



ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024/2025

N° 42

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Asmâa HAFID, née à Tours

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

Jeudi 03 juillet 2025

**Gestion des interactions médicamenteuses lors de la co- prescription de
rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéoarticulaires :
rédaction et publication d'une revue systématique de la littérature à
destination des pharmaciens officinaux et hospitaliers.**

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Philippe LANOTTE, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier,
Service de bactériologie CHU de Tours et Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Monsieur le Docteur Vianney TULOUP, Assistant Hospitalier et Universitaire, CHU de Tours et Faculté
de Pharmacie de Tours

Monsieur le Docteur Thibaut BRUNE, Pharmacien Titulaire, Pharmacie du Beffroi, Tours

Monsieur le Docteur Mohammed EL OUALI, Pharmacien Titulaire Pharmacie Saint Ouen

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOULLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Fillière Officine
---------------	----------	-------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 12/06/2025

L'étudiant Asmâa HAFID

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS :

Au Professeur LANOTTE Philippe,

Merci à vous de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur TULOUP Vianney,

Un grand merci à vous pour votre patience, votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard, je vous remercie sincèrement et vous suis très reconnaissante de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail de thèse, pour le temps accordé et pour y avoir participé. Veuillez trouver l'expression de mon respect et de ma profonde gratitude.

Au Docteur BRUNE Thibaut,

Un énorme merci pour tout Thibaut, ta gentillesse, ta bienveillance, ta confiance et tout ce que tu m'as appris. Je t'en suis sincèrement reconnaissante. En espérant devenir un aussi chouette pharmacien que toi. Merci de me faire l'honneur de ta présence dans ce jury.

Au Docteur EL OUALI Mohammed,

Merci de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, et pour votre confiance. Je vous remercie également pour la gentillesse et la bienveillance dont vous faites preuve à mon égard.

Thèse dédiée à ma petite sœur Leila, l'être le plus merveilleux qu'il soit.
Ta grande sœur qui t'aime < 3

« Que tout ce vous faites soit fait avec amour »,
C - 16 :14

« Si tu veux t'acheminer vers la paix définitive, souris au destin qui te frappe, et ne frappe personne »
Omar Khayyâm

SOMMAIRE :

Liste des figures	10
Liste des tableaux	11
Introduction	12
Partie A : Les infections ostéoarticulaires	15
I. Généralités sur les infections ostéoarticulaires	15
I.1 Epidémiologie	15
I.2 Aspect économique des infections ostéoarticulaires	16
I.3 Physiopathologie des infections ostéoarticulaires	17
A. Impact du biofilm dans les infections ostéoarticulaires	18
B. Particularité de l'espèce staphylocoque spp dans la formation de biofilm.....	20
C. Risques associés à la présence d'un biofilm.....	20
I.4 Classification des infections ostéoarticulaires.....	21
A. Modes de survenue des infections ostéoarticulaires	21
B. Localisation des infections ostéoarticulaires.....	22
1. Infections ostéoarticulaires natives.....	23
A. Arthrite septique.....	24
B. Ostéites et ostéomyélites.....	24
C. Spondylodiscite	25
2. Infections ostéoarticulaires sur matériel	26
I.5 Facteurs de risques d'infection ostéoarticulaire	27
I.6 Symptomatologie des infections ostéoarticulaires	29
I.7 Diagnostic des infections ostéoarticulaires.....	29
II. Prise en charge des infections ostéoarticulaires.....	30
II.1 Prise en charge chirurgicale	31
II.2 Prise en charge par antibiothérapie	31
A. Antibiothérapie probabiliste	32
B. Antibiothérapie ciblée.....	33
C. Place de la rifampicine dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires	36
II.3 La phagothérapie.....	36
PARTIE B. La rifampicine.....	38
I. Histoire de la rifampicine	38
II. Pharmacodynamique de la rifampicine	38
A. Mécanisme d'action.....	38
B. Spectre d'activité antibactérienne.....	39

C.	Indications.....	39
III.	Pharmacocinétique de la rifampicine	40
A.	Absorption	40
B.	Distribution	41
C.	Métabolisme	41
D.	Elimination	42
E.	Populations particulières.....	42
1.	Personnes âgées	43
2.	Femmes enceintes.....	43
3.	Population pédiatrique	44
4.	Insuffisants rénaux.....	44
5.	Insuffisants hépatiques	45
IV.	Effets indésirables et toxicité de la rifampicine.....	45
A.	Effets indésirables et toxicité hépatique	46
B.	Effets indésirables gastro-intestinaux	47
C.	Effets indésirables immuno-allergiques.....	47
V.	Interactions médicamenteuses avec la rifampicine.....	48
A.	Cibles enzymatiques et protéiques de la rifampicine.....	48
1.	Les cytochromes.....	48
2.	Les P-glycoprotéines.....	50
3.	Les UDP-glucoronyltransferases	52
B.	Mécanisme de l'induction enzymatique	53
1.	Notion d'induction enzymatique	53
2.	Les récepteurs pregnane X ou récepteurs aux xénobiotiques et liens avec la rifampicine	53
	Partie C : Revue systématique de la littérature.....	55
	Annexe 1 : Fiches à destination des équipes officinales et hospitalières.....	90
		90
	Conclusion.....	93
	Bibliographie	95

Liste des abréviations :

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

AUC : Aire sous la courbe

C_{max} : Concentration plasmatique maximale

C_{min} : Concentration plasmatique minimale

CL : clairance rénale

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaire

CYP : Cytochrome

DDI : Drug drug interaction

FSH : Hormone folliculostimulante

IOA : Infection Ostéo-Articulaire

IOAC : Infection Ostéo-Articulaire Complexe

LH : Hormone lutéinisante

NADPH : Nicotamide Adénine Dinucléotide Phosphate

PBPK : Physiologically-Based Pharmacokinetic

P-gp : Glycoprotéine P

PXR : Récepteur Pregnane X

SPLIF : Société de Pathologies Infectieuses Française

SoFCOT : Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

T_{1/2} : Demi vie d'élimination

T_{max} : Temps d'atteinte de la concentration plasmatique maximale

V_d : Volume de distribution

Liste des figures :

Figure 1 : Les différentes phases de développement du biofilm lors des infections staphylococciques¹. 1. Attachement de la bactérie à la surface et aux protéines plasmatiques de l'hôte ; 2. Prolifération, accumulation de bactéries et formation d'une matrice polymérique extracellulaire ; 3. Maturation du biofilm : Dissociation et dispersion des bactéries staphylococciques dans le milieu environnant

Figure 2 : Images de biofilms produits par *S.epidermidis*, obtenues par microscopie électronique à balayage dans une interface air-liquide du milieu TSB-glucose après 24h d'incubation à 37°C¹. (Grossissements a : x 1000 et b : x 15 000)

Figure 3 : Aurélian Piquery. Impact d'un changement de protocole de mise en culture pour le diagnostic microbiologique des infections ostéoarticulaires sur prothèse au CHU de Caen. Sciences pharmaceutiques. 2021. <dumas-03610907>

Figure 4 : Aurélian Piquery. Impact d'un changement de protocole de mise en culture pour le diagnostic microbiologique des infections ostéoarticulaires sur prothèse au CHU de Caen. Sciences pharmaceutiques. 2021. <dumas-03610907>

Figure 5 : principales localisations des infections ostéoarticulaires²

Figure 6 : Formule topologique de la rifampicine

Figure 7 : Voies de métabolisation de la rifampicine³

Figure 8 : Spectre d'absorption électronique du cytochrome P450 CYP3A4 humain dans des nanodisques sans substrat (ligne rouge) et saturés en bromocriptine (ligne bleu)⁴.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Micro-organismes retrouvés dans les infections ostéoarticulaires selon le terrain.

Tableau 2 : Micro-organismes retrouvés lors d'infections ostéoarticulaires.

Tableau 3 : Micro-organismes retrouvés dans les infections ostéoarticulaires selon le mode de survenue.

Tableau 4 : Facteurs de risques d'infection ostéoarticulaires²

Tableau 5 : Tableau résumant les molécules antibiotiques pouvant être utilisée en probabiliste lors d'infections ostéoarticulaires.

Tableau 6 : Propositions d'antibiothérapies en cas d'infections à streptocoques, entérocoques et bactéries anaérobies adaptées selon l'antibiogramme et le terrain.

Tableau 7 : Proposition d'antibiothérapies en cas d'infections à staphylocoques, adaptées selon l'antibiogramme et le terrain.

Introduction

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont des pathologies orthopédiques infectieuses graves et complexes pouvant mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel des patients atteints.

Leur prise en charge, à la fois longue et complexe, nécessite une approche pluridisciplinaire, impliquant la collaboration de divers professionnels de santé, tels que des chirurgiens orthopédique et plastique, infectiologues, microbiologistes et des pharmaciens, afin d'assurer une prise en charge optimale sur les plans cliniques, chirurgical et thérapeutique. Cette approche intégrée s'est, au fil des années et des cas, montrée essentielle afin d'améliorer les chances de guérison, ainsi que pour minimiser les risques de complications.

L'émergence de centres de référence dédiés aux infections ostéoarticulaires (CRIOAC), en France en 2008, a marqué un tournant positif dans la prise en charge de ces dernières. Ces centres regroupant divers professionnels autour d'une même thématique a permis l'homogénéisation des stratégies de prises en charge, l'élaborations de stratégies thérapeutiques ainsi que la promotion de la recherche et de l'innovation dans le domaine.

Chaque année, la France enregistre en moyenne 70 nouveaux cas d'infections ostéoarticulaires pour 100 000 habitants. Ces dernières sont associées à un taux de mortalité de 5% et à des séquelles fonctionnelles, dans 50 à 70% des cas. De plus les durées d'hospitalisations prolongées et les coûts associés sont considérables, ce qui positionnes les infections ostéoarticulaires comme un enjeu majeur de santé publique.

Pouvant affecter un os ou une articulaire, et ce, en présence ou non de matériel orthopédique, les infections ostéo-articulaires sont majoritairement de nature bactérienne. Les principaux germes retrouvés sont *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*, qui sont des bactéries communes dans ce genre d'infection, du fait de leur localisation cutanée. Cependant, d'autres bactéries, telles que certaines espèces d'entérocoques ou de streptocoques peuvent également être impliquées.

La prise en charge des infections ostéoarticulaires se révèle complexe, et ce, principalement en raison de leur localisation anatomique relativement difficile d'accès pour la majorité des antibiotiques et des agents pathogènes impliquées. En effet, ces germes présentent des mécanismes de virulence et de résistance bactérienne qui complexifient la prise en charge par le biais d'une chronicité de l'infection et de la nécessité de la mise en place d'une antibiothérapie prolongée.

Par conséquent, le choix de l'antibiothérapie se révèle être d'une importance cruciale. Outre l'antibiogramme nécessaire à la sélection de la molécule la plus adaptée au germe impliqué, il est impératif que la molécule sélectionnée présente une capacité de diffusion, tissulaire et osseuse, importante. De plus, il est crucial que cette dernière soit capable de diffuser et d'agir au sein du biofilm et d'y maintenir son activité.

Du fait de ces nombreuses contraintes, le nombre de molécules potentiellement utilisables pour la prise en charge de ces infections bactériennes, est relativement restreint. Cependant, la rifampicine s'est révélée être la molécule idéale dans la prise en charge des infections ostéo-

articulaire. Elle est actuellement recommandée dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires en association à un autre antibiotique, également sélectionné selon l'antibiogramme.

La rifampicine a aujourd'hui, une place majeure dans la stratégie de prise en charge des infections ostéoarticulaires, et ce, grâce à ses profils pharmacodynamique et pharmacocinétique favorables. En effet, son profil pharmacodynamique lui confère un spectre d'activité bactéricide large, ciblant à la fois des germes extracellulaires et intracellulaires dont les germes adhérents et en dormance formant le biofilm, principal facteur de complexité dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires. Son profil pharmacocinétique quant à lui se caractérise par une excellente biodisponibilité orale, une très bonne diffusion osseuse associée à une distribution rapide dans l'organisme et à une bonne tolérance globale. En somme, la rifampicine est un atout majeur dans la lutte contre les infections ostéoarticulaires, permettant d'améliorer les résultats cliniques et les chances de guérison.

Cependant, malgré sa place de choix et les excellents résultats sur différents types d'infections, la rifampicine s'est révélée être un puissant inducteur enzymatique. Elle induit une forte expression du cytochrome P450 et de ces nombreuses iso-enzymes par le biais de l'activation du récepteur pregnane X (PXR) responsable de l'expression du cytochrome P450. De plus, la rifampicine induit certaines des principales protéines de transport hépatique, elles aussi impliquées dans le métabolisme des principaux xénobiotiques utilisés en thérapeutique à l'heure actuelle.

Il en résulte ainsi un risque non négligeable d'interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients poly-médiqués, en particulier chez les patients atteints d'infections ostéoarticulaires. Ce risque souligne l'importance de la vigilance à observer quant au risque de survenue d'interactions médicamenteuses et plus particulièrement au risque de sous dosage et des conséquences cliniques associées.

Dans ce contexte, nous nous sommes demandés comment éviter les interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients poly-médiqués. Ici notre travail se portera sur les patients atteints d'infections ostéoarticulaires, principaux bénéficiaires d'un traitement par rifampicine. Cependant, ce travail pourra être étendu aux patients souffrants de tuberculose ou d'affections hépatiques de type cirrhose, chez qui, la rifampicine occupe également une place dans la stratégie thérapeutique, et pouvant également faire l'objet d'un risque accru d'interactions médicamenteuses en cas de co-médication.

Une première partie de ce travail a consisté en la rédaction d'une revue systématique de la littérature réalisée à partir d'articles retrouvés dans la base de données PubMed. Du fait de l'ampleur de cette base de données, recensant plus de 38 millions de références, il a été nécessaire d'établir des critères d'inclusion.

Nous avons ainsi décidé d'inclure les articles étudiant la rifampicine à des doses comprises entre 300 et 900 milligrammes et incluant des patients adultes, qu'ils soient sains ou malades. Pour effectuer nos recherches, nous avons utilisé plusieurs mots-clefs dans la barre de recherche, notamment : « *rifampicine* », « *rifampin* », « *rampicyne* », « *rifampin* », « *DDI* », « *drug drug interaction* », « *interaction médicamenteuse* », « *DDI with rifampicin* », « *DDI between rifampin and* », « *rifampicin and* », ou encore « *rifampicin with* ».

Ces mots clés nous ont ainsi permis d'obtenir plus d'une centaine d'articles traitant des interactions médicamenteuses avec la rifampicine. Par la suite, il a été nécessaire de sélectionner les articles les plus pertinents, et pour ce faire, nous avons adopté une méthode d'analyse en plusieurs étapes. Dans un premier temps, nous avons lu l'introduction de chaque article afin de comprendre les objectifs de ces derniers et de vérifier qu'ils entraient dans nos critères de recherche. Ensuite, dans un second temps, nous avons analysé la section « matériel et méthodes » afin d'identifier les molécules étudiées et les posologies utilisées. La lecture de la section « résultats » nous a permis d'extraire les données relatives aux résultats obtenus en lien avec l'objectif de l'article. Enfin, la lecture de la section « discussion » a été essentielle pour analyser les articles et leur résultats de manière critique, nous permettant ainsi de mieux évaluer leur contribution à notre recherche sur les interactions médicamenteuses liées à la rifampicine.

L'analyse d'article et les résultats obtenus, il nous a fallu procéder à la rédaction de la revue systématique de la littérature. Pour ce faire, les articles ont été classés par classes thérapeutiques, chacune d'entre elle correspondant à une partie. Il nous a fallu, pour commencer, renseigner la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des molécules étudiées. Il a été essentiel de se concentrer particulièrement sur le métabolisme des molécules afin d'identifier les principaux cytochromes impliqués dans ce processus, ainsi que les différents transporteurs hépatiques impliqués. Dans un second temps, les résultats obtenus par la lecture des articles ont été rapportés afin de mettre en évidence l'impact de l'induction enzymatique médiée par la rifampicine. Enfin une recommandation thérapeutique a été rédigée en fin de chaque partie.

Pour conclure ce travail, une fiche, se voulant simple et pratique d'utilisation, a été rédigée. Cette dernière ayant pour objectif de permettre au professionnel de santé confronté à une potentielle interaction médicamenteuse, d'avoir les clés afin de la prévenir.

Partie A : Les infections ostéoarticulaires

I. Généralités sur les infections ostéoarticulaires

I.1 Epidémiologie

Avant la création des centres de références des infections ostéoarticulaires (CRIOAC) en 2008, les données disponibles quant aux chiffres de ces dernières étaient limitées. Ainsi, l'émergence de ces centres a permis la création, d'une base de données exhaustive, recensant les divers cas d'infections ostéoarticulaires en France.

Cette base de données a joué un rôle important dans l'harmonisation des stratégies de prise en charge ainsi que dans l'amélioration du parcours de soins des patients souffrant d'infections ostéo-articulaires. En particulier, par la mise en place de réunions de concertations pluridisciplinaires, réunissant divers professionnels de santé, tels que des chirurgiens orthopédiques, des infectiologues, des radiologues et des pharmaciens, autour des cas cliniques de patients. Ces réunions ayant pour objectif d'évaluer et de déterminer, selon les spécificités de chaque cas, la conduite thérapeutique la plus appropriée.

Par ailleurs, ces centres ont permis l'élaboration de nouvelles recommandations de bonnes pratiques en matière de prise en charge, la promotion de la recherche et de l'innovation dans ce domaine, ainsi que l'instauration de formations spécialisées illustrées par la création d'un diplôme universitaire dédié aux infections ostéo-articulaire⁵.

La prévalence des infections ostéoarticulaires dans la population française est estimée à 70 cas pour 100 000 habitants. Ce taux est particulièrement élevé chez les individus âgés de plus de 70 ans, plus à risque de développer des infections ostéoarticulaires, où il atteint 209 cas pour 100 000 habitants, avec une incidence de 90 cas pour 100 000 habitants spécifiquement chez les hommes.

Ces infections constituent un réel enjeu majeur de santé publique du fait de leurs conséquences directes et post-opératoires, entraînant un taux de mortalité de 5 %. De surcroît, elles augmentent le risque de morbidité et engendrent, dans 50 à 70 % des cas, des séquelles fonctionnelles^{5,6} chez les personnes atteintes, se traduisant par une diminution de la mobilité et donc de l'autonomie⁷. Impact non négligeable chez les principales personnes à risques, à savoir les personnes âgées.

Au cours des dernières années, une augmentation significative de l'incidence des infections ostéoarticulaires a été observée en France. Cette tendance peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment la vieillesse croissante de la population, l'augmentation de l'incidence de certaines comorbidités telles que le diabète, le tabagisme et l'obésité, constituant des facteurs de risques pour le développement d'infections ostéoarticulaires. Par ailleurs, l'accroissement des indications chirurgicales pour l'arthroplastie en cas d'arthrose contribue également à cette hausse. En conséquence, une nette augmentation du taux d'hospitalisations liées aux infections ostéoarticulaires a été constatée, passant de 0,23 % en 2013 à 0,3 % en 2022⁸.

De plus, il est essentiel de prendre en compte, dans l'analyse de cette augmentation du taux d'hospitalisations, le risque de complications, notamment infectieuses. Risque oscillant entre 0,8 et 1,9% suite à la pose d'une prothèse de genou et entre 0,3 et 1,7% après un remplacement total de hanche⁹.

I.2 Aspect économique des infections ostéoarticulaires :

En 2008, les coûts associés à la prise en charge des infections ostéoarticulaires en France se sont élevés à près de 259 millions d'euros, soit près de 7178 euros par journée d'hospitalisation, contre 450 millions d'euros en 2013.^{5,10} Ces coûts significatifs sont expliqués par les durées d'hospitalisation généralement longues nécessaires pour ce type d'infections.

En 2013, la durée moyenne d'hospitalisation pour une infection ostéoarticulaire était de 17,5 jours. Cette durée est augmentée en présence de certaines comorbidités, telles que l'endocardite nécessitant en moyenne 34 jours d'hospitalisation, les infections urinaires, y compris les pyélonéphrites et les prostatites, avec une durée moyenne de 32 jours d'hospitalisation, ainsi que la dénutrition, entraînant une durée d'hospitalisation de 30 jours en moyenne.

Il convient également de souligner que 15% des séjours dépassant 30 jours d'hospitalisation, se sont déroulés dans un service de chirurgie pour 66% d'entre eux, dans des centres de référence pour 39% des cas ou dans un service de soin intensif sans 22% des cas⁸.

Ainsi, depuis l'instauration des centres de référence des infections ostéoarticulaires (CRIOAC), le suivi des coûts engendrés par les infections ostéoarticulaires a été établi. Ce dernier a permis de mettre en évidence une augmentation significative de la charge économique et clinique liée à la prise en charge des infections ostéo-articulaires. Par ailleurs, il a également offert la possibilité d'anticiper les coûts futurs, contribuant ainsi à garantir une prise en charge optimale des patients.

I.3 Physiopathologie des infections ostéoarticulaires :

Les infections ostéoarticulaires constituent un groupe hétérogène d'infections graves et complexes dont les caractéristiques varient en fonction du mode d'inoculation, de l'évolution clinique, de la localisation, qu'il s'agisse d'un os ou d'une articulation, du terrain clinique, ainsi que des micro-organismes impliqués.

Dans le cadre des infections ostéoarticulaires associées aux prothèses de hanche et de genou, les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés sont majoritairement des staphylocoques, notamment *S.epidermidis* et *S.aureus*. Ces derniers sont suivis de près par les streptocoques, les entérocoques et les corynébactéries. En outre, des espèces aérobies à Gram négatif, telles que des Enterobacterales et des espèces de *Pseudomonas* ainsi que d'autres micro-organismes anaérobies, des champignons et, plus rarement des mycobactéries peuvent également être retrouvés dans ce contexte^{2,11}.

Tableau 1 : Micro-organismes retrouvés dans les infections ostéoarticulaires selon le terrain

Terrain	Germe
Nouveau-né et enfant	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , entérobactéries, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Kingella kingae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , streptocoques ¹²
Toxicomanie intraveineuse et immunodépression	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , bactéries anaérobies, bacilles gram négatifs, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> .
Drépanocytose	<i>Salmonella species</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , pneumocoque
Contact avec les animaux	Pasteurellose, brucellose, staphylocoques, anaérobies, streptobacilles, borréliose.
Infection sur matériel	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> staphylocoques à coagulase négative, streptocoques, bacilles gram négatifs, bactéries anaérobies, <i>Propionobacterium acnes</i> .
Infection sur gestes locaux	<i>Staphylococcus aureus</i> , staphylocoques à coagulase négative, bacilles gram négatifs et streptocoques.
Pied du diabétique	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹³ , staphylocoques à coagulase négative, bactéries anaérobies, entérocoques et entérobactéries.

Tableau 2 : Micro-organismes retrouvés lors d'infections ostéoarticulaires² :

Microorganismes fréquemment retrouvés dans les IOA sur prothèse de hanche et de genou ²	
Micro-organismes	Fréquence (%)
Bactéries aérobies gram positif	82
- Espèces de staphylocoques à coagulase négative (autres que <i>S.lugdunensis</i>)	37
- <i>S. aureus</i>	24
- <i>S. lugdunensis</i>	4
- Espèces de Streptocoques	14
- Espèces d'Entérocoques	8
- Espèces de Corynébactéries	5
Bactéries aérobies gram négatif	11
- Enterobacterales	7
- Espèces de Pseudomonas	3
Bactéries anaérobies	13
- Espèce de Cutibacterium	8
- Autres espèces	5
Champignons	3
Mycobactéries	0,5

A. Impact du biofilm dans les infections ostéoarticulaires :

L'une des principales difficultés dans la gestion et dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires réside dans la présence d'un biofilm.

Le biofilm correspond au développement d'une communauté bactérienne sessile intégrée au sein d'une matrice polymérique extracellulaire composée de polysaccharides, de protéines et d'ADN extracellulaire.^{1,14,15} Sa formation débute par une phase d'attachement des bactéries à la surface de développement, ainsi qu'entre elles. Ces bactéries continuent d'adhérer entre elles et de proliférer, créant ainsi le biofilm, qui subira une étape de maturation. Une fois arrivées à maturité, certaines bactéries présentes dans le biofilm se détachent de ce dernier afin de se disperser dans l'organisme. Ce phénomène peut conduire au développement de bactériémies ou aboutir à la formation d'autres biofilms.

De nombreuses espèces bactériennes, notamment celles fréquemment associées aux infections ostéoarticulaires, telles que *S.aureus*, *S.epidermidis*, *P.aeruginosa*, *E.coli* et d'autres,^{16,17} sont capables de former des biofilms, compliquant ainsi la prise en charge de ces infections. En effet, la présence d'un biofilm tend à rendre la prise en charge de l'infection plus complexe. En raison de sa structure, le biofilm est difficile d'accès pour les antibiotiques et pour le système immunitaire. De plus il favorise l'émergence de résistances aux antibiotiques, compliquant d'avantage la gestion de l'infection.

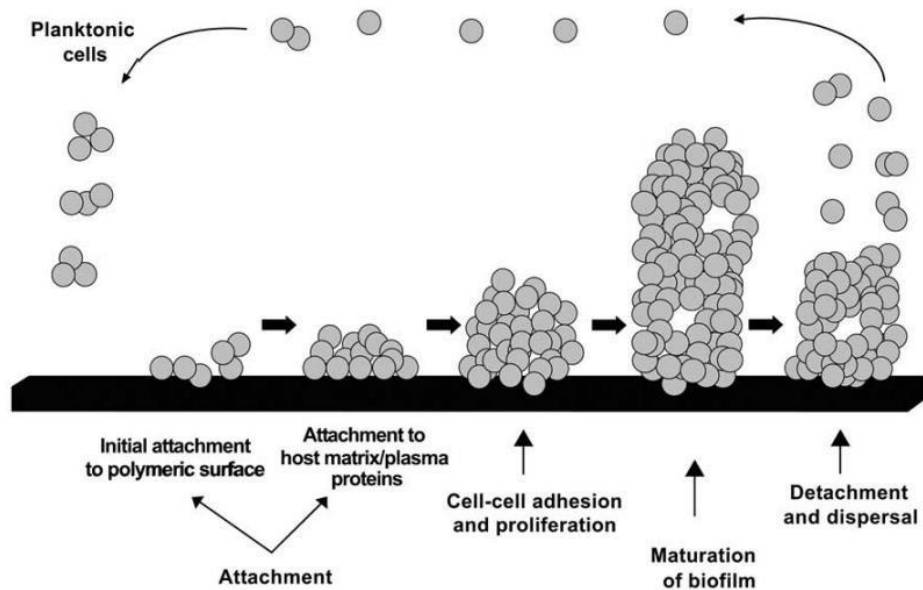


Figure 1 : Les différentes phases de développement du biofilm lors des infections staphylococciques¹.

1. Attachement de la bactérie à la surface et aux protéines plasmatiques de l'hôte ;
2. Prolifération, accumulation de bactéries et formation d'une matrice polymérique extracellulaire ;
3. Maturation du biofilm : Dissociation et dispersion des bactéries staphylococciques dans le milieu environnant.

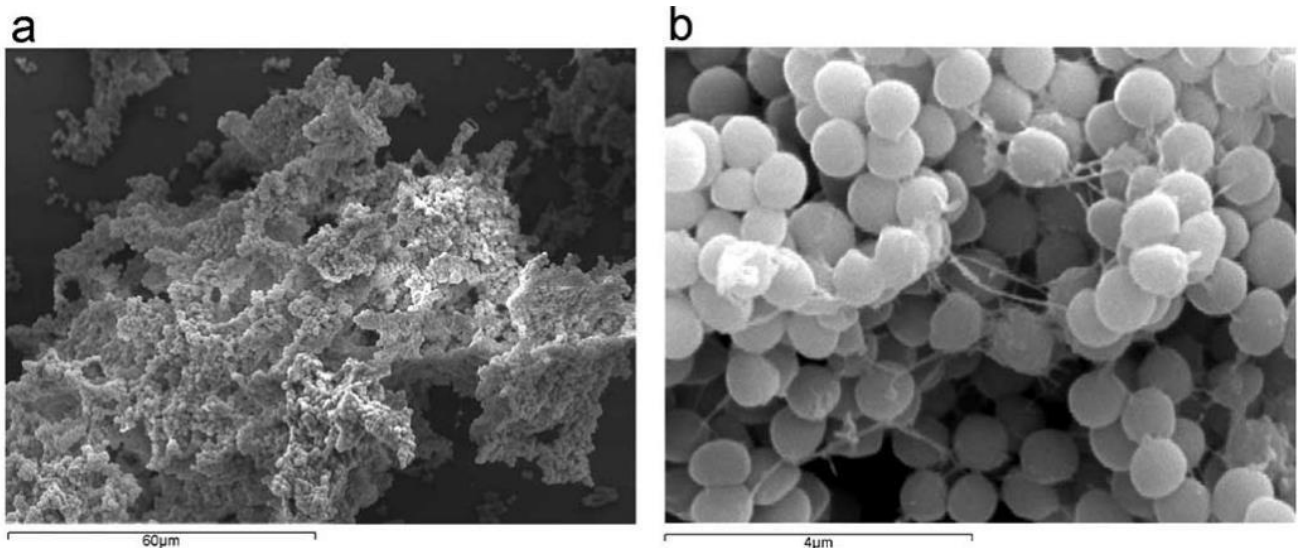


Figure 2 : Images de biofilms produits par *S.epidermidis*, obtenues par microscopie électronique à balayage dans une interface air-liquide du milieu TSB-glucose après 24h d'incubation à 37°C¹. (Grossissements a : x 1000 et b : x 15 000)

B. Particularité de l'espèce staphylocoque spp dans la formation de biofilm :

L'espèce staphylococcus spp se distingue principalement par sa capacité à former un biofilm, rendant les bactéries le composant moins accessibles aux antibiotiques et aux cellules du système immunitaire.¹⁸

Cette caractéristique, combinée à sa capacité à développer des résistances, y compris des résistances naturelles, complique considérablement le traitement des infections qu'elle engendre^{19,20}.

De plus, *Staphylococcus aureus* présente la particularité de pouvoir entrer en dormance par le développement de *small colony variants*. Cette capacité à entrer en dormance, correspondant à un mécanisme d'adaptation, capable d'induire des modifications phénotypiques responsables d'une croissance bactérienne lente, conduisant à une diminution de la sensibilité aux antibiotiques actifs sur les bactéries en division tels que les bêta-lactamines et les aminosides.

La diminution de la sensibilité aux bêta-lactamines est également exacerbée par les conditions au sein des biofilms, où l'accès à l'oxygène et aux nutriments est limité. Par conséquent, cela oblige les bactéries à s'adapter à cet environnement défavorable, notamment en ralentissant leur métabolisme, leur vitesse de croissance ainsi que leur taux de division cellulaire.^{21,22}

Ces adaptations rendent, une fois de plus, la gestion des infections causées par *Staphylococcus* spp particulièrement difficiles, nécessitant souvent des approches thérapeutiques plus agressives et ciblées.

C. Risques associés à la présence d'un biofilm

La présence de biofilm, dans certains cas d'infections ostéoarticulaires, entraîne plusieurs phénomènes contribuant à l'émergence de résistances aux antibiotiques et augmentant, ainsi, le risque de rechutes infectieuses. Parmi ces phénomènes, on retrouve la persistance de cellules à taux de croissance extrêmement lent, voire nul, sur lesquelles les antibiotiques ciblant, classiquement, les processus de croissance et de division cellulaire ne peuvent pas agir. Cela favorise la création d'un réservoir d'agents pathogènes pouvant se réactiver ultérieurement, entraînant ainsi des rechutes d'infection^{20,23}.

D'autres phénomènes existent, tels que des mutations touchant les pompes à efflux bactériennes, induisant une réduction de la pénétration des antibiotiques dans les cellules. Cette réduction de pénétration des antibiotiques au sein des cellules bactériennes, participe grandement à la complexification du traitement des infections, car les antibiotiques utilisés ne parviennent pas à atteindre des concentrations efficaces afin d'exercer leur pouvoir bactéricide. Enfin, l'internalisation des bactéries au sein des ostéoblastes constitue une autre stratégie d'échappement thérapeutique, en effet, une fois à l'intérieur des cellules osseuses, les bactéries deviennent invisibles et inaccessibles aux cellules du système immunitaire, ce qui leur permet de persister dans l'organisme et de résister aux traitements²⁴.

Ces mécanismes de résistance variés soulignent la complexité de la gestion des infections ostéoarticulaires et la nécessité de stratégies thérapeutiques adaptées afin de surmonter ces défis.

I.4 Classification des infections ostéoarticulaires :

Les infections ostéoarticulaires constituent un groupe hétérogène d'infections pouvant être classées, en fonction de leur diversité, selon trois grands critères. Leur mode de survenue, leur localisation et la présence ou non de matériel.

A. Modes de survenue des infections ostéoarticulaires :

Les infections ostéoarticulaires peuvent se développer selon trois processus d'inoculation différents comprenant la voie directe, la voie hématogène et le processus de contiguïté²⁵.

La voie directe correspond à l'inoculation directe et immédiate d'un os ou d'une articulation pouvant survenir dans plusieurs contextes cliniques. En premier lieu, cette inoculation directe peut résulter de gestes chirurgicaux invasifs à visée thérapeutique, tels que la pose de prothèses ou l'implantation de dispositifs orthopédiques. Les gestes de diagnostics invasifs, tels que les ponctions ou les infiltrations constituent également des voies d'entrée, potentielles, pour les agents infectieux. En outre, les traumatismes, qu'ils soient accidentels ou liés à des interventions médicales peuvent exposer les structures osseuses et articulaires à des agents pathogènes. Les plaies ouvertes, notamment celles causées par des morsures, des fractures ou résultant d'escarres, représentent également des points d'entrée critiques pour les infections ostéoarticulaires.

D'autres modes de survenue d'infections ostéoarticulaires existent tels que, la contiguïté et la voie hématogène. Le premier résultant de l'extension d'un foyer infectieux situé à proximité de l'os ou de l'articulation atteint et le second se produisant au cours d'une bactériémie durant laquelle un foyer distant aboutit à une infection ostéoarticulaire.

Tableau 3 : Micro-organismes retrouvés dans les infections ostéoarticulaires selon le mode de survenue :

Mode de survenue de l'infection ostéoarticulaire	Germes retrouvés
Inoculation directe	Bactéries de la flore cutanée Infections aiguës : staphylococcus dans 50 à 70% des cas, bacilles gram négatifs, streptocoques. Infections chroniques : <i>S.aureus</i>, et staphylocoques à coagulase négative, <i>Cutibacterium acnes</i>, Corynébactéries. Cas des morsures : bactéries de la flore cutanée et ou de la flore buccale.
Hématogène	S.aureus dans 50 à 70% des cas Streptocoques dans 20% des cas Entérobactéries dans 10% des cas Autres : rare
Contiguïté	Souvent infections plurimicrobiennes avec des germes de la flore cutanée colonisant les plaies chroniques. Staphylocoques, streptocoques, entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa, bactéries anaérobies.

B. Localisation des infections ostéoarticulaires :

Les infections ostéoarticulaires constituent un groupe très hétérogène d'infections, aux multiples localisations anatomiques. Il est à noter que l'ensemble des os et des articulations du corps humain peuvent être touchées, chaque région présentant des caractéristiques cliniques distinctes.

En effet, les atteintes osseuses se concentreront principalement au niveau des os longs, en particulier au niveau des membres inférieurs. Tandis que les atteintes articulaires, seront plus prédominantes au niveau des genoux et des hanches, tandis que, les infections touchant le rachis se révèlent plus fréquentes dans la région lombaire²⁶.

Cette diversité de localisation souligne l'importance de la nécessité d'une approche diagnostique et thérapeutique adaptée à chaque situation clinique.

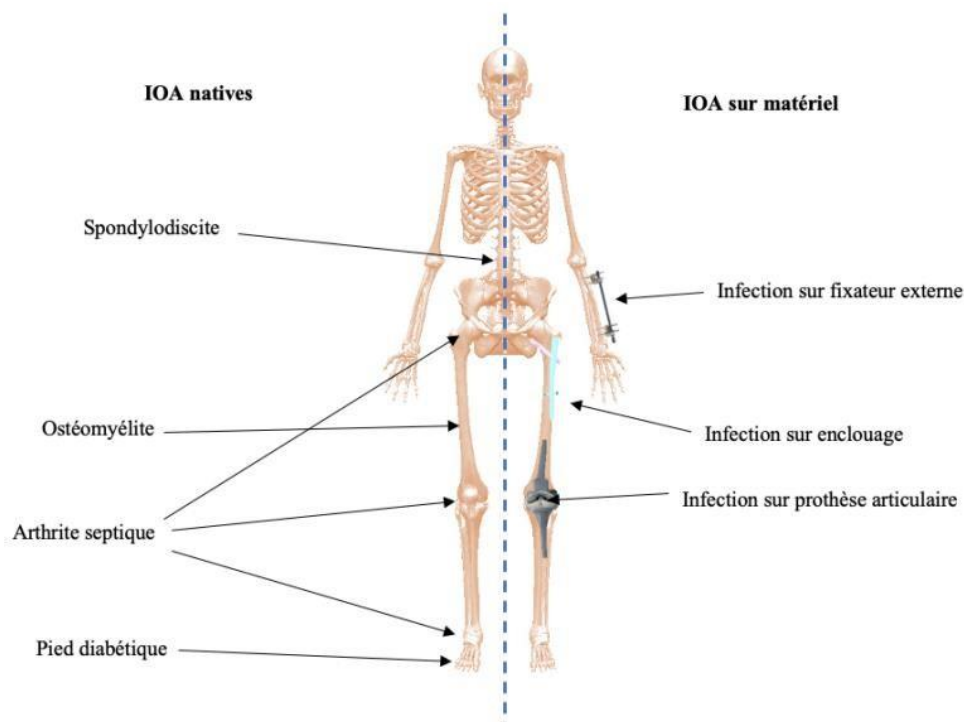


Figure 3 : Aurélian Piquery. Impact d'un changement de protocole de mise en culture pour le diagnostic microbiologique des infections ostéoarticulaires sur prothèse au CHU de Caen. Sciences pharmaceutiques. 2021. {dumas-03610907}

1. Infections ostéoarticulaires natives :

Les infections ostéoarticulaires natives surviennent sur un os ou sur une articulation en absence de matériel. Elles peuvent apparaître dans un contexte d'effraction cutanée pouvant être causé par un traumatisme, elles peuvent également survenir en peropératoire ou lors d'un processus de cicatrisation après une chirurgie propre ou par l'intermédiaire de microorganismes présents au sein de la flore cutanée ou dans l'environnement.

Ces infections ostéoarticulaires natives peuvent être catégorisées en infections aiguës ou chroniques selon leur durée d'évolution. En deca de quatre semaines, l'infection sera dite aiguë tandis qu'au-delà de quatre semaines, elle sera caractérisée d'infection chronique.

A. Arthrite septique

L'arthrite septique résulte de la multiplication d'un agent infectieux, le plus souvent *S.aureus*, au sein du liquide synovial d'une articulation, conduisant à une réaction inflammatoire au niveau de cette dernière. Elles surviennent le plus souvent par voie hématogène, avec une atteinte préférentielle de l'articulation du genou, suivie par celle de la hanche²⁷.

Leur incidence au sein de la population varie entre 4 et 10 cas pour 100 000 habitants, avec une forte prévalence chez les enfants et les sujets âgés, en particulier chez le sexe masculin^{28,29}.

B. Ostéites et ostéomyélites

Les ostéites regroupent les infections osseuses touchant le tissu osseux médullaire et ou, cortical, qu'importe leur voie de contamination, tandis que les ostéomyélites caractérisent les infections osseuses d'origine hématogène pouvant se compliquer en ostéoarthrose.

Les ostéomyélites sont rares chez l'adulte et plus fréquentes chez les enfants, avec une incidence de 10 cas pour 100 000 habitants²⁶.

Le plus souvent de nature mono microbienne, les germes les plus fréquemment retrouvés sont *S.aureus* et *K. kingae*. Concernant les modes de contamination et la zone d'atteinte osseuse, elles varient selon le sujet atteint. Chez l'enfant, elles surviennent par voie hématogène, touchent la métaphyse des os longs et évoluent de façon aiguë. Tandis que chez l'adulte, elles surviennent généralement par inoculation directe au niveau diaphysaire et évoluent de manière chronique^{26,30}.

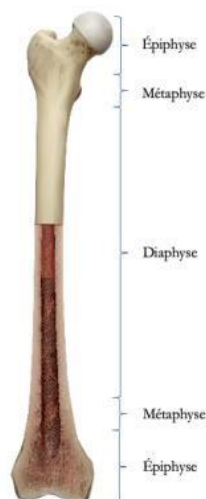


Figure 4 : Aurélian Piquery. Impact d'un changement de protocole de mise en culture pour le diagnostic microbiologique des infections ostéoarticulaires sur prothèse au CHU de Caen. Sciences pharmaceutiques. 2021. {dumas-03610907}

C. Spondylodiscite :

Les spondylodiscites sont des infections complexes et graves affectant un ou plusieurs disques intervertébraux ainsi que les vertèbres adjacentes. Leur incidence annuelle est de 2,5 cas pour 100 000 habitants, avec une distribution bimodale affectant principalement les enfants et les jeunes adultes âgés de 10 et 20 ans, ainsi que les adultes entre 50 et 60 ans, avec une prédominance observée chez les hommes.

L'atteinte s'observe généralement au niveau lombaire dans 60 à 70% des cas, tandis que les localisations thoraciques ou cervicales sont plus rares. De plus, dans 80% des cas l'infection ne s'étend qu'à un seul étage vertébral. Tous les modes de contamination peuvent être retrouvés lors des spondylodiscites, mais la voie hématogène est la plus fréquente, suivie par l'inoculation directe et de la contiguïté^{31,32}.

Ces infections sont le plus souvent de nature monomicrobiennes, et les germes les plus fréquemment isolés dans le cadre des spondylodiscites sont *S.aureus* et *Cutibacterium acnes*.³³⁻³⁵

D. Pied du diabétique :

L'infection du pied chez les patients diabétiques résulte souvent d'une plaie négligée, faisant suite aux complications associées au diabète. Parmi celles-ci, on trouve la neuropathie diabétique entraînant une diminution de la sensibilité ou encore les macroangiopathies et microangiopathies diminuant les capacités de cicatrisation. Dans la grande majorité des cas, le pathogène retrouvé est *S.aureus*^{36,37}.

En moyenne, on estime que 15 à 20% des patients atteints de diabète développeront une plaie chronique, et parmi ceux-ci, 40 à 80% développeront une infection.

2. Infections ostéoarticulaires sur matériel :

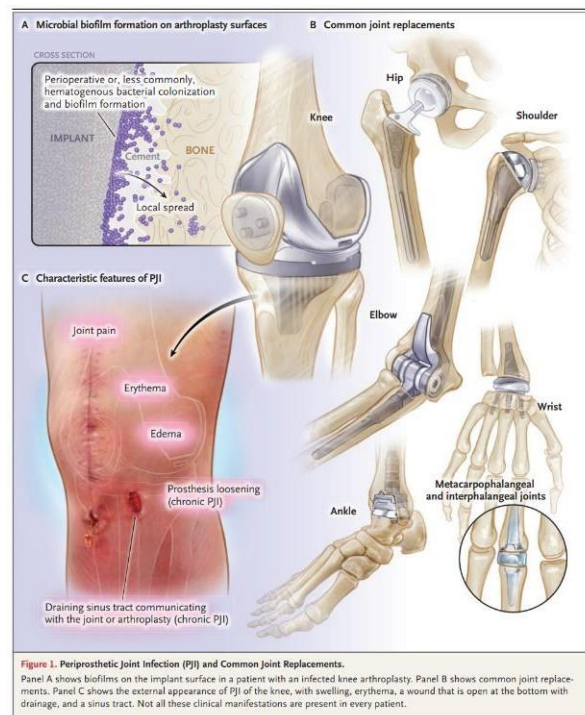


Figure 5 : principales localisations des infections ostéoarticulaires²

Les infections ostéoarticulaires sur matériel s'inscrivent dans la catégorie des infections ostéoarticulaires complexes (IOAC). Elles se manifestent spécifiquement sur les dispositifs prothétiques ou d'ostéosynthèse, tels que les vis, clous, plaques et fixateurs.

Ces infections sont considérées comme graves et complexes car elles compromettent non seulement le pronostic vital des patients, mais également leur pronostic fonctionnel. La prise en charge de ces infections requiert une approche complexe et pluridisciplinaire, impliquant plusieurs professionnels de santé de diverses spécialités, afin d'optimiser les résultats cliniques^{26,38}.

Les zones les plus touchées par ces infections ostéoarticulaires complexes, sont les hanches et les genoux, avec comme germes les plus fréquemment retrouvés, des staphylocoques à coagulase négative, *S.aureus*, des streptocoques, des entérobactéries et des bacilles gram négatifs³⁹.

L'introduction d'un matériel étranger, comme des prothèses ou des dispositifs d'ostéosynthèse, contribue à la fragilisation des défenses immunitaires locales conduisant à l'apparition d'une immunodépression au niveau de la zone concernée. Cette situation favorisant l'adhérence bactérienne et augmentant le risque d'infection.

En ce qui concerne le délai d'évolution, les infections ostéoarticulaires complexes peuvent être qualifiées de précoce ou retardée. Les infections précoces surviennent dans les quatre semaines suivant l'intervention chirurgicale, tandis que les infections retardées se manifestent entre un et six mois après la chirurgie⁴⁰

Dans les deux cas, ces infections sont d'origine exogène et peuvent se manifester avant ou juste après l'acte chirurgical par un mode d'inoculation directe. Les micro-organismes impliqués sont souvent des germes virulent, tels que *S.aureus*, des staphylocoques à coagulase négative, des bacilles gram négatif, *Corynebacterium spp* et *propionis acnes*.

Pour les infections caractérisées de tardives, survenant plus de six mois après la chirurgie, elles se manifestent généralement par une dissémination hématogène. Les micro-organismes retrouvés dans ces cas sont souvent des streptocoques et des entérocoques, surtout lorsque l'infection est peu violente. En revanche *Staphylococcus aureus* peut être responsable de manifestations plus graves, soulignant ainsi la nécessité d'une surveillance et d'une prise en charge appropriée afin de prévenir ces complications^{41,42}.

1.5 Facteurs de risques d'infection ostéoarticulaire :

Les facteurs de risques d'infection ostéoarticulaire sont nombreux et peuvent être classés selon quatre catégories. Parmi ces quatre catégories, on retrouve les facteurs de risques potentiellement modifiables avant la chirurgie, les facteurs de risques non modifiables avant la chirurgie, ceux liés à la chirurgie et les facteurs de risques post-opératoires².

L'anémie⁷, l'injection de drogue en intraveineux⁴³, le tabagisme^{7,44}, l'obésité^{7,44,45} ainsi que la malnutrition^{7,44} et les injections intra-articulaire^{46,47} de produits à visée diagnostique ou thérapeutique tels que de l'acide hyaluronique, des glucocorticoïdes, des anesthésiants, dans les 3 mois précédant une arthroplastie totale de hanche ou de genou, correspondent à des facteurs de risques d'infections ostéoarticulaires évitables et modifiables avant la chirurgie afin d'éviter la survenue d'évènements indésirables.

Les facteurs de risques non modifiables avant la chirurgie peuvent être liés aux caractéristiques individuelles du patient, telles que le fait d'être de sexe masculin ou encore l'appartenance à une classe socio-économique faible⁴⁸. Ces facteurs peuvent être associés à la condition médicale du patient², incluant les maladies cardiovasculaires, les affections rénales et hépatiques, le diabète, l'immunodépression, l'arthrite inflammatoire et les troubles psychiatriques. De plus, les antécédents ostéoarticulaires du patient tels que des antécédents d'intervention de resurfaçage rotulien ou d'arthrose post-traumatique, d'infection articulaire native sur la même ou sur d'autres articulations, d'arthroplastie antérieure et autres, sont des facteurs de risques non modifiables à prendre en considération.

Les transfusions sanguines au cours des interventions chirurgicales, les arthroplasties bilatérales réalisées simultanément² ainsi que les opérations longues dépassant les 90 minutes d'intervention⁴⁹, constituent des facteurs de facteurs de risques d'infections ostéo-articulaires liés à la chirurgie.

Il est également nécessaire de notifier que les hospitalisations prolongées, les sorties vers des services de soin de suite et de réhabilitation, ainsi que des complications telles qu'une mauvaise cicatrisation, une bactériémie à S.aureus ou les infections cutanées même superficielles, favorisent le développement d'infections ostéo-articulaires après une intervention chirurgicale².

Tableau 4 : les facteurs de risques d'infections ostéoarticulaires²

Facteurs de risques d'infection ostéoarticulaires ²
Facteurs de risque potentiellement modifiables en préopératoire : Anémie Injection de drogues en intra-veineux Malnutrition Obésité Injection intra-articulaire dans les 3 mois précédents la chirurgie Tabagisme Facteurs non modifiables en préopératoire : Arthrose inflammatoire ou post-traumatique Antécédents de resurfaçage rotulien Antécédents d'infection articulaire native ou sur prothèse (sur la même articulation ou une autre) Antécédents d'arthroplastie Diabète (risque majoré en cas de mauvais contrôle glycémique) Immunodépression (cancer, VIH, transplantation) Intervention de resurfaçage rotulien Pathologies cardiovasculaires (arythmie, coronaropathies, hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, pathologies vasculaires périphériques) Pathologies rénales Pathologies hépatiques (cirrhose, hépatite) Pathologies psychiatriques (dont la dépression) Sexe masculin Situation socio-économique faible Tranches d'âge extrêmes (sujets jeunes et > 60 ans) Facteurs de risques liés à la chirurgie : Arthroplastie bilatérale simultanée Longue durée d'opération (> 90 minutes) Transfusion sanguine allogénique Facteurs de risques post-opératoires : Bactériémie à S.aureus Défaut de cicatrisation Hospitalisation prolongée Sortie vers un service de soin de suite et réhabilitation

I.6 Symptomatologie des infections ostéoarticulaires :

Les signes cliniques sont essentiels afin d'établir un diagnostic. Parmi les manifestations locales d'infections ostéoarticulaires, on peut observer une douleur d'intensité anormale, une impotence fonctionnelle du membre atteint ainsi qu'un écoulement purulent au niveau de la plaie. Ce dernier pouvant être associé à une désunion, une nécrose ou une inflammation cicatricielle, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte post-opératoire.

La probabilité d'infection est augmentée lorsque des signes généraux de type fièvre et frisson sont présents en plus des signes locaux⁵⁰.

Il est cependant important de noter que selon le mode d'évolution de l'infection, les signes cliniques peuvent varier. Dans les formes chroniques, par exemple, les symptômes peuvent être discrets, voire inexistants, ou se manifester par une douleur voire une fistulation au niveau de la zone touchée. Cette variabilité complique souvent le diagnostic, rendant une évaluation attentive et une surveillance régulière cruciales pour une prise en charge efficace.

I.7 Diagnostic des infections ostéoarticulaires

Le diagnostic des infections ostéoarticulaires est relativement complexe et repose sur des examens biologiques, microbiologiques, anatomopathologiques et d'imagerie médicale.

Concernant les examens biologiques, aucun n'est suffisant à lui seul pour poser un diagnostic d'infection. Il est recommandé de réaliser un bilan sanguin et de suivre l'évolution de la cinétique des paramètres biologiques évocateurs d'infection tels que la protéine C-réactive, marqueur sensible mais très peu spécifique de l'inflammation ainsi que l'apparition d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles qui sera, elle, plus évocatrice d'un phénomène infectieux en cours, à confronter à la clinique.

Les examens microbiologiques et anatomopathologiques reposent sur des hémocultures, des ponctions articulaires réalisées en condition d'asepsie ainsi que des prélèvements tissulaires profonds. Ces examens permettent suite à une analyse poussée, de déterminer le pathogène incriminé, ainsi que la réalisation d'antibiogrammes afin de déterminer la sensibilité antibiotique du micro-organisme identifié.

Concernant les examens d'imagerie, la radiographie conventionnelle est réalisée quasi systématiquement, tandis que l'examen échographique est réalisé afin de rechercher une collection ou un épanchement intra-articulaire ou localisé au niveau d'une bourse séreuse et parfois un épaississement des tissus mous.

D'autres examens d'imagerie tels que les scanners avec ou sans produits de contraste, l'IRM, la médecine nucléaire ou encore l'imagerie fonctionnelle peuvent être également réalisés au cas par cas⁴⁰

II. Prise en charge des infections ostéoarticulaires :

Du fait de leur complexité, les infections ostéoarticulaires requièrent une approche pluridisciplinaire et harmonisée afin de garantir une prise en charge personnalisée et efficace pour chaque patient. Cependant, en raison de la grande hétérogénéité des situations cliniques et du faible nombre de données disponibles dans la littérature, il n'est pas possible d'établir un traitement standardisé et applicable à tous les cas.

Ainsi, la prise en charge de ces infections repose sur les recommandations émises par les différentes sociétés savantes, tant françaises qu'internationales, spécialisées en infectiologie. Ces recommandations permettent d'adapter les traitements en fonction des spécificités de chaque patient et de la nature de l'infection, tout en intégrant les meilleures pratiques basées sur les connaissances actuelles. Cela souligne l'importance d'une collaboration étroite entre les différentes spécialités médicales afin d'optimiser les résultats cliniques.

Afin de répondre aux exigences d'une prise en charge complexe et pluridisciplinaire, chaque région de France est dotée d'un Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires (CRIOAC), soutenu par la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPLIF) ainsi que par la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SoFCOT).

Ces centres réunissent un ensemble d'experts spécialisés de la gestion des infections ostéoarticulaires. Ils organisent des réunions de concertation pluridisciplinaire hebdomadaires à l'échelle nationale, rassemblant des chirurgiens orthopédiques, des chirurgiens plasticiens, des anesthésistes, des microbiologistes, des infectiologues, des radiologues et des pharmaciens hospitaliers. Ces rencontres visent à échanger sur les différents cas d'infection et à faciliter la mise en place d'une prise en charge la plus pertinente et adaptée à chaque cas⁵¹.

Les patients bénéficient également de consultations et de visites pluridisciplinaires, leur permettant d'interagir avec l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans leur processus de prise en charge^{52,53}.

Le principe de prise en charge des infections ostéoarticulaires repose sur une approche médicale initiale fondée sur une antibiothérapie probabiliste à large spectre. Cette stratégie est ensuite ajustée en fonction des résultats des examens microbiologiques. Parallèlement, une intervention chirurgicale peut être nécessaire, impliquant un nettoyage, un débridement ainsi que le retrait du matériel prothétique ou d'ostéosynthèse, suivi de sa réimplantation ou non, selon le cas.

Les objectifs principaux de cette approche sont l'élimination des agents pathogènes, la gestion de la douleur et la préservation du capital fonctionnel du patient.

II.1 Prise en charge chirurgicale :

La prise en charge chirurgicale des infections ostéoarticulaires consiste en un nettoyage approfondi de la zone atteinte, associé à un débridement et, le cas échéant, au retrait du matériel prothétique ou d'ostéosynthèse.

Cette intervention peut être effectuée selon deux modalités : en un temps ou en deux temps, en fonction des spécificités cliniques de chaque cas, notamment selon le terrain sur lequel l'infection se produit, à noter en présence de matériel prothétique ou d'ostéosynthèse^{51,52}.

La chirurgie en un temps, consiste en une intervention unique durant laquelle le matériel est retiré, suivie du nettoyage et du débridement de la zone infectée, ainsi que du remplacement immédiat du matériel prothétique ou d'ostéosynthèse.

La chirurgie en deux temps, quant à elle, se déroule en deux étapes distinctes. Dans un premier temps, le matériel est retiré, et la zone est nettoyée et débridée. Cette étape est suivie d'un comblement de la cavité avec des ciments imprégnés d'antibiotiques, tels que la gentamicine ou la vancomycine. Dans un second temps, lorsque l'état clinique du patient s'est stabilisé et que les marqueurs inflammatoires sont revenus à des niveaux normaux, une reprise chirurgicale est effectuée. Cette intervention vise à réaliser un nettoyage supplémentaire, un débridement, ainsi qu'une reconstruction de la zone atteinte associée à un remplacement du matériel prothétique ou d'ostéosynthèse⁵⁴⁻⁵⁶.

Cette approche chirurgicale, qu'elle soit réalisée en un ou deux temps est essentielle pour garantir l'élimination efficace de l'infection et favoriser la récupération fonctionnelle du patient.

II.2 Prise en charge par antibiothérapie :

La prise en charge des infections ostéoarticulaires repose sur la mise en place rapide d'une antibiothérapie, probabiliste, dans un premier temps. Cette approche initiale est cruciale afin d'assurer un contrôle précoce de l'infection. Par la suite, dès lors que les résultats microbiologiques sont disponibles, l'antibiothérapie est ajustée en fonction des agents pathogènes identifiés et de leur sensibilité aux antibiotiques⁵⁷.

Cette stratégie adaptative permet ainsi d'assurer, d'une part l'optimisation de l'efficacité du traitement et, d'autre part, d'assurer une prise en charge rapide et adaptée aux spécificités de chaque infection.

L'initiation de l'antibiothérapie est réalisée par voie intraveineuse pour une durée minimale de dix jours, avant d'effectuer un relais par voie orale⁵⁸.

Selon les recommandations des experts et de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF), ce relai ne doit être envisagé que si les conditions citées ci-dessous sont satisfaites.

En effet, les antibiotiques utilisés doivent présenter une biodisponibilité adéquate ainsi qu'une bonne diffusion osseuse. La tolérance digestive du traitement doit être garantie. Il ne doit pas exister d'interactions médicamenteuses susceptibles de compromettre la biodisponibilité de l'antibiothérapie envisagée et l'observance thérapeutique par le patient doit être assurée. A cet égard, il est recommandé d'informer le patient des effets indésirables potentiels de son traitement et de lui permettre de bénéficier de consultations régulières afin d'évaluer cette dernière.

Lorsque ces critères sont remplis, il est alors conseillé d'effectuer un relai par voie orale afin de réduire la durée de l'antibiothérapie intraveineuse.

L'antibiothérapie est réalisée au moyen de molécules antibiotiques, administrées, souvent en association, présentant une bonne diffusion et pénétration osseuse. L'utilisation d'une bithérapie antibiotique est essentielle afin de réduire rapidement l'inoculum bactérien, grâce à l'action synergique de deux antibiotiques ciblant une même espèce bactérienne, permettant ainsi l'augmentation de la vitesse bactéricide. De plus, cette approche favorise l'élargissement du spectre d'action bactérien et contribue à la prévention de l'émergence de mutants résistants à l'un des antibiotiques employés⁵⁹.

Toutefois, en raison des fortes posologies employées, certaines molécules peuvent être administrées en monothérapie, en fonction de la sensibilité du germe responsable de l'infection.

La durée usuelle de cette dernière est généralement comprise entre six et douze semaines, selon la présence ou l'absence de matériel prothétique.^{60,61}

A. Antibiothérapie probabiliste

La prise en charge médicamenteuse des infections ostéoarticulaires repose dans un premier temps, sur la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste, devant être instaurée au plus tôt après la réalisation des prélèvements, dans l'attente des résultats microbiologiques destinés à mettre en évidence le germe responsable de l'infection.

Elle est réalisée au moyen de molécules antibiotiques présentant une bonne diffusion et une bonne pénétration osseuse, ainsi qu'un large spectre d'action dans le but de cibler les principaux pathogènes les plus fréquemment retrouvés dans les infections ostéoarticulaires à savoir les staphylocoques, les streptocoques, les entérocoques, pseudomonas ainsi que certains bacilles gram négatif.^{62,63}

Il convient de noter qu'il n'existe pas de recommandations fixes quant aux molécules antibiotiques à utiliser en probabiliste lors d'une infection ostéo-articulaire. Cependant, la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) propose certaines associations de molécules pouvant être instaurées en probabiliste.

Tableau 5 : Tableau résumant les molécules antibiotiques pouvant être utilisée en probabiliste lors d'infections ostéoarticulaires

Résumer des principales molécules antibiotiques pouvant être utilisée en probabiliste lors d'infections ostéoarticulaires	
Proposition de molécules antibiotiques selon la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française	Uréidopénicilline / inhibiteur de bêta-lactamase + vancomycine Céphalosporine de 3 ^{ème} génération + vancomycine Céphalosporine de 3 ^{ème} génération + vancomycine Carbapénème + vancomycine

L'association d'uréidopénicilline, en l'occurrence la pipéracilline, une pénicilline semi-synthétique appartenant à la classe des β -lactamines, et d'un inhibiteur de β -lactamases, tel que le tazobactam, constitue une stratégie thérapeutique efficace⁶⁴.

Cette association présente l'avantage, d'assurer une bonne diffusion osseuse et de posséder un large spectre antibactérien,⁶⁵ ciblant de nombreuses espèces bactériennes fréquemment impliquées dans les infections ostéoarticulaires, telles que *Pseudomonas. aeruginosa*, *Staphylococcus. aureus*, *Haemophilus. influenzae* ou encore certaines entérobactéries dont *Escherichia .coli*.^{66,67}

En outre, cette association est souvent complétée par l'ajout de vancomycine, un glycopeptide reconnu pour son efficacité sur les germes aérobies et anaérobies à Gram positif, y compris les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la mécilline, ou par une alternative à base de linézolide ou de daptomycine.⁶⁸⁻⁷⁰

Par ailleurs, d'autres classes d'antibiotiques, telles que les céphalosporines de troisième génération ou les carbapénèmes, peuvent également être utilisées, du fait de leur large spectre d'activité et de leur bonne diffusion osseuse, et ce, en association avec de la vancomycine^{71,72}.

B. Antibiothérapie ciblée

Une fois le germe responsable de l'infection mis en évidence, une antibiothérapie ciblée contre ce dernier peut alors être mise en place. Comme pour l'antibiothérapie probabiliste, les molécules choisies doivent être utilisées en association, elles doivent présenter une bonne diffusion osseuse en plus d'être actives sur le germe retrouvé et d'être bien tolérées par le patient.

En 2020, la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) a mis en place des propositions d'antibiothérapie selon les germes retrouvés.

Tableau 6 : Propositions d'antibiothérapie en cas d'infection à streptocoques, entérocoques et bactéries anaérobies adaptées selon l'antibiogramme et le terrain.

	Absence d'allergie à la pénicilline	Si allergie à la pénicilline
Streptocoques		
Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)	Amoxicilline + gentamicine	Clindamycine (si souche érythromycine sensible) + gentamicine Ou Céfazoline + gentamicine Ou Ceftriaxone + gentamicine
Relais par voie orale	Amoxicilline Ou Clindamycine (si souche érythromycine sensible)	
Entérocoques		
Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)	Amoxicilline + gentamicine Puis Amoxicilline ± rifampicine	Vancomycine ou teicoplanine + gentamicine Puis Vancomycine ou teicoplanine + rifampicine
Relais par voie orale	Amoxicilline ± rifampicine	Avis spécialisé
Bacilles gram négatif (P.aeruginosa)		
Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)	Cefotaxime ou ceftriaxone + ciprofloxacine ou ofloxacine Ou Cefotaxime ou ceftriaxone + gentamicine Ou Imipénème ou méropénem ou doripénem + gentamicine	
Relais par voie orale (si souche sensible aux fluoroquinolones et en l'absence de fort inoculum bactérien)	Ofloxacine Ou ciprofloxacine si P.aeruginosa	
Bactéries anaérobies gram positif (P. acnes, Peptostreptococcus)		
	Amoxicilline ou céfazoline ou ceftriaxone ou clindamycine (si souche érythromycine sensible)	Clindamycine
Bactéries anaérobies gram négatif		
	Clindamycine ou métronidazole Ou Amoxicilline / acide. Clavulanique	Clindamycine ou métronidazole

Tableau 7 : Propositions d'antibiothérapie en cas d'infection à staphylocoques adaptées selon l'antibiogramme et le terrain.

	Absence d'allergie à la pénicilline	Si allergie à la pénicilline
Staphylocoques sensibles à la méticilline		
Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)	Oxacilline ou cloxacilline ou céfazoline + Gentamicine ou rifampicine	Clindamycine (si souche érythromycine sensible) Ou Teicoplanine ou vancomycine Ou Gentamicine ou rifampicine Ou Teicoplanine ou vancomycine + acide fusidique
Relais par voie orale	Rifampicine + quinolone (ofloxacin ou péfloxacin ou ciprofloxacine ou lévofloxacine) Ou Rifampicine + acide fusidique Ou Rifampicine + clindamycine (si souche érythromycine sensible) Ou (ofloxacin ou péfloxacin ou ciprofloxacine ou lévofloxacine) + acide fusidique Ou Rifampicine + cotrimoxazole (en l'absence d'autre alternative)	
Staphylocoques résistants à la méticilline (à l'exception des souches de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides)		
Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)	Vancomycine ou teicoplanine + rifampicine Ou Vancomycine ou teicoplanine + acide fusidique Ou Vancomycine ou teicoplanine + fosfomycine Ou Vancomycine ou teicoplanine + doxycycline Ou Vancomycine ou teicoplanine + linézolide Ou Clindamycine (si souche érythromycine sensible) + gentamicine Ou Clindamycine + rifampicine	
Relais par voie orale	Rifampicine + acide fusidique Ou Rifampicine + clindamycine (si souche érythromycine sensible) Ou Rifampicine + cotrimoxazole Ou Rifampicine + (minocycline ou doxycycline) Ou Rifampicine + linézolide	

C. Place de la rifampicine dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires :

Dans le cadre des infections ostéoarticulaires, notamment celles provoquées par *Staphylococcus aureus* et d'autres staphylocoques coagulase négative, la rifampicine se distingue comme une molécule de référence, validée par des études *in vitro* sur des modèles animaux⁷³⁻⁷⁵ ainsi que par des essais cliniques^{76,77}.

Cette dernière présente plusieurs avantages qui justifient son intégration dans la stratégie thérapeutique, en particulier pour les infections dues à des germes staphylococciques.

En raison de ses caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques lui conférant une excellente diffusion et pénétration au sein des tissus et au niveau intracellulaire, la rifampicine est capable de traverser les biofilms et d'agir sur les germes internalisés ainsi que sur les bactéries en dormance à faible niveau répliatif.

De plus, du fait de son action inhibitrice de l'ARN polymérase bactérienne, bloquant ainsi la synthèse d'ARN nécessaire à la production de protéines indispensables au métabolisme de *Staphylococcus* spp,^{59,76} la rifampicine possède une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique contre ces infections.

Cependant, en raison de l'émergence rapide de mutants résistants parmi les germes staphylococciques, la rifampicine ne doit jamais être administrée en monothérapie. Elle doit, systématiquement être associée, selon les résultats de l'antibiogramme, à un autre agent antibactérien, afin de limiter le risque d'échec thérapeutique.

Parmi les combinaisons les plus couramment utilisées, l'association de la rifampicine avec une fluoroquinolone se distingue. Ces antibiotiques se sont révélés être des partenaires efficaces pour la rifampicine, en raison de leur activité antibactérienne robuste, de leur bonne tolérance et de leur biodisponibilité satisfaisante. Les fluoroquinolones telles que l'ofloxacine et la lévofloxacine sont particulièrement notables dans ce contexte.^{60,74,78}

II.3 La phagothérapie :

Découverts en 1917 par Félix D'Hérelle, les phages ont été utilisés pour traiter diverses infections bactériennes entre 1920 et 1940, notamment des cas de dysenterie et de peste en Egypte⁷⁹. Les phages sont des virus ciblant spécifiquement les bactéries. Ces derniers peuvent être divisés en deux catégories : les phages lytiques, utilisés en thérapie et les phages tempérés, jamais utilisés en thérapie.

La phagothérapie repose sur l'utilisation de phages lytiques, qui agissent en détournant la machinerie bactérienne à leur profit afin de se reproduire et de se multiplier. Ce processus entraîne une phase lytique, au cours de laquelle la bactérie éclate, libérant ainsi des dizaines de phages identiques au premier, actifs et prêts à infecter d'autres bactéries de la même espèce⁸⁰.

Récemment remise au goût du jour, depuis quelques années, en raison de l'émergence de résistances aux antibiotiques et du besoin urgent de solutions alternatives, la phagothérapie

pourrait offrir une prise en charge efficace des infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques. Cette approche présente de nombreux avantages, notamment une activité bactéricide rapide et intense, due à la multiplication rapide des phages et au grand nombre de clones produits après chaque cycle lytique. De plus, les phages sont spécifiques à une espèce bactérienne, ce qui réduit la pression de sélection et le risque de résistance, qui est très rare avec cette méthode. Leur effet durable dans le temps constitue également un atout majeur.

En raison de ces avantages, la phagothérapie pourrait représenter une thérapie innovante pour le traitement des infections ostéoarticulaires. De nombreux cas cliniques documentés dans la littérature montrent l'efficacité des bactériophages l'éradication des agents pathogènes responsables d'infections ostéoarticulaires, en particulier *Staphylococcus aureus* et les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline, avec des effets indésirables minimes^{81,82}.

Cependant, malgré ces résultats prometteurs, des investigations approfondies sont nécessaires, notamment des essais cliniques à plus grande échelle, afin de confirmer l'efficacité, l'innocuité et le positionnement de cette approche dans les stratégies thérapeutiques. La création d'une base de données internationale recensant les modalités d'administration, les données cliniques des patients traités et les résultats obtenus est également essentielle⁸³.

Néanmoins, malgré des faits encourageants, l'utilisation de phages présente certaines limites. Etant donné leur cible exclusivement bactérienne, ils ne sont d'aucune utilisés lors des infections virales ou fongiques, l'efficacité de la méthode est liée au fait que le bactériophage doit être en contact avec la bactérie, donc leur utilisation lorsque leur injection est nécessaire, serait inefficace car ils seront détruits par le système immunitaire. Ainsi ils n'ont pas d'utilité lors d'infections de type septicémie, d'infections parenchymateuses ou causées par des bactéries intracellulaires, comme lors de la tuberculose. De plus, les bactéries quiescentes, en phase de croissance lente seraient moins sensibles à l'action des bactériophages.

PARTIE B. La rifampicine

I. Histoire de la rifampicine :

La rifampicine appartient à la famille des rifamycines, une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des ansamycines, découvertes en 1957 par Sensi et son équipe dans leur laboratoire de recherche, Dow-Petit, à Milan en Italie, suite à l'isolement de la rifamycine B à partir d'une souche d'*Amycolatopsis mediterranei*, une bactérie à gram positif^{84,85}.

C'est partir de cette rifamycine B, que quatre analogues ont été synthétisés. La rifabutine, la rifapentine, la rifaximine et la rifampicine, un analogue semi-synthétique plus stable, découverte en 1965 et commercialisée en 1968 avant d'être reconnue comme médicament essentiel par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)⁸⁶.

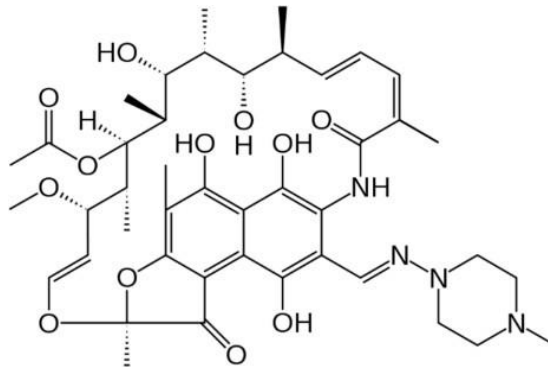


Figure 6 : Formule topologique de la rifampicine

II. Pharmacodynamique de la rifampicine :

A. Mécanisme d'action :

La rifampicine est un antibiotique semi-synthétique de nature macrocyclique, dérivé de la rifamycine par une modification 3-4 méthyl-1-pipérazinyl-aminométhyl. Elle appartient à la famille des rifamycines, et se caractérise par sa nature lipophile, un noyau naphthoquinone traversé par une chaîne aliphatique, ainsi que par sa couleur cristalline rouge-orange résultant de la présence d'un chromophore naphthoquinone⁸⁷.

Après avoir pénétré au sein de la cellule bactérienne par diffusion passive, la rifampicine exerce son action bactéricide en inhibant l'ARN polymérase bactérienne dépendante de l'ADN. Ce mécanisme d'action repose sur la liaison covalente de l'antibiotique à la sous-unité β de

l'ARN polymérase, codée par le gène *rpoB*, pour laquelle la rifampicine présente une affinité élevée⁸⁸⁻⁹⁰. Cette interaction entraîne le blocage de l'élongation de l'ARN, inhibant ainsi la synthèse des ARN messagers à partir de l'ADN bactérien^{87,91}.

Il convient de souligner que l'utilisation de la rifampicine peut être compromise par l'émergence de résistances, ce qui justifie son emploi systématique en association avec d'autres agents antibactériens, en raison d'une faible barrière génétique.

Les mécanismes de résistance sont variés et dépendent des pathogènes concernés. Ils sont principalement associés à des mutations du gène *RpoB* ou de son promoteur, codant tous les deux pour l'ARN polymérase, ainsi qu'à des modifications enzymatiques de la rifampicine, telles que la ribosylation, entraînant une diminution de son affinité pour l'ARN polymérase, voire une inactivation complète de l'antibiotique^{92,93}.

B. Spectre d'activité antibactérienne

Du fait de son large spectre et de son efficacité contre les bactéries intracellulaires et extracellulaires, la rifampicine cible une multitude d'espèces bactériennes.

Initialement connue pour son indication dans la prise en charge de la tuberculose, du fait de son action sur diverses espèces du genre *Mycobacterium*⁸⁹, telles que *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex* et *Mycobacterium leprae*, le spectre d'action de la rifampicine s'est progressivement élargi à travers les études menées sur ses propriétés antibactériennes.

Actuellement, une liste d'organismes sensibles à la rifampicine a été établie, incluant des bactéries telles que *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*, plusieurs espèces de streptocoques, notamment *Streptococcus pneumoniae*, ainsi que *Clostridium perfringens* et *Clostridium difficile*. De plus, la rifampicine est active contre *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Anaplasma phagocytophilum*⁸⁷, ainsi que d'autres bacilles à Gram négatif⁹⁴.

C. Indications

En raison de son large spectre antibactérien, lui permettant d'agir sur des bactéries à développement intracellulaire et extracellulaires, la rifampicine utilisée dans nombreuses indications cliniques.

Lors de sa mise à disposition sur le marché, l'indication principale de la rifampicine était la prise en charge de certaines infections causées par des mycobactéries, notamment la prise en charge de la tuberculose, dont elle est aujourd'hui le traitement de référence et dans laquelle elle est administrée en association avec d'autres molécules anti-tuberculiniques telles que l'isoniazide, l'éthambutol ou la pyrazinamide.^{95,96}

Dans le cadre de la prise en charge d'infections à germes à développement intracellulaires, la rifampicine est également intégrée dans les stratégies de prise en charge de la brucellose^{97,98} souvent en association avec de la doxycycline, un aminoside, une fluoroquinolone ou une association de triméthoprim et sulfaméthoxazole. De plus, elle est utilisée dans le traitement de la lèpre, ^{99,100} généralement en association avec de la dapsonne ou de la clofazamine. Dans certains cas, la rifampicine est également combinée à un macrolide ou une fluoroquinolone, pour la prise en charge la légionellose¹⁰¹⁻¹⁰³

Concernant les autres indications de la rifampicine, notamment dans le cadre d'infections causées par des germes à développement extracellulaires, cet antibiotique est fréquemment utilisé en association avec d'autres molécules antibactériennes dans la prise en charge de certaines infections staphylococciques et streptococciques¹⁰⁴.

Parmi celles-ci figurent les bactériémies, les abcès, les endocardites ainsi que les infections sur matériel incluant les infections sur valve mécanique, les infections sur cathéter ou encore les infections ostéoarticulaires du fait de son action sur le biofilm bactérien. De plus, la rifampicine est également employée dans la prise en charge de certains cas de méningites à méningocoque, généralement en association avec d'autres traitements¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

III. Pharmacocinétique de la rifampicine :

A. Absorption :

Chez l'adulte, l'absorption de la rifampicine dans le tractus gastro-intestinal, après une administration par voie orale, est à la fois rapide et presque complète.^{3,108} Les concentrations plasmatiques en résultant atteignent rapidement des niveaux élevés, avec une biodisponibilité variant entre 90% et 95%.

Le délai nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), noté T_{max}, se situe entre 1,5h et 2h. Toutefois, il a été démontré que la présence de nourriture, en particulier les aliments riches en glucides et en lipides, réduisait significativement l'absorption de la rifampicine, affectant tant la valeur de la concentration maximale plasmatique que le délai pour l'atteindre (T_{max}).¹⁰⁹⁻¹¹¹ Il est donc recommandé de la prendre à jeun, ou en dehors des repas.

De plus, la rifampicine présente la particularité de subir un effet de premier passage hépatique saturable à partir des posologies utilisées en clinique, soit 300 et 600mg par jour. Cette saturation entraîne ainsi, une évolution non linéaire des concentrations plasmatiques³.

B. Distribution

La rifampicine présente un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques, variant entre 70 et 80%^{108,112}. Elle se distribue rapidement et à une bonne concentration dans la plus part des organes, des tissus et des liquides, notamment dans les exsudats retrouvés au sein des cavités pulmonaires tuberculeuses, à travers les biofilms, ainsi que dans les os et les membranes synoviales^{3,108,113,114}.

Le volume de distribution apparent (V_d)¹¹⁵ de la rifampicine est, en moyenne, compris entre 0,8L/kg et 1,4L/kg chez l'adulte et sa demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) est comprise entre 2 et 5 heures^{108,113}.

C. Métabolisme

La rifampicine subit un métabolisme principalement hépatique. Elle est absorbée grâce à des transporteurs hépatiques organiques OATP1B1, responsables de la recapture intrahépatique de nombreux xénobiotiques. Son métabolisme est ensuite médié par les enzymes du cytochrome P450, ainsi que par des estérases présentes au niveau hépatique¹¹².

Ces dernières, par le biais de réactions de désacétylation et d'hydrolyse, conduisent à la formation des métabolites actifs de la rifampicine, à noter le 25-O'desacetyl-rifampicine et le 3-formyl-rifampicine^{3,116}.

Ces métabolites contribuant ainsi à l'efficacité thérapeutique de la rifampicine dans le traitement des infections.

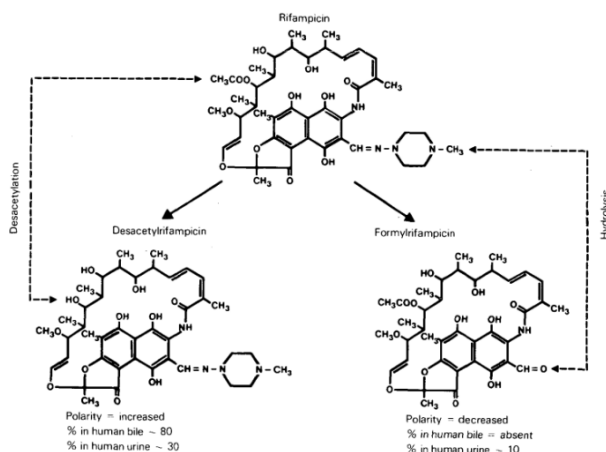


Figure 7 : Voies de métabolisation de la rifampicine³

La rifampicine présente la particularité d'auto-induire son propre métabolisme¹¹². Cela s'explique par le fait qu'elle soit, à la fois un substrat, et un puissant inducteur enzymatique, en particulier des isoenzymes du CYP450, telles que les CYP2B8, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7.

De plus, elle est également un substrat et un puissant inducteur de la glycoprotéine-P (P-gp),¹¹⁷ qui est un transporteur d'efflux membranaire retrouvé dans divers tissus, notamment au niveau hépatique, rénal, intestinale, ainsi que dans le système immunitaire, la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

Cette auto-induction peut influencer l'efficacité et la tolérance du traitement par rifampicine, nécessitant une attention particulière lors de son utilisation clinique.

D. Elimination

En raison de sa nature lipophile et du cycle entéro-hépatique qu'elle subit, la rifampicine est principalement excrétée dans la bile à 80% et à 20% dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites colorés.

Ce mode d'élimination est important à considérer, car il peut avoir des implications sur la pharmacocinétique de la rifampicine et sur son efficacité dans le traitement des infections.

E. Populations particulières

Peu d'études cliniques et d'articles sont présents dans la littérature concernant les populations particulières, telles que les personnes âgées, les femmes enceintes, les enfants, ainsi que les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ces groupes peuvent présenter des altérations de la pharmacocinétique de la rifampicine, pouvant impacter son efficacité et sa tolérance.

Par conséquent, des adaptations posologiques sont souvent nécessaires afin de garantir une prise en charge sûre et efficace.

1. Personnes âgées

La pharmacocinétique de la rifampicine ainsi que celle de son principal métabolite actif, le 5-désacetyl-rifampicine, a été étudiée lors d'une étude clinique réalisée chez des sujets ayant entre 78 ans et 95 ans, et les résultats ont été comparés aux données présentes dans la littérature, concernant la pharmacocinétique de la rifampicine et de son métabolite actif désacétylé chez l'adulte¹¹⁸.

Globalement, chez le sujet âgé, la rifampicine continue d'être rapidement absorbée et désacétylée en métabolites actifs.

Les paramètres pharmacocinétiques, tels que la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$), le volume de distribution et la clairance rénale n'ont pas montré de modifications significatives.

Cependant, une diminution notable et significative de l'excrétion urinaire de la rifampicine et de son métabolite actif désacétylé a été observée.

Pour la désacetyl-rifampicine, le principal métabolite actif de la rifampicine, il a également été noté une diminution de la concentration plasmatique et de la clairance rénale, en plus de la diminution de son excrétion urinaire.

En conclusion, la principale modification pharmacocinétique de la rifampicine et de son métabolite actif, chez le sujet âgé, réside dans la diminution significative de l'excrétion urinaire de ces dernières. Cette observation peut, cependant, être attribuée à l'évolution physiologique de la fonction rénale avec l'âge, aboutissant à une diminution de cette dernière, entraînant une diminution de l'élimination rénale de certaines molécules.

2. Femmes enceintes

La grossesse induit physiologiquement des modifications de la pharmacocinétique chez la femme.

Une étude menée chez vingt-sept femmes enceintes, dans le but d'étudier les modifications pharmacocinétiques de la rifampicine a été conduite, ne montrant aucune modification significative de la rifampicine¹¹⁹.

Cependant, la rifampicine étant une molécule lipophile, se liant fortement aux protéines plasmatiques, à plus de 70%, il est important de prendre en considération les modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse pouvant altérer, dans certaines conditions, la pharmacocinétique de cette dernière.

En effet, lors de la grossesse, le compartiment lipidique est augmenté, ainsi que le compartiment aqueux. La rifampicine étant lipophile, son volume de distribution est alors augmenté, conduisant à une diminution de sa concentration plasmatique et exposant les patientes à un risque de sous dosage et donc d'échec thérapeutique. La grossesse est également caractérisée par une diminution des protéines plasmatiques auxquelles la rifampicine se lie à

plus de 70%.

Les données présentes dans la littérature concernant l'usage de la rifampicine lors de la grossesse et de l'allaitement sont rassurantes. D'après le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), il n'existe pas de données inquiétantes concernant d'éventuels risques malformatifs, chez les nouveaux nés, nés de mères ayant été traitées par rifampicine durant leur premier trimestre de grossesse. De rares cas d'hémorragies néonatales précoces ont été rapportées chez quelques nouveau-nés, nés de mères ayant été traitées par rifampicine durant leur grossesse.

Cependant, quel que soit le terme, la rifampicine peut être poursuivie et ce jusqu'à la naissance, ainsi que durant le post-partum. Il sera nécessaire de compléter, dans certains cas, la mère ainsi que son nourrisson, en vitamine K.

L'allaitement peut être envisagé chez les femmes traitées par rifampicine, la fraction passant dans le lait maternel étant faible.

Il est cependant important, que la femme étant traitée par rifampicine, en désir de grossesse ou souhaitant allaiter, se rapproche de son médecin afin de bénéficier d'un bilan pré-conceptionnel afin de réaliser un point et sur sa pathologie, les modalités de poursuite du traitement et d'allaitement.

Les données du Centre de Référence des Agents Tératogènes sont confirmées, par la publication d'articles dans la littérature confirmant la sécurité de l'usage de la rifampicine dans la prise en charge de la tuberculose chez les femmes enceintes^{120,121}.

3. Population pédiatrique

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine chez la population pédiatrique, sont globalement similaires à celles obtenues chez l'adulte¹²². Cependant, il est nécessaire de prendre en compte qu'il existe une modification, normale et physiologique, de la pharmacocinétique de la rifampicine, dans la population pédiatrique. Ces changements sont expliqués par l'évolution physiologique de l'organisme de l'enfant associée à une croissance ainsi qu'à une maturation progressive de leurs organes et de leurs fonctions.

En raison de ces différences, il est essentiel d'adapter les posologies de rifampicine chez les sujets pédiatriques. Une évaluation attentive et une personnalisation du traitement sont ainsi nécessaires afin de garantir l'efficacité et la sécurité de l'usage de rifampicine en pédiatrie.¹²³

4. Insuffisants rénaux

La rifampicine, dont l'élimination par voie rénale représente 20% de sa clairance totale,

nécessite une adaptation posologique en fonction des valeurs de la clairance de la créatinine.

Dans le cas des patients présentant une insuffisance rénale modérée, caractérisée par une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min, il est nécessaire de procéder à un dosage de la rifampicine entre le deuxième et le troisième jour suivant l'initiation du traitement. Cette évaluation vise à déterminer la nécessité d'un espacement des prises afin d'optimiser la sécurité et l'efficacité du traitement. En revanche, pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou terminale, dont la clairance rénale est inférieure à 30 ml/min, un ajustement posologique, accompagné d'un espacement des prises, doit être instauré dès le début du traitement.

Cette approche préventive est essentielle afin de minimiser les risques d'accumulation du médicament et d'effets indésirables associées.

5. Insuffisants hépatiques

La rifampicine étant majoritairement éliminée par voie hépatique, il sera nécessaire d'adapter la posologie de cette dernière en cas d'altération de la fonction hépatique. En effet, une telle altération de la fonction hépatique entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antibiotique, pouvant compromettre la sécurité du traitement.

Une étude destinée à évaluer l'évolution des paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine chez des sujets cirrhotiques a révélé non seulement une élévation des concentrations plasmatiques de cette dernière, mais également un allongement significatif de sa demi-vie d'élimination, qui passe de 2,8 heures à 5,4 heures.

Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance étroite et d'un ajustement de posologie chez les patients présentant des dysfonctionnements hépatiques, afin d'assurer une efficacité thérapeutique optimale tout en minimisant les risques d'effets indésirables¹²⁴.

IV. Effets indésirables et toxicité de la rifampicine

Qu'elle soit administrée dans le cadre de la prise en charge de la tuberculose, d'une infection ostéoarticulaire ou d'une autre maladie infectieuse, la rifampicine est globalement bien tolérée par les patients.

Néanmoins, 4 à 5% des patients peuvent présenter des effets indésirables, dont la nature, l'intensité et la gravité peuvent varier. La majorité de ces effets indésirables se concentrent au niveau hépatique et digestif, tandis que des réactions d'origine immuno-allergique sont plus rares¹²⁵.

Un autre effet indésirable de la rifampicine, important à considérer lors de sa prescription et de son administration, du fait de sa fréquence d'apparition notable, est la coloration des fluides corporels en orange, tels que les larmes, les urines et la sueur. Cette particularité est liée à la couleur intrinsèque de la molécule, qui est orange¹¹³.

A. Effets indésirables et toxicité hépatique

En raison de sa nature hépatotoxique, la rifampicine expose les patients traités, à un risque accru de développer des pathologies hépatiques.

Ce phénomène concerne 2 à 28%¹¹³ des patients pris en charge par rifampicine et est favorisé par divers facteurs, tels que l'âge, le sexe féminin, la présence de pathologies hépatiques et virales préexistantes comme le VIH, l'éthylisme, la malnutrition, l'association avec d'autres molécules hépatotoxiques ou encore le profil génotypique de métaboliseur lent.

Cliniquement, la toxicité hépatique se manifeste par l'apparition d'hépatite médicamenteuse ou de cholestase chez des patients sans antécédents de pathologie hépatique, et souvent par une aggravation d'une pathologie hépatique déjà préexistante, tels que la cirrhose ou encore, l'hépatite, chez les patients atteints d'affections hépatiques.

Ces complications se traduisent généralement par une altération du bilan hépatique, mise en évidence par des élévations des transaminases, de la bilirubine et des phosphatases alcalines.^{126,127}

En cas d'effets indésirables hépatique, un arrêt du traitement associé à une reprise de ce dernier après la normalisation de la fonction hépatique, est recommandé. Cependant la prise en charge doit être adaptée au cas par cas afin de garantir la sécurité et l'efficacité du traitement¹²⁸.

B. Effets indésirables gastro-intestinaux

Les troubles digestifs associés à la prise de rifampicine par voie orale sont fréquents, bénins et globalement bien tolérés. Ils se traduisent le plus souvent par des troubles affectant la sphère gastro-intestinale et comprenant, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et dans de rares cas, des colites pseudomembraneuses ou éosinophiles^{128,129}.

En cas d'effets indésirables gastro-intestinaux, il est recommandé de prendre la rifampicine durant le repas, ou immédiatement après ce dernier afin d'affecter au minimum l'absorption de cette dernière.

C. Effets indésirables immuno-allergiques

Les effets indésirables immuno-allergiques liés à la rifampicine surviennent le plus souvent lors de l'administration intermittente. Ces réactions peuvent être classées en trois types : les réactions allergiques de type I, II ou III, correspondant respectivement, à des réaction immédiates, des phénomènes Arthus ou des réactions à complexes immuns circulants.¹²⁸

Parmi ces réactions, les réactions immédiates sont les plus fréquentes. Elles se manifestent généralement par des réactions cutanées bénignes et transitoires, telles que des prurits et des éruption cutanée dans 6% des cas¹³⁰. D'autres manifestations incluant des épisodes d'hypotension, et dans de rares cas, des épisodes de bronchospasmes ou des œdèmes de Quincke.

Plus rarement, des réactions plus graves, telles que des éruptions cutanées de type DRESS syndrome (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) voire des chocs anaphylactiques peuvent également survenir, auquel cas, l'arrêt immédiat du traitement et sa contre-indication sont attendues.

Les réactions de type Arthus sont dues à formation de complexes antigène – anticorps anti-rifampicine, qui peuvent se lier aux érythrocytes, leucocytes, plaquettes et cellules tubulaires rénales. Cela peut entraîner des manifestations hématologiques, telles que des anémies hémolytiques avec ou sans purpura, des leucopénies et des thrombocytopénies¹³¹. La liaison aux cellules tubulaires rénales, est quant à elle, responsable d'un phénomène de nécrose tubulaire se traduisant par une insuffisance rénale aiguë, transitoire et d'évolution favorable¹²⁷. Sur le plan clinique, les patients souffrants d'un syndrome d'Arthus sont sujets à une rhinite, une dyspnée et plus rarement un épisode de pneumopathie¹³⁰.

Enfin, d'autres réactions immuno-allergiques peuvent se manifester sous forme de réactions à complexes immuns, responsables d'un syndrome pseudo-grippal. Ce syndrome touche moins de 1% des patients traités par rifampicine et se traduit par des symptômes tels que de la fièvre, des frissons, des céphalées, des vertiges ou des arthralgies. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients sous traitement par rifampicine afin de détecter ces effets indésirables et d'adapter la prise en charge en conséquence.

V. Interactions médicamenteuses avec la rifampicine :

L'une des principales particularités de la rifampicine, faisant d'elle une molécule propice aux interactions médicamenteuses et devant nécessiter une attention particulière lors de sa co-prescription chez les sujets sous traitements, est sa nature fortement inductrice⁸⁸.

En effet, la rifampicine induit l'activité de plusieurs enzymes clés impliquées dans le métabolisme et l'élimination de nombreux médicaments utilisés à l'heure actuelle dans la prise en charge de diverses pathologies.

Parmi ces enzymes, on trouve le cytochrome P450 et ses différentes isoformes, la P-glycoprotéine, ainsi que l'UDP-transférase. Cette induction enzymatique entraîne, dans la majorité des cas, une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments coadministrés, par augmentation de leur métabolisme, réduisant ainsi leur efficacité thérapeutique et mettant en jeu le pronostic thérapeutique associé pour les patients.

A. Cibles enzymatiques et protéiques de la rifampicine

1. Les cytochromes

Les cytochromes P450 constituent une large superfamille d'hémoprotéines monooxygénases, un vaste système enzymatique jouant un rôle majeur dans les processus de détoxification, et de métabolisme oxydatif de molécules hydrophobes.

Ces molécules peuvent être de nature endogène, telles que les stéroïdes, les acides gras, certaines vitamines liposolubles, ou encore les terpènes, ou exogène, incluant les xénobiotiques, tels que les médicaments, les polluants, les toxiques, et d'autres substances cancérigènes.

Ces réactions de détoxification et de métabolisme, catalysées par les cytochromes P450 sont cruciales afin d'éviter l'accumulation de molécules et de substances pouvant présenter un risque pour la survie de l'organisme concerné.

Cependant, il est important de noter que ces réactions, bien qu'elles soient conçues dans un but de survie, pour protéger l'organisme, peuvent parfois entraîner des intoxications. Cela se produit notamment lorsque le métabolisme médié par les cytochromes génère des molécules réactives et des métabolites toxiques, mutagènes ou cancérigènes, tels que des radicaux, des époxydes, et d'autres métabolites actifs.

Découverts en 1958, dans le cadre d'une étude conduite sur des fractions de protéines microsomales de rat et porc¹³², les cytochromes P450, dont le préfixe « cytochrome » désigne une substance protéique pigmentée, ont montré la particularité de posséder un pic d'absorption spectrale, aux alentours de 450 nanomètres.

C'est ce pic de Soret, résultant de l'absorbance de la molécule, lorsque le fer de l'hème, réduit, est complexé, qui sera à l'origine de leur appellation cytochrome « 450 », le « P » faisant, quant à lui, référence au terme « pigment »¹³³.

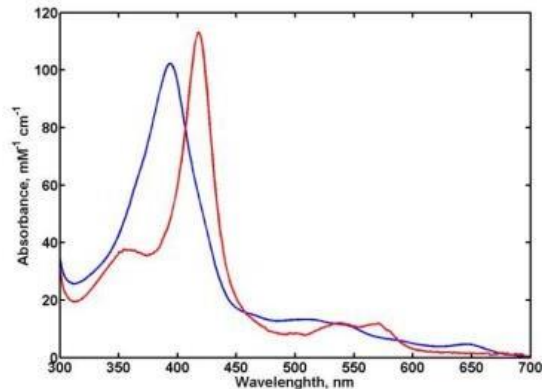


Figure 8 : Spectre d'absorption électronique du cytochrome P450 CYP3A4 humain dans des nanodisques sans substrat (ligne rouge) et saturés en bromocriptine (ligne bleu)⁴.

Les cytochromes P450 constituent une famille de protéines « hémé-thiolées », dont la structure est généralement composée de 400 à 500 acides aminés. Au cœur de ces protéines se trouve une molécule d'hème, spécifiquement une proto-porphyrine IX de fer, jouant le rôle de cofacteur, conférant ainsi aux cytochromes un caractère d'hémoprotéines.

Ces hémoprotéines s'intègrent dans un système pluri enzymatique d'oxydation, incluant des monooxygénases responsables de l'oxydation des molécules exogènes. Ce processus repose sur le transfert d'un atome d'oxygène provenant de l'oxygène moléculaire, en utilisant comme source d'électrons, la *nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate hydrogénée* (NADPH), ainsi qu'un système de transport d'électrons, tel que le cytochrome réductase, et une protéine catalysant les réactions d'oxydations à savoir le cytochrome P450.

Ces enzymes jouent un rôle crucial dans la phase I du métabolisme, dont l'objectif est de modifier le potentiel redox des xénobiotiques. Cette modification est essentielle afin d'altérer leur liposolubilité, facilitant ainsi leur excrétion urinaire, que ce soit après conjugaison ou non par les enzymes de phase II.

En ce qui concerne la localisation des cytochromes P450 chez l'homme, ces protéines sont principalement intégrées dans les membranes cellulaires. Leur synthèse s'effectue par l'intermédiaire des ribosomes associés aux membranes des réticulums endoplasmiques rugueux, où ils se retrouvent ancrés dans la membrane sous forme de cytochromes microsomaux.

En revanche, les cytochromes mitochondriaux, sont quant à eux synthétisés par des polysomes libres dans le cytoplasme, avant de se lier de manière sélective à la membrane interne des mitochondries.

Sur le plan tissulaire, les cytochromes P450 sont présents globalement dans tous les tissus de l'organisme. Toutefois, leur expression est particulièrement élevée au niveau

hépatique, le foie étant l'organe majeur du métabolisme. Ils sont également retrouvés dans d'autres organes en contact direct ou indirect avec l'environnement, tels que les poumons, la peau et l'intestin, avec des quantités plus élevées dans le foie et l'intestin^{134,135}.

Du fait qu'ils soient responsables de plus de 75% des réactions de métabolisme des médicaments, et que parmi les 57 gènes codant pour les cytochromes P450, cinq d'entre eux soient impliqués dans le métabolisme de 90% des molécules utilisées en thérapeutique, ces enzymes suscitent un intérêt considérable dans le domaine de la pharmacologie^{136,137}.

En effet, la compréhension de leur existence et de leurs cibles médicamenteuses, a permis d'améliorer la prévision du métabolisme de nombreuses molécules par la réalisation d'essais in vitro via l'utilisation, notamment, de modèles pharmacocinétiques à base physiologique tels que le PBPK, pour *Physiologically-Based Pharmacokinetic Model*, permettant, par un paramétrage particulier de simuler le métabolisme de certaines molécules en présence d'un génotype de cytochrome P450^{138,138,139}.

Ces modèles permettent de simuler le métabolisme de certaines molécules en tenant compte des génotypes spécifiques des cytochromes P450. Ainsi, grâce à ces paramétrages, ainsi qu'à d'autres liés aux paramètres pharmacocinétiques, il est possible de prédire les interactions médicamenteuses potentielles et d'évaluer l'impact des variations interindividuelles¹⁴⁰.

Etant donné la diversité des cytochromes P450, chacun ayant une fonction distincte, une nomenclature a été établie pour les organiser.

Ces enzymes sont classées en trois grandes familles : les CYP1, les CYP2 et les CYP3, elles-mêmes divisées en sous familles par l'ajout d'une lettre (CYP1A, CYP2C, CYP3A...) à laquelle, sera ajouté un chiffre destiné à les différencier en isoformes distincts ayant tous un rôle spécifique¹⁴¹.

2. Les P-glycoprotéines

Découvertes en 1976,¹⁴² par une équipe de chercheurs travaillant sur des cellules ovariennes, de hamster chinois résistantes à la colchicine, les P-glycoprotéines sont des protéines transmembranaires impliquées dans le transport actif de nombreux médicaments.

Ces pompes à efflux dépendantes de l'ATP (*adénosine triphosphate*) appartiennent à la superfamille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*), et sont principalement codées par le gène MDR1 (*multi drug resistance gene*) situé sur le bras long du chromosome 7, en région 7q21.1¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Sur le plan structural, les P-glycoprotéines sont des protéines constituées de 1280 acides aminés, avec un poids moléculaire d'environ 170 kDa. Elles sont composées de deux séquences symétriques, chacune intégrant un domaine hydrophobe constitué de six hélices- α transmembranaires, ainsi que d'un domaine intracellulaire hydrophile contenant un site de liaison à l'ATP (*adénosine triphosphate*).

Les domaines hydrophobes jouent un rôle crucial dans la reconnaissance et l'excrétion des

médicaments, tandis que la région hydrophile est impliquée dans l'utilisation de l'énergie générée par l'hydrolyse de l'ATP, permettant ainsi le fonctionnement de la pompe dans le cadre du transport actif et de l'efflux.

Globalement, les P-glycoprotéines sont présentes dans de nombreux organes et tissus, en quantité variable.

Majoritairement présentes à la surface des organes impliqués dans la cinétique des médicaments, les P-glycoprotéines sont présentes au niveau de la face apicale des cellules épithéliales intestinales, où elles assurent un efflux limitant l'absorption massive et potentiellement toxique de molécules dans les entérocytes. De plus, elles sont exprimées au niveau de la membrane apicale des hépatocytes et des conduits biliaires ainsi, que dans les cellules des tubules proximaux rénaux, facilitant l'excrétion des médicaments vers la bile et l'urine^{146,147}.

D'autres sites d'expression des P-glycoprotéines ont également été identifiés, notamment au sein de la barrière hémato-encéphalique, où elles limitent le passage de nombreuses molécules au sein du système nerveux central.

On les trouve également dans les testicules, les ovaires, l'utérus, les glandes surrénales, ainsi que dans les cellules sanguines et leurs précurseurs. En outre, leur présence a été observée en quantités plus faibles dans d'autres tissus tels que le cœur, les muscles squelettiques, les poumons, l'estomac, l'œsophage, la peau, les glandes salivaires et la vessie^{146,148}...

Les P-glycoprotéines, en tant que transporteurs ayant pour substrat principalement des médicaments, jouent un rôle crucial dans la pharmacocinétique de nombreuses molécules thérapeutiques.

Leur fonction principale consiste en l'expulsion active de ces molécules hors des cellules, un processus nécessitant l'énergie dérivée de l'hydrolyse de l'ATP (*adénosine triphosphate*). Ce mécanisme de transport actif permet aux P-glycoprotéines de déplacer les médicaments contre leur gradient de concentration, agissant ainsi comme des pompes à efflux.

Ces protéines sont également impliquées dans les processus d'absorption intestinale, où elles limitent le passage des molécules de la lumière intestinale vers les entérocytes. Par ce biais, elles contribuent à la régulation de la biodisponibilité des substrats médicamenteux, influençant ainsi leur distribution dans l'organisme.

En outre, la présence des P-glycoprotéines au niveau hépatique les rend également actrices dans le métabolisme des médicaments. Elles interagissent de manière synergique avec les enzymes du cytochrome P450, partageant des substrats communs et rencontrant des problématiques similaires, telles que l'induction et l'inhibition enzymatique.

Elles jouent également un rôle dans les processus d'excrétion, en transportant les médicaments vers la lumière des canaux biliaires hépatiques et des canaux tubulaires rénaux. Cette fonction est essentielle pour l'élimination des médicaments et de leurs métabolites.

Cependant, une problématique majeure associée aux P-glycoprotéines réside dans leur capacité à être inhibées ou induites par plusieurs de leurs propres substrats, notamment la rifampicine. Cela peut engendrer des interactions médicamenteuses significatives, entraînant des risques de sur- ou sous-exposition aux substrats.

Un certain nombre de médicaments sont éliminés sous forme inchangée dans la bile et, ou les urines. Les perturbations de l'élimination hépatobiliaire peuvent altérer de manière considérable la pharmacocinétique de ces agents.

En effet, de nombreux médicaments sont biotransformés en métabolites toxiques ou inactifs au sein des hépatocytes, qui, dans des conditions normales, sont efficacement éliminés par voie hépatobiliaire.

L'inhibition des P-glycoprotéines pourrait réduire l'excrétion de ces métabolites toxiques, entraînant ainsi, une hépatotoxicité ainsi qu'une toxicité systémique potentielle si ces dernières parviennent à réintégrer la circulation systémique. A l'inverse, une induction de la P-glycoprotéine pourrait conduire à une sous-exposition des patients aux médicaments, augmentant le risque d'échec thérapeutique.

De ce fait, la connaissance des substrats, des inducteurs et des inhibiteurs connus de la P-glycoprotéine, ainsi que du rôle de la P-glycoprotéine dans la détermination de la pharmacocinétique des substrats, devrait permettre de mieux prendre conscience des effets indésirables, ou souhaités, potentiels lorsque des médicaments qui interagissent avec la P-glycoprotéine sont administrés en même temps que d'autres. Ces situations peuvent justifier une surveillance clinique accrue, en particulier lorsque l'index thérapeutique du substrat de la P-glycoprotéine est étroit.

3. Les UDP-glucuronyltransferases

Les UDP-glucuronosyltransférases (*uridine diphospho-glucuronosyltransferases*) constituent une superfamille d'enzymes, des transférases, impliquées dans les réactions de détoxification. Divisées en familles et sous-familles associées, les deux familles d'enzymes prédominantes chez l'Homme sont les UGT1 et UGT2, dont les gènes codant sont respectivement retrouvés sur le chromosome 2, en région 2q37 et sur le chromosome 4, en région 4q13¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Concernant leur localisation moléculaire, les UDP-glucuronosyltransférases (*uridine diphospho-glucuronosyltransferases*), qui sont des protéines transmembranaires, sont situées principalement au niveau de la face luminale du réticulum endoplasmique lisse et de la membrane de l'enveloppe nucléaire.

Au niveau tissulaire, elles sont majoritairement présentes dans le foie, qui constitue le principal site de métabolisme et de détoxification. C'est à ce niveau, que la plus grande variété et le plus grand nombre de ces enzymes, sont retrouvées.

Cependant, les UGT1 et UGT2 sont également retrouvées au niveau d'autres sites de métabolisme, extra-hépatique, tels que au niveau intestinal, rénal, au niveau du côlon et de l'estomac, ainsi que dans d'autres tissus tels que les ovaires, les testicules, la prostate, les glandes mammaires et les poumons^{150,151}.

Les UDP-glucuronosyltransférases (*uridine diphospho-glucuronosyltransferases*) jouent un rôle fondamental dans les réactions de détoxification ciblant principalement des substrats lipophiles¹⁵². Elles catalysent des réactions de glucoronidation, ou

glucoroconjugaison, en ajoutant, par le biais d'une liaison covalente, un groupement acide glucuronique, synthétisé à partir de glucose, sur un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote de la molécule à éliminer¹⁵⁰. Ciblent des molécules lipophiles, de nature endogène, telles que les stéroïdes, ou la bilirubine ou exogène, telles que des xénobiotiques, ces réactions de glucoronidation, permettent d'augmenter la polarité et donc l'hydrophilie de ces dernières, afin de faciliter leur élimination par les urines ou la bile.¹⁵³

Impliquées dans les réactions de détoxification des xénobiotiques, l'induction des UDP-glucuronosyltransférases (*uridine diphospho-glucuronosyltransferases*) par des substrats inducteurs, tels que la rifampicine peut avoir des conséquences significatives sur la cinétique des médicaments subissant une glucoroconjugaison par ces dernières.

Par conséquent, la connaissance des substrats inducteurs des UDP-glucuronosyltransférases, ainsi que des mécanismes d'induction associés, doivent être connus et pris en considération lors de la co-prescription de ces substrats avec d'autres molécules.

B. Mécanisme de l'induction enzymatique :

1. Notion d'induction enzymatique

L'induction enzymatique est un processus correspondant à une augmentation de la biosynthèse d'une enzyme, impliquée dans le métabolisme de molécules endogènes ou exogènes, par le biais d'un substrat, pouvant être un xénobiotique.

Cette augmentation de la biosynthèse, et donc de l'expression, de l'enzyme induite, est le plus souvent liée à une modulation des récepteurs impliquées dans l'expression des gènes codants pour ces dernières. En conséquence, cette induction entraîne une élévation de l'expression des enzymes métaboliques, ce qui accroît la capacité de transformation des substrats en dérivés, souvent inactifs.

2. Les récepteurs pregnane X ou récepteurs aux xénobiotiques et liens avec la rifampicine

Le principal récepteur impliqué dans le phénomène d'induction enzymatique est le récepteur pregnane X (*pregnane X receptor PXR*), un récepteur nucléaire impliqué dans les processus de détoxification et de transport de molécules endogènes et exogènes, mais aussi dans certains phénomènes d'inflammation et de stress oxydatif.

Présents au niveau du cytoplasme cellulaire, ces récepteurs nucléaires sont majoritairement exprimés au niveau des principaux organes de détoxification, tels que le foie et l'intestin. Toutefois, leur expression peut varier d'un individu à l'autre, et ils peuvent également être présents dans d'autres tissus comme le cœur, le côlon, l'estomac, la vessie et parfois le rectum¹⁵⁴

Codés par le gène NR1I2 situé au niveau du chromosome 3, en région 3q12/13.3, les récepteurs pregnane X ont pour ligands de petites molécules, principalement lipophiles. Ces ligands peuvent être de nature endogène tels que des stéroïdes, des acides biliaires, des hormones thyroïdiennes, ou d'origine exogène, tels des xénobiotiques ou certains polluants.^{155,156}

L'activation des récepteurs PXR entraîne l'expression d'une large variété de gènes, notamment ceux impliqués dans le transport et la détoxification des xénobiotiques, contribuant ainsi à la protection de l'organisme contre les substances potentiellement nocives.

Parmi les gènes régulés par les récepteurs pregnane X, on retrouve ceux codant pour les protéines impliquées dans les réactions de phase I et de phase II du métabolisme des xénobiotiques. Notamment le gène codant pour le cytochrome P450 et ses nombreux isoformes, en particulier les cytochromes P450 d'isoforme 3A4, 2C19, 2C9 ou encore le 2B6.¹⁵⁷

Le mécanisme d'activation des PXR n'est pas entièrement élucidé à l'heure actuelle, mais il est connu, d'une part, qu'en l'absence de ligands ces derniers sont sous une configuration inactive maintenue par le biais d'une inhibition médiée par des co-represseurs protéiques de type SMRT et Ncor. D'autre part, il est admis que les récepteurs pregnane X (PXR) partagent des ligands communs avec d'autres récepteurs nucléaires de type CAR (*constitutive androstane receptor*), ces derniers pouvant se dimériser également avec les récepteurs aux rétinoïdes (RXR).

D'après les travaux de Maglich et Al, il est admis que ces deux voies d'induction sont partiellement similaires et qu'elles peuvent se compenser dans le cas où l'une d'entre elles venait à être réprimée¹⁵⁶.

Dans le cadre de la liaison d'un xénobiotique, comme la rifampicine, au site de liaison du récepteur pregnane X, c'est cette liaison qui entraînera l'activation de ce dernier et sa translocation nucléaire. Cette translocation permettra ainsi au récepteur pregnane X (PXR) de former un hétérodimère avec un autre récepteur, le récepteur aux rétinoïdes (RXR)^{158,159}.

Une fois l'hétérodimère PXR-RXR constitué, il se liera à la zone HRE (*hormone repressive element*) située dans la région promotrice du gène cible, permettant ainsi la modulation de la transcription de ce dernier.

Ce schéma d'activation est fondamental afin de comprendre le mécanisme d'induction enzymatique médié par la rifampicine.

Partie C : Revue systématique de la littérature :

Afin de répondre à la problématique de la gestion des interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéoarticulaires, nous avons procédé à la rédaction d'une revue systématique de la littérature.

Cette revue vise à répondre à deux objectifs principaux. Le premier, en lien direct avec la nature de l'étude, consiste à identifier, évaluer et synthétiser de manière exhaustive un nombre significatif d'études présentes dans la littérature scientifique, portant sur l'impact de la rifampicine sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un large éventail de molécules actuellement utilisées en thérapeutique. Le second objectif de cette revue est de répondre à la problématique centrale en proposant des solutions concrètes, sous forme de recommandations, afin de prévenir la survenue d'interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéoarticulaires.

Cet article, se voulant clair et simple d'utilisation, a été réalisé dans le but de fournir une aide pratique aux pharmaciens, aussi bien officinaux qu'hospitaliers, et plus globalement aux équipes de soins, afin qu'ils puissent être au fait des potentiels risques d'interactions médicamenteuses encourus par le patient en cas de prescription de rifampicine et qu'ils puissent réaliser, au besoin, une intervention pharmaceutique auprès du prescripteur.

Afin de mener à bien la rédaction de cette revue systématique de la littérature, il a été nécessaire, dans un premier temps, d'identifier les principales molécules susceptibles d'interagir avec la rifampicine et pouvant potentiellement engendrer des interactions médicamenteuses. Sur cette base, un plan de rédaction a été élaboré, structuré successivement selon l'ordre suivant : la section « résultats », la section « matériel et méthodes » et enfin les sections « introduction » et « discussion ».

Dans un premier temps, nous avons procédé à la recherche d'articles scientifiques mettant en évidence des interactions médicamenteuses entre la rifampicine et d'autres molécules utilisées en thérapeutique telles que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les anti-agrégants plaquettaires, ou encore les antidiabétiques par voie orale. La recherche a été effectuée à l'aide de la base de données PubMed. Etant donné l'ampleur de cette base, qui recense près de 38 millions de références, il a été indispensable de définir des critères d'inclusion précis et de sélectionner des mots-clés pertinents afin d'orienter la recherche.

Concernant les critères d'inclusion, nous avons décidé de choisir des articles récents au possible, étudiant la rifampicine à des doses comprises entre 300 et 900 milligrammes et incluant des patients aussi bien sains que malades.

En ce qui concerne les mots clés, nous avons entré dans la barre de recherche « *Rifampin* », « *DDI with rifampin* », « *Rifamycine and* », « *Rifampicin and* », « *rifampicine DDI with* », « *DDI between rifampicin and* » ainsi que d'autres formulations similaires intégrant le terme « *Rifampin* ». Grâce à cette étape de tri, nous avons pu retenir plus d'une centaine d'articles, qui ont permis la rédaction de la section « résultats ». Par la suite, après la rédaction de chaque partie, une synthèse sous forme de recommandation a été élaborée afin d'optimiser la gestion et la prévention des interactions médicamenteuses lors de la co prescription de rifampicine.

Gestion des interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéoarticulaires : rédaction et publication d'une revue systématique de la littérature à destination des pharmaciens officinaux et hospitaliers.

INTRODUCTION :

Les infections ostéoarticulaires sont des infections complexes, graves et hétérogènes, le plus souvent bactériennes, et rarement fongiques, touchant un os ou une articulation en présence ou non de matériel orthopédique.

Chaque année en France, les infections ostéoarticulaires touchent près de 70/100 000 habitants, causant 5% de mortalité et induisant 40% de séquelles fonctionnelles chez les patients touchés¹. Leur classification et leur gravité dépendent de l'âge du patient, de la présence ou non de matériel, de la localisation de l'infection, du délai entre l'inoculation et le début de la prise en charge, de la présentation clinique et biologique, du mode de contamination et du mode d'évolution, pouvant être chronique ou aiguë.

Concernant les facteurs de risques d'infections ostéoarticulaires, ces derniers sont nombreux et comprennent, l'âge du patient, le sexe masculin, le diabète, le tabagisme, l'obésité, les infections, l'immunodépression ou encore la présence de pathologies articulaires sous-jacentes telles que l'arthrite, la polyarthrite rhumatoïde² ...

Ces facteurs de risques sont à prendre en compte car un âge avancé, un état d'immunodépression ou encore la présence d'une pathologie déjà préexistante sont souvent synonymes de traitement chronique pris par le patient avant et durant la prise en charge de l'infection ostéoarticulaire et donc de facteurs d'interactions médicamenteuses, avec la molécule antibiotique choisie.

Les principaux agents infectieux impliqués dans les infections ostéoarticulaires sont des staphylocoques, dans 50 à 70% des cas, des streptocoques dans 20% des cas et des entérobactéries dans 10% des cas³.

La prise en charge de ces infections est complexe et longue, nécessitant généralement un traitement à la fois, chirurgical et antibiotique. Concernant l'antibiothérapie, cette dernière est dans un premier temps probabiliste puis ciblée, dès réception du résultat de l'antibiogramme réalisé afin de déterminer le, ou les germes impliqués. Sa durée varie selon la complexité de l'infection ostéo-articulaire, généralement instaurée pour une durée allant de 4 semaines à 6 semaines, mais pouvant atteindre les 12 semaines de traitement pour les infections en présence de matériel. Cette prise en charge se voulant pluridisciplinaire, elle implique à la fois des chirurgiens orthopédiques, des infectiologues, des radiologues, des pharmaciens ou encore des rhumatologues.

La rifampicine est l'un des traitements fréquemment retrouvés dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires à staphylocoques, toujours en association à un autre antibiotique du fait d'une faible barrière génétique. La rifampicine est un antibiotique macrocyclique bactéricide appartenant à la famille des rifamycines. C'est un dérivé hémisynthétique de la rifamycine B, issue d'une souche de *Streptomyces Nocardia Mediterranea*. Elle agit en se liant à la sous unité- β de l'ARN polymérase bactérienne induisant un blocage stérique à l'origine de l'inhibition de la transcription des ARN messagers et de l'élongation des molécules d'ARN bactériennes par inhibition de la formation de liaison phosphodiesterase⁴.

De par son spectre antibactérien actif sur les bactéries à développement intracellulaire comme les mycobactéries, chlamydia, legionella, et brucella, certains cocci gram positifs et négatifs, certains bacilles gram négatifs, les staphylocoques et le streptocoque, on la retrouve associée à d'autres antibiotiques, dans diverses stratégies de prise en charge, notamment dans le traitement de la brucellose, de la tuberculose ou encore des infections ostéoarticulaires causées par le staphylococcus aureus.

Sa posologie dans les infections ostéoarticulaires est de 10 mg/kg/jour en une prise, arrondie au multiple le plus proche selon la forme galénique (gélules de 300mg).

Cependant, malgré une place importante dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des infections ostéoarticulaires, la rifampicine a pour particularité d'être impliquée dans de nombreuses interactions médicamenteuses de par sa nature fortement inductrice des isoenzymes du CYP450 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2, de la P-glycoprotéine et de l'UDP-glucoronyl transférase, toutes impliquées dans le processus métabolique des médicaments. Cette induction est due au fait que la rifampicine se lie aux récepteurs nucléaires pregnane X présents au niveau intestinal et hépatique, régulant l'expression des gènes codant pour les enzymes et les protéines du métabolisme des xénobiotiques.^{5,6}

Ce travail de thèse a pour but de mettre en évidence les interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les principales molécules retrouvées chez les patients pris en charge pour une infection ostéo-articulaire afin de proposer des solutions thérapeutiques dans le but de permettre aux patients de continuer leur traitement, d'assurer leur équilibre thérapeutique et d'éviter au mieux les interactions médicamenteuses, tant pour le chirurgien orthopédique prescripteur que pour le pharmacien dispensateur.

MATERIEL ET METHODES :

Une étude bibliographique de la littérature a été effectuée afin de retrouver les études pharmacocinétiques évaluant l'interaction entre la rifampicine et les principales classes thérapeutiques les plus retrouvées chez les patients présentant une infection ostéoarticulaire. La liste des classes médicamenteuses est tirée de la base de données de l'étude de Royere et al, dont le but était d'étudier l'impact des interventions pharmaceutiques dans le cadre de la prise en charge des infections ostéoarticulaires⁷.

La base de données PubMed a été utilisée comme source principale pour retrouver les articles correspondants à nos critères, sans critère de date de publication. Toutes les voies d'administration de médicaments ont été prises en compte mais seules les études humaines ont été conservées. Les mots clés utilisés pour les recherches étaient « *rifampin* », « *rifamycin* », « *DDI rifampin And* », « *rifampicin inducer* », « *DDI with rifampicin* », « *clinical DDI with rifampicin* », « *nom de la molécule and rifampin* ».

Les résultats ont été compilés dans un tableur Excel (Office Distribution ®) avant analyse par deux opérateurs. Ensuite, la force des interactions a été estimée selon la méthode de Ohno, Tod et collègues concernant les modèles statiques mécanistiques *in vivo*^{8,9}. La métrique utilisée est celle de l'aire sous la courbe (AUC) du substrat en présence de l'interacteur sur l'AUC du substrat seul. Les formules suivantes sont utilisées respectivement en cas d'inhibition et d'induction enzymatique.

$$\frac{AUC^*}{AUC} = \frac{1}{1 - CR_{cyp} \times IR_{cyp}} \quad (1)$$

$$\frac{AUC^*}{AUC} = \frac{1}{1 + CR_{cyp} \times IC_{cyp}} \quad (2)$$

Où CR est le ratio de contribution (fraction du médicament métabolisée par le cytochrome d'intérêt), IR le ratio d'inhibition de l'inhibiteur reflétant la puissance de l'inhibition du CYP, et IC le ratio d'induction de l'inducteur reflétant la puissance de l'induction du CYP.

CR peut varier entre 0 et 1 ; IR varie entre -1 et 0, ce qui se traduit par un ratio d'AUC oscillant entre 1 et une valeur infinie positive, 1 rendant compte d'une absence d'interaction en cas d'inhibition. IC peut varier entre 0 et une valeur théorique infinie positive. Toutefois, la plupart des valeurs d'induction sont inférieures à une valeur IC de 17. Le ratio d'AUC correspondant oscille entre 1 (pas d'interaction) et 0 (induction maximale).

Lorsque le ratio de contribution n'est pas connu dans la littérature, une estimation selon les études pharmacocinétiques a été établie, sans être cependant annotée dans nos recommandations. Un code couleur vert/orange/rouge a été établi selon la criticité de l'interaction. Une coloration verte signifie l'absence d'interaction ou une interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique. Une coloration orange signifie une nécessité d'adaptation de posologie et/ou une surveillance rapprochée du patient. Une coloration rouge démontre une interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques présentes sur

le marché ou un risque trop important de sous-exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Dans ce dernier cas, une substitution thérapeutique est à envisager.

RESULTATS ET DISCUSSION :

I. Les Normolipémiants et la rifampicine :

Les données présentes dans la littérature concernant les DDI lors de la coprescription de rifampicine et de molécules hypocholestérolémiantes montrent que pour des doses de rifampicine de 600 mg/j on observe une diminution des concentrations plasmatiques de ces dernières.

Concernant l'atorvastatine 20 mg, administrée en présence de 600 mg de rifampicine¹⁰ on observe une diminution de l'AUC de l'atorvastatine de 80% et une diminution de la C_{max} de 40% comparé au placebo. Les AUC des métabolites actifs (2-hydroxy atorvastatine acid et 4-hydroxy atorvastatine acid) étaient elles aussi diminuées respectivement de 43% et 81%. Cependant la C_{max} du 2-hydroxy atorvastatine acide a augmenté de 68% en présence de rifampicine. La T_{1/2} de l'atorvastatine et de ses deux métabolites était considérablement raccourcie par la présence de rifampicine. Cette modification de la pharmacocinétique de l'atorvastatine s'explique par le fait que cette dernière est un substrat du 3A4, induit par la rifampicine¹¹

Concernant la simvastatine administrée à 40 mg en présence de 600 mg de rifampicine¹² on observe une diminution significative de l'AUC de la simvastatine de 87% ainsi qu'une diminution significative de son métabolite de 93% comparé au contrôle. La C_{max} de la simvastatine était significativement diminuée en présence de rifampicine, (5,6 +/- 2,2) ng/ml pour le contrôle et (0,6 +/- 0,5 ng/ml) en présence de l'inducteur enzymatique. Pour la C_{max} du métabolite de la simvastatine, on observe une diminution significative de C_{max} (2,7 +/- 1,6) ng/ml pour le contrôle et (0,3 +/- 0,2) ng/ml en présence de rifampicine. La T_{1/2} était quant à elle non significativement modifiée par la présence de la rifampicine. Cette diminution significative de l'AUC de la simvastatine est expliquée par le fait qu'elle est initialement métabolisée par le cytochrome 3A4 et que la rifampicine induit fortement ce dernier.

Concernant la fluvastatine administrée à 20 mg en présence de 600 mg de rifampicine,¹³ on observe, pour la fluvastatine, une augmentation de son AUC de 255%, une augmentation de sa C_{max} de 254% ainsi qu'une diminution de son volume de distribution (V_d) de 74%. On remarque alors une différence de DDI avec la même molécule inductrice entre la fluvastatine et la simvastatine qui font pourtant partie de la même famille d'hypocholestérolémiants. Cela est dû au fait que contrairement à la simvastatine, la fluvastatine est absorbée au niveau hépatique par un transporteur présent au niveau des hépatocytes l'OATP1B.

La rifampicine est un puissant inhibiteur de la super famille des OATP, dont le transporteur OATP1B, qui provoque la diminution de l'absorption hépatique de la fluvastatine et donc de son métabolisme. Ce résultat est cependant à tempérer du fait du schéma de l'étude. En effet, l'utilisation de rifampicine en dose unique permet d'évaluer l'impact

inhibiteur quasi-immédiat par fixation au récepteur, mais pas l'effet inducteur. Ce dernier met en effet 7 à 10 jours pour être pleinement efficace, du fait de son activation par fixation aux récepteurs PXR-RXR entraînant la hausse du processus transcriptionnel des enzymes. Après 10 jours de traitement par rifampicine, il est attendu un effet inducteur plus important que l'effet inhibiteur sur l'OATP1B1, tel que rapporté par Garnet et al¹⁴.

Selon ses travaux, la clairance orale de la fluvastatine en présence de rifampicine était augmentée de 95% et son ratio d'AUC était de 0.5 en présence de 600mg de rifampicine.

Concernant la pravastatine administrée à 40 mg en présence de 600 mg de Rifampicine,¹⁵ on constate une diminution moyenne de l'AUC de la pravastatine en présence de rifampicine, avec un ratio d'AUC moyen de 0.7. La rifampicine tend à diminuer la Cmax de la pravastatine de 21%, mais cette diminution n'est pas significative.

Cette étude nous informe également que l'élimination rénale et l'excrétion urinaire de la pravastatine ne sont pas significativement affectées en présence de rifampicine.

Concernant l'ézitimibe, des études sur l'administration d'une dose unique de rifampicine 600mg mettent en évidence une augmentation de l'exposition en traitement d'un facteur 2, la variation d'exposition est cependant non significative et n'entraîne pas de variation clinique de l'effet du traitement.¹⁶

L'interaction gemfibrozil rifampicine n'est que peu étudiée, mais concerne majoritairement une augmentation de l'exposition en rifampicine par inhibition de l'OATP1B1, dont la rifampicine est substrat. L'impact clinique de cette interaction n'est cependant pas connu, et aucune alerte n'a encore aujourd'hui eu lieu concernant de potentiels surdosages en rifampicine associée au gemfibrozil.

Concernant les fibrates, aucune interaction pharmacocinétique n'est à recenser du fait d'un métabolisme prépondérant par glucuronoconjugaison et une élimination rénale.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Simvastatine	Lovastatine	Rosuvastatine
Rif 600mg	0.16	0.51 Doubler la posologie	0.9	0.12	0.11	1
Rif 1200mg	0.08	0.36 Doubler la posologie	0.8	0.06	0.06	1

Tableau 1 : Recommandations lors de la co-prescription de molécules hypocholestérolémiantes et de rifampicine, basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

II. Les Antidiabétiques oraux et la rifampicine :

La classe thérapeutique des antidiabétiques oraux regroupe plusieurs familles de molécules dont le but est de prendre en charge le diabète de type II.

Tous les antidiabétiques oraux et tous les analogues du GLP-1 sont indiqués dans la prise en charge du diabète de type II.

Les données présentes dans la littérature concernant les DDI lors de la co-prescription de rifampicine et d'antidiabétiques oraux montrent que globalement, pour des doses de rifampicine de 600mg/j par voie orale, on observe une diminution des concentrations plasmatiques des antidiabétiques oraux.

Concernant le glicazide 80 mg, administré en présence de 600 mg de rifampicine¹⁷ on observe une diminution significative de l'AUC de 70%, une diminution de la T_{1/2} de 61% (9.5h à 3.3h), ainsi qu'une diminution de la C_{max} à hauteur de 43%. Seule la clairance orale du glicazide est augmentée, elle est multipliée par un facteur 4.

La rifampicine provoque une diminution significative de l'effet hypoglycémiant du glicazide par la diminution de l'exposition à cette dernière. Cette modification de pharmacocinétique s'explique par le fait que la rifampicine est un puissant inducteur enzymatique du CYP450 notamment du 2C9, par lequel est principalement métabolisé le glicazide¹⁸.

Concernant le glyburide et le glipizide, administrés respectivement, à 1,75 mg et 2,5 mg, en présence de 600 mg de rifampicine.¹⁹ On observe pour le glyburide une diminution significative de l'AUC de 39% et une diminution de la C_{max}, significative, de 22%. La T_{1/2} du glyburide a été raccourcie, passant de 2h à 1,7h, en présence de rifampicine. Cette étude montre que la rifampicine impacte également la pharmacodynamie du glyburide, en mettant en évidence une diminution de l'effet hypoglycémiant de ce dernier via une diminution de l'AUC du glucose incrémental passant de 5,9 à 3,3 mmol.h.L en présence de rifampicine et une diminution significative de la glycémie passant de 2,2 à 1,4 mmol/L en présence de rifampicine également. Cela démontre l'impact sur la force de l'effet du glyburide.

Pour le glipizide, l'étude menée par Niemi et al¹⁹ montre que la pharmacocinétique de la molécule hypoglycémiante a été significativement impactée par la présence de rifampicine. On note une diminution de l'AUC de 22% et une augmentation de C_{max} de 18%. La demi-vie est raccourcie en passant de 3h à 1,9 h en présence de rifampicine.

Concernant l'impact de la rifampicine sur la pharmacodynamie du glipizide, l'étude ne montre pas de différence significative en présence de rifampicine comparé au placebo. Ces modifications pharmacocinétiques s'expliquent par le fait que la rifampicine est puissant inducteur du CYP450, notamment du CYP2C9, dont le glipizide et le glyburide sont des substrats.

Concernant le glimépiride administré à 1 mg en présence de 600 mg de rifampicine²⁰, on remarque une diminution de l'AUC de 34%, une diminution de C_{max} de 14% ainsi qu'une diminution de la demi-vie d'élimination de 25%. Cette étude ne montre pas d'impact significatif sur la pharmacodynamie de la molécule en présence de rifampicine.

Les résultats de cette étude peuvent être expliqués par le fait que la rifampicine est un puissant inducteur enzymatique, notamment du CYP2C9, le cytochrome majoritairement impliqué dans le métabolisme du glimépiride, mais dont les effets sont compensés en partie par une large marge thérapeutique.

Concernant le repaglinide administré à 4mg en présence de 600mg de rifampicine²¹, on observe une diminution de l'AUC de 50% lors de l'administration concomitante des deux molécules. La Cmax et Tmax, ne sont quant à elles, pas impactées de manière significative. Cependant, lorsque l'administration de repaglinide est réalisée 24h après la dernière dose de rifampicine. L'AUC de la molécule étudiée est diminuée significativement de 80%, la Cmax est elle aussi diminuée significativement, elle passe de 35ng/ml à 7.5ng/ml. Les valeurs de Tmax et de la T $\frac{1}{2}$, ne sont quant à elles, pas impactées de manière significative.

Une autre étude, menée par Niemi et al²² destinée à mettre en évidence l'impact d'une prémédication de cinq jours à base de rifampicine 600mg sur une dose de 0,5mg de repaglinide nous permet de remarquer une diminution significative de l'AUC du repaglinide de 57%, une diminution de la Cmax de 41% (significative), ainsi qu'une diminution de la T $\frac{1}{2}$ d'1.5h.

De plus, l'étude met en évidence une diminution de l'effet pharmacodynamique du repaglinide au vu du résultat du dosage de la glycémie, sans parvenir à conclure sur l'effet thérapeutique.

Ces études démontrent que la rifampicine diminue considérablement les concentrations plasmatiques de repaglinide, ce qui induit une diminution de son effet hypoglycémiant. Cet impact pharmacodynamique et pharmacocinétique de la rifampicine sur le repaglinide peut être expliqué par le fait que ce dernier est un substrat²³ des CYP3A4 et CYP2C8, qui sont induits par la rifampicine. Mais aussi du transporteur hépatique OT1B1²⁴ qui est fortement inhibé par la rifampicine.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Metformine	Glipizide	Glimépiride	Glibenclamide	Gliclazide
Rif 600mg	1 Surveillance glycémique	0.8	0.45	0.57	0.21
Rif 1200mg	1 Surveillance glycémique	Hausse de la posologie	0.21	0.41	0.21

	Répaglinide	Sitagliptine	Saxagliptine	Vildagliptine	Dapagliflozine
Rif 600mg	0.43	1	0.25	1	0.8
Rif 1200mg		1	0.1	1	0.8

Tableau 2 : recommandations lors de la coprescription de molécules antidiabétiques orales et de rifampicine basées sur le calcul de la force d'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}.

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

III. Les contraceptifs oraux et la rifampicine :

La classe des contraceptifs oraux regroupe deux familles de molécules, les estrogènes et les progestatifs, utilisées seules ou en association dans le cadre de la contraception hormonale chez la femme.

Ces molécules sont utilisées dans la contraception hormonale chez la femme. Soit sous la forme d'une contraception hormonale combinée avec l'association d'un estrogène, le plus souvent l'éthinylestradiol et d'un progestatif à haute dose. Soit sous la forme d'une contraception hormonale progestative à base de progestatif uniquement. Et dans le traitement substitutif lors de la ménopause.

Une étude visant à évaluer l'effet d'une forte et d'une faible induction par de la rifampicine, sur la pharmacocinétique de cinq progestatifs et de l'éthinylestradiol a été menée en comparant les résultats obtenus à une molécule témoin induite par la rifampicine, le midazolam.²⁵

Les molécules étudiées étaient le lévonorgestrel à 0.03mg (LNG), la noréthindrone à 0.35mg (NET), le désogestrel à 0.075mg, diénogest à 2mg (DNG) et une association entre de la drospirénone 3mg (DRSP) et de l'éthinylestradiol 0.03mg (EE). Les femmes ont été allouées à un de ces cinq groupes d'étude.

Cette étude a été réalisée en trois phases, avec une phase de contrôle de J0 à J7 avec du midazolam, une phase de faible induction avec de la rifampicine, 10mg administrée une fois

par jour durant quatre jours, de J8 à J18 puis une phase de forte induction de J19 à J29 avec de la rifampicine 600mg, administrée une fois par jour durant quatre jours. A noter que de J0 à J19, les patientes ont continué de recevoir du midazolam une fois par jour durant 7 jours lors de chaque phase.

Concernant l'impact d'une forte induction par de la rifampicine administrée à 600mg par jour, il a été mis en évidence une diminution significative des AUC des cinq molécules et de l'EE. Une diminution plus marquée a été observée pour ENG, DNG et DRSP que pour LNG et NET.

L'impact d'une faible induction par de la rifampicine administrée à 10mg par jour, a quant à lui, entraîné une diminution de l'AUC moins prononcée mais bien présente des cinq molécules étudiées et l'EE. Et ce dans le même ordre d'intensité que lors de la forte induction.

Cette diminution significative de l'exposition aux molécules étudiées, peut être expliquée par le fait qu'elles sont toutes des substrats des enzymes du CYP3A, intervenant dans leur processus de métabolisme hépatique.²⁶

Ces enzymes étant fortement induites par la rifampicine, ceci expliquerait cette diminution d'exposition.

Une autre étude mettant en évidence l'impact de la rifampicine administrée à 600mg par jour durant 14 jours et de la rifabutine administrée à 300mg par jour durant 14 jours, sur une contraception orale à base d'éthynylestradiol 0.035mg et de noréthindrone 1mg a été conduite²⁷.

Cette dernière met en évidence, qu'au bout de quatorze jours d'administration de rifampicine à 600mg par jour, les valeurs pharmacocinétiques de l'EE ont été diminuées. Les valeurs de l'AUC, de la C_{max} et de la C_{min} de cette dernière ont été diminuées de manière significative, respectivement à hauteur de 66%, 43% et 79%. La demi vie a été raccourcie de 48% et la CL a également été diminuée.

Concernant la NET, après quatorze jours de rifampicine à 600mg par jour, on observe également une diminution des paramètres pharmacocinétiques. La C_{min} a été diminuée de 89%, la CL moyenne a été augmentée de 100% et l'AUC a été significativement diminuée chez toutes les patientes entraînant ainsi une diminution significative de l'AUC moyenne de 51%. La C_{max} a quant à elle été légèrement diminuée de manière non significative et la T_{1/2} a subi une diminution de 59%. Après l'administration de rifabutine durant 14 jours à une posologie de 300mg par jour, on observe une diminution moins marquée et moins significative des paramètres pharmacocinétiques de l'EE et de la NET.

Ces résultats portant sur l'impact des deux molécules sur la pharmacocinétique de l'EE et de la NET montrent que la rifampicine impacte leur voie de métabolisme en induisant les enzymes du CYP3A.

L'impact des deux molécules inductrices sur la pharmacodynamie a également été étudié lors de cette étude par un dosage des gonadotrophines. Il a été mis en évidence, après l'administration de rifampicine, une augmentation légère et non significative du taux moyen de LH (3.8mUI/ml avant la rifampicine et 5.2mUI/ml après la rifampicine). Quant au taux moyen de FSH, il a été augmenté significativement de 68% chez 8 des 12 patientes participant

à l'étude, en passant de 2.9mUI/ml avant la rifampicine à 1.9mUI/ml après.

Une autre étude mettant en évidence l'impact d'une dose de 300mg de rifampicine par jour durant 10 jours chez des femmes prenant un contraceptif à base d'EE et de NET a été menée.²⁸

Concernant l'impact sur la pharmacocinétique de l'éthinylestradiol, la rifampicine a entraîné une diminution significative de la valeur de l'AUC de 64%, une diminution de Cmax de 42% et une diminution également significative de la demi-vie de 43%. Les valeurs pharmacocinétiques de la NET ont-elles aussi été significativement diminuées par l'administration de rifampicine.

Concernant l'impact sur la pharmacodynamie, ce dernier a été mis en évidence par la mesure des taux plasmatiques de FSH, LH et progestérone. Il a été mis en évidence une augmentation significative des taux de FSH et de LH durant le traitement par rifampicine. La FSH est passée de 0.6UI/L lors du contrôle à 1.8UI/L lors de la co-administration et la LH est passée de 2.7UI/L lors du contrôle à 4.4UI/L en présence de rifampicine.

A noter que cette augmentation significative à perdurer après l'administration de rifampicine. Le taux de progestérone n'a quant à lui pas été impacté par la co-administration de rifampicine.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine : suggestion de pratique

L'interaction entre la rifampicine et les contraceptifs oraux est démontrée dans la littérature, sans qu'un consensus sur des concentrations résiduelles efficaces en contraceptif soit établi. Dès lors, au vu des conséquences, nous ne pouvons que recommander l'utilisation d'une contraception mécanique supplémentaire durant toute la durée du traitement et pour au moins deux semaines supplémentaires pour écarter tout risque d'induction enzymatique résiduelle.

IV. Les anti-agrégants plaquettaires et la rifampicine :

Concernant le clopidogrel, une étude a été menée dans le but de démontrer que la potentialisation de la formation du métabolite actif du clopidogrel par la rifampicine, entraînait une augmentation plus du blocage des R.P2Y12 conduisant ainsi, à une forte inhibition plaquettaire²⁹.

Après une dose de charge de 600mg de clopidogrel puis 75mg par jour durant 7 jours et une période de wash-out, des volontaires sains ont reçus un traitement par rifampicine 600mg durant 7 jours puis un co-traitement rifampicine 600mg et clopidogrel 75mg.

Il a été mis en évidence une augmentation significative de l'AUC métabolite actif du clopidogrel en présence de rifampicine (clopidogrel AM seul : 89 ± 22 8 ng/h/ml) et (clopidogrel AM + rifampicine $335 \pm$ ng/h/ml).

Le taux de formation du métabolite actif du clopidogrel est corrélé à une forte diminution significative du taux de R.P2Y12 non bloqués ($R^2 = 0.57$) avec (clopidogrel AM seul : 48 ± 24 et clopidogrel AM + rifampicine 4 ± 2), nous pouvons alors en déduire une plus forte inhibition de l'activité plaquettaire.³⁰

Cette réaction peut être expliquée par le fait que le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif, le R-130964, principalement par le CYP 2C19. Ce dernier étant fortement induit par la rifampicine, une augmentation de l'effet anti-agrégant plaquettaire était prévisible par effet inducteur de la formation du métabolite actif.

Concernant le ticagrelor et son métabolite, une étude a été menée chez des volontaires sains ayant reçus une dose de 180mg de ticagrelor et 600mg de rifampicine ³¹. En présence de rifampicine, on remarque une modification des valeurs pharmacocinétiques du ticagrelor avec une diminution des valeurs de C_{max} et de l'AUC respectivement de 73% (1091 ng/ml à 297,8 ng/ml) et de 86% (6225 à 864 ng/h/ml), ainsi que la demi d'élimination en passant de 8,4 à 2,8h. Les valeurs pharmacocinétiques du métabolite, ont quant à elles, peu été impactées par la présence de rifampicine. Avec notamment une diminution de l'AUC d'environ 46% (3378 à 1816 ng/h/ml) et une diminution de moitié de la valeur de la demi vie d'élimination qui passe de 10,2 à 5,1h.

Il est important de mettre en évidence l'augmentation de la valeur des ratios de la C_{max} et de l'AUC métabolite/molécule parent, en présence de rifampicine, qui passent respectivement de 0,32 à 1,20 pour la C_{max} et de 0,54 à 2,10 pour l'AUC.

La rifampicine a entraîné une diminution plus rapide de l'effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire du ticagrelor. Le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IP_{Amax}) à 12h était de 87% pour le ticagrelor et de 63% pour le ticagrelor + rifampicine. A 24h il était de 70% pour le ticagrelor contre 15% pour le ticagrelor + rifampicine. cela peut être expliqué par le fait que la rifampicine est un puissant inducteur de la P-gp et du CYP4A dont le ticagrelor est un substrat.

Le prasugrel a lui aussi fait l'objet d'une étude afin de démontrer l'effet de la rifampicine sur sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie.³² En présence de 60mg de prasugrel et de 600mg de rifampicine, il n'a pas été mis en évidence de modifications significatives concernant la pharmacocinétique et la production du métabolite actif du prasugrel. Une légère diminution de l'effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire a été mise en évidence sans pour autant être significative.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Ac. acétylsalicylique	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Rif 600mg	1	6.12	1	0.13	1
Rif 1200mg	1	8.84	1	0.07	1

Tableau 3 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et d'antiagrégants plaquettaires basées sur la calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Ohno, Tod et collègues.^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge :interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

V. Les benzodiazépines, leurs apparentés et la rifampicine :

Concernant le zolpidem administré à 20mg en présence de 600mg de rifampicine³³ on observe une nette diminution significative au niveau des valeurs pharmacocinétiques du zolpidem.

L'AUC est diminuée de 27% (1202 ± 157 à $336 \pm 6,7$ ng/h/ml) et la Cmax est diminuée de 58% (263 ± 61 à 117 ± 25 ng/ml). La demi-vie d'élimination est quant à elle raccourcie de moitié ($2,5 \pm 0,2$ h à $1,6 \pm 0,1$ h). Grace à une série de 6 tests psychologiques, il a été démontré que la rifampicine a réduit l'effet pharmacodynamique du zolpidem.

Cela peut être expliqué par le fait que le zolpidem est métabolisé principalement ($\pm 60\%$) par un processus oxydatif médié par le CYP3A4 qui est fortement induit par la rifampicine^{34,35}.

L'impact de la rifampicine, administrée à 600mg, en présence de 10mg de zopiclone a mis en évidence des changements significatifs des valeurs pharmacocinétiques de ce dernier. L'AUC et la Cmax subissent une diminution significative de respectivement, 81% et 70% en présence de rifampicine. La $T_{1/2}$ est elle aussi diminuée à hauteur de 40%.

La rifampicine, en plus de modifier la pharmacocinétique du zopiclone, impacte également sa pharmacodynamie. Pour les trois tests réalisés, il a été mis en évidence une diminution de l'effet du zopiclone.

Concernant le midazolam administré à 15mg en présence de 600mg de rifampicine³⁶, on observe une diminution significative de l'AUC de 96% ($10,2 \pm 0,8$ à $0,42 \pm 0,05$ ng/h/ml), de la Cmax de 94% (55 ± 4 à $3,4 \pm 0,7$ ng/ml) et de la $T_{1/2}$ de 40% ($3,1 \pm 0,2$ à $1,3 \pm 0,2$ h). Les autres valeurs pharmacocinétiques n'ont, quant à elles, pas été, modifiées de manière significative. La pharmacodynamie, a elle aussi été diminuée au vu des effets psychomoteurs diminués chez les patients. Le midazolam subit un métabolisme hépatique par hydroxylation médié par le CYP3A4/3A5³⁷⁻³⁹. Ce dernier étant fortement induit par la rifampicine, les résultats peuvent être expliqués par cette interaction.

Concernant le diazépam administré à 10mg en présence de 600mg ou 1200mg de rifampicine⁴⁰, il a été mis en évidence, lors de l'administration de rifampicine 600mg, une diminution des valeurs pharmacocinétiques du diazépam notamment de l'AUC et de la $T_{1/2}$ qui ont subi respectivement une diminution de 76% et 69%.

C'est lors de l'administration de rifampicine à 1200mg, que l'on observe des modifications plus significatives de la pharmacocinétique avec une diminution de Cmax de 31%, de la $T_{1/2}$ de 42% et de l'AUC de 72% également. Globalement, lors de la co-administration de rifampicine 600mg ou 1200mg, on obtient une augmentation très significative de la clairance de 300%. Ces changements de pharmacocinétique peuvent être expliqués par le fait que le métabolisme hépatique du diazépam est médié par diverses isoenzymes du CYP450 comme le 3A4, 2C9, 2C19, 3B6 ou encore le 3A5^{37,39}.

Les résultats peuvent être expliqués du fait de l'induction de la rifampicine sur les isoenzymes du CYP450⁴¹ qui sont impliquées dans le métabolisme hépatique du zopiclone^{42,43}.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Zolpidem	Zopiclone	Alprazolam	Bromazépam	Clobazam	Clonazépam
Rif 600mg	0.22	0.23	0.14	0.46		
Rif 1200mg	0.12	0.12	0.07	0.33	Baisse métabolite actif	

	Clotiazépam	Diazépam	Lorazépam	Midazolam	Oxazépam	Prazépam
Rif 600mg		0.22	0.8	0.12	0.8	1.5
Rif 1200mg		0.19	0.8	0.06	0.8	1.8

Tableau 4 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et de benzodiazépines et apparentés, basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

VI. Les anti-coagulants et la rifampicine :

Une étude visant à étudier la diminution de la biodisponibilité du dabigatran éxétilate dans le cadre d'une co-administration avec de la rifampicine a été menée selon 4 périodes. La période 1 consistait en l'administration d'une dose unique de 150mg de dabigatran éxétilate. Lors de la deuxième, les patients ont reçu 600mg de rifampicine par jour durant 5 jours et 150mg de dabigatran éxétilate le 9^{ème} jour. Cette période était destinée à évaluer l'évolution des paramètres pharmacocinétiques du dabigatran éxétilate après 7 jours de traitement par rifampicine 600mg.

Les périodes 3 et 4 étaient destinées à évaluer l'impact de la rifampicine sur la pharmacocinétique du dabigatran éxétilate, à respectivement, 7 et 14 jours de l'arrêt de la rifampicine.⁴⁴

Après 7 jours de pré-traitement par rifampicine 600mg par jour (période 2), il a été mis en évidence une diminution de l'AUC et de la C_{max} du dabigatran de respectivement 67% et 65,5%. La clairance a subi une augmentation de 202% et les valeurs de T_{max} et de la demi-vie d'élimination n'ont pas été impactées.

L'étude de l'évolution de la pharmacocinétique du dabigatran 7 et 14 jours après l'arrêt de la rifampicine (périodes 3 et 4) a mis en évidence une diminution des valeurs de l'AUC de ce dernier, de respectivement 18% et 15% et une diminution des valeurs de C_{max} de 20%.

La clairance rénale du dabigatran a été augmentée de respectivement 22% et 17% au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour après l'arrêt de la rifampicine.

Le dabigatran étexilate étant une prodrogue hydrolysée par une estérase en un métabolite actif, le dabigatran, cette étude a également étudié l'impact des 3 périodes de traitement sur la C_{max} du dabigatran étexilate ainsi que sur les deux autres métabolites produits.

Après 7 jours de pré-traitement par 600mg de rifampicine, il a été mis en évidence une diminution des valeurs de C_{max} et de T_{max} respectivement de 36% et 50% pour la prodrogue. Les valeurs de C_{max} et T_{max} des deux métabolites intermédiaires n'ont pas été impactées de manière significative.

Ces résultats, malgré le fait que le dabigatran ne subisse pas de métabolisme médié par les enzymes du CYP, peuvent être expliqués par le fait qu'il reste néanmoins un substrat de la P-gp, dont la rifampicine est un puissant inducteur. Le métabolisme du dabigatran est alors accéléré, de par l'augmentation du nombre de P-gp réduisant ainsi la biodisponibilité de ce dernier.

Il est également intéressant d'apprécier, au fur et à mesure de la distance d'arrêt de la rifampicine, l'augmentation progressive des valeurs pharmacocinétiques du dabigatran étexilate, potentiellement par perte de l'induction de la PgP et un retour à une concentration basale de transporteurs.

Concernant l'apixaban, une étude présente dans la littérature avait pour but d'étudier l'effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique de l'apixaban. Pour ce faire, les patients ont reçu une dose d'apixaban IV de 5mg puis une dose de 10mg par voie orale 2 jours après. Deux bras d'étude ont été menés visant à évaluer, pour le premier, l'impact de 600mg de rifampicine par jour durant 5 jours en présence de 10mg d'apixaban par voie orale et pour le deuxième, l'impact de 600mg de rifampicine par jour durant 5 jours en présence de 5mg d'apixaban par voie intraveineuse.⁴⁵

Les résultats de l'étude ont mis en évidence une diminution des valeurs de l'AUC et de C_{max} de l'apixaban par voie orale de, respectivement, 54% et 41%, ainsi qu'une augmentation de 113% de la clairance rénale de ce dernier.

Concernant l'apixaban administré par voie intraveineuse, il a été mis en évidence une diminution des valeurs de l'AUC et de C_{max} de respectivement, 39% et 13%, ainsi qu'une augmentation de la clairance rénale de 64%. A noter que, pour les deux voies d'administration, la valeur de la demi-vie d'élimination n'a pas été impactée de manière significative. Concernant la biodisponibilité absolue de l'apixaban, l'étude a démontré qu'elle était de 49% lorsqu'il était administré seul et de 39% en présence de rifampicine.

L'apixaban étant un substrat de la PgP et du CYP 3A4 et ces deux derniers étant fortement induits par la rifampicine les résultats peuvent être expliqués par cette interaction. La rifampicine entraîne une diminution de la biodisponibilité de l'apixaban ainsi qu'une augmentation de sa clairance rénale.

Plusieurs études ont été menées afin d'étudier l'impact d'un co-traitement à base de warfarine et de rifampicine. La première étude trouvée dans la littérature a été menée dans le but d'étudier l'impact de 10 jours de rifampicine administrée à 600mg par jour en présence d'une dose journalière de warfarine comprise entre 7,5mg et 10mg⁴⁶ (la posologie par patient a été déterminée en amont lors de 21 jours de pré-traitement par warfarine afin d'obtenir un taux de prothrombine aux environs de 30%).

Les résultats ont mis en évidence une augmentation très significative de l'activité de la prothrombine, chez 7 des 8 patients inclus dans l'étude. En présence de rifampicine, le taux de l'activité de la prothrombine est revenu aux valeurs de base, comprises entre 70% et 100%, qui sont des valeurs retrouvées chez les patients non traités par AVK. Cette augmentation conduit à une diminution très significative ($p > 0,001$), de l'effet hypoprothrombinémiant attendu par la warfarine. Le taux plasmatique de warfarine a été très significativement réduit à plus de 85% ($p < 0,001$) en présence de rifampicine.

Une autre étude a été menée afin d'évaluer l'impact d'une dose unique 600mg de rifampicine par voie intraveineuse sur une dose de 7,5mg de warfarine par voie orale⁴⁷. Les résultats ont mis en évidence, pour les deux énantiomères présents en une composition racémique dans la warfarine à savoir, la S-Warfarine et la R-Warfarine, une diminution significative des valeurs de l'AUC de respectivement 15% et 25%. Concernant la demi-vie d'élimination, pour la S-Warfarine, elle n'est pas significativement modifiée par la présence de rifampicine. Mais pour la R-Warfarine, la valeur de la demi-vie d'élimination est raccourcie, significativement, de 25%.

L'impact de la rifampicine a également été étudié sur les métabolites primaires de la S-warfarine et de la R-warfarine, à savoir, respectivement la 7-hydroxy-warfarine et la 10-hydroxy-warfarine.

Concernant la 7-hydroxy-warfarine, seule une augmentation de la valeur de la Cmax, à hauteur de 15%, a été observée.

Pour le métabolite primaire de la R-Warfarine, la 10-hydroxy-warfarine, il a été mis en évidence des augmentations significatives pour les valeurs de la Cmax, de 111%, de l'AUC_{0-120h} de 84% et 16% pour l'AUC_∞. La demi-vie d'élimination a quant à elle, été raccourcie significativement de 50%.

Dans le but d'étudier le mécanisme induisant la diminution de l'effet hypothrombinémiant de la warfarine. Cette dernière a été administrée par voie orale et intraveineuse à 1,5mg/kg en présence de 600mg de rifampicine.⁴⁸

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une diminution significative de la surface moyenne du temps de prothrombine de 52% et de 56%, respectivement lors de l'administration de la warfarine par voie orale et intraveineuse. La concentration plasmatique de cette dernière, a elle aussi été significativement diminuée, respectivement de 57% et 58%, lors de l'administration par voie orale et intraveineuse.

Il a été mené une étude afin de mettre en évidence l'interaction entre la rifampicine et la warfarine chez l'homme. Les sujets ont reçus 600mg de rifampicine par voie orale, seule, durant 4 jours puis 0,75mg/kg de warfarine en dose unique le 4^{ème} jour⁴⁹.

Concernant les énantiomères de la warfarine, il a été mis en évidence pour la S-warfarine, une diminution significative de l'AUC et de la demi-vie d'élimination, respectivement de 74% et

50% comparé au contrôle. La valeur de la clairance a augmenté de 108% comparé au contrôle.

Concernant la R-warfarine, il a été mis en évidence une diminution significative de l'AUC et de la demi vie d'élimination de respectivement, 70% et 62%. La clairance a été augmentée de 251% comparé au contrôle.

L'AUC du temps de prothrombine a elle aussi été évaluée en présence de rifampicine, il a été mis en évidence une diminution d'environ 46% comparé au contrôle.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Rif 600mg	0.45	0.53	0.45			0.27
Rif 1200mg	0.31	0.38	0.31			0.15

Tableau 5 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et d'anticoagulants oraux basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

Pour tous les anticoagulants oraux direct, anti facteur X activé et facteur II activé, les recommandations sont un relais par une forme injectable d'héparine de bas poids moléculaire. En effet, la baisse d'exposition, d'un facteur supérieur ou égal à 2 pour tous ces anticoagulants oraux associée à une absence de suivi thérapeutique pharmacologique précis ne permet pas une gestion appropriée de l'hémostase. L'utilisation de warfarine est possible mais reste cependant compliquée. En effet, la littérature rapporte une augmentation nécessaire des posologies d'un facteur 3 à 5 lors d'une utilisation concomitante de rifampicine 600mg. De plus, les cliniciens doivent être avertis du risque de labilité de l'INR lors du traitement par rifampicine, même après plusieurs semaines. Si un traitement par anti-vitamine K est nécessaire devant la pathologie du patient, un suivi rapproché cardiologique, infectieux et pharmaceutique est nécessaire.

VII. Les antiépileptiques et la rifampicine :

Dans la littérature scientifique, il existe peu d'articles axés sur l'impact de la rifampicine sur certains antiépileptiques.

Une étude visant à étudier l'impact de la rifampicine et de la cimétidine, un antihistaminique ayant une action antisécrétoire, sur la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de la lamotrigine⁵⁰ a été menée. Lors de cette étude, il a été mis en évidence, lors de l'administration de 25mg de lamotrigine en présence de 300mg de rifampicine, une diminution de l'AUC et de la demi vie d'élimination à hauteur de respectivement, 44% et 40%. La clairance de la lamotrigine a été augmentée significativement de 97% et la quantité de lamotrigine excrétée dans les urines sous forme glucoronide a elle aussi été augmentée. Les valeurs de la Cmax et de la Tmax n'ont quant à elles, pas été modifiées de manière significative.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la lamotrigine est métabolisée au niveau hépatique et que la rifampicine est un puissant inducteur des enzymes hépatiques du cytochrome P450.

Une équipe de recherche a mené une étude dont le but était de mettre en évidence l'impact de 600mg de rifampicine sur du brivaracétam et ses métabolites, administré à hauteur de 150mg⁵¹.

En présence de rifampicine, il a été mis en évidence pour le brivaracétam, une diminution de son AUC de 45%, de sa Cmax de 11% et de sa demi-vie d'élimination de 45% . La clairance a quant à elle été augmentée de 81%.

Concernant les métabolites inactifs du brivaracétam, le BRV-OH, le BRV-AC et le BR-OH AC, il a été mis en évidence que la rifampicine entraînait une augmentation de l'AUC du BRV-OH de 105% et une diminution de l'AUC du BRV-AC et du BR-OH AC, de respectivement 53% et 11%.

La Cmax du BRV-OH a été augmentée de 200% et celle du BRV-AC a subi une diminution de 25%, celle du BRV-OH AC n'a pas été impactée de manière significative. Pour les 3 métabolites, à savoir le BRV-OH, le BRV-AC et le BR-OH AC, il a été démontré une diminution de la valeur de la demi-vie d'élimination, de respectivement, 30%, 40% et 20%. Leur clairance n'a quant à elle pas été impactée.

Cette étude menée sur des volontaires sains pu à mettre en évidence le fait que le brivaracétam est un substrat du CYP 2C19. Ce dernier étant intensément induit par la rifampicine, la pharmacocinétique du brivaracétam se retrouve alors impactée, notamment au niveau de sa disposition.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

La rifampicine est reconnue comme un inducteur puissant de la phénytoïne, de la carbamazépine, de l'acide valproïque et de la lamotrigine. Au vu de la complexité de la gestion des traitements antiépileptiques, nous ne pouvons que suggérer un changement de traitement antibiotique, soit par la rifabutine qui provoque moins d'interactions, soit une autre classe dépourvue d'interactions, en fonction de l'antibiogramme.

VIII. Les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et la rifampicine :

Deux classes thérapeutiques font parties de la famille des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur angiotensine 1 à l'angiotensine II.

Il existe peu de données dans la littérature concernant les interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la rifampicine.

Le cas d'un homme de 35ans a été rapporté dans une revue de pharmacologie, il avait pour antécédent médical, la présence de port d'une prothèse de valve aortique ainsi qu'une hypertension artérielle. Il était traité par warfarine 3mg, bendrofluazide 5mg une fois par jour, acébutolol 200mgdeux fois par jour, enalapril 15mg deux fois par jour, dipyridamol 100mg deux fois par jour, métoclopramide 10mg 4 fois par jour

Il a été traité pour une brucellose par une antibiothérapie composée d'oxytetracycline 500mg 4 fois par jour et de rifampicine 300mg 2 fois par jour⁵². Sa pression artérielle a été mesurée 4 fois par jour dans les 7 jours précédant la prise d'antibiotiques. La moyenne était de 164/104mmHg.

La pression artérielle du patient a été mesurée 4 jours après le début de l'antibiothérapie, durant 6 jour et il s'est avérée que la moyenne était de 180/115mmHg. Il a été mis en évidence une possible interaction entre la rifampicine et l'enalapril, la rifampicine a été stoppée durant 4jours et des dosages sanguins ont été réalisés.

L'AUC de l'enalapril est passée de 405ng/ml à 387ng/ml en présence de rifampicine et celle de l'enalaprilate de 241ng/ml à 166ng/ml ce qui correspond à une diminution de 31% en présence de rifampicine.

Une possible interaction médicamenteuse entre la rifampicine et l'enalapril pourrait être la cause de cette modification pharmacocinétique se traduisant par la hausse de la pression artérielle de par la diminution de la présence d'enalaprilate et donc d'effet pharmacologique.

Concernant les antagonistes du récepteur angiotensine 1 à l'angiotensine II, peu d'études ont été menées quant aux interactions avec la rifampicine.

Chez 10 volontaires sains, l'impact de la rifampicine sur le losartan a été étudiée. Ils ont reçus durant 7 jours, 50mg de losartan en une prise par jour et 300mg de rifampicine deux fois par jour⁵³.

La mesure des taux plasmatiques avant et après le traitement par rifampicine a mis en évidence des changements concernant les valeurs pharmacocinétiques du losartan et de son métabolite actif.

L'AUC du losartan et de son métabolite actif ont été respectivement diminuée de 35% et 40 en présence de rifampicine. Leurs demi-vies d'élimination ont-elles aussi été raccourcies de 55% et 50% respectivement pour le losartan et le métabolite actif. La clairance rénale du losartan, quant à elle, a été augmentée de 44%.

Ces modifications pharmacocinétiques, probablement traduites par une augmentation de la tension artérielle chez des patients hypertendus traités par losartan et rifampicine, peut être expliquée par le fait que le losartan est métabolisé en métabolite actif par les CYP 2C9 et 3A4. Ces derniers étant fortement induits par la rifampicine, ils métabolisent alors plus intensément le losartan en son métabolite actif.

Une étude a été conduite dans le but d'étudier l'impact de la rifampicine sur le fimasartan, un nouvel antagoniste du récepteur angiotensine 1 à l'angiotensine II⁵⁴. Durant 8 jours, les patients ont reçus 600mg de rifampicine par voie orale, puis ils ont reçus, en co-administration de la rifampicine à 600mg et du fimasartan à 240mg.

Il a été mis en évidence une augmentation de l'exposition au fimasartan en présence de rifampicine, la valeur de Cmax du fimasartan a été augmentée d'un facteur 10,33, son AUC d'un facteur 4,60, sa clairance de 0,22 et sa demi vie d'élimination de 0,26.

Les résultats obtenus peuvent être expliqués par le fait que le fimasartan est un substrat du CYP3A4, de l'OATP1B1 et de l'OAT1. Ces derniers étant fortement induits par la rifampicine, la pharmacocinétique du fimasartan est alors modifiée.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Valsartan	Irbesartan	Losartan	Candesartan	Telmisartan
Rif 600 mg	Risque de surdosage	0.49	0.67		
Rif 1200 mg	Risque de surdosage	0.32	0.53		

	Benazépril	Captopril	Enalapril	Ramipril
Rif 600mg			0.8	
Rif 1200mg				

	Fosinopril	Lisinopril	Périndopril	Trandolapril
Rif 600mg			0.8	
Rif 1200mg				

Tableau 6 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}.

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

IX. Les bêta-bloquants et la rifampicine :

Une étude visant à étudier l'effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique du métoprolol a été menée chez des patients ayant reçu 600mg de rifampicine et 100mg de métoprolol durant 14 jours.⁵⁵

L'étude de la variation des paramètres pharmacocinétiques du métoprolol en présence de rifampicine a mis en évidence que cette dernière induisait une diminution des concentrations plasmatiques et de l'AUC du métoprolol de manière significative.

Les paramètres pharmacocinétiques du métoprolol ont continué d'être étudiés après l'arrêt de la rifampicine. Deux jours après l'arrêt de rifampicine, l'AUC du métoprolol était toujours augmentée de 33% et elle était presque retournée à la normale 15 jours après l'arrêt de la rifampicine.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que le métoprolol subit un métabolisme hépatique médié par le CYP2D6. Et que ce dernier est fortement induit par la rifampicine.

L'impact de la rifampicine administrée à 600mg par jour en présence de bisoprolol administré à 10mg par jour durant 2 semaine, après un pré-traitement par bisoprolol, chez des volontaires sains, a été étudié⁵⁶.

Il a été mis en évidence, qu'en présence de rifampicine, les paramètres pharmacocinétiques du

bisoprolol étaient significativement modifiés. La concentration plasmatique du bisoprolol était diminuée en présence de rifampicine, tout comme les valeurs de l'AUC et de Cmax qui étaient, respectivement, diminuées de 33,5% et 22,5%.

La demi vie d'élimination s'est vue être raccourcie de 39% tandis que la clairance et la valeur de Tmax ont été respectivement, augmentées de 11% et 35%.

De plus, lors de cette étude, la concentration de 6- β -Hydroxycortisol, un marqueur du métabolisme hépatique oxydatif, a été étudiée. Il a été mis en évidence, qu'en présence de rifampicine, la concentration du marqueur été augmentée de 222%.

Une étude a été conduite dans le but d'étudier l'effet inducteur de la rifampicine sur la pharmacocinétique du propranolol, un bêta-bloquant subissant un métabolisme hépatique médié par les isoenzymes 3A4 et 2D6 du CYP450.6 volontaires sains ont reçu, durant deux semaines, 120mg de propranolol seul par voie orale puis 600mg de rifampicine en plus du propranolol durant 3 semaines⁵⁷.

Peu de données chiffrées sont présentes dans l'article mais il a été mis en évidence, en présence de rifampicine, une diminution significative des concentrations plasmatiques de propranolol ainsi qu'une augmentation significative de la clairance rénale du propranolol.

L'effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'aténolol a été étudiée lors d'une étude où les volontaires sains ont reçus 5 jours de pré-traitement à base de rifampicine 600mg puis de l'aténolol administré à une posologie de 100mg par voie orale⁵⁸. Concernant la pharmacocinétique de l'aténolol en présence de rifampicine, il a été mis en évidence une diminution des concentrations plasmatiques de l'aténolol ainsi qu'une diminution de l'AUC et de Cmax, respectivement, de 19% et 15%. L'excrétion urinaire de l'aténolol a elle aussi été diminuée de 14% et la clairance rénale a été augmentée de 8%. Les valeurs de la demi vie d'élimination et de Tmax ont quant à elles pas été modifiées de manières significatives en présence de rifampicine.

Concernant la pharmacodynamique de l'aténolol en présence de rifampicine, il a été mis en évidence une légère augmentation de la pression artérielle passant de $104,4 \pm 12,5/61,3 \pm 5,9$ mmHg à $108,7 \pm 15,5 / 65,2 \pm 6,6$ mmHg. La fréquence cardiaque a elle aussi été très légèrement augmentée en présence de rifampicine, passant alors de $51,5 \pm 4,1$ bpm à $55,1 \pm 4,8$ bpm.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du nadolol a elle aussi été étudiée en présence de rifampicine. les volontaires sains ont reçu 6 jours de pré-traitement par rifampicine administrée, par voie orale, à 450mg puis 30mg de nadolol par voie orale⁵⁹.

Concernant la pharmacocinétique du nadolol en présence de rifampicine. il a été mis en évidence une diminution de l'AUC de 29%, une augmentation de la valeur de Cmax de 10% ainsi qu'une diminution de la durée de demi vie de 25%. La valeur de Tmax et de l'excrétion urinaire du nadolol ont demeurées quant à elles inchangées.

Concernant la pharmacodynamique du nadolol en présence de rifampicine, aucun changement significatif n'a été mis en évidence concernant la pression artérielle et la fréquence cardiaque des patients.

L'impact de 5 jours de pré-traitement par de la rifampicine administrée par voie orale à 600mg par jour durant 5 jours puis en présence de 200mg de céliprolol, lui aussi administré par voie orale a été étudié⁶⁰.

Il a été mis en évidence qu'en présence de rifampicine, la concentration plasmatique de céliprolol était diminuée. L'AUC du céliprolol a été diminuée d'un facteur 0,44 comparé au placebo, ce qui équivaut à une diminution de 22%. Les valeurs de Cmax, de Tmax et de la demi-vie d'élimination n'ont pas été impactées de façon significative.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Acébutolol	Aténolol	Bisoprolol	Carvédilol	Labétalol	Métoprolol
Rif 600mg			Surveillance TA	Surveillance TA	Surveillance TA	0.34
Rif 1200 mg			Surveillance TA	Surveillance TA	Surveillance TA	0.2

	Nadolol	Pindolol	Propranolol	Sotalol	Timolol
Rif 600 mg			0.41		Surveillance TA
Rif 1200 mg			0.41		Surveillance TA

Tableau 7 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et de bêtabloquants basées sur le calcul de la force d'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

X. Les bloqueurs calciques et la rifampicine :

Très peu de données sont présentes dans la littérature concernant les DDI entre inhibiteurs calciques et rifampicine.

Une étude a été conduite dans le but d'étudier l'impact d'une dose unique de rifampicine sur la pharmacocinétique de la nifédipine prise par voie orale⁶¹.

Lors de cette étude, les patients ont reçu 10mg de nifédipine par voie orale 8h après la prise de 1200mg de rifampicine.

Il a été mis en évidence, en présence de rifampicine, une diminution des concentrations plasmatiques ainsi qu'une diminution de l'AUC de la nifédipine à hauteur de 64%. Les valeurs de Cmax et la demi vie ont-elles aussi été diminuées significativement, respectivement, de 33% et 61% en présence de rifampicine. On remarque également une augmentation de la clairance d'un facteur 3 en présence de rifampicine.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la rifampicine est un puissant inducteur du 3A4, lui-même impliqué dans le métabolisme oxydatif de la nifédipine.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Amlodipine	Diltiazem	Félodipine	Lercanidipine
Rif 600mg	0.17		0.13	
Rif 1200mg	0.09		0.04	

	Nicardipine	Nifédipine	Nisoldipine	Vérapamil
Rif 600mg		0.15	0.12	
Rif 1200mg		0.08	0.06	

Tableau 8 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et d'inhibiteurs calciques basées sur le calcul de la force d'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

XI. Les anti-dépresseurs et la rifampicine :

Très peu de données sont présentes dans la littérature, concernant les DDI lors de la co-prescription de rifampicine et d'antidépresseurs, principalement des rapports de cas ou des études pharmacologiques animales.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Citalopram	Escitalopram	Fluoxétine	Fluvoxamine	Paroxétine	Sertraline
Rif 600mg	0.33	0.35	0.29	0.76	1	0.26
Rif 1200mg	0.33	0.35	0.29	0.76	1	0.26

	Amitriptyline	Clomipramine	Imipramine	Maprotiline	Nortriptyline	Tianeptine
Rif 600mg	0.27	0.36	0.4	1	1	
Rif 1200mg	0.19	0.36	0.4	1	1	

	Doxepine	Duloxétine	Milnacipran	Venlafaxine
Rif 600mg		0.52		0.91
Rif 1200mg		0.52		0.82

	Miansérine	Mirtazapine	Vortioxétine	Bupropion
Rif 600mg	0.53	0.24	0.29	
Rif 1200mg	0.43	0.14	0.18	

Tableau 9 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et d'antidépresseurs basées sur le calcul de la force d'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

XII. Les antalgiques et la rifampicine :

Les antalgiques comportent de nombreuses molécules divisées en 3 grandes familles. Les antalgiques de palier I, dont font partie l'acide acétylsalicylique, le néfopam, un analgésique non morphinique d'action centrale, les AINS et le paracétamol, sont indiqués dans la prise en charge symptomatique des douleurs aiguës ou chroniques d'intensité légère à modérée.

Les antalgiques de palier II sont des opioïdes faibles tel que la codéine, un agoniste partiel des récepteurs μ et κ , le tramadol, un agoniste des récepteurs μ , la nalbuphine, antagoniste des récepteurs μ et agoniste des récepteurs κ ainsi que la buprénorphine qui est un agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . Ils sont indiqués dans la prise

en charge des douleurs d'intensité modérée ou aiguë, dans le cadre du sevrage de la dépendance aux opiacés pour la buprénorphine ou pour leurs propriétés antitussives pour la codéine.

Les antalgiques de palier III sont des morphiniques indiqués dans la prise en charge des douleurs intenses et ou rebelles. On y retrouve la morphine, un agoniste des récepteurs μ et κ , l'hydromorphone, un agoniste des récepteurs μ , la buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ , la nalbuphine, un antagoniste des récepteurs μ et un agoniste partiel des récepteurs κ , le fentanyl et l'oxycodone qui sont des agonistes des récepteurs μ et κ et la méthadone, un agoniste des récepteurs μ .

Antalgique	Enzyme responsable du métabolisme
Antalgiques de palier I	
Acide salicylique	
AINS	
Néfopam	CYP2D6, CYP2C19 ⁶²
Paracétamol	CYP2E1, CYP2A6 ⁶³ (en cas de surdosage)
Antalgiques de palier II	
Codéine	CYP2D6 ⁶⁴⁻⁶⁶ CYP3A4 ⁶⁷
Dihydrocodéine	CYP2D6 ⁶⁸
Opium	
Tramadol	CYP2D6, CYP3A4 ^{69,70} CYP2B6, glucoronidation via UGT2B7, UGT1A8 ⁶⁷
Antalgiques de palier III	
Alfentanil	CYP3A3, CYP3A4 ^{67,71}
Buprénorphine	CYP3A4, CYP2C8 ⁷² , glucoronidation via UGT2B7, UGT1A1, UGT1A3 ⁶⁷
Hydromorphone	Glucoronidation via UGT2B7 ⁶⁷
Fentanyl	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 ^{67,73}
Morphine	Glucoronidation via UGT2B7 ^{67,74}
Méthadone	CYP3A4, CYP2D6, à faible mesure les CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ⁶⁷
Oxycodone	CYP3A4, CYP2D6 ^{75,76}
Oxymorphone	Glucoronidation via UGT2B7 ⁶⁷
Sufentanyl	CYP3A4 ^{67,71}
Naloxone	Glucoronidation, déalkylation ^{77,78}
Nalbuphine	
Meperidine	CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19 ⁶⁷

Tableau 10 : récapitulatif des voies de métabolisme principal des antalgiques.

Plusieurs études concernant les interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les molécules antalgiques ont été conduites.

Concernant l'oxycodone. Des volontaires sains ont reçu à quelques jours d'intervalle, après 7 jours de pré-traitement par rifampicine 600mg administrée par voie orale, 15mg d'oxycodone par voie orale et 0,1mg/kg d'oxycodone par voie intraveineuse⁷⁹.

Par voie orale, il a été mis en évidence, une diminution de l'AUC et de Cmax de l'oxycodone de respectivement 86% et 63%. La biodisponibilité de cette dernière a elle aussi été considérablement réduite de 70%.

Concernant le principal métabolite de l'oxycodone, la noroxycodone, il a été mis en évidence une diminution de Cmax de 2,0 fois ainsi qu'une diminution de l'AUC du ratio molécule mère / métabolite de 7,6 fois, signant un fort métabolisme.

Par voie intraveineuse, l'AUC et la demi vie d'élimination de l'oxycodone ont été réduites respectivement de 53% et 35%. La clairance s'est vue être augmentée de 2,2 fois.

La valeur Cmax de la noroxycodone a été réduite de 2,7 fois et le ratio molécule mère/métabolite de 2,4 fois.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'oxycodone est un substrat des CYP3A4 et CYP2D6 et que ces derniers sont fortement induits par la rifampicine⁸⁰. La variation d'exposition entre une administration orale ou intraveineuse de l'oxycodone s'explique par l'absence de métabolisme au niveau gastro-intestinal et d'effet de premier passage hépatique pour la voie intraveineuse.

Lors d'une étude destinée à évaluer l'impact de la rifampicine sur les concentrations plasmatiques d'hydromorphone administrée par voie orale et intraveineuse, les volontaires sains ont reçu 8 jour de pré-traitement par rifampicine (pas de posologie) puis 2,6mg d'hydromorphone par voie orale et 0,02 par voie intraveineuse. L'impact de la rifampicine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'hydromorphone et de son principal métabolite, l'hydromorphone 3-glucoronide a été étudié ainsi que l'impact de la rifampicine sur la pharmacodynamie de l'hydromorphone⁸¹.

Après l'administration de l'hydromorphone par voie orale, il a été mis en évidence une diminution des valeurs de l'AUC et de Cmax de respectivement 43% et 37%. Tandis que la Tmax et la demi vie d'élimination n'ont pas été impactées. Par voie intraveineuse, la clairance de l'hydromorphone a été augmentée de 36% et son AUC a été diminuée de 26%. Concernant l'hydromorphone 3 glucoronide administrée par voie orale, il a été mis en évidence une diminution de l'AUC et de Cmax de respectivement 14% et 17%. Tandis que les valeurs de la demi vie d'élimination et de Tmax n'ont pas été impactées, tout comme les paramètres pharmacocinétique de ce dernier après l'administration par voie intraveineuse.

Concernant l'impact sur la pharmacodynamie, les 3 paramètres qui étaient évalués chez les patients, à savoir la perception, le diamètre des pupilles et la température corporelle, étaient diminués mais pas de manière significative.

L'impact de la présence de rifampicine est relativement faible car les enzymes du CYP450 ne sont que très faiblement impliquées dans le métabolisme de l'hydromorphone, qui est principalement métabolisée par un processus de glucoronidation médiée par l'UGT2B7.

Une étude a été conduite afin d'évaluer l'impact de la rifampicine sur la pharmacocinétique de la buprénorphine administrée par voie buccale et intraveineuse⁸². Les patients ont reçu un pré-traitement de rifampicine administrée par voie orale à 600mg par jour et ce durant 7 jours avant de recevoir 0,6mg ou 0,8mg de buprénorphine par voie orale, puis à quelques jours d'intervalle 0,4mg de buprénorphine par voie intraveineuse.

Concernant l'administration de buprénorphine par voie buccale, il a été mis en évidence une légère diminution non significative de l'AUC_{0 à 18h} de 25% et de la biodisponibilité.

L'impact de 5 jours de pré-traitement par 600mg de rifampicine une fois par jour sur la pharmacocinétique du tramadol, administré à 50mg par voie intraveineuse et à 100mg par voie orale, a été étudié⁸³.

Il a été mis en évidence, par voie orale, une diminution de l'AUC et de la C_{max} du tramadol de respectivement, 60% et 46%, ainsi qu'une diminution de la demi-vie d'élimination de 36%.

Concernant son principal métabolite, il a été mis évidence une diminution de l'AUC et de C_{max} de respectivement 54% et 29%, ainsi qu'une diminution de la demi-vie d'élimination de 26%.

Lors de l'administration de tramadol par voie intraveineuse, il a été mis en évidence, une diminution de l'AUC et de la C_{max} de respectivement, 43% et 32% ainsi qu'une diminution de la demi-vie d'élimination de 29%.

Concernant son principal métabolite, une diminution de l'AUC et de C_{max} de respectivement, 58% et 32% a été mise en évidence ainsi qu'une diminution de la demi vie d'élimination de 28%.

L'induction d'un syndrome de sevrage lorsque la rifampicine était administrée en présence de méthadone a été étudiée⁸⁴. L'étude a été conduite au sein d'un établissement où 86 patients sous traitement d'entretien par méthadone étaient pris en charge pour une tuberculose. Il est important de noter qu'avant leur traitement antituberculeux, ces patients étaient bien stabilisés.

Au cours de cette étude, 56 de ces patients furent traités par une plurithérapie antituberculeuse comportant de la rifampicine et aucun d'eux n'a développé de syndrome de sevrage. 36 d'entre eux furent traités par une monothérapie à base de rifampicine à une posologie de 600mg ou 900mg, 21 de ces patients, soit 70%, ont développé un syndrome, de sevrage dont 7 graves et 14 légers.

La perte de l'effet analgésique de la morphine en présence de rifampicine a été étudiée chez des volontaires sains ayant reçu 10mg de morphine en présence de 600mg de rifampicine⁸⁵.

L'AUC de la morphine a été diminuée de 27% en présence de rifampicine et celle de ses métabolites 3-morphine-glucoronide et 6-morphine-glucoronide é été diminuée, respectivement de, 21% et 19% en présence de rifampicine.

La clairance de la morphine a été augmentée de 54% et la valeur de C_{max} a été diminuée de 45%.

Recommandation lors de la co-prescription de rifampicine :

	Ibuprofène	Kétoprofène	Néfopam	Paracétamol
Rif 600 mg	0.62			
Rif 1200 mg	0.14			

	Codéine	Tramadol
Rif 600 mg	1	1
Rif 1200 mg	1	1

	Alfentanil	Buprénorphine	Hydrocodone	Fentanyl
Rif 600 mg	Surveillance	0.16	0.18	Surveillance
Rif 1200 mg	Surveillance	0.09	0.09	Surveillance

	Morphine	Méthadone	Oxycodone	Naloxone
Rif 600 mg		Surveillance à l'arrêt	0.19	
Rif 1200 mg		Surveillance à l'arrêt	0.1	

Tableau 11 : recommandations lors de la co-prescription de rifampicine et d'antalgiques basées sur le calcul de la force d'interaction selon la méthode d'Ohno, Tod et collègues^{8,9}

**Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique*

**Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient*

**Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et un suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.*

CONCLUSION :

Ce travail axé sur les infections ostéoarticulaires, ouvre ainsi une piste de réflexion quant à la gestion des interactions médicamenteuses lors de la prescription de rifampicine, et plus largement lors de la co-prescription de rifampicine en général.

En effet, l'étude approfondie de ces interactions médicamenteuses, de leur mode de survenue et l'élaboration de recommandations concrètes quant à la conduite à tenir en cas de situation à risque d'interaction, permettraient d'assurer une meilleure prise en charge globale du patient. Assurant ainsi une sécurité thérapeutique aussi bien pour le médecin prescripteur, que pour le pharmacien dispensateur et pour le patient bénéficiaire du traitement.

Cependant, la rédaction de cette revue systématique de la littérature a permis de mettre en évidence de nombreuses observations et interrogations relatives aux recherches menées et à mener dans ce domaine. Bien que les articles traitant des interactions médicamenteuses avec la rifampicine soient nombreux dans la littérature scientifique, il apparaît que l'état des connaissances est inégal selon les classes thérapeutiques. En effet, certaines molécules, malgré leur usage répandu en pratique clinique et leur potentiel de co-prescription avec la rifampicine, restent peu, voire parfois, pas, étudiées. Or, la majorité de ces molécules sont, pour la plupart, métabolisées par les iso-enzymes du cytochrome P450, ce qui suggère qu'elles pourraient être susceptibles d'être affectées par l'induction enzymatique induite par la rifampicine.

Plus spécifiquement, plusieurs classes thérapeutiques, pour certaines comprenant des molécules à marge thérapeutique étroite, restent trop peu étudiées dans la littérature scientifique. Parmi celles-ci figurent les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux qu'ils soient directs ou indirects, les antiépileptiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT.1 à l'angiotensine II (ARA.II). D'autres classes concernées par ce manque de recherche incluant, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les antiarythmiques, les antidépresseurs, ainsi que certaines molécules anti-infectieuses telles que les antiparasitaires, les antifongiques ou encore les antibiotiques peuvent être notifiées.

Ce constat, qui conclut ce travail, nous permet de souligner la nécessité de poursuivre et d'approfondir les recherches dans ces domaines afin de mieux comprendre l'impact de la rifampicine sur ces différentes classes thérapeutiques, dans une optique d'optimisation de la sécurité et de l'efficacité des traitements, ainsi que d'étendre la gestion des interactions médicamenteuses avec la rifampicine chez les patients atteints de n'importe quelle affection nécessitant la prescription de cette dernière.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network - Journal of Infection. Accessed October 9, 2024. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30771-4/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30771-4/abstract)
2. Mears SC, Edwards PK. Bone and Joint Infections in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(3):555-570. doi:10.1016/j.cger.2016.02.003
3. Kim BN, Kim ES, Oh MD. Oral antibiotic treatment of staphylococcal bone and joint infections in adults. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):309-322. doi:10.1093/jac/dkt374
4. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. *Cell*. 2001;104(6):901-912. doi:10.1016/S0092-8674(01)00286-0
5. Chen J, Raymond K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5(1):3. doi:10.1186/1476-0711-5-3
6. Ma X, Idle JR, Gonzalez FJ. The Pregnane X Receptor: From Bench to Bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(7):895-908. doi:10.1517/17425255.4.7.895
7. Royere AE, Pourrat X, Le Nail LR, et al. Impact of pharmacist-led interventions in a multidisciplinary consultation meeting for bone and joint infection. *Infect Dis Now*. 2024;54(7):104958. doi:10.1016/j.idnow.2024.104958
8. Tod M, Goutelle S, Bleyzac N, Bourguignon L. A Generic Model for Quantitative Prediction of Interactions Mediated by Efflux Transporters and Cytochromes: Application to P-Glycoprotein and Cytochrome 3A4. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(4):503-523. doi:10.1007/s40262-018-0711-0
9. Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General Framework for the Quantitative Prediction of CYP3A4-Mediated Oral Drug Interactions Based on the AUC Increase by Coadministration of Standard Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):681-696. doi:10.2165/00003088-200746080-00005
10. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(2):154-167. doi:10.1016/j.clpt.2005.04.007
11. Mitra P, Kasliwala R, Iboki L, et al. Mechanistic Static Model based Prediction of Transporter Substrate Drug-Drug Interactions Utilizing Atorvastatin and Rifampicin. *Pharm Res*. 2023;40(12):3025-3042. doi:10.1007/s11095-023-03613-x
12. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(6):592-597. doi:10.1067/mcp.2000.111414
13. Xiang Y, Okochi H, Kozachenko I, Sodhi JK, Frassetto LA, Benet LZ. Effects of Single Dose Rifampin on the Pharmacokinetics of Fluvastatin in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(2):480-485. doi:10.1002/cpt.2268
14. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(15):1639-1645. doi:10.1093/ajhp/52.15.1639
15. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):181-187. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01972.x
16. Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, et al. Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe are influenced by single-dose coadministration of rifampin, an inhibitor of multidrug transport proteins. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(5):477-485. doi:10.1016/j.clpt.2006.07.006
17. Effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du gliclazide - Park - 2003 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library. Accessed June 23, 2024. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0009-9236%2803%2900221-2>

18. Al-Omary FAM. Chapter Three - Gliclazide. In: Brittain HG, ed. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Vol 42. Academic Press; 2017:125-192. doi:10.1016/bs.podrm.2017.02.003
19. Effets de la rifampine sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du glyburide et du glipizide - Niemi - 2001 - *Clinical Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library. Accessed June 23, 2024. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1067/mcp.2001.115822>
20. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride - Niemi - 2000 - *British Journal of Clinical Pharmacology* - Wiley Online Library. Accessed June 23, 2024. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2000.00295.x>
21. Rifampicin seems to act as both an inducer and an inhibitor of the metabolism of repaglinide | *European Journal of Clinical Pharmacology*. Accessed June 23, 2024. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-004-0746-z>
22. La rifampine diminue les concentrations plasmatiques et les effets du répaglinide - Niemi - 2000 - *Clinical Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library. Accessed June 23, 2024. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1067/mcp.2000.111183>
23. Backman JT, Filppula AM, Niemi M, Neuvonen PJ. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. Koulou M, ed. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):168-241. doi:10.1124/pr.115.011411
24. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):693-705. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x
25. Wiesinger H, Klein S, Rottmann A, et al. The Effects of Weak and Strong CYP3A Induction by Rifampicin on the Pharmacokinetics of Five Progestins and Ethinylestradiol Compared to Midazolam. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):798-807. doi:10.1002/cpt.1848
26. Zhang N, Shon J, Kim MJ, et al. Role of CYP3A in Oral Contraceptives Clearance. *Clin Transl Sci*. 2018;11(3):251-260. doi:10.1111/cts.12499
27. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65(4):428-438. doi:10.1016/S0009-9236(99)70138-4
28. LeBel M, Masson E, Guilbert E, et al. Effects of Rifabutin and Rifampicin on the Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Norethindrone. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(11):1042-1050. doi:10.1177/009127009803801109
29. Judge HM, Patil SB, Buckland RJ, Jakubowski JA, Storey RF. Potentiation of clopidogrel active metabolite formation by rifampicin leads to greater P2Y₁₂ receptor blockade and inhibition of platelet aggregation after clopidogrel. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1820-1827. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03925.x
30. Wang ZY, Chen M, Zhu LL, et al. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:449-467. doi:10.2147/TCRM.S80437
31. Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):877-883. doi:10.1007/s00228-012-1436-x
32. Farid NA, Jakubowski JA, Payne CD, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy male subjects. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):1821-1829. doi:10.1185/03007990903018360
33. Villikka K, Kivistö KT, Luurila H, Neuvonen PJ. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(6):629-634. doi:10.1016/S0009-9236(97)90082-5
34. Zolpidem | *Drugs*. Accessed July 10, 2024. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200059040-00014>
35. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zolpidem | *Clinical*

- Pharmacokinetics. Accessed July 10, 2024. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199529030-00002>
36. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59(1):7-13. doi:10.1016/S0009-9236(96)90018-1
 37. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics - Riss - 2008 - Acta Neurologica Scandinavica - Wiley Online Library. Accessed July 9, 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x>
 38. Clinical Pharmacokinetics of the Newer Benzodiazepines | Clinical Pharmacokinetics. Accessed July 9, 2024. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-198308030-00003>
 39. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. In: Schüttler J, Schwilden H, eds. *Modern Anesthetics*. Springer; 2008:335-360. doi:10.1007/978-3-540-74806-9_16
 40. Öhnhaus EE, Brockmeyer N, Dylewicz P, Habicht H. The effect of antipyrine and rifampin on the metabolism of diazepam. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42(2):148-156. doi:10.1038/clpt.1987.125
 41. Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical Pharmacokinetics of Zopiclone. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(6):431-441. doi:10.2165/00003088-199529060-00004
 42. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Short-Acting Hypnotics | Clinical Pharmacokinetics. Accessed July 11, 2024. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443040-00002>
 43. Wadworth AN, McTavish D. Zopiclone. *Drugs Aging.* 1993;3(5):441-459. doi:10.2165/00002512-199303050-00006
 44. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin - Härtter - 2012 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library. Accessed August 2, 2024. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x>
 45. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa | American Journal of Cardiovascular Drugs. Accessed July 30, 2024. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40256-015-0157-9>
 46. Interaction of Chronic Daily Warfarin Therapy and Rifampin | Annals of Internal Medicine. Accessed July 31, 2024. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-83-4-506>
 47. Frymoyer A, Shugarts S, Browne M, Wu AHB, Frassetto L, Benet LZ. Effect of Single-Dose Rifampin on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(4):540-547. doi:10.1038/clpt.2010.142
 48. Interaction of Sodium Warfarin and Rifampin: Studies in Man: Annals of Internal Medicine: Vol 81, No 3. Accessed July 29, 2024. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-81-3-337>
 49. The mechanism of the warfarin-rifampin drug interaction in humans - Heimark - 1987 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library. Accessed August 2, 2024. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1987.168>
 50. Ebert U, Thong NQ, Oertel R, Kirch W. Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(4):299-304. doi:10.1007/s002280000146
 51. Stockis A, Watanabe S, Scheen AJ, et al. Effect of Rifampin on the Disposition of Brivaracetam in Human Subjects: Further Insights into Brivaracetam Hydrolysis. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(6):792-799. doi:10.1124/dmd.115.069161
 52. Kandiah D, Penny WJ, Fraser AG, Lewis MJ. A possible drug interaction between rifampicin and enalapril. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(4):431-432. doi:10.1007/BF00561378

53. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams Jr. KF, Pieper JA. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63(3):316-323. doi:10.1016/S0009-9236(98)90163-1
54. Kim JW, Yi S, Kim TE, et al. Increased Systemic Exposure of Fimasartan, an Angiotensin II Receptor Antagonist, by Ketoconazole and Rifampicin. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(1):75-81. doi:10.1177/0091270011433328
55. Effect of rifampicin on metoprolol and antipyrine kinetics. - Bennett - 1982 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library. Accessed September 9, 2024. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1982.tb01390.x>
56. Kirch W, Rose I, Klingmann I, Pabst J, Ohnhaus EE. Interaction of bisoprolol with cimetidine and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31(1):59-62. doi:10.1007/BF00870987
57. Induction of propranolol metabolism by rifampicin. - Herman - 1983 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library. Accessed September 9, 2024. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02218.x>
58. Lilja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Atenolol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(6):555-558. doi:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_379.x
59. Misaka S, Miyazaki N, Yatabe MS, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Nadolol With Itraconazole, Rifampicin and Grapefruit Juice in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(7):738-745. doi:10.1002/jcph.95
60. Lilja JJ, Niemi M, Neuvonen PJ. Rifampicin reduces plasma concentrations of celiprolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59(11):819-824. doi:10.1007/s00228-003-0694-z
61. The effect of single dose of rifampicin on the pharmacokinetics of oral nifedipine - ScienceDirect. Accessed September 11, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708597000447?via%3Dihub>
62. Sanga M, Banach J, Ledvina A, Modi NB, Mittur A. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of nefopam, a dual reuptake inhibitor in healthy male volunteers. *Xenobiotica.* 2016;46(11):1001-1016. doi:10.3109/00498254.2015.1136989
63. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(1):11-23.
64. Linares OA, Fudin J, Schiesser WE, Daly Linares AL, Boston RC. CYP2D6 Phenotype-Specific Codeine Population Pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(1):4-15. doi:10.3109/15360288.2014.997854
65. Le Quan Sang KH, Levacher M, Thalabard JC. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Sci Sports.* 2005;20(4):218-221. doi:10.1016/j.scispo.2005.01.024
66. Codéine et fluoxétine - ScienceDirect. Accessed September 19, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370023001647?via%3Dihub>
67. Kopecky EA. Opioid Pharmacology: Developmental Effects on Opioid Metabolism. *Clin J Pain.* 2019;35(6):481. doi:10.1097/AJP.0000000000000710
68. Dihydrocodeine as an Opioid Analgesic for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Pain | Bentham Science. Accessed September 19, 2024. <https://www.eurekaselect.com/article/16979>
69. Clinical Pharmacology of Tramadol | Clinical Pharmacokinetics. Accessed September 19, 2024. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443130-00004>
70. Anesthesia & Analgesia. Accessed September 19, 2024. https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2017/01000/trends_in_tramadol_pharmacology,_metabolism,_and.10.aspx
71. Clinical Pharmacokinetics of Alfentanil, Fentanyl and Sufentanil | Clinical Pharmacokinetics. Accessed September 19, 2024. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199631040-00004>
72. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):661-680.

doi:10.2165/00003088-200544070-00001

73. Lötsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(1):23-36.

doi:10.1007/s40262-012-0016-7

74. Glare PA, Walsh TD. Clinical Pharmacokinetics of Morphine. *Ther Drug Monit*. 1991;13(1):1.

75. Lugo RA, Kern SE. The Pharmacokinetics of Oxycodone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;18(4):17-30. doi:10.1080/J354v18n04_03

76. Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, Lammi P, Kokki M. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(6):705-725. doi:10.1007/s40262-018-00731-3

77. Saari TI, Strang J, Dale O. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxone. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(4):397-422. doi:10.1007/s40262-024-01355-6

78. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone - ScienceDirect. Accessed September 19, 2024.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871603000589?via%3Dihub>

79. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al. Rifampin Greatly Reduces the Plasma Concentrations of Intravenous and Oral Oxycodone. *Anesthesiology*. 2009;110(6):1371-1378. doi:10.1097/ALN.0b013e31819faa54

80. Cytochrome P450-Mediated Changes in Oxycodone Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and Their Clinical Implications | Drugs. Accessed September 21, 2024. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-013-0036-0>

81. Anesthesia & Analgesia. Accessed September 20, 2024.

https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2021/08000/rifampin_reduces_the_plasma_concentrations_of_oral.19.aspx

82. Rifampicin decreases exposure to sublingual buprenorphine in healthy subjects - Hagelberg - 2016 - Pharmacology Research & Perspectives - Wiley Online Library. Accessed September 20, 2024. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prp2.271>

83. Rifampicin markedly decreases the exposure to oral and intravenous tramadol | European Journal of Clinical Pharmacology. Accessed September 20, 2024. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-012-1460-x>

84. Rifampin-Induced Methadone Withdrawal | New England Journal of Medicine. Accessed September 20, 2024.

<https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197605132942008>

85. Fromm MF, Eckhardt K, Li S, et al. Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *PAIN*. 1997;72(1):261. doi:10.1016/S0304-3959(97)00044-4

Annexe 1 : Fiches à destination des équipes officinales et hospitalières :

Fiche à destination des équipes officinales et hospitalières : RECOMMANDATIONS LORS DE LA CO-PRESCRIPTION DE RIFAMPICINE

Hypocholestérolémiants et rifampicine :

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Simvastatine	Lovastatine	Rosuvastatine
Rif 600mg	0.16	0.51 Doubl. la posologie	0.9	0.12	0.11	1
Rif 1200mg	0.08	0.36 Doubl. la posologie	0.8	0.06	0.06	1

Recommandations lors de la co-prescription de molécules hypocholestérolémiants et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Antidiabétiques oraux et rifampicine :

	Metformine	Glipizide	Glimépiride	Glibenclamide	Gliclazide
Rif 600mg	1 Surveillance glycémique	0.8	0.45	0.57	0.21
Rif 1200mg	1 Surveillance glycémique	Hausse de la posologie	0.21	0.41	0.21

	Répaglinide	Sitagliptine	Saxagliptine	Vildagliptine	Dapagliflozine
Rif 600mg	0.43	1	0.25	1	0.8
Rif 1200mg		1	0.1	1	0.8

Recommandations lors de la co-prescription de molécules antidiabétiques orales et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Antiagrégants plaquettaires et rifampicine :

	Ac. acétylsalicylique	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Rif 600mg	1	6.12	1	0.11	1
Rif 1200mg	1	8.84	1	0.07	1

Recommandations lors de la co-prescription de molécules anti-agrégantes plaquettaires et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Benzodiazépines et rifampicine :

	Zolpidem	Zopiclone	Alprazolam	Bromazépam	Clobazam	Clonazépam
Rif 600mg	0.22	0.23	0.14	0.46		
Rif 1200mg	0.12	0.12	0.07	0.33	Baisse métabolite actif	

	Clotiazépam	Diazépam	Lorazépam	Midazolam	Oxazépam	Prazépam
Rif 600mg		0.22	0.8	0.12	0.8	1.5
Rif 1200mg		0.19	0.8	0.06	0.8	1.8

Recommandations lors de la co-prescription de benzodiazépines et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Anticoagulants oraux et rifampicine :

	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Rif 600mg	0.45	0.53	0.45			0.27
Rif 1200mg	0.31	0.38	0.31			0.15

Recommandations lors de la co-prescription de molécules anticoagulantes par voie orale et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

*Pour tous les anticoagulants oraux direct, anti facteur X activé et facteur II activé, les recommandations sont un relais par une forme injectable d'héparine de bas poids moléculaire.

*Si un traitement par anti-vitamine K est nécessaire devant la pathologie du patient, un suivi rapproché cardiologique, infectieux et pharmaceutique est nécessaire.

Asmâa HAFID

Rappel code couleur :

***Vert** : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique

***Orange** : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient

***Rouge** : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.

**Fiche à destination des équipes officinales et hospitalières :
RECOMMANDATIONS LORS DE LA CO-PRESCRIPTION DE RIFAMPICINE**

Inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et rifampicine :

	Valsartan	Irbesartan	Losartan	Candesartan	Telmisartan
Rif 600 mg	Risque de surdosage	0.49	0.67		
Rif 1200 mg	Risque de surdosage	0.32	0.53		

	Benazépril	Captopril	Enalapril	Ramipril
Rif 600mg			0.8	
Rif 1200mg				

	Fosinopril	Lisinopril	Périndopril	Trandolapril
Rif 600mg			0.8	
Rif 1200mg				

Recommandations lors de la co-prescription de molécules anti-agrégantes plaquettaires et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Bloqueurs calciques et rifampicine :

	Amlodipine	Diltiazem	Félodipine	Lercanidipine
Rif 600mg	0.17		0.13	
Rif 1200mg	0.09		0.04	

	Nicardipine	Nifédipine	Nisoldipine	Vérapamil
Rif 600mg		0.15	0.12	
Rif 1200mg		0.08	0.06	

Recommandations lors de la co-prescription de molécules anti-agrégantes plaquettaires et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Bêta-bloquants et rifampicine :

	Acébutolol	Aténolol	Bisoprolol	Carvédilol	Labétalol	Métoprolol
Rif 600mg			Surveillance TA	Surveillance TA	Surveillance TA	0.34
Rif 1200 mg			Surveillance TA	Surveillance TA	Surveillance TA	0.2

	Nadolol	Pindolol	Propranolol	Sotalol	Timolol
Rif 600 mg			0.41		Surveillance TA
Rif 1200 mg			0.41		Surveillance TA

Recommandations lors de la co-prescription de molécules anti-agrégantes plaquettaires et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Rappel code couleur :

***Vert** : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique

***Orange** : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient

***Rouge** : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.

Asmâa HAFID

Fiche à destination des équipes officinales et hospitalières : RECOMMANDATIONS LORS DE LA CO-PRESCRIPTION DE RIFAMPICINE

Antidépresseurs et rifampicine :

	Citalopram	Escitalopram	Fluoxétine	Fluvoxamine	Paroxétine	Sertraline
Rif 600mg	0.33	0.33	0.29	0.76	1	0.26
Rif 1200mg	0.33	0.33	0.29	0.76	1	0.26

	Amitriptyline	Clomipramine	Imipramine	Maprotiline	Nortriptyline	Tianeptine
Rif 600mg	0.27	0.36	0.4	1	1	
Rif 1200mg	0.19	0.36	0.4	1	1	

	Doxépine	Duloxétine	Milnacipran	Venlafaxine
Rif 600mg		0.52		0.91
Rif 1200mg		0.52		0.82

	Miansérine	Mirtazapine	Vortioxétine	Bupropion
Rif 600mg	0.53	0.24	0.29	
Rif 1200mg	0.43	0.14	0.18	

Recommandations lors de la co-prescription de molécules anti-agrégantes plaquettaires et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

Contraception orale et rifampicine :

*L'usage d'une contraception mécanique est fortement recommandé durant toute la durée du traitement et pour une durée d'au moins deux semaines après l'arrêt de ce dernier.

Antalgiques et rifampicine :

	Ibuprofène	Kétoprofène	Néfopam	Paracétamol
Rif 600 mg	0.62			
Rif 1200 mg	0.14			

	Codéine	Tramadol
Rif 600 mg	1	1
Rif 1200 mg	1	1

	Alfentanil	Buprénorphine	Hydrocodone	Fentanyl
Rif 600 mg	Surveillance	0.16	0.18	Surveillance
Rif 1200 mg	Surveillance	0.09	0.09	Surveillance

	Morphine	Méthadone	Oxycodone	Naloxone
Rif 600 mg		Surveillance à l'arrêt	0.19	
Rif 1200 mg		Surveillance à l'arrêt	0.1	

Recommandations lors de la co-prescription de molécules anti-agrégantes plaquettaires et de rifampicine basées sur le calcul de la force de l'interaction selon la méthode de Onho, Tod et collègues^{1,2}.

1. Tod M, Goudelle S, Bleyzac N, Bourguignon L. A Generic Model for Quantitative Prediction of Interactions Mediated by Efflux Transporters and Cytochromes: Application to P-Glycoprotein and Cytochrome 3A4. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(4):503-523. doi:10.1007/s40262-018-0711-0

2. Oono Y, Hiyama A, Suzuki H. General Framework for the Quantitative Prediction of CYP3A4-Mediated Oral Drug Interactions Based on the AUC Increase by Coadministration of Standard Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):681-696. doi:10.2165/00003085-200746080-00005

Asmâa HAFID

Rappel code couleur :

Vert : absence d'interaction ou interaction ne nécessitant pas d'adaptation posologique

Orange : nécessité d'une adaptation posologique ou surveillance rapprochée du patient

Rouge : interaction trop importante pour être adaptée avec les galéniques disponibles sur le marché ou risque trop important de sous exposition malgré une adaptation et suivi thérapeutique pharmacologique. Substitution thérapeutique à envisager.

Conclusion :

Les infections ostéoarticulaires constituent, du fait de leur complexité intrinsèque, un réel enjeu majeur de santé publique. Cette complexité découle notamment de leur diversité en termes mécanismes physiopathologiques impliqués, d'agents pathogènes retrouvés, ainsi qu'en termes de diversité de localisations anatomiques pouvant être affectées. Par ailleurs, la population principalement concernée, à noter les plus de 75 ans, est souvent vulnérable, présentant fréquemment des comorbidités multiples, telles que la polymédication, compliquant davantage la gestion clinique et thérapeutique de ces infections hétérogènes et difficiles à traiter.

En outre, la prise en charge de ces infections doit également tenir compte des particularités pharmacologiques de la rifampicine, molécule de référence dans la stratégie de prise en charge des infections ostéoarticulaires.

En effet, cette dernière de par son profil pharmacodynamique, est susceptible d'engendrer des interactions médicamenteuses significatives.

Ainsi, la prise en considération des interactions médicamenteuses médiées par la rifampicine, constitue un enjeu crucial pour l'optimisation de la prise en charge globale des patients atteints d'infections nécessitant l'administration de rifampicine.

Car en effet, la prescription de rifampicine n'est pas réservée exclusivement à la prise en charge des infections ostéo-articulaires. Cette dernière occupe une place importante dans la prise en charge d'autres pathologies, lors desquelles les patients atteints peuvent également être susceptibles d'être polymédiqués, telles que certaines endocardites infectieuses, d'autres infections bactériennes chroniques telles que la tuberculose souvent associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la brucellose, ou encore la lèpre.

Ce travail axé sur les infections ostéoarticulaires, ouvre ainsi une perspective de réflexion quant à la gestion des interactions médicamenteuses lors de la prescription globale de rifampicine. En effet, l'étude approfondie de celles-ci et de ces mécanismes d'apparition, associée à la prise en considération de ces dernières et l'élaboration de recommandations, permettrait d'assurer une meilleure gestion des interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine mais également de prévenir ces dernières, évitant ainsi la survenue d'accidents iatrogènes, responsables en France, chaque années de plus de 10 000 décès.

Plus largement, cette démarche permettrait de garantir une prise en charge sécurisée et responsable des patients nécessitant un traitement par rifampicine, sans pour autant compromettre la prise en charge, par d'autres molécules, d'éventuelles autres pathologies associées.

En somme, une meilleure compréhension et une gestion rigoureuse de ces interactions seraient des leviers essentiels afin d'assurer une thérapeutique efficace, sûre et adaptée à la complexité clinique de la situation.

Cependant, la rédaction de cette revue systématique de la littérature a permis de mettre en évidence de nombreuses observations et interrogations relatives aux recherches menées et à mener dans ce domaine. Bien que les articles traitant des interactions médicamenteuses avec la rifampicine soient nombreux dans la littérature scientifique, il apparaît que l'état des

connaissances est inégal selon les classes thérapeutiques.

En effet, l'analyse des différents articles disponibles dans la littérature scientifique a permis de mettre en évidence, pour les principales classes pharmacologiques, d'une part la nature de l'interaction entre les molécules composant ces dernières et la rifampicine et d'autre part la conséquence clinique d'une interaction entre les deux entités pharmacologiques.

Cependant, certaines molécules, malgré leur usage répandu en pratique clinique et leur potentiel de co-prescription avec la rifampicine, restent peu, voire parfois, pas, étudiées. Or, la majorité de ces molécules sont, pour la plus part, métabolisées par les iso-enzymes du cytochrome P450, ce qui suggère qu'elles pourraient être susceptibles d'être affectées par l'induction enzymatique induite par la rifampicine.

Plus spécifiquement, plusieurs classes thérapeutiques, pour certaines comprenant des molécules à marge thérapeutique étroite, restent trop peu étudiées dans la littérature scientifique. Parmi celles-ci figurent les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux qu'ils soient directs ou indirects, les antiépileptiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT.1 à l'angiotensine II (ARA.II). D'autres classes concernées par ce manque de recherche incluant, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les antiarythmiques, les antidépresseurs, ainsi que certaines molécules anti-infectieuses telles que les antiparasitaires, les antifongiques ou encore les antibiotiques peuvent être notifiées.

Ce constat concluant ce travail, nous permet de souligner la nécessité de poursuivre et d'approfondir les recherches dans ces domaines afin de mieux comprendre l'impact de la rifampicine sur ces différentes classes thérapeutiques, dans une optique d'optimisation de la sécurité et de l'efficacité des traitements. Ainsi que d'étendre la gestion des interactions médicamenteuses avec la rifampicine chez les patients atteints de n'importe quelle affection nécessitant la prescription de cette dernière.

Bibliographie :

1. Speziale P, Visai L, Rindi S, Pietrocola G, Provenza G, Provenzano M. Prevention and Treatment of Staphylococcus Biofilms. *Current Medicinal Chemistry*. 15(30):3185-3195. doi:10.2174/092986708786848442
2. Patel R. Periprosthetic Joint Infection. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(3):251-262. doi:10.1056/NEJMra2203477
3. Acocella G. Clinical Pharmacokinetics of Rifampicin. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3(2):108-127. doi:10.2165/00003088-197803020-00002
4. Mak PJ, Denisov IG. Spectroscopic studies of the cytochrome P450 reaction mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2018;1866(1):178-204. doi:10.1016/j.bbapap.2017.06.021
5. Jamard S, Lacasse M, Bernard L, Lemaignan A. Les centres de référence des infections ostéoarticulaires (CRIOAC) en France. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2022;89(2):139-143. doi:10.1016/j.monrhu.2022.02.002
6. Lemaignan A, Bernard L, Marmor S, Ferry T, Grammatico-Guillon L, Astagneau P. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network. *Journal of Infection*. 2021;82(2):199-206. doi:10.1016/j.jinf.2020.12.010
7. Tubb CC, Polkowski GG, Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2020;28(8):e340. doi:10.5435/JAAOS-D-19-00405
8. Laurent E, Gras G, Druon J, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2018;48(4):256-262. doi:10.1016/j.medmal.2018.02.004
9. Management of prosthetic joint infections in France: a national audit to identify key situations requiring innovation and homogenization | BMC Infectious Diseases | Full Text. Accessed October 19, 2024. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06075-x>
10. Ferry T, Seng P, Mainard D, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2019;105(1):185-190. doi:10.1016/j.otsr.2018.09.016
11. Tai DBG, Patel R, Abdel MP, Berbari EF, Tande AJ. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(2):255-259. doi:10.1016/j.cmi.2021.06.006
12. Alvares PA, Mimica MJ. Osteoarticular infections in pediatrics. *Jornal de Pediatria*. 2019;96(Suppl 1):58. doi:10.1016/j.jped.2019.10.005
13. Peters EJG, Lipsky BA. Diagnosis and Management of Infection in the Diabetic Foot. *Medical Clinics of North America*. 2013;97(5):911-946. doi:10.1016/j.mcna.2013.04.005
14. Cappelli G, Ricardi M, Ravera F, et al. Biofilm on Artificial Surfaces. Accessed December 23, 2024. <https://karger.com/books/book/2564/chapter/5744171/Biofilm-on-Artificial-Surfaces>
15. Stewart PS. Biophysics of biofilm infection. *Pathog Dis*. 2014;70(3):212-218. doi:10.1111/2049-632X.12118
16. SciELO Brazil - Multi drug resistance in strong biofilm forming clinical isolates of Staphylococcus epidermidis Multi drug resistance in strong biofilm forming clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. Accessed December 23, 2024. <https://www.scielo.br/j/bjm/a/PL5D4XCjQy5NS36H6n79Kfc/?lang=en>
17. Tolker-Nielsen T. Biofilm Development. *Microbiology Spectrum*.

- 2015;3(2):10.1128/microbiolspec.mb-0001-2014. doi:10.1128/microbiolspec.mb-0001-2014
18. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*. 1999;284(5418):1318-1322. doi:10.1126/science.284.5418.1318
19. Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*. 2001;10(3):267-275. doi:10.1016/S1164-6756(01)00114-1
20. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Biofilm Formation Mechanisms and Targets for Developing Antibiofilm Agents. *Future Medicinal Chemistry*. 2015;7(4):493-512. doi:10.4155/fmc.15.6
21. Gilbert P, Collier PJ, Brown MR. Influence of growth rate on susceptibility to antimicrobial agents: biofilms, cell cycle, dormancy, and stringent response. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1990;34(10):1865-1868. doi:10.1128/aac.34.10.1865
22. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(2):167-193. doi:10.1128/cmr.15.2.167-193.2002
23. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):276-301. doi:10.1093/femsre/fux010
24. Ellington JK, Harris M, Hudson MC, Vishin S, Webb LX, Sherertz R. Intracellular Staphylococcus aureus and antibiotic resistance: implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res*. 2006;24(1):87-93. doi:10.1002/jor.20003
25. Jarnard S, Ferry T, Valour F. Physiopathologie des infections ostéoarticulaires. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2022;89(1):3-10. doi:10.1016/j.monrhu.2021.10.002
26. Épidémiologie et physiopathologie générale des infections ostéo-articulaires. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2016;2016(480):25-31. doi:10.1016/S1773-035X(16)30084-3
27. Ross JJ. Septic Arthritis of Native Joints. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2017;31(2):203-218. doi:10.1016/j.idc.2017.01.001
28. Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *afp*. 2021;104(6):589-597.
29. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2011;25(3):407-421. doi:10.1016/j.berh.2011.02.001
30. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *The Lancet*. 2004;364(9431):369-379. doi:10.1016/S0140-6736(04)16727-5
31. Márquez Sánchez P. Espondilodiscitis. *Radiología*. 2016;58:50-59. doi:10.1016/j.rx.2015.12.005
32. Baryeh K, Anazor F, Iyer S, Rajagopal T. Spondylodiscitis in adults: diagnosis and management. *Br J Hosp Med*. 2022;83(10):1-9. doi:10.12968/hmed.2021.0448
33. Shenoy K, Singla A, Krystal JD, Razi AE, Kim YH, Sharan AD. Discitis in Adults. *JBJS Reviews*. 2018;6(6):e6. doi:10.2106/JBJS.RVW.17.00104
34. Nickerson EK, Sinha R. Vertebral osteomyelitis in adults: an update. *British Medical Bulletin*. 2016;117(1):121-138. doi:10.1093/bmb/ldw003
35. gianni. A systematic review: characteristics, complications and treatment of spondylodiscitis. European Review. April 9, 2019. Accessed December 18, 2024. <https://www.europeanreview.org/article/17481>
36. gianni. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. European Review. April 9, 2019. Accessed December 18, 2024. <https://www.europeanreview.org/article/17471>
37. Diabetic Foot Infection | AAFP. Accessed December 18, 2024. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2008/0701/p71.html>
38. Periprosthetic Joint Infection: Current Clinical Challenges | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic. Accessed December 19, 2024. <https://academic.oup.com/cid/article/77/7/e34/7222985?login=false>
39. Ribeiro M, Monteiro FJ, Ferraz MP. Infection of orthopedic implants with emphasis on

- bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomater*. 2012;2(4):176-194. doi:10.4161/biom.22905
40. Recommandations de pratique clinique. Infections osteo-articulaires sur materiel (prothese, implant, osteosynthese) - ScienceDirect. Accessed December 19, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X09002182?via%3Dihub>
 41. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(1):e1-e25. doi:10.1093/cid/cis803
 42. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011;469(11):2992. doi:10.1007/s11999-011-2102-9
 43. Humphrey TJ, Tatara AM, Bedair HS, Alpaugh K, Melnic CM, Nelson SB. Rates and Outcomes of Periprosthetic Joint Infection in Persons Who Inject Drugs. *The Journal of Arthroplasty*. 2023;38(1):152-157. doi:10.1016/j.arth.2022.07.018
 44. Alamanda VK, Springer BD. The prevention of infection: 12 modifiable risk factors. *The Bone & Joint Journal*. 2019;101-B(1_Supple_A):3-9. doi:10.1302/0301-620X.101B1.BJJ-2018-0233.R1
 45. Triantafyllopoulos GK, Soranoglou VG, Memtsoudis SG, Sculco TP, Poultsides LA. Rate and Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection Among 36,494 Primary Total Hip Arthroplasties. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(4):1166-1170. doi:10.1016/j.arth.2017.11.040
 46. Avila A, Acuña AJ, Do MT, Samuel LT, Kamath AF. Intra-articular injection receipt within 3 months prior to primary total knee arthroplasty is associated with increased periprosthetic joint infection risk. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022;30(12):4088-4097. doi:10.1007/s00167-022-06942-3
 47. Avila A, Do MT, Acuña AJ, Samuel LT, Kamath AF. How do pre-operative intra-articular injections impact periprosthetic joint infection risk following primary total hip arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(3):1627-1635. doi:10.1007/s00402-022-04375-8
 48. DeKeyser GJ, Anderson MB, Meeks HD, Pelt CE, Peters CL, Gililand JM. Socioeconomic Status May Not Be a Risk Factor for Periprosthetic Joint Infection. *The Journal of Arthroplasty*. 2020;35(7):1900-1905. doi:10.1016/j.arth.2020.02.058
 49. Wang Q, Goswami K, Shohat N, Aalirezaie A, Manrique J, Parvizi J. Longer Operative Time Results in a Higher Rate of Subsequent Periprosthetic Joint Infection in Patients Undergoing Primary Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2019;34(5):947-953. doi:10.1016/j.arth.2019.01.027
 50. Bori G, McNally MA, Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality? *BioMed Research International*. 2018;2018(1):1412701. doi:10.1155/2018/1412701
 51. Innovations et prise en charge des infections ostéoarticulaires : Des thérapies anti-infectieuses pour maintenir la fonction ! Accessed December 20, 2024. <https://www.crioac-lyon.fr/document/innovations-et-prise-en-charge-des-infections-osteoarticulaires-des-therapies-anti-infectieuses-pour-maintenir-la-fonction/>
 52. Baker RP, Tabin UF, Borens O. Patient-Adapted Treatment for Prosthetic Hip Joint Infection. *HIP International*. 2015;25(4):316-322. doi:10.5301/hipint.5000277
 53. Royere AE, Pourrat X, Le Nail LR, et al. Impact of pharmacist-led interventions in a multidisciplinary consultation meeting for bone and joint infection. *Infectious Diseases Now*. 2024;54(7):104958. doi:10.1016/j.idnow.2024.104958
 54. Ippolito JA, Thomson JE, Rivero SM, Beebe KS, Patterson FR, Benevenia J. Management of Large Segmental Bone Defects at the Knee With Intramedullary Stabilized Antibiotic Spacers During Two-Stage Treatment of Endoprosthetic Joint Infection. *The Journal of Arthroplasty*. 2021;36(6):2165-2170. doi:10.1016/j.arth.2021.01.026

55. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *JBJS*. 1983;65(8):1087.
56. Nickinson RSJ, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR. Two stage revision knee arthroplasty for infection with massive bone loss. A technique to achieve spacer stability. *The Knee*. 2012;19(1):24-27. doi:10.1016/j.knee.2010.12.002
57. Stahl JP, Canouï E, Pavese P, et al. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. *Infectious Diseases Now*. 2023;53(4):104694. doi:10.1016/j.idnow.2023.104694
58. Galpérine T, Ader F, Piriou P, Judet T, Perronne C, Bernard L. Antibiothérapie parentérale ambulatoire (APA), par voie intraveineuse dans les infections ostéoarticulaires. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006;36(3):132-137. doi:10.1016/j.medmal.2006.01.002
59. Coiffier G, Albert JD, Arvieux C, Guggenbuhl P. Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):11-17. doi:10.1016/j.jbspin.2012.09.008
60. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10(5):394-403. doi:10.1007/s11908-008-0064-1
61. Bernard L, Groupe datipo G. Durée de Traitement des Infections sur Prothèses Ostéo-Articulaires (DATIPO) : étude randomisée 6 versus 12 semaines. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(4, Supplement):S12. doi:10.1016/j.medmal.2019.04.045
62. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review - International Journal of Infectious Diseases. Accessed October 10, 2024. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30069-4/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30069-4/fulltext)
63. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of Antibacterials into Bone. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):89-124. doi:10.2165/00003088-200948020-00002
64. Hayashi Y, Roberts JA, Paterson DL, Lipman J. Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2010;6(8):1017-1031. doi:10.1517/17425255.2010.506187
65. Incavo SJ, Ronchetti PJ, Choi JH, Wu H, Kinzig M, Sörgel F. Penetration of piperacillin-tazobactam into cancellous and cortical bone tissues. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994;38(4):905-907. doi:10.1128/aac.38.4.905
66. Perry CM, Markham A. Piperacillin/Tazobactam. *Drugs*. 1999;57(5):805-843. doi:10.2165/00003495-199957050-00017
67. Sörgel F, Kinzig M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):S14-S20. doi:10.1007/BF01745246
68. Desplaces N, Mamoudy P, Ducroquet F, Larrouturou Ph, Kitzis MD. Vancomycine en perfusion continue et infections ostéo-articulaires à staphylocoques multirésistants. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1997;27:969-974. doi:10.1016/S0399-077X(97)80199-0
69. Harding I, Sörgel F. Comparative Pharmacokinetics of Teicoplanin and Vancomycin. *Journal of Chemotherapy*. 2000;12(sup5):15-20. doi:10.1080/1120009X.2000.11782313
70. Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Supplement_1):S35-S39. doi:10.1086/491712
71. Third-generation cephalosporins. *Medical Clinics of North America*. 1995;79(4):705-719. doi:10.1016/S0025-7125(16)30034-7
72. McLeod DC, Nahata MC, Barson WJ. Ceftriaxone: A Third-Generation Cephalosporin. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 1985;19(12):900-906. doi:10.1177/106002808501901203
73. Correlation between In Vivo and In Vitro Efficacy of Antimicrobial Agents against Foreign Body Infections | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic. Accessed December 22, 2024. <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/162/1/96/924272?redirectedFrom=fulltext&login=false>
74. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsen PE, for the Foreign-Body

- Infection (FBI) Study Group. Role of Rifampin for Treatment of Orthopedic Implant–Related Staphylococcal Infections A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1998;279(19):1537-1541. doi:10.1001/jama.279.19.1537
75. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1994;33(5):959-967. doi:10.1093/jac/33.5.959
 76. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial Treatment of Orthopedic Implant-related Infections with Rifampin Combinations. *Clinical Infectious Diseases*. 1992;14(6):1251-1253. doi:10.1093/clinids/14.6.1251
 77. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic. Accessed December 22, 2024. <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/39/2/235/788998?redirectedFrom=fulltext&login=false>
 78. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016;48(3):310-316. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.05.021
 79. Brève histoire de la phagothérapie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2008;38(8):415-420. doi:10.1016/j.medmal.2008.06.016
 80. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters*. 2015;28(1):13-20.
 81. Yang S, Mukh AA, Abdelatif E, et al. Bacteriophage therapy as an innovative strategy for the treatment of Periprosthetic Joint Infection: a systematic review. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2024;48(11):2809-2825. doi:10.1007/s00264-024-06295-1
 82. DePalma BJ, Nandi S, Chaudhry W, Lee M, Johnson AJ, Doub JB. Assessment of Staphylococcal Clinical Isolates from Periprosthetic Joint Infections for Potential Bacteriophage Therapy. *JBJS*. 2022;104(8):693. doi:10.2106/JBJS.21.00958
 83. Suh GA, Ferry T, Abdel MP. Phage Therapy as a Novel Therapeutic for the Treatment of Bone and Joint Infections. *Clin Infect Dis*. 2023;77(Supplement_5):S407-S415. doi:10.1093/cid/ciad533
 84. Masson E. Rifamycines. EM-Consulte. Accessed December 25, 2024. <https://www.em-consulte.com/article/747900/rifamycines>
 85. Stettler R, Trampuz A. La «deuxième vie» de la rifampicine. *Rev Med Suisse*. 2014;422:670-672.
 86. Adams RA, Leon G, Miller NM, et al. Rifamycin antibiotics and the mechanisms of their failure. *J Antibiot*. 2021;74(11):786-798. doi:10.1038/s41429-021-00462-x
 87. Hardie KR, Fenn SJ. JMM profile: rifampicin: a broad-spectrum antibiotic. *Journal of Medical Microbiology*. 2022;71(8):001566. doi:10.1099/jmm.0.001566
 88. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(9):819-850. doi:10.2165/00003088-200342090-00003
 89. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. *Cell*. 2001;104(6):901-912. doi:10.1016/S0092-8674(01)00286-0
 90. PubChem. Rifampin. Accessed December 26, 2024. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398735>
 91. Muda MR, Harun SN, Syed Sulaiman SA, Sheikh Ghadzi SM. Population pharmacokinetics analyses of rifampicin in adult and children populations: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(7):3132-3152. doi:10.1111/bcp.15298
 92. Baysarowich J, Koteva K, Hughes DW, et al. Rifamycin antibiotic resistance by ADP-ribosylation: Structure and diversity of Arr. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences*. 2008;105(12):4886-4891. doi:10.1073/pnas.0711939105
93. Morgado S, Fonseca É, Vicente AC. Genomic epidemiology of rifampicin ADP-ribosyltransferase (Arr) in the Bacteria domain. *Sci Rep*. 2021;11(1):19775. doi:10.1038/s41598-021-99255-3
 94. Forrest GN, Tamura K. Rifampin Combination Therapy for Nonmycobacterial Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(1):14-34. doi:10.1128/cmr.00034-09
 95. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis (25.10.2019). Deutsches Ärzteblatt. Accessed December 28, 2024. <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=210460>
 96. Sterling TR. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69. doi:10.15585/mmwr.rr6901a1
 97. Shakir R. Brucellosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;420. doi:10.1016/j.jns.2020.117280
 98. Solera J, Pozo JSG del. Treatment of pulmonary brucellosis: a systematic review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. Published online January 2, 2017. Accessed December 28, 2024. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2017.1254042>
 99. Maymone MBC, Venkatesh S, Laughter M, et al. Leprosy: Treatment and management of complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):17-30. doi:10.1016/j.jaad.2019.10.138
 100. Li X, Ma Y, Li G, et al. Leprosy: treatment, prevention, immune response and gene function. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1298749
 101. Ewig S, Tuschy P, Fätkenheuer G. Diagnostik und Therapie der Legionellen-Pneumonie. *Pneumologie*. 2002;56:695-703. doi:10.1055/s-2002-35548
 102. Legionella spp. and Legionnaires' disease - Journal of Infection. Accessed December 28, 2024. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(07\)00765-7/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(07)00765-7/abstract)
 103. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006;12:12-24. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01393.x
 104. Rothstein DM. Rifamycins, Alone and in Combination. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(7):a027011. doi:10.1101/cshperspect.a027011
 105. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(3):467-492. doi:10.1128/cmr.00070-09
 106. Ferguson LE, Hormann MD, Parks DK, Yetman RJ. Neisseria meningitidis: Presentation, treatment, and prevention. *Journal of Pediatric Health Care*. 2002;16(3):119-124. doi:10.1067/mp.2002.118572
 107. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*. 2018;48(11):1294-1307. doi:10.1111/imj.14102
 108. Rifampicin: A Review. *Drugs*. 1971;1(5):354-398. doi:10.2165/00003495-197101050-00002
 109. Siegler DI, Burley DM, Bryant M, Citron KM, Standen S. EFFECT OF MEALS ON RIFAMPICIN ABSORPTION. *The Lancet*. 1974;304(7874):197-198. doi:10.1016/S0140-6736(74)91487-1
 110. Lin HC, Yu MC, Liu HJ, Bai KJ. Impact of food intake on the pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in Taiwanese tuberculosis patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(5):291-297. doi:10.1016/j.jfma.2014.01.015
 111. Polasa K, Krishnaswamy K. Effect of Food on Bioavailability of Rifampicin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1983;23(10):433-437. doi:10.1002/j.1552-4604.1983.tb01787.x
 112. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Rifamycin Antibacterials. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(5):327-341. doi:10.2165/00003088-200140050-00002

113. Abulfathi AA, Decloedt EH, Svensson EM, Diacon AH, Donald P, Reuter H. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifampicin in Human Tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(9):1103-1129. doi:10.1007/s40262-019-00764-2
114. Boman G, Ringberger VA. Binding of rifampicin by human plasma proteins. *Eur J Clin Pharmacol*. 1974;7(5):369-373. doi:10.1007/BF00558209
115. Houin G, Beuclet A, Richelet S, Brioude R, Lafaix C, Tillement JP. Pharmacokinetics of Rifampicin and Desacetyl-rifampicin in Tuberculous Patients After Different Rates of Infusion. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1983;5(1):67.
116. Nakajima A, Fukami T, Kobayashi Y, Watanabe A, Nakajima M, Yokoi T. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: Rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochemical Pharmacology*. 2011;82(11):1747-1756. doi:10.1016/j.bcp.2011.08.003
117. Jerdi MC, Desmeules J, Dayer P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Med Hyg*. 2004;2476:704-709.
118. Advenier C, Gobert C, Houin G, Bidet D, Richelet S, Tillement JP. Pharmacokinetic Studies of Rifampicin in the Elderly. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1983;5(1):61.
119. Van Schalkwyk M, Bekker A, Decloedt E, et al. Pharmacokinetics and safety of first-line tuberculosis drugs rifampin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide during pregnancy and postpartum: results from IMPAACT P1026s. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2023;67(11):e00737-23. doi:10.1128/aac.00737-23
120. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: A Review. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012(1):379271. doi:10.1155/2012/379271
121. Orazulike N, Sharma JB, Sharma S, Umeora OUJ. Tuberculosis (TB) in pregnancy – A review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;259:167-177. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.02.016
122. Koup JR, Williams-Warren J, Viswanathan CT, Weber A, Smith AL. Pharmacokinetics of Rifampin in Children II. Oral Bioavailability. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1986;8(1):17.
123. Buatois S, Le Merdy M, Labat L, Scherrmann JM, Decleves X. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2014;26(3):156-164. doi:10.1016/j.toxac.2014.06.003
124. Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut*. 1972;13(5):366-371. doi:10.1136/gut.13.5.366
125. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007;37(5):253-261. doi:10.1016/j.medmal.2006.12.006
126. Türktaş H, Ünsal M, Tülek N, Örüç O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tubercle and Lung Disease*. 1994;75(1):58-60. doi:10.1016/0962-8479(94)90104-X
127. Howard P, Twycross R, Grove G, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Rifampin (INN Rifampicin). *Journal of Pain and Symptom Management*. 2015;50(6):891-895. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.09.004
128. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011;28(4):542-555. doi:10.1016/j.rmr.2010.10.034
129. SANDERS WE. Drugs Five Years Later: Rifampin. *Ann Intern Med*. 1976;85(1):82-86. doi:10.7326/0003-4819-85-1-82
130. Dobbs TE, Webb RM. Chemotherapy of Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(2):10.1128/microbiolspec.tnmi7-0040-2017. doi:10.1128/microbiolspec.tnmi7-0040-2017
131. Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, Pathare AV, Mohanty D. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tubercle and Lung Disease*. 1996;77(6):558-562. doi:10.1016/S0962-8479(96)90056-8
132. Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes. *Archives of Biochemistry and*

- Biophysics*. 1958;75(2):376-386. doi:10.1016/0003-9861(58)90436-3
133. Danielson PB. The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Current Drug Metabolism*. 3(6):561-597. doi:10.2174/1389200023337054
134. Jacqz-Aigrain E, Panserat S, Sica L, Krishnamoorthy R. Génétique moléculaire du cytochrome P450 IID : anomalies du métabolisme des médicaments. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1995;35(5):462-469. doi:10.1016/S0335-7457(05)80532-5
135. Sridhar J, Liu J, Foroozesh M, Klein Stevens CL. Insights on Cytochrome P450 Enzymes and Inhibitors Obtained Through QSAR Studies. *Molecules*. 2012;17(8):9283-9305. doi:10.3390/molecules17089283
136. Guengerich FP. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J*. 2006;8(1):12. doi:10.1208/aapsj080112
137. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *The Lancet*. 2002;360(9340):1155-1162. doi:10.1016/S0140-6736(02)11203-7
138. Cho CK, Kang P, Jang CG, Lee SY, Lee YJ, Choi CI. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to predict the pharmacokinetics of irbesartan in different CYP2C9 genotypes. *Arch Pharm Res*. 2023;46(11):939-953. doi:10.1007/s12272-023-01472-z
139. Sager JE, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, Isoherranen N. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(11):1823-1837. doi:10.1124/dmd.115.065920
140. Guengerich FP, Waterman MR, Egli M. Recent Structural Insights into Cytochrome P450 Function. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016;37(8):625-640. doi:10.1016/j.tips.2016.05.006
141. Rendic S, Carlo FJD. Human Cytochrome P450 Enzymes: A Status Report Summarizing Their Reactions, Substrates, Inducers, and Inhibitors. *Drug Metabolism Reviews*. 1997;29(1-2):413-580. doi:10.3109/03602539709037591
142. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1976;455(1):152-162. doi:10.1016/0005-2736(76)90160-7
143. Vaalburg W, Hendrikse NH, Elsinga PH, Bart J, van Waarde A. P-glycoprotein activity and biological response. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207(2, Supplement):257-260. doi:10.1016/j.taap.2005.03.027
144. Santoni-Rugiu E, Silverman JA. Functional characterization of the rat mdr1b encoded P-glycoprotein: not all inducing agents are substrates. *Carcinogenesis*. 1997;18(11):2255-2263. doi:10.1093/carcin/18.11.2255
145. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. P-glycoprotein-mediated transcellular transport of MDR-reversing agents. *FEBS Letters*. 1993;324(1):99-102. doi:10.1016/0014-5793(93)81540-G
146. A Critical View on In Vitro Analysis of P-glycoprotein (P-gp) Transport Kinetics - Journal of Pharmaceutical Sciences. Accessed February 23, 2025. [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(17\)30256-3/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(17)30256-3/fulltext)
147. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(25):2495-2502. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.058
148. Zakeri-Milani P, Valizadeh H. Intestinal transporters: enhanced absorption through P-glycoprotein-related drug interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2014;10(6):859-871. doi:10.1517/17425255.2014.905543
149. Frei J, Schmid E, Birchmeier H. UDP-Glucuronyltransferase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of Enzymatic Analysis (Second Edition)*. Academic Press; 1974:721-726.

doi:10.1016/B978-0-12-091302-2.50040-2

150. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2013;45(6):1121-1132. doi:10.1016/j.biocel.2013.02.019
151. Meech R, Mackenzie PI. Structure and Function of Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferases. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1997;24(12):907-915. doi:10.1111/j.1440-1681.1997.tb02718.x
152. Sugatani J. Function, Genetic Polymorphism, and Transcriptional Regulation of Human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2013;28(2):83-92. doi:10.2133/dmpk.DMPK-12-RV-096
153. Liu W, Li J, Zhao R, Lu Y, Huang P. The Uridine diphosphate (UDP)-glycosyltransferases (UGTs) superfamily: the role in tumor cell metabolism. *Front Oncol*. 2023;12. doi:10.3389/fonc.2022.1088458
154. Lv Y, Luo YY, Ren HW, Li CJ, Xiang ZX, Luan ZL. The role of pregnane X receptor (PXR) in substance metabolism. *Front Endocrinol*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.959902
155. Kliewer SA. Pregnane X receptor: Predicting and preventing drug interactions. *Thrombosis Research*. 2005;117(1):133-136. doi:10.1016/j.thromres.2005.07.001
156. Maglich JM, Stoltz CM, Goodwin B, Hawkins-Brown D, Moore JT, Kliewer SA. Nuclear Pregnane X Receptor and Constitutive Androstane Receptor Regulate Overlapping but Distinct Sets of Genes Involved in Xenobiotic Detoxification. *Molecular Pharmacology*. 2002;62(3):638-646. doi:10.1124/mol.62.3.638
157. BXR, an embryonic orphan nuclear receptor activated by a novel class of endogenous benzoate metabolites. Accessed March 6, 2025. <https://genesdev.cshlp.org/content/12/9/1269>
158. Saradhi M, Sengupta A, Mukhopadhyay G, Tyagi RK. Pregnane and Xenobiotic Receptor (PXR/SXR) resides predominantly in the nuclear compartment of the interphase cell and associates with the condensed chromosomes during mitosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2005;1746(2):85-94. doi:10.1016/j.bbamcr.2005.10.004
159. Wang YM, Ong SS, Chai SC, Chen T. Role of CAR and PXR in xenobiotic sensing and metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2012;8(7):803-817. doi:10.1517/17425255.2012.685237

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)HAFID.....Asmâa.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21904295

N° Thèse : 42

Nom et Prénom : HAFID Asmâa

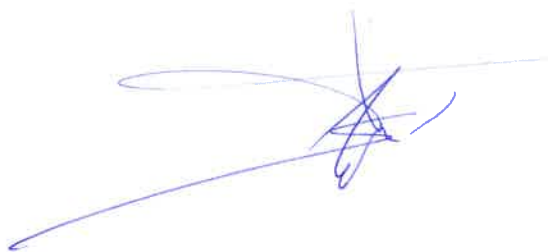
Sujet : Gestion des interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéo-articulaires : rédaction et publication d'une revue systématique de la littérature à destination des pharmaciens officinaux et hospitaliers

Tours, le : 20/07/25

Le(s) Directeur(s) de Thèse : Docteur TULOUP Vianney

Nom(s) et signature(s)

Tuloup
Vianney



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21904295

N° Thèse : 42

Nom et Prénom : HAFID Asmâa

Sujet : Gestion des interactions médicamenteuses lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéo-articulaires : rédaction et publication d'une revue systématique de la littérature à destination des pharmaciens officinaux et hospitaliers

Tours, le : 20/07/25

Le(s) Directeur(s) de Thèse : Docteur TULOUP Vianney

Nom(s) et signature(s)

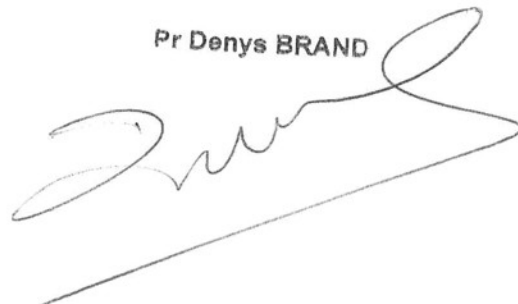
Tuloup
Vianney



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



HAFID Asmâa	N° 42
TITRE DE LA THÈSE : Gestion des infections ostéoarticulaires lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéoarticulaires : rédaction et publication d'une revue systématique de la littérature à destination des pharmaciens officinaux et hospitaliers	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE : Les infections ostéoarticulaires sont des affections, le plus souvent bactériennes, graves, complexes et très hétérogènes. Réel enjeu de santé publique, chaque année en France, les infections ostéoarticulaires entraînent près de 5% de mortalité associé à un taux de séquelles fonctionnel avoisinant les 40%. Compte tenu de leur complexité, la prise en charge des infections ostéoarticulaires requière une attention spécifique. Ainsi, en 2008, sont apparus les premiers centres de référence des infections ostéoarticulaires, ayant pour but d'améliorer et d'harmoniser les stratégies de prise en charge des infections ostéoarticulaires en favorisant la pluridisciplinarité de la prise en charge, en promouvant la recherche et l'innovation dans ce domaine, en élaborant de nouvelles stratégies de prise en charge, ainsi qu'en mettant en place des formations spécialisées dans ce domaine. La rifampicine, un antibiotique macrocyclique d'action bactéricide, s'est révélé être une molécule de choix dans la stratégie de prise en charge des infections ostéoarticulaires. En effet, son action bactéricide, son large spectre lui permettant de cibler un large éventail de germes potentiellement impliqués dans les infections ostéoarticulaires ainsi que son excellente diffusion au sein des tissus, des os et des biofilms, ce sont révélés être des alliés essentiels afin de lutter contre les germes impliqués dans les infections ostéoarticulaires. Cependant, malgré un profil pharmacodynamique et pharmacocinétique favorables, la rifampicine reste l'une des molécules les plus puissamment inductrices du système cytochrome P450 et de ses nombreuses iso-enzymes, notamment le CYP450 de type 3A4. Cette nature inductrice n'est pas sans conséquence, en effet les principaux patients atteints d'infections ostéoarticulaires sont des patients à risques d'être polymédiqués en raison de leurs potentielles comorbidités. Par conséquent le risque d'interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les potentiels autres traitements pris par le patient n'est pas négligeable. Une question s'est alors posée, celle de savoir comment gérer ce risque d'interaction médicamenteuse lors de la co-prescription de rifampicine chez les patients atteints d'infections ostéoarticulaires. C'est par la rédaction et la publication d'une revue systématique de la littérature que l'on a tenté de répondre à cette problématique. Dans un premier temps, en analysant et rapportant les interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les diverses molécules retrouvées en thérapeutique. Et dans un second temps, en élaborant des recommandations pour chacune des principales classes thérapeutiques. Cet article, se voulant clair et simple d'utilisation, a été réalisé dans le but de fournir une aide pratique aux pharmaciens, aussi bien officinaux qu'hospitaliers, afin qu'ils puissent être au fait des potentiels risques d'interactions médicamenteuses encourus par le patient en cas de prescription de rifampicine et qu'ils puissent réaliser au besoin une intervention pharmaceutique auprès du prescripteur afin d'améliorer le parcours de soin du patient.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : - Rifampicine, interactions médicamenteuses, DDI, infections ostéoarticulaires, revue systématique	
JURY PRÉSIDENT : - Professeur LANOTTE Philippe (Pharmacien), PU-PH, CHRU Tours MEMBRES : - Docteur TULOUP Vianney (Pharmacien), AHU, CHRU Tours - Docteur BRUNE Thibaut (Pharmacien), Pharmacie du Beffroi, Tours - Docteur EL OUALI Mohammed (Pharmacien), Pharmacie Saint Ouen, Vendôme	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 03/04/2025, Faculté de Pharmacie de Tours	