

MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE PAR APPROCHE DE POPULATION DE LA RIFAMPICINE DANS LES INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES: INTERACTION AVEC L'ACIDE FUSIDIQUE

Marsot A¹, Ménard A², Dupouey J¹, Muziotti C¹, Guilhaumou R¹, Blin O¹

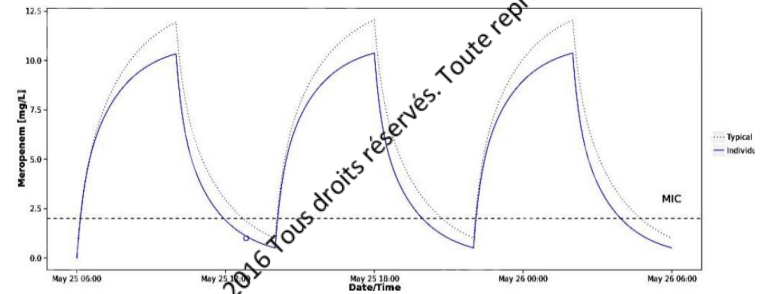
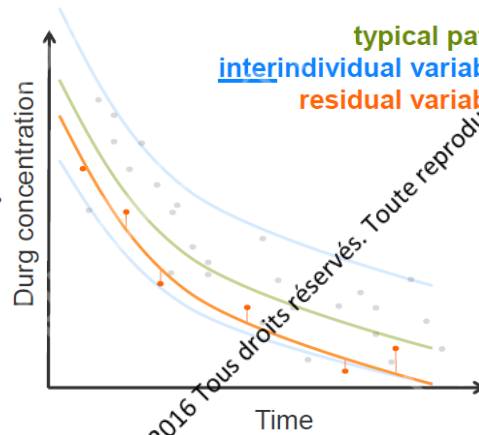
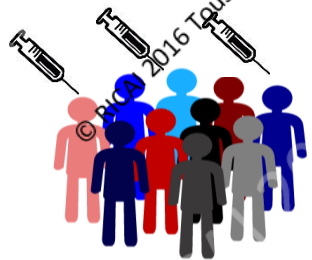
¹Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance – APHM

²Service de Maladies Infectieuses - APHM

- Prise en charge des Infections OsteoArticulaires (IOA) difficile
- Rifampicine en association = Antibiotique majeur dans les IOA
- Caractéristiques PK de la rifampicine:
 - Biodisponibilité variable
 - Liaison aux protéines (80% albumine)
 - Métabolisme hépatique, CYP P450 (3A4), autoinduction
 - Excrétion biliaire
- Importante variabilité de réponse au traitement

OBJECTIF

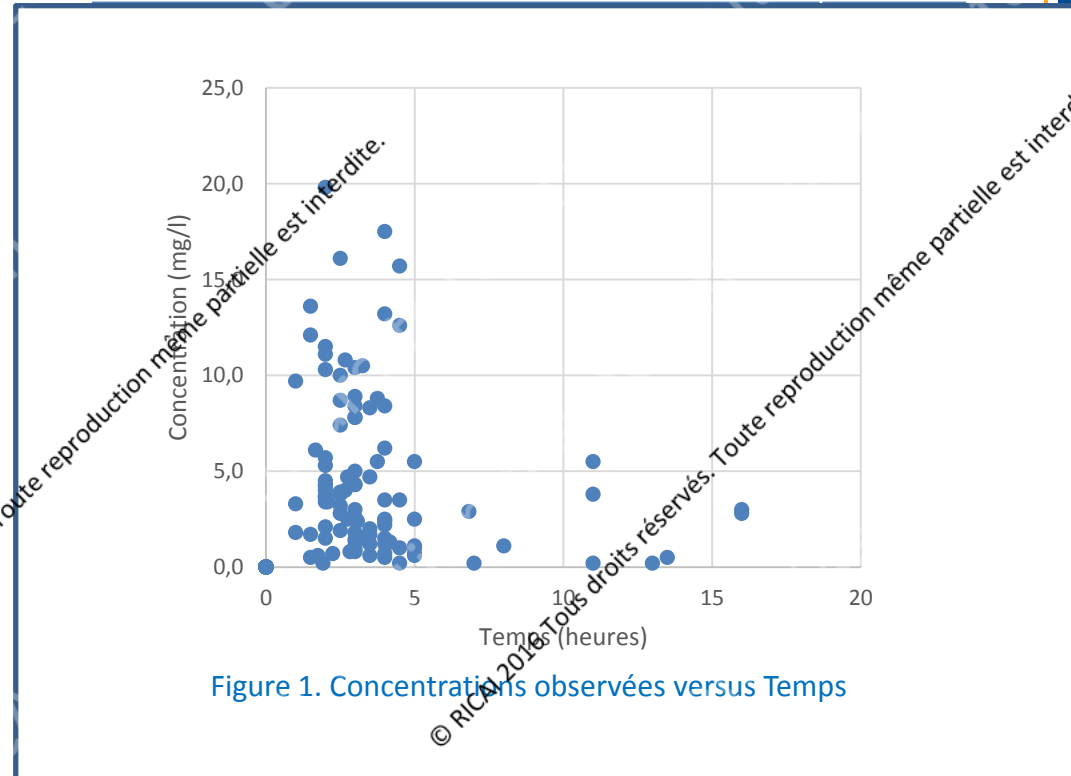
Développer un modèle de pharmacocinétique de population de la rifampicine chez les patients présentant une infection ostéoarticulaire afin d'optimiser leur prise en charge.



- Patients:
 - Traités par rifampicine (300mg*3/jour) pour IOA sur une durée de 3 à 6 mois
 - Présentant un suivi thérapeutique par dosage de la rifampicine lors de consultations
 - Données recueillies rétrospectivement (Aout 2012-Aout 2015)
- Analyse : CLHP-UV
- Modélisation: NONMEM version 7.3 (ICON Development Solutions)

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Données démographiques	n
N de patient	62
Homme/Femme	46/16
Age (années)	57.4 (20-89)
Poids (kg)	72.3 (46-119)
N d'échantillons	103
Antibiotique co-administré	
Ofloxacine	32
Acide fusidique	10
Clindamycine	6
Teicoplanine	6
Ciprofloxacine	5
Vancomycine	5
Amoxicilline	5
Cotrimoxazole	2
Ceftazidime	2
Cloxacilline	1



RÉSULTATS

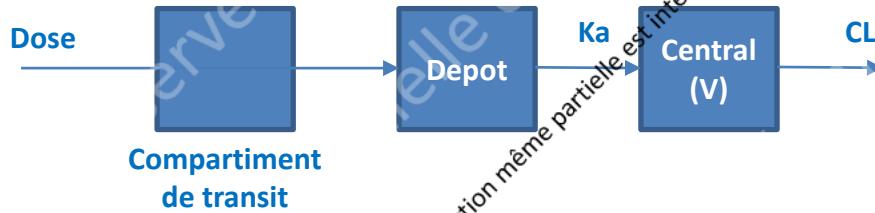


Figure 2. Schéma du modèle

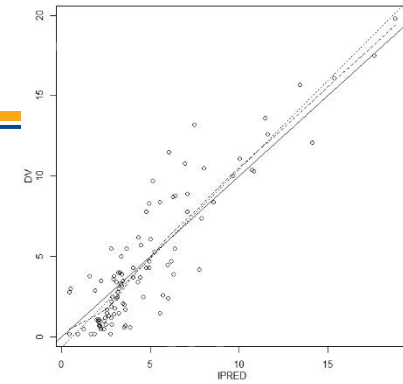


Figure 3. Concentration observée (DV) versus concentrations individuelles prédites (IPRED)

Tableau 2. Estimation des paramètres PK de population finaux

Paramètre	Estimation		Bootstrap		
	Moyenne	RSE%	Moyenne	IC95%	
CL/F (L/h)					
Avec acide fusidique	5.1	48.6	4.6	1.2	8.2
Sans acide fusidique	13.7	26.3	13.8	10.6	18.0
V/F (L)					
Avec acide fusidique	23.8	78.2	40.0	8.9	38.7
Sans acide fusidique	61.1	56.5	71.2	40.8	129.0
Variabilité interindividuelle					
$\omega_{CL/F}$	0.531	38.3	0.517	0.245	0.740
$\omega_{V/F}$	0.349	238.1	0.237	0.003	1.110
Variabilité résiduelle					
σ_{add} (mg/l)	2.256	12.4	2.174	1.613	2.649

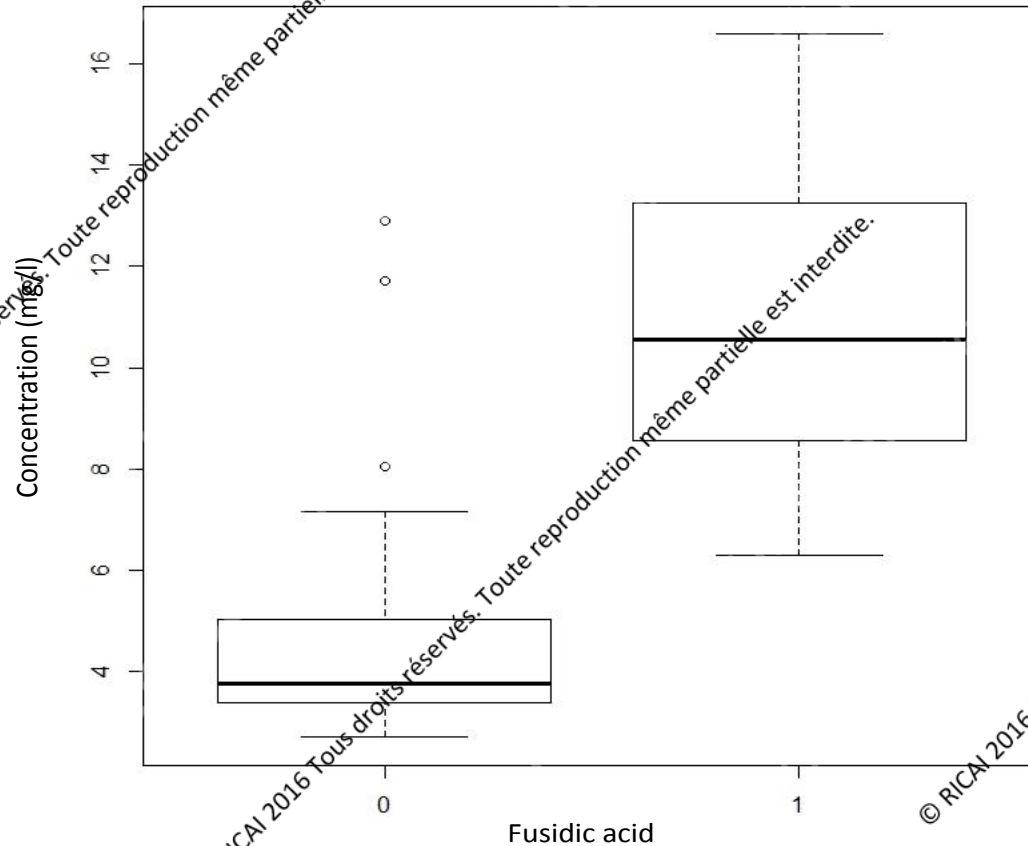


Figure 5. Prédiction bayésienne des concentrations individuelles deux heures après l'administration selon la présence ou non d'acide fusidique (0 = absence, 1 = présence)

Distribution

- Acide fusidique fortement lié aux protéines plasmatiques (albumine) 97%
- Rifampicine également liée à l'albumine (80%)

Métabolisme

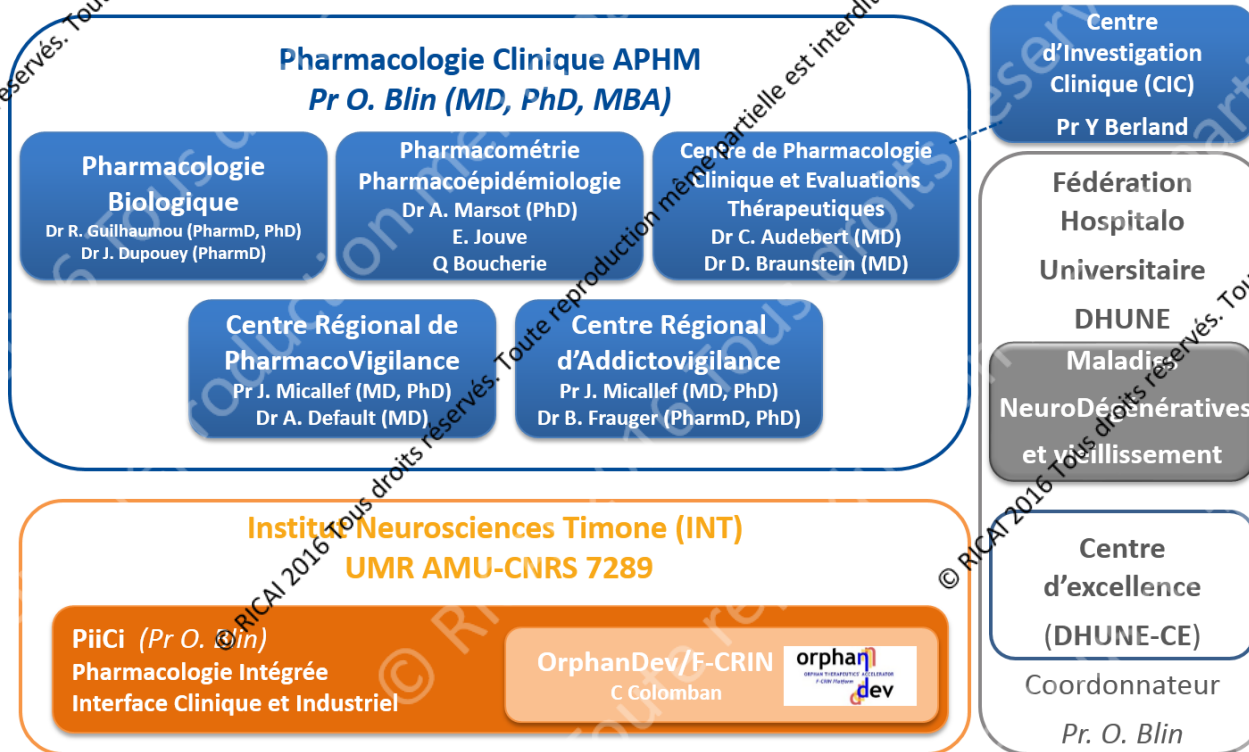
- Métabolisme hépatique via CYP 3A4 de la rifampicine
- Plusieurs cas cliniques [*Khaliq et al.*, *Gabignon et al.*] rapportant l'inhibition du CYP P450 3A4 par l'acide fusidique
- Néanmoins Reimann et al. suggère que l'acide fusidique serait un activateur du système enzymatique des CYP P450

CONCLUSION

- Premier modèle de pharmacocinétique de population de la rifampicine chez des patients avec IOA
- Les paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine sont en ligne avec ceux rapportés pour les patients traités pour la tuberculose
- En association avec l'acide fusidique:
 - Diminution de la clairance
 - Diminution du volume de distribution de la rifampicine

 **CONCENTRATION SUPRA-THERAPEUTIQUE POTENTIELLE**

MERCI DE VOTRE ATTENTION



© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.