



# La «deuxième vie» de la rifampicine

Utilisée et réservée dans un premier temps principalement au traitement de la tuberculose, la rifampicine connaît depuis quelques années un regain d'intérêt dans le traitement des infections de matériel prothétique. Son excellente pénétration tissulaire et son activité quasi-unique à l'égard des bactéries situées dans le biofilm présent à la surface des matériels prothétiques lui confèrent en effet des propriétés très précieuses par rapport aux autres agents antibactériens actuels. Le développement rapide de résistance à son encounter constitue toutefois son talon d'Achille, raison pour laquelle il est important de l'utiliser avec clairvoyance. Cette revue a pour objectif de rappeler les principes d'action de la rifampicine ainsi que les pièges à éviter lors de son utilisation.

Rev Med Suisse 2014; 10: 670-2

**R. Stettler**  
**A. Trampuz**

Drs Rodrigue Stettler  
et Andrej Trampuz  
Service des maladies infectieuses  
Département de médecine interne  
CHUV, 1011 Lausanne  
rodrigue.stettler@chuv.ch  
andrej.trampuz@chuv.ch

## The «second life» of rifampicin

Despite it was initially used and was restricted mainly for the treatment of tuberculosis, rifampicin gained in past years interest for the treatment of infections associated with prosthetic devices. Rifampicin has an excellent tissue penetration and a unique activity on bacteria in biofilms growing on the surface of prosthetic devices. The rapid emergence of resistance in bacteria constitutes the Achilles' heel and therefore rifampicin should be used with caution. This review addresses the mode of action of rifampicin and describes possible pitfalls of its use.

L'émergence rapide de résistance constitua toutefois le talon d'Achille de cette nouvelle molécule, avec une estimation d'un germe mutant toutes les  $10^7$  à  $10^8$  bactéries en comparaison à d'autres antibiotiques où l'on observe un germe mutant toutes les  $10^{13}$  à  $10^{15}$  bactéries. Cela sonna le glas de son utilisation en monothérapie antibactérienne. La rifampicine fut ainsi principalement utilisée dans le traitement de la tuberculose en association avec d'autres antimycobactériens, permettant toutefois une réduction très significative de la durée du traitement.

## MÉCANISME D'ACTION

La rifampicine agit en inhibant l'ARN-polymérase des bactéries, empêchant ainsi la transcription de l'ADN bactérien. Se fixant directement à cette enzyme, elle est efficace déjà à de faibles concentrations et, contrairement à la majorité des antibiotiques, elle n'interfère pas avec l'ARN-polymérase des mammifères.<sup>2</sup> Parmi ses propriétés remarquables, on relève sa très forte pénétration tissulaire, pouvant littéralement diffuser dans la quasi totalité des tissus du corps humain; son caractère lipophile lui permet ainsi de traverser sans difficulté les membranes cellulaires. Elle conserve également son activité antibactérienne dans des environnements à pH acide,<sup>3</sup> communément retrouvés dans les terrains infectieux.



Il suffit par contre d'une seule mutation d'un acide aminé au niveau de la sous-unité  $\beta$  de l'ARN-polymérase pour qu'elle perde son activité antimicrobienne, ce qui explique la forte propension de résistance à son égard, estimée comme précédemment dit à un mutant résistant tous les  $10^7$  à  $10^8$  germes. La parade consiste alors à l'associer à un second antibiotique, ce qui permet de diminuer drastiquement la fréquence de mutation, estimée à un mutant pour  $10^{14}$  à  $10^{15}$  germes.<sup>4</sup>

## UTILISATION DANS LES INFECTIONS DE MATÉRIEL PROTHÉTIQUE

Après des décennies d'utilisation limitée principalement à la tuberculose, la rifampicine connaît depuis quelques années un regain d'intérêt de la part des infectiologues spécialisés dans la prise en charge des infections des matériels prothétiques, comme les prothèses articulaires, les prothèses vasculaires, ou encore le matériel d'ostéosynthèse.<sup>5</sup> Une fois implantés, ces corps étrangers constituent autant de points d'attache potentiels pour des germes, avides de s'agglutiner et de se fixer à des surfaces inertes. Pour optimiser leur adhésion à ces corps étrangers, les germes produisent alors une sorte de gel, composé notamment d'une matrice extracellulaire. Ce biofilm s'avère très peu perméable à la diffusion des antibiotiques et constitue de plus un milieu dans lequel les bactéries adoptent un métabolisme réduit, diminuant ainsi l'efficacité des antibiotiques. Son éradication nécessite bien souvent une intervention chirurgicale. Par son profil d'activité unique envers les bactéries présentes dans ce biofilm, la rifampicine parvient à atteindre ainsi les germes inaccessibles aux autres antibiotiques.<sup>6-10</sup> Elle constitue ainsi une pièce maîtresse dans le traitement des infections de matériel prothétique; dans cette indication, son spectre est actuellement principalement limité aux staphylocoques. Une étude récente sur un modèle animal a toutefois démontré l'efficacité de la rifampicine sur les biofilms colonisés par *Propionibacterium acnes*. Cette bactérie, difficile à isoler, est responsable d'environ 10% des infections postopératoires.<sup>11</sup>

Comme précédemment mentionné, on prendra garde à ne pas utiliser la rifampicine en monothérapie pour diminuer l'émergence de résistance. Les quinolones représentent les antibiotiques de choix pour être associés à la rifampicine en raison de leur excellente biodisponibilité orale et de leur sécurité d'emploi. Dans cette classe, on privilégiera la ciprofloxacine et la lévofloxacine aux quinolones plus récentes comme la moxifloxacine, moins étudiées dans cette indication. En cas de résistance aux quinolones, le cotrimoxazole, la doxycycline et l'acide fucidique constituent des options thérapeutiques. On dispose toutefois de moins de données quant à l'utilisation de ces antibiotiques dans les infections de matériel prothétique. L'efficacité du traitement semble toutefois la même avec ces divers antibiotiques car c'est la rifampicine qui exerce le rôle principal, l'antibiotique partenaire devant principalement diminuer le risque d'émergence de résistance. Sur un plan purement pratique, pour cette indication, les posologies recommandées sont les suivantes, en l'absence de dysfonction rénale ou hépatique: rifampicine 450 mg 2x/jour, ciprofloxacine

750 mg 2x/jour, lévofloxacine 750 mg 1x/jour, cotrimoxazole 1 cp forte 3x/jour, doxycycline 100 mg 2x/jour et acide fucidique 500 mg 3x/jour.

## CAVEAT CONCERNANT L'UTILISATION DE LA RIFAMPICINE

Compte tenu de sa grande susceptibilité à induire l'émergence de résistance, il faut bien prendre garde à ne jamais utiliser la rifampicine pour traiter des plaies ouvertes ou des fistules; en effet, dans ces deux situations, le foyer infectieux est en contact direct avec la source infinie de germes que constitue l'environnement; l'émergence de germes résistants n'est ainsi qu'une question de temps. Au contraire, une plaie ou une fistule fermée n'offre plus d'accès à de nouveaux germes, ce qui réduit considérablement le risque de résistance. Ces considérations sont également valables pour les plaies recouvertes par des pansements VAC (*Vacuum assisted closure*), de plus en plus couramment utilisés dans la prise en charge des plaies en chirurgie orthopédique et viscérale, considérées de facto comme plaies ouvertes. De même, dans la phase postopératoire, on ne prescrira la rifampicine qu'une fois les redons retirés, ces derniers constituant une porte d'entrée à d'innombrables organismes et exposant par la même le patient à des germes résistants.

## EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX

Même s'ils peuvent être nombreux, les effets secondaires de la rifampicine ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement. Parmi les plus fréquemment mentionnés, on relèvera les troubles hépatiques,<sup>4</sup> pour lesquels on recommandera un contrôle bimensuel de la fonction hépatique; les nausées et vomissements ainsi que les exanthèmes constituent d'autres effets secondaires importants; la prise de la rifampicine après les repas peut diminuer les désagrèments digestifs. Il faut également citer le nombre non négligeable d'interactions médicamenteuses de la rifampicine qui, comme puissant inducteur enzymatique, diminue la demi-vie de nombreuses substances comme les glucocorticoïdes, les contraceptifs oraux, les dicoumarines, ainsi que certains antiépileptiques et sulfonyles.<sup>12</sup> Finalement, on rappellera la coloration orangée que la rifampicine donne aux liquides corporels comme l'urine et les larmes. Même si cela peut sembler anecdotique, il ne faut pas oublier de le rappeler aux patients porteurs de verres de contact, qui verront leurs lentilles se colorer!

## CONCLUSION

Confinée pendant de nombreuses années au traitement de la tuberculose, la rifampicine connaît une «seconde vie», dans la prise en charge des infections de matériel prothétique, dont l'utilisation ne cesse d'augmenter chaque année. C'est sa formidable efficacité à l'égard des staphylocoques présents dans le biofilm qui lui confère un rôle majeur dans le traitement de ce type d'infections. Il est toutefois important de l'employer avec discernement afin d'éviter l'émergence de résistance et de garder à l'esprit ses potentielles interactions médicamenteuses. ■



### Implications pratiques

- > Pour le traitement des infections de matériel prothétique, ne jamais utiliser la rifampicine en monothérapie antibiotique, mais privilégier son association avec un second antibiotique, qui permettra de diminuer le risque de résistance
- > S'abstenir de la prescrire tant que la plaie n'est pas fermée ou tant que le patient est porteur de redons
- > Contrôler régulièrement la fonction hépatique et penser aux nombreuses interactions médicamenteuses, notamment celle avec la contraception orale, dont l'efficacité est nettement diminuée

### Bibliographie

- 1 \* Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl. 3):402-6.
- 2 Wehrli W. Rifampin: Mechanism of action and resistance. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl. 3):407-11.
- 3 Acocella G. Pharmacokinetics and metabolism of rifampin in human. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl. 3):428-32.
- 4 Leuenberger P. Antibiotiques antimycobactériens. In: *Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, Schorderet M. Genève: Ed. Slatkine, 3<sup>e</sup> édition, 1998;765-7.
- 5 \*\* Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.
- 6 Del Pozzo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:204-9.
- 7 Zheng Z, et al. Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:900-3.
- 8 \* Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized trial. *JAMA* 1998; 279:1537-41.
- 9 Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combination. *Clin Infect Dis* 1992;14:1251-3.
- 10 Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J. Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:895-8.
- 11 Furustrand T, Tafin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampicin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1885-91.
- 12 Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983;(Suppl. 3):440-6.

\* à lire

\*\* à lire absolument