

## Comparaison de la sensibilité à la rifampicine et à la rifabutine des staphylocoques isolés d'infections ostéoarticulaires

Dr Pauline Thill

26<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pathologie Infectieuse



## La Rifampicine (RMP)



## ATB majeur dans infections ostéoarticulaires (IOA) sur prothèse à staphylocoque

⇒ Diminution du risque d'échec thérapeutique des IOA à *S. aureus* et SCN Zimmerli et al. 2008, Osmon et al. 2013, Lora-Tamayo et al. 2016, Senneville et al. 2011

⇒ Diffusion osseuse

Zimmerli et al. 2014, Rose et al. 2009

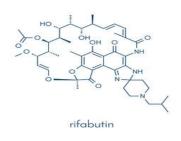
⇒ Effet contre le biofilm in vitro, in vivo et en clinique humaine Widmer et al., 1992, John et al. 2009, Zimmerli et al. 2018

### Mais

- ⇒ Nombreuses interactions médicamenteuses Kim et al. 2007
- ⇒ Effets secondaires nombreux et sévères Grosset et al. 1983
- ⇒ 20% arrêt de traitement pour ces raisons Nguyen et al. 2015



## La Rifabutine (RFB)



## Pharmacocinétique :

- Excellente concentration intracellulaire (Crabol et al. 2016, Blaschke et al. 1996)
- Bonne diffusion tissulaire (Crabol et al. 2016, Blaschke et al. 1996)
- Moins d'induction enzymatique que RMP (Li et al. 1997, Katoh et al. 2005)



## **Bactériologie:**

- CMI pour *S. aureus* similaire entre RMP et Rifabutine (RFB) (Van Der Auwera et al. 1987, Kunin et al. 1996, Murphy et al. 2006)
- Nombre de mutants résistants équivalent (Fujii et al. 1994)



## **Tolérance:**

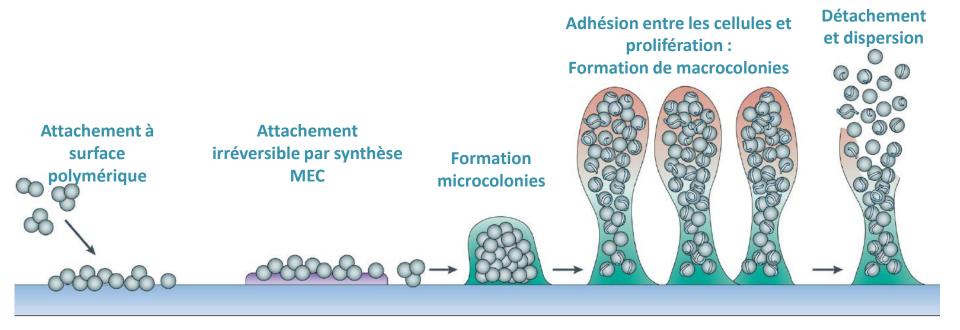
• Meilleure tolérance que la RMP, moins d'El sévères (Chien et al. 2014, Horne et al. 2011)

**Introduction** Méthodes Résultats Discussion Conclusion

## <u>Le biofilm</u>

⇒ Communauté de microorganismes fixée à une surface et maintenue par une matrice

## **Etapes de formation d'un biofilm :**



Otto et al., 2009

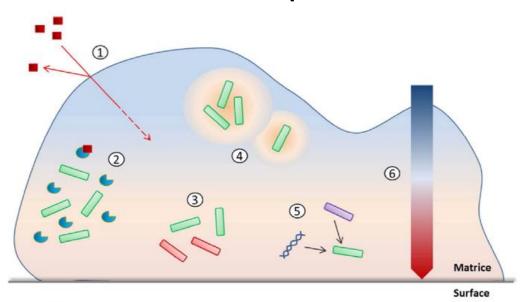
**Introduction** Méthodes Résultats Discussion Conclusion

## Le biofilm - résistance

## Résilience aux antibiotiques

Tolérance de concentrations d'antibiotiques 10 à 1000 x supérieurs à la CMI des bactéries planctoniques (Høiby et al. 2015)

## Plusieurs mécanismes de protection d'un biofilm

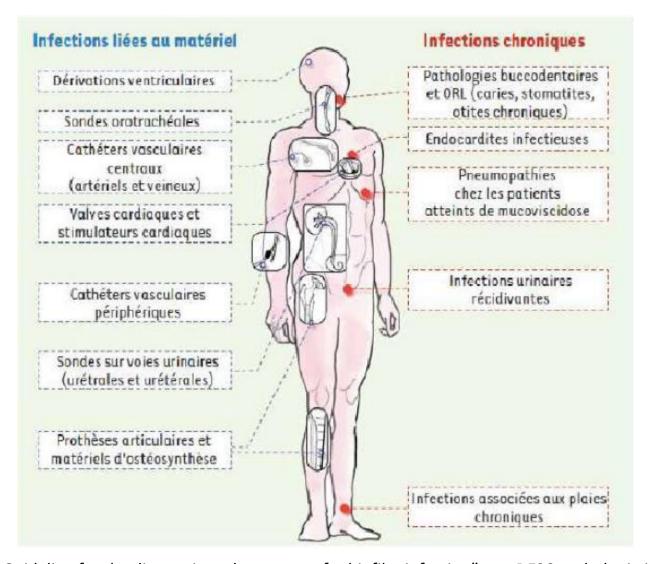


- 1. Matrice // barrière
- 2. Dégradation de l'ATB par enzymes
- 3. Bactéries dormantes (persisters)
- 4. Communication via autoinducteurs
- 5. Transfert horizontal de gènes
- 6. Gradients de concentration



Carvalhlo et al., 2017

## Infections intéressées par le biofilm chez l'homme



## Efficacité de la RFB sur les staphylocoques dans les IOA?

Biofilm: impliqué dans les IOA

RMP: bonne activité contre le biofilm mais interactions médicamenteuses et El

**RFB**: une alternative à la RMP?

## Objectif:

## Comparaison des sensibilités à la RMP et à la RFB

- ⇒de souches cliniques de *S. aureus, S. epidermidis*, et autres SCN
- ⇒ responsables d'IOA
- ⇒en mode de vie planctonique et en biofilm

## **Souches bactériennes**

Souches cliniques

- $\Rightarrow$ staphylocoque
- ⇒infection de prothèse articulaire
- ⇒cryoconservées (-80°C)









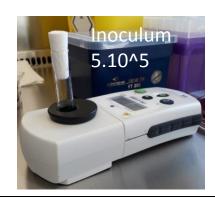




Introduction <u>Méthodes</u> Résultats Discussion Conclusion

## Sensibilités en milieu liquide

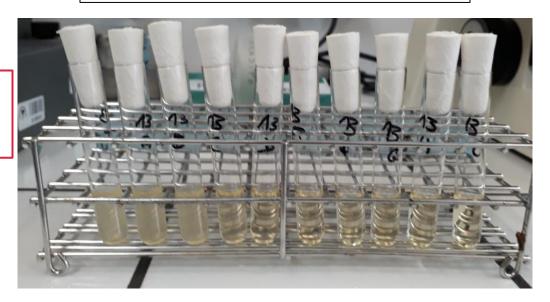




Micro-dilutions milieu liquide 2/1/0,5/0,25/0,125/0,064/ 0,032/0,016/0,008/0,004/0,002μg/ml



Détermination des CMI



## Détermination de la sensibilité du biofilm : Méthode MBEC Assay® (Innovotech Inc., Canada) 311111111111 110 RPM Incubation 24h 0000000000000 Inoculum 5.10<sup>8</sup> Rinçage PBS 30 secondes ARREST DE LA CONTRACTION DEL CONTRACTION DE LA C GODDOOD GODDO Plaques challenge ATB 0000000000000 Dilutions de 0.004 à 4μg/ml et une to a la fata to la fata fata la la Biofilm colonne témoin Incubation 24h SECTION AND PERSONS GODDADO DO DO DO 20μg/ml de chaque puits Dans une plaque de MH Incubation 24H Incubation 24h **MBEC MBC**

10

132 souches: 51 S.aureus (SA), 48 S. epidermidis (SE), et 33 autres SCN

## CMI:

# S. aureus S. epidermidis CMI<sub>50</sub> RMP CMI<sub>50</sub> RMP 0.016μg/ml [0.004-0.064] 0.016 μg/ml [0.002-0.064] vs CMI<sub>50</sub> RFB vs CMI<sub>50</sub> RFB 0.032μg/ml [0.008-0.125], 0.016μg/ml [0.004-0.125] p<0.001</td> p=0.25

CMI<sub>50</sub> RMP  $0.032 \,\mu\text{g/ml} \, [0.002\text{-}0.064]$ vs CMI<sub>50</sub> RFB  $0.032 \,\mu\text{g/ml} \, [0.008\text{-}0.125]$ p= 0.29

**SCN** 

⇒CMI statistiquement différentes pour S aureus ⇒CMI similaires pour S epidermidis et SCN 129 souches : échec de formation de biofilm pour 3 souches

## MBC:

## S. aureus MBC<sub>50</sub> RMP 0.0 32μg/ml [0.016-0.056] vs MBC<sub>50</sub> RFB 0.064μg/ml [0.032-0.064], p=0.003

## S. epidermidis MBC<sub>50</sub> RMP 0.016 μg/ml [0.008-0.032] vs MBC<sub>50</sub> RFB 0.04μg/ml [0.004-0.016] p<0.001

## SCN MBC<sub>50</sub> RMP 0.024 μg/ml [0.008-0.016] vs MBC<sub>50</sub> RFB 0.008 μg/ml [0.004-0.016] p<0.001

⇒MBC statistiquement différentes pour toutes les souches
 ⇒Mais MBC RFB > MBC RMP pour S. aureus
 ⇒Et MBC RFB < MBC RMP pour S. epidermidis et SCN</li>

Introduction Méthodes **Résultats** Discussion Conclusion

129 souches : échec de formation de biofilm pour 3 souches

## MBEC:

S. aureus

MBEC<sub>50</sub> RMP 2μg/ml [1-7] vs MBEC<sub>50</sub> RFB 0.5μg/ml [0.25-0.5], p<0.001 S. epidermidis

MBEC<sub>50</sub> RMP 0.5 μg/ml [0.015-1] vs MBEC<sub>50</sub> RFB 0.064μg/ml [0.008-0.25]

0.064µg/ml [0.008-0.25 p<0.001 **SCN** 

MBEC<sub>50</sub> RMP 0.25 μg/ml [0.064-2] vs MBEC<sub>50</sub> RFB 0.064 μg/ml [0.014-0.125] p=0.004

⇒MBEC statistiquement différentes pour toutes les souches ⇒MBEC RFB << MBEC RMP pour **TOUTES** les souches

## <u>CMI</u>

Proches CMI antérieurement publiées

Fujii et al.: pour S. aureus CMI50 RMP 0.0039μg/ml et CMI50 RFB 0.016 μg/ml

- Comparaison CMI RFB et RMP
- Pour S. aureus: CMI de la RFB > CMI de la RMP

=> RFB moins efficace dans les IOA à S.aureus?

### **Non** car :

Cn plasmatique RFB à  $0.37\mu g/ml$  pour posologie de  $300mg \Rightarrow >10x$  CMI sinte ma étation a source et a sur Constant a sur Cons

CMI: interprétation par rapport aux Cn plasmatiques et non tissulaires,

=>pas adapté aux IOA

RFB: meilleure diffusion tissulaire que RMP

donc diffusion osseuse probablement meilleure

IOA : bi-antibiothérapie > l'effet recherché de la RMP est son activité antibiofilm Donc le marqueur important est la MBEC

## **MBC**

S. aureus: MBC-RFB > MBC-RMP

Tendance inversée S. epidermidis et SCN

Mais différences faibles, <1 dilution entre les deux ATB

- ⇒ MBC équivalentes
- ⇒ bactéricie équivalente
- ⇒ RFB : probablement un bon ATB des IOA

Introduction Méthodes Résultats <u>Discussion</u> Conclusion

## **MBEC**

Proches des MBEC antérieurement publiées :

Rose et al.: 0.13μg/ml à 32μg/ml

### MBEC >>> CMI

Rose et al., Schmidt-Malan et al.: Résultats déjà observés

MBEC RMP et RFB significativement différentes

- ✓ en faveur de la RFB
- ✓ pour toutes les souches
- ✓ RFB meilleure sur le biofilm des staphylocoques que RMP
- ✓ Sanchez el al. : CMI50 de la RFB dans le biofilm 1 à 128x plus faible que celle de la RMP

## **MBEC**

## Méthode in vitro => extrapolation chez l'homme?

Mais utilisée par plusieurs auteurs :

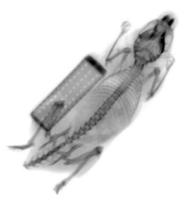
- ✓ Malan et al.: Etude MBEC vancomycine et tedizolide
- ✓ Szczuka et al.: Etude MBEC dalbavancine et tigecycline sur S. haemolyticus

RMP = seul antistaphylococcique avec bonne concordance de son activité contre le biofilm in vitro, in vivo et chez l'homme

✓ Particularité possiblement partagée par la RFB

## Avantage in vitro par rapport in vivo (modèle cage)

- ✓ + simple, moins couteux, reproductible
- ✓ pas de nécessité de personnel formé au modèle animal
- ✓ Possible de le mettre en place en routine avec détermination de seuils



## RFB: meilleure MBEC que la RMP sur staphylocoque

⇒Meilleur antibiotique sur le biofilm des staphylocoques

## La RFB semble une excellente alternative à la RMP dans les IOA...

Prochaine étape : essai thérapeutique comparant l'efficacité de la RMP et de la RFB dans les IOA de l'homme

## **Merci pour votre attention**

## **Remerciements:**

Dr N.Blondiaux

Dr O.Robineau

Pr E.Senneville

Les équipes de Bactériologie et du Service Universitaire des Maladies Infectieuses du CH de Tourcoing