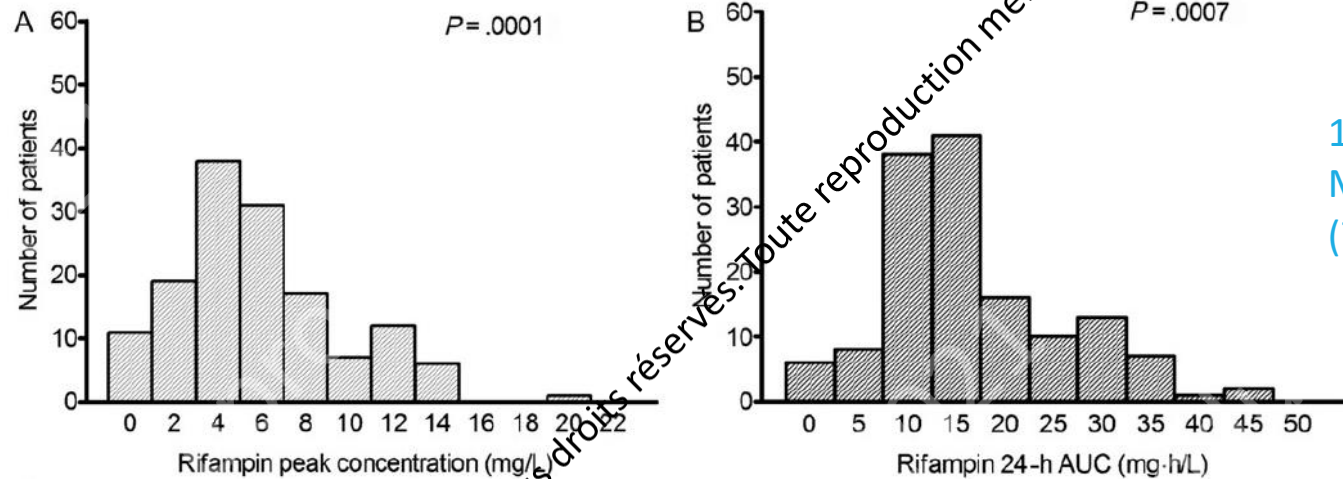
Rifampicine: propriétés PK



CL et Vd peu corrélés au poids

Posologie en mg/kg ne réduit pas la variabilité de l'exposition / dose fixe

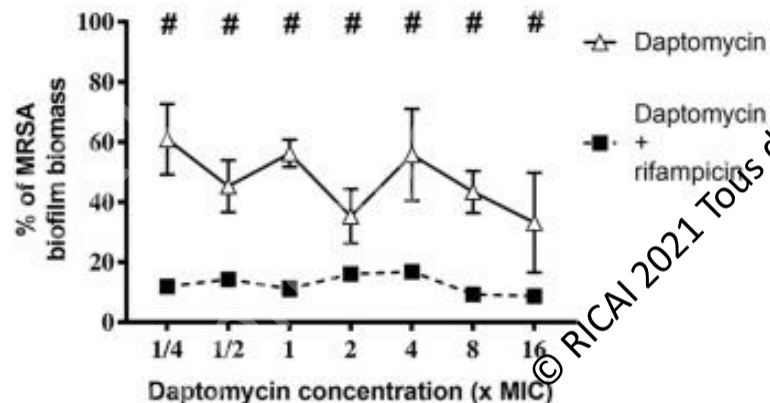
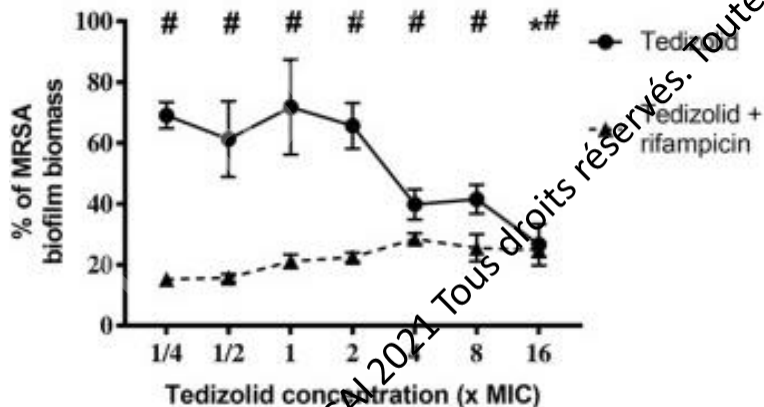
Rifampicine: propriétés PK



142 patients
Median dose: 10.9
(7 – 16) mg/kg

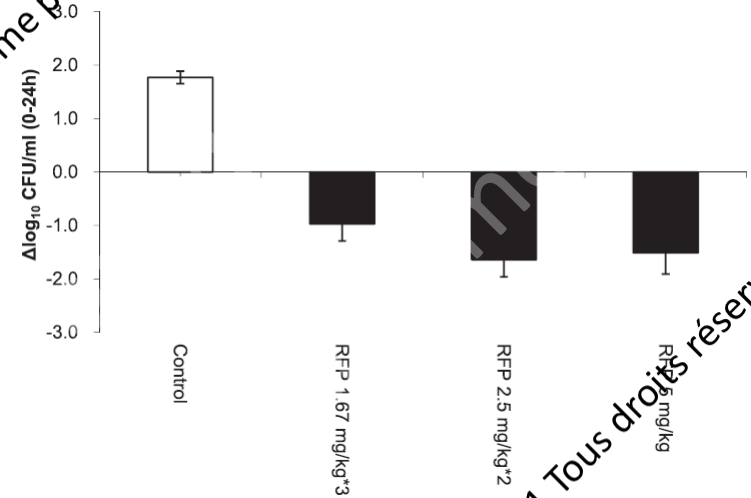
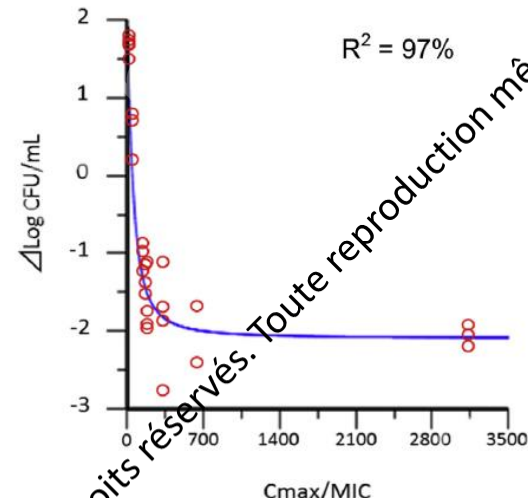
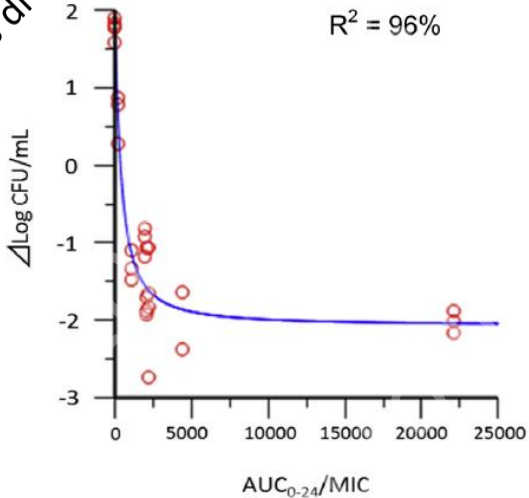
Rifampicine: propriétés PD sur *Staphylococcus*

- ❑ Inhibition ARN polymérase bactérienne
- ❑ Activité antibiofilm
- ❑ Synergie avec vancomycine, daptomycine, linézolide synergistes...



Rifampicine: PK/PD sur *Staphylococcus*

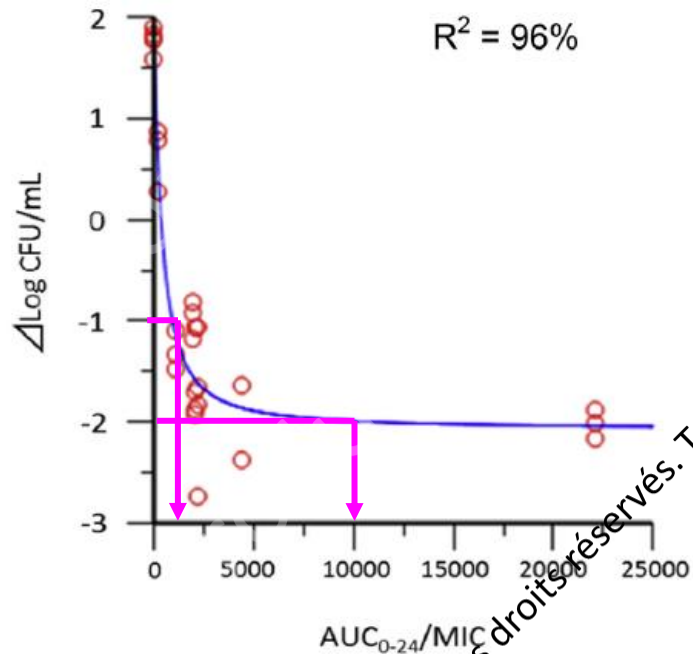
Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



- ❑ Modèle murin, souche MSSA (CMI = 0.016)
- ❑ Effet concentration dépendant
- ❑ Seuil AUC/CMI: 386 (stase); 952 (80% bactéricidie maximale)

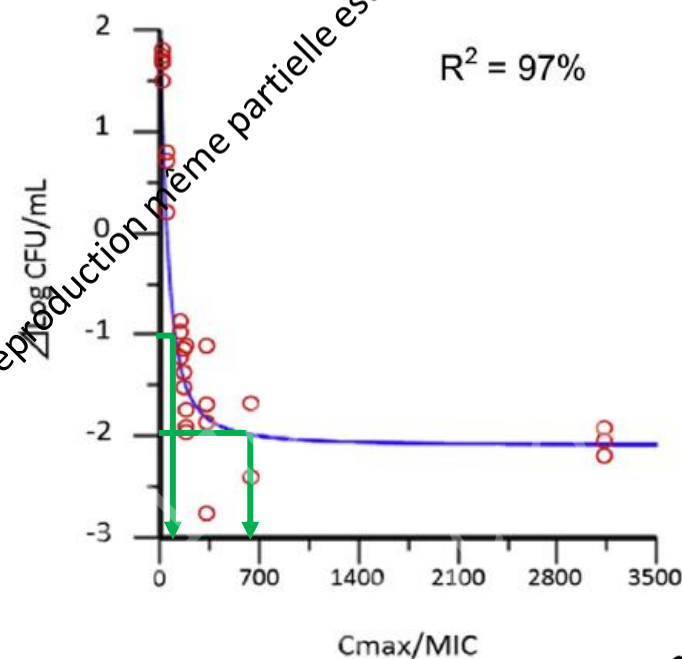
© RICA 2021 Tous droits réservés.

Rifampicine: PK/PD sur *Staphylococcus*



Cibles potentielles pour un effet bactéricide

- ✓ $\text{AUC}/\text{CMI} = 1000 \text{ à } 10000$
- ✓ $\text{Cmax}/\text{CMI} = 120 \text{ à } 600$

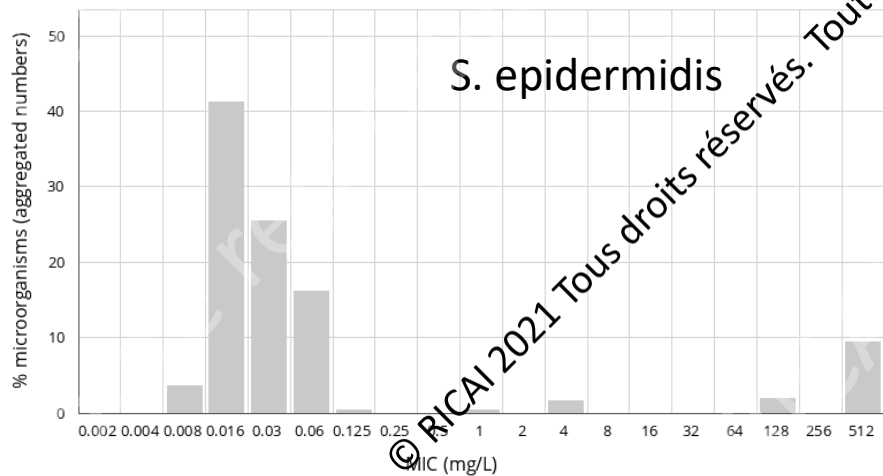
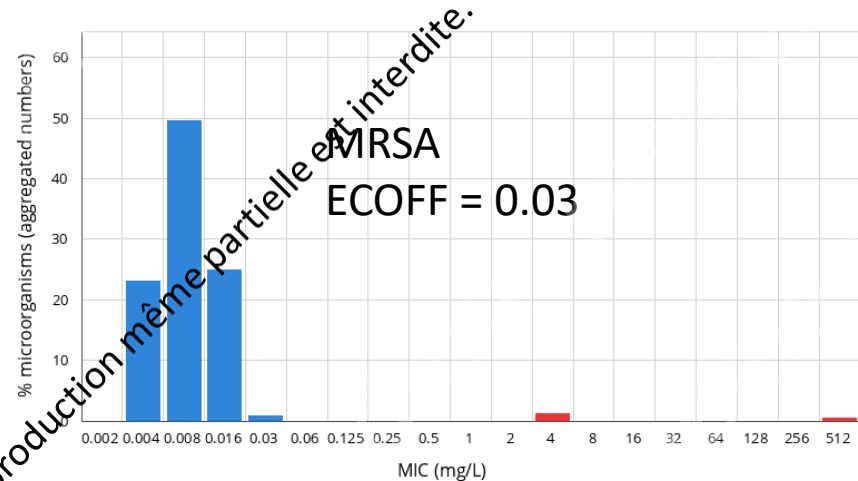
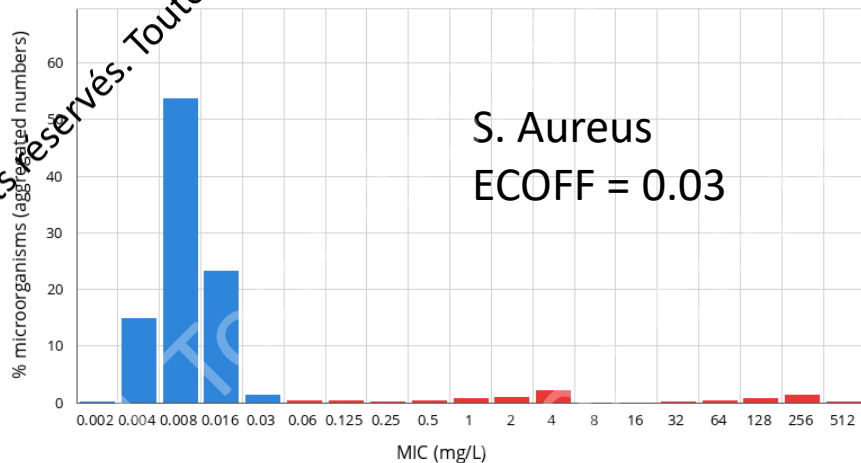


Limites

- ✓ Liaison aux protéines non-déterminée
- ✓ Mais a priori ~homme (~80%)

Hirai, *J Infect Chemother*
2016

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



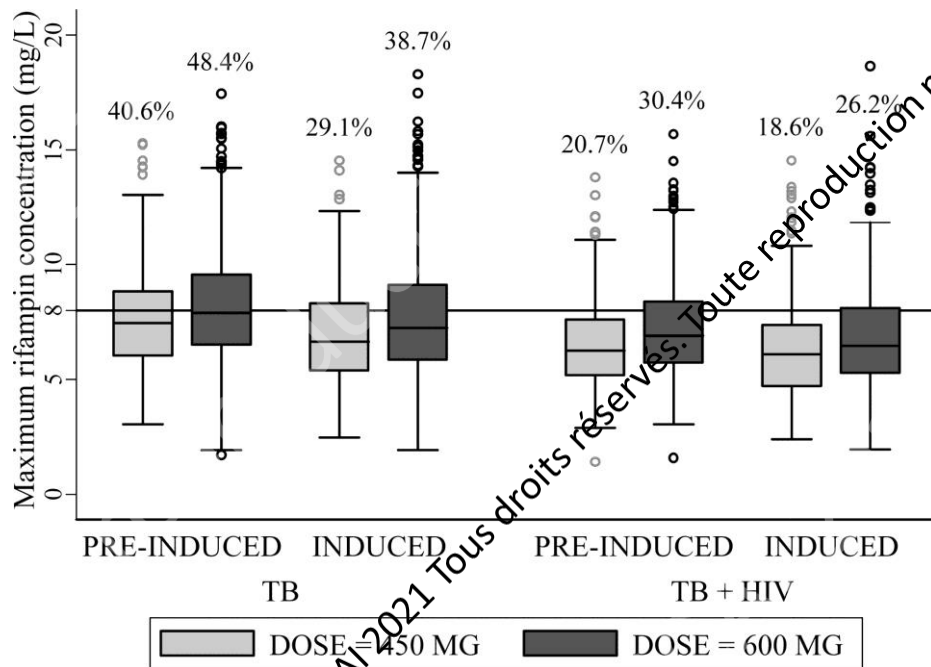
Staphylococcus	MIC clinical breakpoint	
	S ≤	Correction
Rifampicin	0.06	EUCAST 2022

Cibles potentielles pour un effet bactéricide

- ✓ AUC > 60
- ✓ C_{max} > 7.2 mg/L ~ cible TB

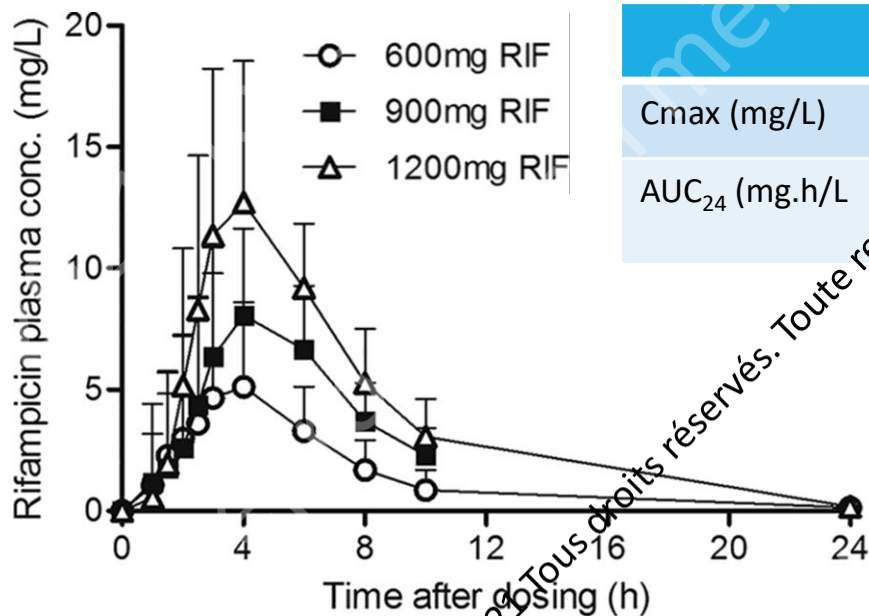
Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Posologies efficaces: leçons de la TB



- ❑ 600 mg/j est une dose insuffisante pour atteindre $C_{max} > 8$ mg/L
- ❑ L'auto-induction accentue la sous-exposition

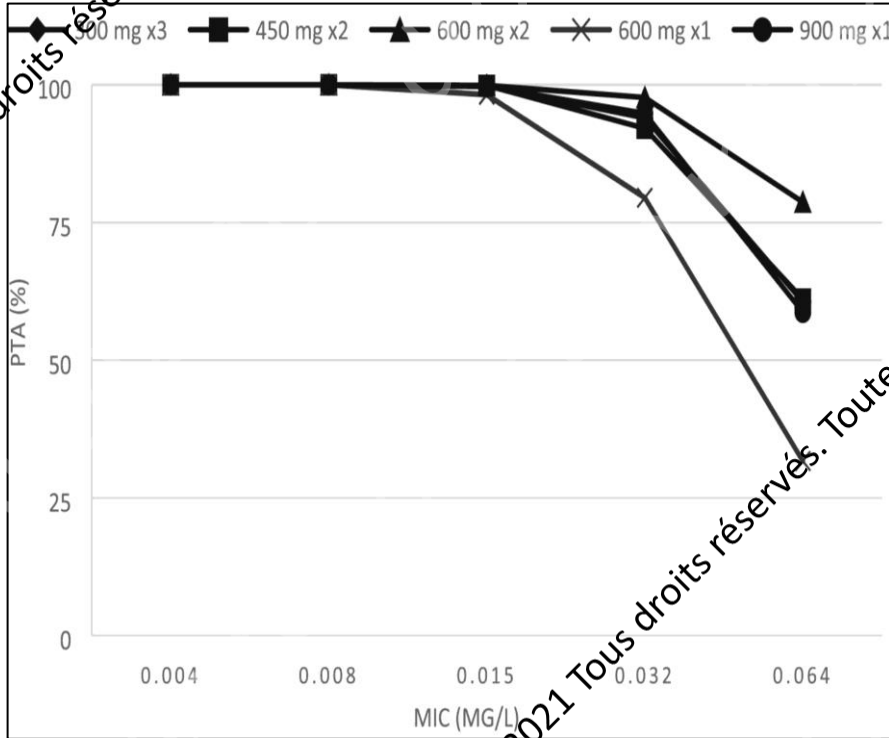
Posologies efficaces: leçons de la TB



	600 mg x1/j	900 mg x1/j	1200 mg x1/j
C _{max} (mg/L)	5.3 (2.0–23.3)	9.1 (4.9–15.4)	14.1 (8.1–29.0)
AUC ₂₄ (mg.h/L)	20.9 (9.1–118.5)	50.8 (18.9–153.6)	76.1 (43.5–167.0)

- 1200 mg/j est la dose qui permet d'atteindre C_{max} > 8 et AUC > 60 chez un maximum de patients

Posologies efficaces: PK/PD dans les IOA

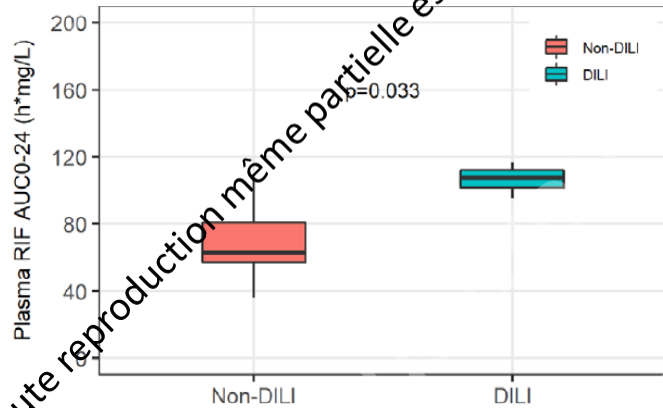


- ❑ Modèle PK/PD patients IOA (n = 62, 300 mg x3, à l'équilibre)
- ❑ Cible PK/PD issue du modèle murin (AUC/CMI > 952)
- ❑ 600 – 900 mg/j suffisant si CMI ≤ 0.032
- ❑ 600 mg x 2 au minimum si CMI > 0.032
- ❑ Acide fusidique augmente exposition et PTA
- ❑ Limites:
 - ❑ Cinétique linéaire
 - ❑ Exposition plasmatique (ratio os/plasma ~0.2 – 0.5)

Rifampicine: relations PK/TOX

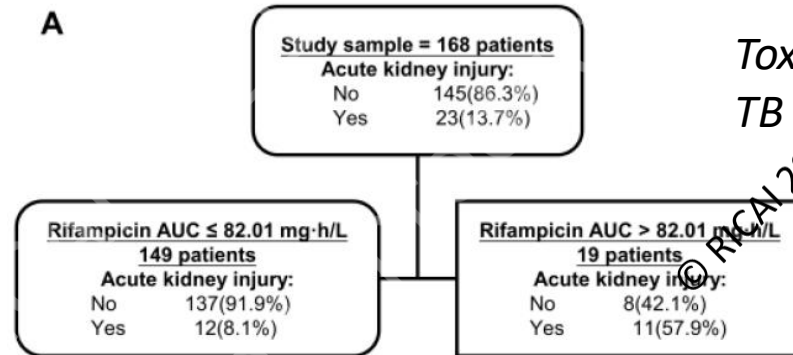
Données contradictoires

- Pas de relation exposition/toxicité dans la plupart des études
- Quelques études suggèrent un risque accru à forte exposition (foie, rein)
- Facteur confondant +++ : co-traitement TB



Toxicité
hépatique
Méningite TB
pédiatrique

A



Toxicité rénale
TB adulte

Rifampicine: justification des dosages

Critère	Critère rempli	Commentaire
Variabilité inter-individuelle	✓	Auto-induction, non-linéarité, alimentation
Relation PK/PD	✓	Modèle animal
Cible d'efficacité	✓	AUC, Cmax
Cible de toxicité	?	Données insuffisantes
Marge thérapeutique étroite	✗	Sous-exposition probable aux doses usuelles
Contrôler l'observance	?	Interprétation difficile
Disponibilité du dosage	selon site	> 20 labos annuels SFPT

Rifampicine: quand et comment doser?

❑ Dosage au pic

- ❑ ~2h post dose mais variabilité ++
- ❑ 2h + 6h post dose pour distinguer malabsorption/absorption retardée
- ❑ Viser C_{max} = 8 à 30 mg/L

❑ Prélèvements multiples si AUC

- ❑ 2, 4 et 6h
- ❑ Estimation de l'AUC par régression ou modélisation
- ❑ Viser $AUC > 40 - 60$ mg_h/L

❑ Répéter les dosages

- ❑ Auto-induction variable
- ❑ Après augmentation posologique (non-linéarité)

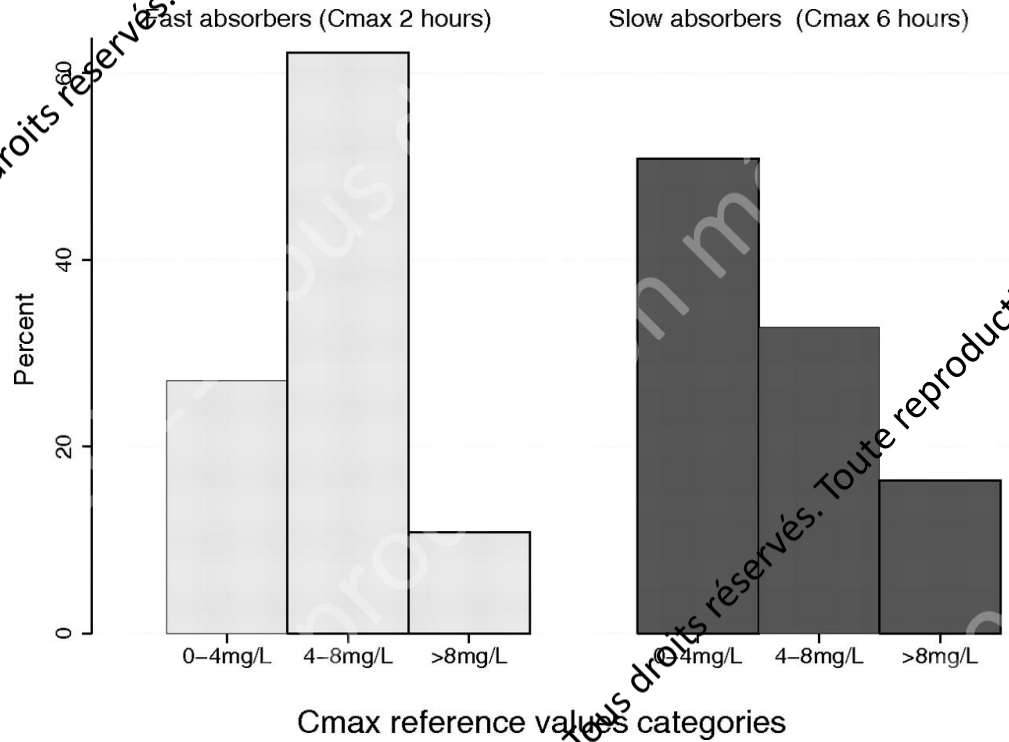
❑ Faut-il doser le métabolite actif ?

- ❑ Pas de cible !
- ❑ Distinguer trouble absorption/observance et métaboliseur rapide ?

❑ Faut-il doser la C_{min} ?

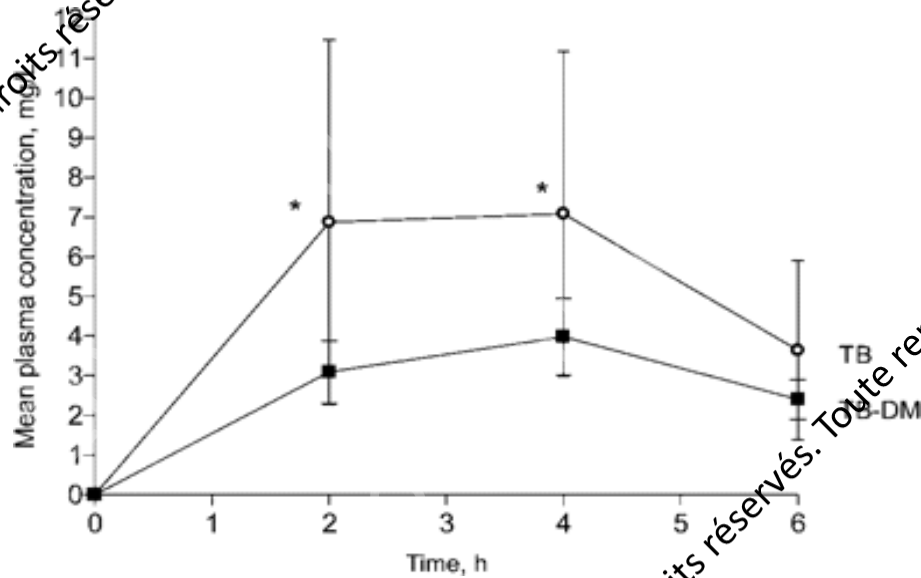
- ❑ Souvent indétectable si 1 prise/jour ?
- ❑ Argument d'imputabilité si toxique ?

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



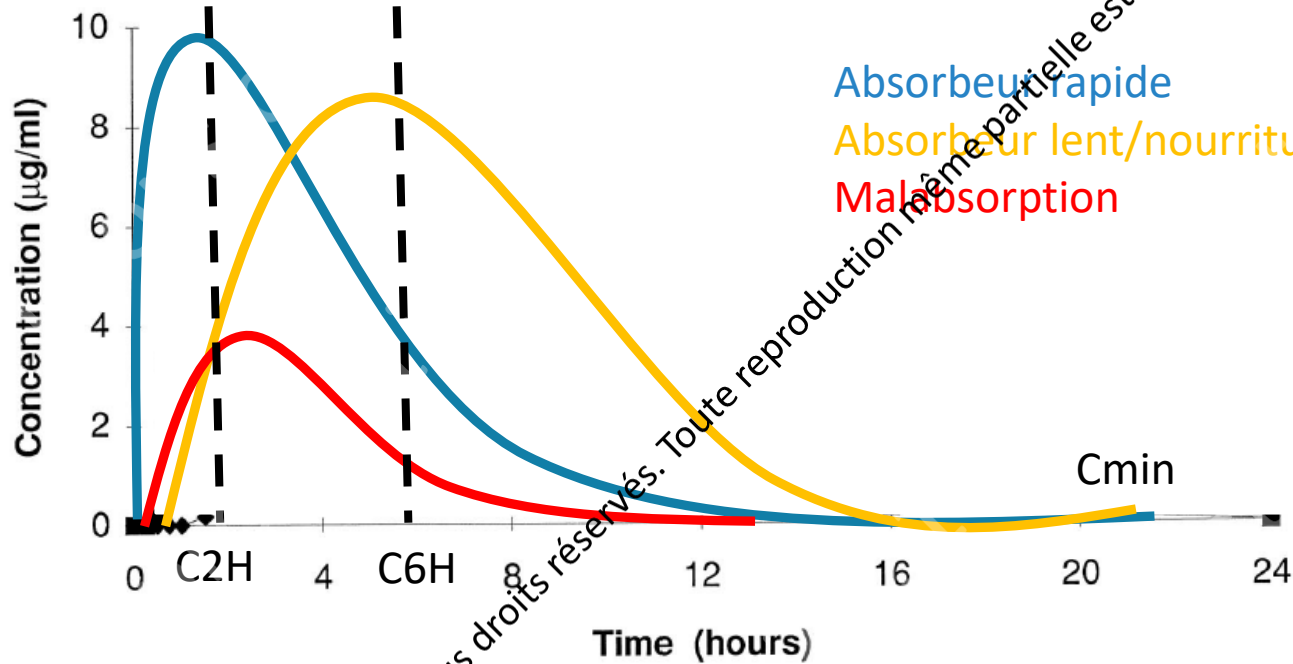
- 205 patients TB
- RIF 10 mg/kg (6 – 16)
- C2h et C6h
- C6h > C2h chez 62% des patients
- Médianes
 - C2H = 1.6 mg/L (0-18)
 - C6H = 3.2 mg/L (0-16)
- Pas d'influence de HIV ni diabète

© RICA1 2021 Tous droits réservés.



- Patients TB
- 17 avec diabète, 17 sans diabète
- AOC_{0-6h}
 - Diabète: 12 mg.h/L (8 – 24)
 - Sans diabète: 26 mg.h/L (21 – 40)
- Réduction de l'exposition au métabolite chez les diabétiques (facteur 5)

Rifampicine: quand et comment doser?



PK/PD et dosages rifampicine: points-clés

- ❑ **Cinétique complexe**: auto-induction, non-linéarité
- ❑ **Effet concentration-dépendant** sur *S. aureus* mais données encore limitées
- ❑ Seuil de toxicité non-déterminé
- ❑ **Doses usuelles possiblement trop faibles**
- ❑ Intérêt des **dosages pour maximiser l'efficacité**
 - ❑ Viser $C_{max} > 8$ mg/L
 - ❑ Faire au moins 2 prélèvements C2H + C6H pour estimer C_{max} PO
 - ❑ Initialement puis après 1 mois
 - ❑ Après changement de posologie
 - ❑ Contrôler l'observance PO