Dosage de la rifampicine : évaluation des pratiques au CHU de Rouen

Yann Cormier

▶ **To cite this version:**

Yann Cormier. Dosage de la rifampicine : évaluation des pratiques au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01265592

HAL Id: dumas-01265592

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01265592

Submitted on 1 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2015

Par *Cormier Yann*

Né le 13/11/1989 à Rouen

DOSAGE DE LA RIFAMPICINE : EVALUATION DES PRATIQUES AU CHU DE ROUEN

PRESIDENT DE JURY ET CO-DIRECTEUR DE THESE : Pr Martine PESTEL CARON

DIRECTEUR DE THESE : Dr Laure CHAUFFREY

MEMBRES DU JURY :

Pr Christine THARASSE

Dr Christel BISSON

Dr Fabien LAMOUREUX

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2015

Par *Cormier Yann*

Né le 13/11/1989 à Rouen

DOSAGE DE LA RIFAMPICINE : EVALUATION DES PRATIQUES AU CHU DE ROUEN

PRESIDENT DE JURY ET CO-DIRECTEUR DE THESE : Pr Martine PESTEL CARON

DIRECTEUR DE THESE : Dr Laure CHAUFFREY

MEMBRES DU JURY :

Pr Christine THARASSE

Dr Christel BISSON

Dr Fabien LAMOUREUX

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Martine Pestel-Caron,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre enseignement, le partage de vos connaissances qui m'ont poussé à réaliser cette thèse dans le domaine de l'infectiologie et de la bactériologie ainsi que votre bienveillance.

A Madame le Professeur Christine Tharasse,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,
Merci de m'avoir fait autant apprécier votre enseignement durant mes années d'étude par votre envie de transmettre votre savoir, votre écoute et votre disponibilité. Je n'aurais pas imaginé soutenir cette thèse sans votre présence dans ce jury.

A Monsieur le Docteur Fabien Lamoureux,

Je tiens à te remercier chaleureusement pour ton aide précieuse dans la réalisation de cette thèse, et ce, tout au long de l'étude que nous avons menée. Merci pour tes remarques toujours constructives, ton accueil au sein de ton service et ta disponibilité de tous les instants. Un dernier grand merci, celui d'être là aujourd'hui et de juger l'ensemble du travail accompli.

A Madame le Docteur Christel Duquesne,

Merci d'être là en ce jour si important pour moi. Vous m'accompagnez depuis le début de mes études et m'avez permis de m'épanouir dans le monde de la pharmacie d'officine avec confiance, connaissances et assurance.
Que la confiance que vous m'accordez en prolongeant l'aventure ensemble me pousse à être meilleur chaque jour.

A Madame le Docteur Laure Chauffrey,

Tu m'as donné la chance de réaliser cette thèse, et pour cela je t'en suis très reconnaissant. J'ai beaucoup appris auprès de toi, durant ce travail dont la conclusion approche. Ta grande aide, ta disponibilité, ton savoir ont été précieux pour la réalisation de cette thèse.
Trouve ici l'expression de ma gratitude, de mon plus grand respect ainsi que toutes mes amitiés.

A Mrs les Professeurs Caron, Dujardin et Vittecoq,

Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements pour votre accueil dans vos services respectifs, tous les moyens mis en œuvre à la réussite de cette étude ainsi que votre intérêt porté à ce travail.

A toutes les équipes des services de maladies infectieuses et tropicales, d'orthopédie et de rhumatologie,

Un grand merci aux médecins, internes, externes, infirmières pour leur accueil toujours avec le sourire, leur aide, leur patience pour répondre à mes questions lors de mes visites.

A l'ensemble des enseignants rencontrés durant mon cursus pharmaceutique,

Ce fut toujours avec l'envie d'apprendre et avec joie que j'ai assisté à vos cours. Votre enseignement m'a été précieux, pour cela, je vous remercie.

A mes amis,

Merci d'être là, quoi qu'il arrive et, je le sais, pour encore longtemps.
Romain, mon Bro, toutes ces années ensemble de délires, de sérieux (un peu), de partage, je ne les oublierai jamais. Et bien d'autres s'offrent à nous encore.
Alix, ma Bibi, depuis la 2ème année et jusqu'à la fin, des TP de chimie organique à l'oral final, on aura bouclé la boucle. Merci pour tous ses moments, ton écoute, ton amitié.
Jimmy, mon Fraté, tu le sais, nous c'est « dans le cœur ».
Antoine, Grim', pour ces années, ces soirées à discuter et pour m'avoir initié aux bons rhums, merci.
Vincent, Borgy, pour ton rire communicatif et ta BZH qui te tient tant à cœur.

A mes amis de toujours,

Maxime, Chloé, Cécile, Nono, on se voit moins mais nous restons liés d'une amitié sincère et durable qui réchauffe toujours autant mon cœur lorsque nous nous retrouvons.

A Sophie et Claude,

Mes pensées les plus chaleureuses pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissant de la place que vous m'avez faite dans votre famille. En ce jour solennel, vous êtes là. Merci pour votre générosité, votre soutien. Avec toute mon affection.

A Romain et Audrey, Maxime et Marion,

Pour tous ces moments partagés ensemble, ces repas, ces sorties rouennaises pour certains, et le plaisir que j'ai à vous voir à chaque fois que l'on en a l'occasion.

A Mahéry et Anaé,

Mes bébés d'amour. Je serai toujours là pour vous, pour jouer évidemment, mais pour tout le reste aussi. C'est toujours avec hâte et joie que je vous voie et que j'ai le plaisir d'entendre « tonton ».

A mes grands-parents, Mamy Gine et Papy Daniel, Mamy Nette et Papy Lulu,

Pour l'importance accordée à ma réussite et le suivi de mes études, merci du fond du cœur. Je sais qu'en ce jour, Papy, tu partages ce bonheur avec moi.

A mes chers parents,

Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en immense partie grâce à vous. Votre soutien de tous les instants, votre capacité à déceler quand quelque chose ne va pas, vos discours qui remettent les idées en place, votre écoute ont été des armes plus que précieuses dans ma réussite. Votre éducation et votre culture ont toujours été un moteur pour me surpasser. Vos sacrifices, aussi, qui je le sais, m'ont permis de poursuivre la voie que j'aspirais dans les meilleures conditions qui soient. Pour tout cela, je ne vous remercierai jamais assez. J'espère vous avoir rendu fier de votre fils. Je vous aime.

A ma sœur,

Ma jumelle, quelques années après toi, je raccroche définitivement le costume d'étudiant. Je suis heureux de voir où on en est aujourd'hui, de pouvoir partager notre réussite ensemble. Merci, merci pour ton aide, ton écoute, nos prises de tête, nos réconciliations instantanées et tous ces moments depuis notre naissance qui font que toi sans moi comme moi sans toi ce n'est pas vraiment nous.

A Marine, mon amour,

Je tiens ici, à te dire à quel point ta présence, ton sourire, ton humour et ton caractère sont indispensables à ma vie. Merci pour ton soutien indéfectible, ton écoute attentive, tes conseils toujours précieux et ta patience. Toi seule arrive à me comprendre comme tu le fais, d'un regard, à me rassurer dans les moments difficiles. Je suis empli de joie de partager ce jour et cette réussite qui est aussi la tienne.

« L’Université de Rouen et l’UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n’entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel **MARION-LETELLIER**	UFR	Physiologie
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine **RONDANINO**	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER**	Statistiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR Médecine Générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 17

DONNEES DE LA LITTERATURE 18

1. Découverte de la Rifampicine 18
2. Présentation de la molécule 18
3. Spécialités pharmaceutiques 29
4. Indications thérapeutiques 31
5. Effets indésirables 34
6. Précaution d'emploi et contre-indications 38
7. Recommandations 40
8. Description des deux principales indications 41
   - 8.1. La tuberculose 41
   - 8.2. Les infections ostéoarticulaires 49

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE 54

METHODE DE L'ETUDE 55

RESULTATS 57

1. Caractéristiques des patients inclus 57
2. Dosage : description de la méthode utilisée au CHU de Rouen 59
3. Résultats des dosages 66
4. La Tuberculose 68
   - 4.1. Caractéristiques des patients inclus 68
   - 4.2. Indication des dosages (total de 20 couples de pic et résiduelle) 69
   - 4.3. Résultats des dosages 70
   - 4.4. Effets indésirables liés au traitement 70
5. Les infections ostéoarticulaires 72
   - 5.1. Caractéristiques des patients inclus 72
   - 5.3. Indications des dosages 73
   - 5.4. Résultats des dosages 74
   - 5.5. Effets indésirables liés au traitement 74
6. Comparaison entre la tuberculose et les IOA 76
7. Effets secondaires en fonction de la valeur du pic 77

8. Variabilités individuelles selon les résultats des dosages 78
DISCUSSION 83
CONCLUSION 94
ANNEXES 95
REFERENCES 103

INTRODUCTION

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines, le plus connu et le plus utilisé aujourd'hui. Il est initié en milieu hospitalier, compte tenu de ses principales indications (Vidal : le dictionnaire, 2013). En effet, on la retrouve dans le traitement de la tuberculose, quelque soit sa forme, et dans diverses infections ostéoarticulaires. Dans ces deux pathologies, la durée de traitement est prolongée, et la rifampicine est utilisée en association avec d'autres antibiotiques à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la rifampicine présente plusieurs intérêts théoriques : vérifier l'observance du traitement par le patient, la bonne absorption du médicament par voie orale, et s'assurer que la dose administrée permet d'atteindre des concentrations plasmatiques efficaces mais non toxiques du fait d'un index thérapeutique étroit de ce médicament.

Actuellement, il existe de grandes disparités entre des praticiens qui ne prescrivent jamais de dosage de rifampicine, soit parce qu'il n'est pas disponible, soit parce qu'ils n'y voient pas d'intérêt, et d'autres qui l'utilisent par habitude, mais rencontrent de grandes difficultés à interpréter les résultats.

Très peu d'études valident l'intérêt du dosage de la rifampicine dans le cadre de la prise en charge d'un patient traité par cet antibiotique.

L'objectif de cette étude était de réaliser un premier état des lieux en décrivant l'utilisation actuelle du dosage plasmatique de rifampicine dans la stratégie thérapeutique au sein du CHU de Rouen, d'en apprécier les avantages et les inconvénients, afin d'harmoniser les pratiques et essayer d'apporter une conduite à tenir quant à son utilisation.

DONNEES DE LA LITTERATURE

1. Découverte de la Rifampicine

La rifampicine, aujourd'hui l'une des molécules de référence dans la prise en charge de la tuberculose mais aussi d'autres infections sévères, ne fut découverte qu'en 1957. Elle le fut lorsqu'un groupe de substances avec une activité antimicrobienne eut été isolée à partir de *Streptomyces mediterranei*, aujourd'hui appelée *Nocardia mediterranei*. (Sensi, 1982). Cette découverte majeure eu lieu en Italie, dans les laboratoires Le Petit, à Milan, par un groupe de chercheurs italiens dirigés par Maria Teresa Timbal (1925-1969) et Piero Sensi (1920-) à l'occasion de l'analyse de bactéries provenant, comme son nom l'indique, d'un sol du bassin méditerranéen et plus précisément de la Côte d'Azur.

Pour la petite histoire, plusieurs sources rapportent que le nom de cette famille d'antibiotiques, les rifamycines, tient pour origine le film français *« Du Rififi à Paname »*, populaire dans les années 1960, et évoquant le caractère tueur de la molécule (Sensi, 1983).

2. Présentation de la molécule

La Rifampicine est le chef de file de la famille d'antibiotiques nommée « les Rifamycines ». D'autres membres appartiennent à cette famille, comme la rifabutine.

La rifampicine est aujourd'hui, en France, la molécule de cette famille la plus répandue et la plus utilisée. Son activité sur la tuberculose et sur les germes responsables d'atteintes osseuses en font un acteur majeur de la stratégie antibactérienne, notamment dans le circuit de soin hospitalier.

2.1. Structure

Les Rifamycines, ainsi que d'autres antibiotiques, possédant une chaîne en forme d'anse, appartiennent au groupe des ansamycines.

La Rifamycine B a été transformée en solution aqueuse aérée en une molécule plus active, la Rifamycine S, elle-même transformée par réduction en rifamycine SV. Cette dernière est un antibiotique très actif et peu soluble, mais non absorbable per os. En 1965, avait lieu la première synthèse du dérivé 3-4-méthyl-pipérazinyl-iminométhyle administrable par voie orale, appelé plus communément la rifampicine, qui est aujourd'hui le principal représentant de la famille (Letranchant et *al.*, 2012).

Sa formule brute est : $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ et son poids moléculaire est de 823g/mol.

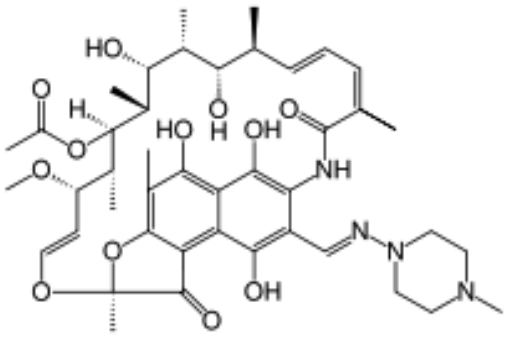


Figure 1 : Structure moléculaire de la Rifampicine (Page et *al*., 1999).

Sa structure chimique comporte un noyau chromogène (naphtohydroquinone), une longue chaîne aliphatique composée de 24 chaînons dans lesquels on note la présence de 5 groupements méthyles (Vaubourdolle, 2007).

2.2. Propriétés physico-chimiques

La rifampicine est une poudre cristalline rouge brique, peu soluble dans l'eau mais soluble dans le méthanol. Il s'agit d'un zwitterion hydrosoluble en milieu acide et surtout très liposoluble, assurant ainsi une bonne diffusion au travers des membranes lipidiques.

Les spectres UV et IR lui sont caractéristiques.

2.3. Mécanisme d'action

Comme les fluoroquinolones et le sulfaméthoxazole - triméthoprime, les rifamycines agissent sur la synthèse des acides nucléiques. Ce sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la synthèse de l'ARN bactérien. Elles bloquent l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en ARN messager en se fixant sur la sous-unité B de l'ARN polymérase, et non son élongation (Campbell et *al*., 2001).

L'activité plus faible vis-à-vis des bactéries à Gram négatif s'explique par une moins bonne pénétration à travers l'enveloppe externe de ces bactéries. Ceci peut s'expliquer par la taille de la molécule et son poids moléculaire relativement élevé.

La rifampicine est capable de tuer des bactéries intracellulaires.

L'action bactéricide de la rifampicine s'exerce aussi sur des bactéries en phase de repos. La rifampicine entraîne un effet post-antibiotique. Aussi, une bactérie pyogène peut-elle rester inhibée pendant plusieurs heures après son exposition à l'antibiotique.

2.4. Spectre

Le spectre de la rifampicine n'est pas excessivement large. Il comporte notamment l'agent responsable de la tuberculose (bacilles de Koch) et les staphylocoques retrouvés dans les infections osseuses.

On y trouve donc les Cocci à Gram positif parmi lesquelles les staphylocoques (*S. aureus* et autres) sur lesquels elle est très active (Coiffier et *al*., 2012) et les streptocoques (*S. pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae*) avec une bonne activité mais moindre que la pénicilline. Les entérocoques sont modérément sensibles.

Aussi certaines bactéries à Gram négatif où le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, est tout particulièrement sensible. Les autres bactéries à Gram négatif présentant une sensibilité sont *H. influenzae*, *H. ducreyi* et *N. gonorrhoeae*. Pour les autres, elles sont habituellement peu sensibles ou résistantes.

Enfin, la rifampicine est active sur des bactéries à multiplication intracellulaire comme *Legionella* sp., *Brucella* sp. et *Chlamydia* sp. (Andrews, 2009) mais surtout très active sur les mycobactéries du complexe *tuberculosis* : *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*.

Elle possède également une activité sur l'agent de la lèpre, M. *leprae* et sur l'agent d'ulcérations cutanées délabrantes dans certains pays tropicaux, *M. ulcerans*.

L'efficacité sur les autres mycobactéries, dites atypiques, est considérée comme inconstante.

Elle est tout aussi active sur des germes anaérobies comme *Clostridium difficile* responsable des colites pseudomembraneuses post-antibiotiques (Jiang, 2010), *Bacillus anthracis*, agent du charbon, et de nombreuses souches de *Bacteroides* sp.

Enfin, une sensibilité a été mise en évidence pour *Bordetella pertussis* ou encore *Helicobacter pylori* (Vecsei et *al*., 2010).

2.5. Mécanismes de résistance

On distingue deux types de mécanismes de résistance des bactéries à la rifampicine. Dans un premier lieu, la résistance naturelle ; du fait de son caractère hydrophobe, la rifampicine présente un mauvais passage à travers la membrane externe des bacilles Gram négatif, d'où une résistance naturelle des entérobactéries et une action plus modérée voire faible pour d'autres bacilles à Gram négatif.

Dans un second lieu, la résistance acquise ; qui passe par une mutation dans le gène (rpoB) codant pour la cible de l'antibiotique (sous-unité B de l'ARN polymérase). Une seule mutation est suffisante pour conférer une résistance. Ces mutations peuvent conduire à des niveaux variables de résistance. Celle-ci peut être identifiée rapidement par une réaction de polymérisation en chaîne (Tupin et *al*., 2010).

La fréquence des mutations pour les bacilles de Koch et les bactéries pyogènes comme *S. aureus* sont de l'ordre de 1 pour 10^7 (Veziris et Robert, 2010). De ce fait, la rifampicine doit être utilisée en association en raison du risque important de sélection rapide de mutants résistants (Afssaps, 2011).

2.6. Pharmacocinétique-Pharmacodynamie

La pharmacocinétique des médicaments suit 4 étapes clés : Absorption, distribution, métabolisme et élimination.

La rifampicine peut être administrée par voie orale ou en perfusion intraveineuse. (Kucers et *al*., 1997). L'absorption digestive de la rifampicine est quasi complète. C'est une molécule lipophile, elle présente une bonne diffusion tissulaire (os, LCR, poumon, foie, rein, tissus mous) et une bonne pénétration intracellulaire.

La biodisponibilité est excellente, supérieure à 95% après une administration par voie orale à jeun, diminuant d'environ 25% lorsque la prise se fait durant le repas. En effet, la prise d'un repas, a fortiori riche en graisse, retarde et diminue le pic plasmatique. Le

respect d'un intervalle de 2 heures entre la prise du médicament et la prise de nourriture est justifié.

La rifampicine se lie à 80% aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine.

La demi-vie plasmatique augmente avec la dose administrée : elle est de 2 heures et demi, 3 heures et 5 heures pour des doses respectives de 300, 600 et 900 mg.

Au niveau hépatique, elle est fortement métabolisée sous l'influence du cytochrome P450 (CYP3A4). Elle est désacétylée en métabolites actifs : la désacétylrifampicine, la 3-formyl-rifampicine et la rifampicine quinone. Il existe également un métabolite secondaire : la N-déméthylrifampicine.

L'élimination de la rifampicine se fait principalement par voie biliaire (80% de la dose) sous forme intacte ou désacétylée, biologiquement active, mais moins que la rifampicine, et plus hydrosoluble dans un rapport de 20-80%. La forme inchangée ainsi que la forme désacétylée suivent un cycle entéro-hépatique permettant leur réabsorption, celui-ci étant plus important pour la molécule mère.

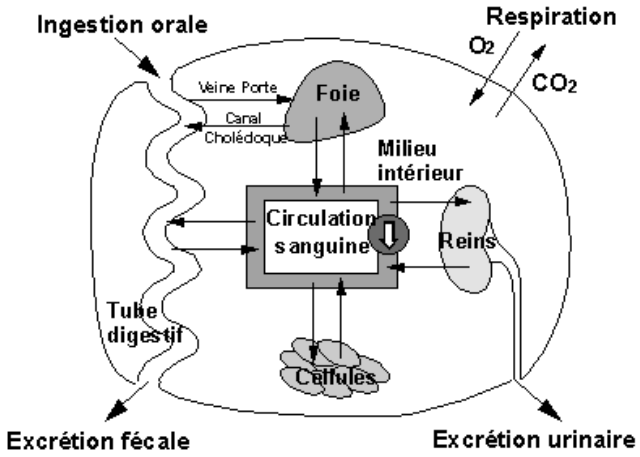


Figure 2 : schéma cycle entéro-hépatique.

L'excrétion biliaire s'effectue en compétition avec celle de la bilirubine ce qui explique une compétition avec les opacifiants iodés à tropisme biliaire et les substances cholagogues (Acocella, 1978).

L'élimination rénale (20% de la dose) est sous forme de rifampicine et de désacétylrifampicine dans un rapport de concentration de 65-35%. Seules des traces de 3-formyl-rifamycine sont retrouvées (Rifadine® monographie, 1996).

L'équilibre du traitement par rifampicine est atteint au bout d'une à deux semaines. Après une prise unique, 60% de l'antibiotique se retrouve dans les selles. A des doses supérieures ou égales à 300 mg, la capacité excrétoire du foie est saturée et la rifampicine apparaît dans les urines (entre 6 et 30% de la dose ingérée).

La rifampicine diffuse dans presque la totalité des tissus de l'organisme. Des concentrations thérapeutiques sont atteintes dans le liquide pleural, le liquide d'ascite, dans les sécrétions bronchiques, le lait, la paroi vésicale, le liquide interstitiel cutané, les tissus mous et l'humeur aqueuse. La rifampicine possède aussi la capacité de pénétrer dans l'os. D'ailleurs, le rapport concentration os/plasma est de 40% pour les os spongieux et de 20% pour les os corticaux. La concentration au sein de l'os spongieux est supérieure à 3 µg/g (Boselli et Allaouchiche, 1999) assurant une dose suffisante dans les indications ostéoarticulaires.

Certains facteurs sont à l'origine d'une variation de la pharmacocinétique de la rifampicine. Parmi ceux-ci, l'âge ; en effet, a été décrit une diminution de la clairance de la rifampicine avec l'âge (Walubo et *al*., 1991). De plus, des variations interindividuelles et intra-individuelles de la clairance sont mises en évidence (Koup et *al*., 1986).

Mais aussi le poids et la taille ; en pratique, les doses de rifampicine ne tiennent pas compte des deux facteurs simultanément. Néanmoins, une étude recommande de tenir compte du poids, notamment pour les sujets avec un poids supérieur à 75 kg (Peloquin et *al*., 1997).

Une attention est toutefois portée depuis peu aux sujets obèses qui sont, de par cette adaptation posologique dose-dépendante sans limite de poids, exposées à un risque

accru de surdosage et de toxicité (Salle et *al*., 2013). Une réflexion globale quant à l'utilisation d'un calcul basé sur la surface corporelle incluant une dose maximale semble plus pertinente.

L'insuffisance rénale doit également être prise en compte. Bien que la proportion de rifampicine éliminée par voie urinaire est faible (20%), un ajustement posologique reste nécessaire pour une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min (Monographie Rifadine®,1996). Dans les insuffisances rénales sévères ($Cl_{créatinine}$ < 5-10ml/min), une seule prise par jour de 300mg est suffisante.

Aussi, et surtout, l'insuffisance hépatique est un facteur extrêmement important sur le cheminement de la rifampicine dans l'organisme. En effet, un patient insuffisant hépatique va présenter des concentrations plasmatiques de rifampicine supérieures à celles obtenues chez un patient normal. Ainsi, chez le patient cirrhotique, la $T_{1/2}$ = 5,4 ± 0,5 h, alors qu'elle est de 2,8 ± 0,2 h chez les patients ayant une fonction hépatique normale (Capelle et *al*., 1972). Si l'atteinte est du type cholestase, la $T_{1/2}$ passe de 3 à 14 heures (Acocella, 1978). De même, un taux de bilirubine totale supérieur à 50 µmol/L devrait être un indicateur de diminution posologique. La nature de la pathologie hépatique ainsi que son caractère aigu ou chronique n'ont à priori pas d'incidence sur la clairance hépatique de l'antibiotique (Acocella, 1978).

2.7. Interactions médicamenteuses

Trois types d'interactions médicamenteuses sont distingués :

- Les interactions de type pharmaceutique (incompatibilité physicochimique).
- Les interactions de type pharmacodynamique (addition, synergie ou antagonisme d'activité de deux médicaments au regard de leur mécanisme d'action, par exemple l'utilisation de deux antibiotiques avec des spectres complémentaires).
- Les interactions de type pharmacocinétique, c'est-à-dire la modification du profil cinétique d'un médicament par un médicament associé.

Les interactions de type pharmacodynamique sont donc généralement souhaitables et volontairement envisagé afin de répondre à un besoin spécifique en termes d'efficacité, en infectiologie par exemple ; alors que les interactions de type pharmacocinétique sont, elles, en grande majorité à éviter.

Les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique sont définies par la modification du sort d'un médicament dans l'organisme (absorption, distribution, élimination) par un médicament associé. Les interactions d'ordre pharmacocinétique se traduisent par une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques du médicament. Ces modifications sont d'importance variable mais peuvent conduire parfois à une contre-indication d'association. En termes de mécanismes, les interactions cinétiques mettent principalement en jeu les enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament, les transporteurs qui déterminent le passage transcellulaire et les récepteurs nucléaires qui contrôlent l'expression des enzymes et des transporteurs.

L'augmentation des concentrations plasmatiques d'un médicament est liée à l'inhibition d'activité enzymatique et/ou de transport membranaire par un médicament associé qualifié d'inhibiteur.

La diminution des concentrations plasmatiques reflète l'activation de récepteurs nucléaires par un médicament inducteur entraînant l'augmentation de l'expression des enzymes métaboliques et des transporteurs.

Le processus d'inhibition est rapide (24–48heures) alors que le processus d'induction est progressif (sept à dix jours pour obtenir l'effet maximal) avec une disparition de l'effet en moyenne 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Certains médicaments, dont la rifampicine, sont à la fois inducteurs et inhibiteurs et peuvent conduire au cours du temps à des variations multiphasiques (augmentation, diminution des concentrations) du médicament associé. (Leveque et *al*., 2010).

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450, principalement de l'isoforme CYP3A4 et entraîne une forte diminution de la demi-vie des médicaments métabolisés par ces enzymes ainsi qu'une chute de leur pic plasmatique

entraînant une diminution d'efficacité potentiellement significative. A titre d'exemple, on retrouve les œstro-progestatifs, les anti vitamines K, les imidazolés, certains antiépileptiques, les bétabloquants, les antidiabétiques oraux, les corticoïdes, la ciclosporine, le tacrolimus, la méthadone, la thyroxine, les statines, ou encore les antirétroviraux (Finch et *al*., 2002) (Baciewicz et *al*., 2008).

Cette action est ciblée au niveau des cytochromes P450 CYP 2C8, 2C9, 2C19 et CYP3A4/5 avec une action inductrice puissante et au niveau du cytochrome CYP 2B6 avec une action inductrice plus modérée (Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance, 2014).

La rifampicine est donc un puissant inducteur et est par conséquent responsable de nombreuses interactions médicamenteuses (***cf.*** Annexe 3), notion essentielle à prendre systématiquement en considération à l'instauration d'un traitement.

De plus, l'effet inducteur enzymatique accélère le propre métabolisme de la rifampicine, il s'agit du phénomène d'*auto-induction*, conduisant à une baisse des taux plasmatiques de rifampicine après quelques jours. Cela est dû à ce qu'elle soit un puissant agoniste pour le récepteur X de pregnane nucléaire (PXR), qui régule à la hausse l'expression d'un certain nombre d'enzymes importantes dans le métabolisme des médicaments, dont son propre métabolisme.

En effet, la rifampicine, pendant les premiers jours de traitement, va induire les enzymes hépatiques qui la métabolisent, entraînant de facto une diminution de la demi-vie et de la concentration résiduelle. Après une a deux semaines de traitement, un équilibre est établi. D'où une attention toute particulière à veiller à une excellente observance du traitement pour éviter de repasser par ses états où l'efficacité de l'antibiothérapie n'est pas optimale et éviter ainsi les échecs thérapeutiques.

Au signalement des plus importantes interactions concernant la rifampicine, celle avec le kétoconazole est totale et à double sens, l'antifongique azolé empêchant l'absorption intestinale de la rifampicine et la rifampicine diminuant fortement la concentration plasmatique de l'azolé. En ce qui concerne les autres azolés à visée antifongique, il est nécessaire d'augmenter leurs posologies pour maintenir une dose efficace.

Il existe également une interaction entre le buprénorphine et la rifampicine avec une diminution de l'ordre de 70% de la concentration plasmatique de la buprénorphine. (McCance-Katz et *al*., 2011). Les patients atteints du VIH sont plus sensibles aux infections et donc au traitement par antibiothérapie du fait de leur déficit immunitaire. Etant donc à-même de prendre de la rifampicine, les interactions entre les traitements antirétroviraux et la rifampicine sont à prendre en considération avec prudence. En effet, l'interaction avec les inhibiteurs de protéases, eux-mêmes inhibiteurs du CYP450, aboutit, d'un côté à une diminution du taux d'antirétroviral, et de l'autre à une augmentation du taux de rifampicine, ce qui contre-indique formellement cette association (L'homme et *al*., 2009).

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse agissent de manière très différente sur les cytochromes avec pour conséquence une interaction avec les rifamycines variable selon celui qui est utilisé. La co-administration de névirapine (Manosuthi et *al*., 2006), raltégravir (Brainard et *al*., 2011) ou maraviroc (Abel et *al*., 2008) n'est pas recommandée du fait de leur diminution respective de concentration plasmatique.

L'association à d'autres antibiotiques à visée thérapeutique peut néanmoins être à l'origine d'interactions d'ordre pharmacocinétique. L'association au cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) augmente la concentration plasmatique de la rifampicine.

C'est surtout l'interaction avec un autre antituberculeux, l'isoniazide, qui attire l'attention. En effet, la rifampicine, par son effet inducteur enzymatique, augmente la dégradation de l'isoniazide en ses métabolites. Or, ses métabolites ont un pouvoir hépatotoxique important à l'origine d'augmentation du bilan biologique (transaminases) et de potentiels effets indésirables (ictère, troubles digestifs) (***cf.*** Effets indésirables p. 34).

2.8. Mode d'administration

La rifampicine est une molécule pouvant être administrée sous différentes formes galéniques. On retrouve de la rifampicine dans des spécialités pharmaceutiques sous forme de comprimés *per os* (voie orale), de solution pour perfusion (voie intraveineuse), de collyre (voie ophtalmique) et de gouttes auriculaires.

Ici, tout notre intérêt se porte sur les formes bénéficiant d'une action systémique, à savoir les formes orales et les perfusions par voie intraveineuse.

Les doses de rifampicine sont différentes selon l'indication thérapeutique mais sont soumises à une administration similaire. *Per os*, toujours en une prise unique à jeun pour la tuberculose, en deux prises, toujours à jeun, à 12 heures d'intervalle pour les autres indications. Quant à la voie veineuse, la posologie est classiquement identique ; le flacon doit être dilué dans 250 mg de soluté glucosé à 5%. La perfusion doit être lente, sur environ une heure et demie. La perfusion ne doit contenir aucun autre produit. Les médicaments associés devront être administrés séparément.

3. Spécialités pharmaceutiques

Le Vidal, ouvrage de référence en France concernant le médicament, renferme neuf spécialités contenant de la rifampicine.

Tout d'abord, les spécialités ne contenant que la rifampicine :

- Rifadine® 2% suspension buvable

Flacon de 120 ml (avec cuillère-mesure de 2,5 et 5 ml) (arôme framboise)

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 6,10 €.**

- Rifadine® 300 mg gélules

Boîte de 8 ou 30 gélules (rouge)

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 5,09 €. - Prix : 16,25 €.**

- Rimactan® 300 mg

Boîte de 30 gélules (brun et rouge)

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 13,92 €.**

- Rifadine® 600 mg/poudre/solv IV

Poudre et solvant pour une perfusion IV : 1 flacon de poudre et 1 ampoule de 10ml de solvant

Sur ordonnance (liste I) - Remboursable à 65% - Médicament soumis à prescription hospitalière. - **Prix : 6.20€ la poche.**

Puis, on retrouve des spécialités renfermant plusieurs antibiotiques, dont la rifampicine. Ces médicaments sont utilisés dans le traitement de la tuberculose et permettent une meilleure observance en limitant le nombre de comprimés à prendre quotidiennement.

- Rifater® comprimé enrobé

Boîte de 60 comprimés

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 23,78 €.**

Rifampicine	120 mg
Isoniazide (INH)	50 mg
Pyrazinamide	300 mg

- Rifinah® 300/150 mg comprimé enrobé

Boîte de 30 comprimés de couleur orangé

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 20,65 €.**

Isoniazide (INH)	150 mg
Rifampicine	300 mg

Enfin, à titre informatif, les formes locales renfermant de la rifampicine.

- <u>Rifamycine Chibret® collyre1MUI/100ml</u>

Collyre de couleur orangé; flacon compte-goutte de 10 ml

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 2,50 €.**

- <u>Rifamycine Chibret® pommade ophtalmique 1MUI/100g</u>

Pommade ophtalmique de couleur orangé; tube de 5 g

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 1,94 €.**

- <u>Otofa® solution auriculaire 2MUI</u>

Flacon compte-gouttes de 10 ml ; solution de couleur rouge

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - **Prix : 2,82 €.**

Les prix mentionnés ne tiennent pas compte des « <u>honoraires de dispensation</u> » du pharmacien mis en vigueur depuis début 2015 et se chiffrant à ce jour à 0.82 euros par boîte de médicament facturé.

4. Indications thérapeutiques

La rifampicine est utilisée en association pour le traitement des infections à mycobactéries (tuberculose, lèpre, mycobactéries atypiques), à staphylocoques et la brucellose ainsi que diverses infections d'origine bactérienne.

En effet, la rifampicine est connue pour son utilisation dans la prise en charge de la tuberculose en premier lieu, toujours utilisée avec d'autres antibiotiques (Van Ingen et *al*., 2011).

Il est majoritairement utilisé dans le traitement de cette infection avec d'autres antituberculeux : l'isoniazide, le pyrazinamide et l'éthambutol.

Classiquement, et sauf contre-indications, résistances ou mauvaise tolérance, les 4 antituberculeux sont utilisés ensemble, en quadrithérapie pendant 2 mois puis il y a relais par une bithérapie rifampicine – isoniazide pendant 4 mois. Le traitement doit être commencé le plus rapidement possible, dès le diagnostic établi ou fortement suspecté. La durée du traitement doit être prolongée en cas de tuberculose neuroméningée, de résistance ou de mauvaise observance (Tattevin et *al*., 2006). La rifampicine peut également être associée à l'isoniazide pendant 6 mois en chimio prophylaxie antituberculeuse secondaire pour les sujets contacts, c'est-à-dire les personnes ayant, de près ou de loin, été en contact avec des sujets atteints de la tuberculose. L'association au pyrazinamide pendant une plus courte durée a également montré son efficacité.

Il est utilisé en première intention du fait de son pouvoir bactéricide, de son spectre d'action et de son action intra- et extracellulaire sur les mycobactéries et notamment *Mycobacterium tuberculosis* (Faar, 1999). Elle permet de stériliser la nécrose caséeuse.

Elle est également bactéricide sur *M. leprae* en association.

La rifampicine trouve toute sa place dans d'autres infections du fait de son spectre et de son excellente diffusion et notamment dans les IOA du fait de son excellente diffusion osseuse (Boselli et Allaouchiche, 1999). On y retrouve principalement des infections à Cocci Gram positif avec en chef de file les infections à Staphylocoques. Elle se trouve donc indiquée, toujours en association pour éviter la sélection de mutants résistants, dans les endocardites, méningites, spondylodiscites et les infections osseuses. De plus, elle agit directement sur le biofilm (Sanginur et *al*., 2006) lui procurant un rôle majeur dans la stratégie thérapeutique des infections sur matériels étrangers, tel que les

endocardites sur valves mécaniques ou les infections osseuses sur matériel prothétique (Habib et al., 2009) (SPILF, 2009).

Dans les IOA, la rifampicine est utilisée soit en première intention par voie orale ou intraveineuse, soit en relais d'un traitement par voie parentérale. Cela dépend de la nature des germes rencontrés, des résistances, et du contexte patient. Si les staphylocoques sont méticilline sensible (SAMS), les associations respectives avec les fluoroquinolones, la clindamycine (avec dosage de la clindamycine car l'effet inducteur de la rifampicine diminue les concentrations plasmatiques de clindamycine), l'acide fusidique ou encore le cotrimoxazole sont envisagées. Pour les staphylocoques méticilline résistants (SARM), les glycopeptides peuvent être associés à la rifampicine. Il faut par contre retarder la prise de rifampicine de deux jours afin d'obtenir une concentration efficace de glycopeptides et éviter ainsi l'émergence de staphylocoques résistants à la rifampicine.

Dans les infections à entérocoques, la rifampicine peut aussi être utilisée en association avec une pénicilline pour les infections osseuses sur matériel ou en relais d'un aminoside, et ce, par voie intraveineuse en phase d'attaque ou per os en traitement d'entretien (SPILF, 2009).

La seule indication en monothérapie de la rifampicine est la prophylaxie de la méningite à méningocoque et à *Haemophilus influenzae* type b (beaucoup plus rare en France depuis la vaccination systématique des nourrissons) car en prophylaxie, le nombre de bactéries en question dans l'organisme est faible, bien inférieur à la fréquence de mutation. Elle est alors prescrite à la dose de 10mg/kg deux fois par jour durant deux jours, autant pour l'adulte que pour l'enfant.

La rifampicine trouve sa place dans divers autres processus infectieux tels que la brucellose, la légionellose, ou encore les infections à certains bacilles Gram négatif multi résistants comme *Pseudomonas aeruginosa*, en association à un voire deux autres antibiotiques.

5. Effets indésirables

La rifampicine est un antibiotique qui est globalement bien toléré. Néanmoins, la rifampicine est régulièrement associée à divers effets indésirables avec une fréquence de survenue augmentée par une prise discontinue de l'antibiotique (Cook et *al*., 2000).

L'effet indésirable le plus souvent rencontré est la réaction d'hypersensibilité immédiate à la rifampicine, dans 5% des cas. Celle-ci repose sur un mécanisme immuno-allergique se caractérisant par un syndrome pseudo-grippal (fréquent), de la fièvre et des frissons (fréquent), une toxicité hématologique (hyper éosinophilie) et des manifestations cutanées à type d'érythème plus ou moins prurigineux associé à une hyperhémie conjonctivale (rare). Très souvent, cela est mis en évidence immédiatement par la présence d'anticorps anti-rifampicine IgE ou par l'apparition d'une urticaire géante ou les deux simultanément (Martinez et *al*., 1999). Le syndrome de Lyell est exceptionnel, tout comme le choc anaphylactique. Le caractère vital de ce dernier doit néanmoins nécessiter une surveillance accrue du dosage et de l'observance du traitement. En effet, les surdosages et l'arrêt intempestif des médicaments favorisent ce risque (Daghfous et *al*., 2014). L'infection par le VIH a tendance à faire croître le risque d'intolérance cutanée et fébrile à la rifampicine.

Il est possible de réaliser un bilan allergologique préalable à l'instauration du traitement, voire d'envisager une désensibilisation à la rifampicine. En effet, une étude récente montre des résultats très encourageants quant à une désensibilisation orale rapide en utilisant la rifampicine en suspension. Un taux de succès supérieur à 70% est obtenu, score similaire à d'autres techniques de désensibilisation. Elle peut, et doit donc être envisagée selon la gravité de la réaction allergique et l'absence d'alternatives thérapeutiques efficaces (Holland et *al*., 1990) (Dutau et *al*., 2000).

Des effets indésirables à type de troubles digestifs sont aussi régulièrement mis en évidence : gastralgies, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, sont

fréquemment rencontrés à des doses de rifampicine supérieures à 10mg/kg/j ou lors d'un traitement pris de manière discontinue (Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council, 1989). Cette intolérance gastro-intestinale se manifeste chez 7 à 28% des patients (Roblot et *al.*, 2007).

Parmi les autres effets indésirables de la rifampicine, on rencontre également fréquemment une toxicité hépatique. Seule, elle est peu hépatotoxique. Mais trois facteurs favorisent la survenue de complications hépatiques : une hépatopathie préexistante, l'éthylisme, et l'association à d'autres médicaments hépatotoxiques, notamment l'isoniazide et le pyrazinamide, utilisés en association dans le traitement de la tuberculose.

Une élévation transitoire du taux de bilirubine est mise en évidence quelques heures après l'administration orale de rifampicine. Ceci est le résultat de l'inhibition de l'excrétion de la bilirubine plutôt que le signe d'une véritable toxicité hépatique à prendre cliniquement en compte (Cohn, 1969). De rares cas de pancréatites ont été rapportés.

L'élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) est susceptible de se produire pendant un traitement par rifampicine ou une autre rifamycine. L'incidence de cette augmentation sur le patient et le suivi du traitement est relativement faible mais peut varier selon le type de population traitée, avec un risque accru chez les sujets atteints d'une pathologie hépatique chronique, ayant des facteurs prédisposant comme la surconsommation d'alcool ou encore l'administration simultanée d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques. Une méta-analyse a rapporté une toxicité hépatique significative dans 1.1% des cas dans une population d'adultes traitée par rifampicine sans isoniazide (Steele et *al*., 1991). Une résolution spontanée de ces anomalies biologiques est, malgré la poursuite du traitement, relativement commune (Griffith et *al*., 1995).

L'association à l'isoniazide est responsable d'une augmentation accrue de ces transaminases associée à une incidence des hépatites symptomatiques de 2.5 à 6% contre 0.5 à 2% avec l'isoniazide seul. De même le délai d'apparition d'hépatite est plus

court ; 2 semaines pour l'association des deux antituberculeux contre 11 semaines avec le seul isoniazide (Altman et *al*., 1993).

De rares cas d'atteintes hépatiques sévères peuvent exiger l'arrêt du traitement par rifampicine ; en effet, des cas de décès ont été rapportés suite à une pathologie hépatique grave lors de traitement antibiotique associant rifampicine et pyrazinamide dans la prise en charge de la tuberculose latente (American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2000).

Il n'y a pas de pathologie hépatique préexistante chez la majorité des patients développant une hépatotoxicité rifampicine dépendante. L'incidence de cette complication n'est pas établie de façon certaine, mais plusieurs chercheurs ont signalé des taux d'hépatotoxicité, allant de 1.2 à 13% parmi les bénéficiaires de l'association thérapeutique rifampicine et pyrazinamide (Schechter et *al*., 2006). Le taux étonnamment élevé d'hépatotoxicité a abouti à des recommandations mises à jour concernant l'utilisation et la surveillance de cette association (American Thoracic Society/CDC recommendations-United States CDC Update, 2001), et de manière générale toute association d'antibiotiques associés à la rifampicine du fait de son fort potentiel inducteur enzymatique et de sa toxicité hépatique.

Cela se traduit par une surveillance clinico-biologique stricte avec une adaptation posologique permanente en conciliant au mieux efficacité et tolérance.

Des troubles hématologiques sont souvent mis en évidence lors d'un traitement par rifampicine, à type de thrombocytopénie, leucopénie ou granulocytopénie, mais cela sans caractère de gravité établi. Ces anomalies sont résolues à l'arrêt du traitement ou ne serait-ce qu'avec une adaptation des doses de rifampicine.

Des complications hématologiques plus graves liées à la rifampicine, comme une anémie hémolytique ou une profonde thrombocytopénie peuvent être le résultat d'anticorps rifampicine-dépendant qui sont responsables des dommages causés aux cellules médiées par le complément grâce à l'interaction avec l'antigène I qui s'exprime à la surface des érythrocytes et des plaquettes (Pereira et *al*., 1991). Dans la majorité des cas, cela est du

à une mauvaise observance du traitement caractérisée par des prises irrégulières ou lors de la réintroduction de la rifampicine après une longue période d'arrêt.

Basé sur le même mécanisme d'action, une atteinte rénale est susceptible de se manifester avec la rifampicine pouvant aller jusqu'à une nécrose tubulaire ou néphrite interstitielle (Muthukumar et *al*., 2002). En effet, l'interaction entre les anticorps rifampicine-dépendant et l'antigène I qui s'exprime au niveau de l'épithélium tubulaire rénal va se traduire par des dommages cellulaires liées au complément (De Vriese et *al*., 1998). Les patients ayant présenté une atteinte rénale durant la prise de rifampicine récupèrent l'ensemble de leur fonction rénale quelques semaines après l'arrêt du traitement (Muthukumar et *al*., 2002).

Une atteinte rénale peut être la cause d'une accumulation de rifampicine lors d'un traitement de longue durée, lors d'un surdosage ou encore un trouble rénal préexistant sans pour autant retrouver d'anticorps rifampicine-dépendant dans le sang. La prescription de rifampicine chez un sujet ayant déjà présenté une atteinte de sa fonction rénale sous rifampicine n'est pas recommandée.

Un syndrome de type lupus peut se manifester chez les patients traités par des doses standard de rifampicine, mais associées à des médicaments inhibant un ou plusieurs cytochromes métabolisant la rifampicine, entraînant par conséquent une augmentation des concentrations plasmatiques de rifampicine et donc un surdosage se manifestant par des malaises, œdèmes, arthralgies. Ces symptômes sont régressifs à l'arrêt du traitement (Berning et Iseman, 1997).

Un syndrome pseudo-grippal peut survenir en dehors d'une réaction d'hypersensibilité et cela de façon transitoire 1 à 2 heures après l'ingestion d'une dose de rifampicine, notamment pour des doses de rifampicine élevées (> 1200 mg/jour). Il se manifeste par de la fièvre, des maux de tête, des douleurs articulaires et musculaires et peut durer environ 8 heures (Grosset et Leventis, 1983).

De rares cas de colites pseudo-membraneuses à *Clostridium difficile* ont été rapportés lors de traitements antibiotiques incluant la rifampicine en association.

La rifampicine a tendance à colorer en rouge-orangé les larmes, les urines, la sueur ainsi que les autres liquides biologiques sans caractère de gravité quelconque. Néanmoins, une coloration définitive des vêtements ainsi que des lentilles de contact peut se produire. Il est fortement recommandé de ne jamais porter de lentilles de contact durant un traitement par rifampicine.

6. Précaution d'emploi et contre-indications

La première chose à faire est d'informer les patients de la coloration orangée des liquides biologiques (larmes et urines notamment) et donc proscrire le port des lentilles de contact durant le traitement. Cette manifestation est réversible immédiatement à l'arrêt du traitement.

Une contraception mécanique doit être proposée aux femmes sous œstro-progestatifs en âge de procréer du fait d'une forte diminution de l'effet du contraceptif oral lié au rôle inducteur enzymatique de la rifampicine qui entraîne une chute des concentrations plasmatiques des hormones contraceptives, exposant alors à un risque de grossesse. En effet, au cours d'une grossesse, la rifampicine doit être évitée dans la mesure du possible et réservée uniquement dans la prise en charge de la tuberculose ou en prophylaxie de la méningite à méningocoque (Mnyani et McIntyre, 2010). Des effets tératogènes ont été mis en évidence chez des souris mais uniquement à des doses élevées. De plus, la prise de rifampicine pendant le dernier trimestre de la grossesse peut conduire à une hémorragie post natale. Celle-ci peut être prévenue par l'injection de vitamine K à la naissance.

Une surveillance des fonctions hépatiques de même qu'une surveillance de l'hémogramme régulières doivent être réalisées. Une diminution des doses, sans dépasser 900 mg par jour, doit être envisagée en cas d'insuffisance hépatique. Cet antibiotique est à éviter en cas d'ictère.

On conseillera également une surveillance de la fonction rénale notamment pour les sujets traités au long cours, les sujets âgés ou encore les patients avec une pathologie rénale préexistante.

En France, l'AMM recommande, en cas d'IR ou de dialyse, d'adapter les posologies en s'aidant des mesures des taux sériques de rifampicine. La rifampicine n'est pas dialysable en raison de son poids moléculaire élevé, de sa lipophilie, de sa forte liaison aux protéines plasmatiques et de sa métabolisation hépatique rapide (Blumberg et *al*., 2003). D'autres publications (Kenny et Strates, 1981) précisent qu'aucune adaptation n'est nécessaire à des doses quotidiennes n'excédant pas 600 mg. Au-delà, 900 mg par jour par exemple, des troubles de l'élimination rénale de l'antibiotique sont présents. Ainsi, on recommandera de ne pas dépasser 600 mg/jour chez l'insuffisant rénal.

Aujourd'hui, il semble raisonnable de s'assurer que les concentrations mesurées ne s'éloignent pas des concentrations cibles du fait de la diversité des posologies utilisées, et ce, notamment du fait de l'utilisation de la rifampicine dans la tuberculose et les IOA.

Les contre-indications à l'usage de la rifampicine regroupent l'hypersensibilité aux rifamycines en général, les porphyries et l'allaitement qui est pour sa part considérée comme une contre-indication relative du fait du passage de rifampicine dans le lait.

7. Recommandations

7.1. Données de la Haute Autorité de Santé (HAS)

La rifampicine est un médicament antibiotique, liste I, remboursé à 65% par la Sécurité Sociale. Elle bénéficie d'un SMR (Service Médical Rendu) qualifié d'important pour les infections justifiant l'utilisation de la rifampicine ; et d'un ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) jugé d'important dans la prise en charge des infections à germes sensibles.

C'est un médicament soumis à prescription hospitalière (PH). Il est toujours nécessaire de vérifier la qualité du médecin prescripteur. Est reporté sur l'ordonnancier le nom de l'établissement, du prescripteur, ainsi que la spécialité de ce dernier.

Les recommandations officielles invitent à adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique préexistante, et ce, à l'aide du dosage de la rifampicine, en cas d'insuffisance rénale sévère ou en cas de réinstauration après un arrêt plus ou moins long.

Les différentes formes de rifampicine commercialisées sont aujourd'hui sorties de la réserve hospitalière et sont disponibles aussi bien auprès des PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) des établissements hospitaliers que des officines de ville.

7.2. Doses administrées

Quant aux doses administrées au patient, les avis divergent selon les différentes sociétés savantes.

La dose recommandée de rifampicine dans la prise en charge des IOA sur matériel est de 20 mg/kg/jour en deux prises. (SPILF, 2009).

L'HAS en 2014, dans les infections de prothèses totales de genou et de hanche, met en évidence une disparité importante entre les recommandations françaises (20 mg/kg/jour en deux prises) et les recommandations étrangères (10 à 15 mg/kg/jour en deux prises) (HAS, 2014).

Dans la prise en charge de la tuberculose, les doses administrées semblent mieux définies (10 mg/kg/jour). En pratique, la dose reste choisie selon les formes galéniques disponibles (Van Ingen et *al*., 2011).

8. Description des deux principales indications

8.1. La tuberculose

8.1.1. Découverte de la maladie

La tuberculose, dont l'agent responsable ressemble à celui de la lèpre, demeure un fléau de l'humanité en raison du risque élevé de contamination. Aujourd'hui, ce phénomène semble s'estomper même si une recrudescence est observée dans certaines régions du monde et de France (Screiber et Mathys, 1987).

Cette maladie existe vraisemblablement de longue date, car déjà décrite dans l'un des ouvrages médicaux les plus anciens, le *Huang Ti Nei-Ching* chinois, qui date du troisième millénaire avant notre ère. L'analyse d'ossements datant de la dynastie Shang (environ 1650-1027 avant JC) a révélé des signes de tuberculose. Les ossements retrouvés en Haute-Egypte sont au moins aussi anciens : au début du 20ème siècle, Grafton Elliot Smith et Marc Armand Ruffier, deux anatomistes, mirent en évidence des signes de tuberculose sur une momie vieille de 3000 ans.

Hippocrate (460-377 av JC), à son époque, repris l'idée que la contamination de la tuberculose se faisait via les expectorations bronchiques.

Après que les écoles de médecine de Cos et Alexandrie eurent disparues, les Arabes héritèrent des connaissances médicales des Grecs. Avicenne (980-1037) étudia de façon très approfondie la tuberculose, mais il fallut attendre le 17ème siècle pour découvrir des faits concrets concernant l'affection : c'est à cette époque qu'un médecin français, Sylvius Deleboe (1614-1672), découvrit, lors d'une autopsie, des structures nodulaires qu'il appela « tubercules ».

Quelques années après cette observation, l'anglais Richard Morton (1637-1698) décrivit seize formes différentes de tuberculose. Cependant, c'est seulement en 1832 que ce terme fut introduit en médecine par Johann Lukas Schonlein (1793-1864). Le français René Laennec (1781-1826), alors médecin chef de l'hôpital Necker à Paris fit une découverte essentielle pour le diagnostic de la tuberculose : le stéthoscope. En 1819, dans son livre *De l'auscultation médiate*, il décrit son expérience de l'auscultation. Six ans plus tard, il fut lui-même emporté par la phtisie, partageant ainsi le destin de nombreux personnages célèbres tels que Molière qui perdu la vie en crachant du sang à la fin d'une de ses représentations de sa célèbre pièce *Le malade imaginaire,* ou encore le cardinal de Richelieu et le musicien Frédéric Chopin.

Figure 3 : Stéthoscope de Laennec

Lors d'une séance mémorable, en mars 1882, à l'institut de physiologie de Berlin, le bactériologiste Robert Koch (1843-1910) présenta pour la première fois, devant une salle comble, son « bacille de Koch ». Grâce à la méthode de coloration qu'il avait mise au point, on pouvait alors voir au microscope les bacilles tuberculeux provenant des malades. Koch apportait ainsi la preuve concrète que la phtisie n'était pas une maladie héréditaire mais bel et bien une maladie transmise. Il reçut le prix Nobel pour cette découverte en 1905.

Selon les civilisations, les traitements peuvent différer un peu mais présentent de grandes similitudes quant aux mesures à prendre :

L'*Ayur Veda,* document rédigé en sanscrit, constitue l'un des documents les plus anciens indiquant des modalités de traitement de la tuberculose. On y prescrit des bains d'eau tiède, des douches, puis des onctions d'huile de sésame. On recommandait aussi les

promenades et des cures d'altitude ou encore un mélange de lait et de miel Pour calmer la toux.

En Chine, avant l'ère chrétienne, on utilisait par exemple des infusions de tussilage, de racines de ginseng, de cumin, des tussilages mélangé à de l'opium, mais aussi de la poudre de bois de cerf, de l'arsenic et des phosphates.

Dans la Grèce antique, les médecins recommandaient des bains dans de l'eau tiède. De plus, on déconseillait les rapports sexuels aux tuberculeux. Hippocrate, qui avait décrit de manière détaillée la maladie, recommandait une prise en charge psychologique des malades.

Dans la Rome antique, on utilisait des remèdes faits de figues, d'hysope, de menthe, de houblon des montagnes et de graines de lis. Pour les accès de toux, la térébenthine était utilisée, et pour les hémoptysies, le vinaigre.

Au Moyen-âge, l'on conseillait de mélanger des poudres d'aspidistra, de cumin, de muscade, de camomille et d'herbes odoriférantes, et d'ajouter ces mélanges aux médicaments pour rendre ces derniers plus agréables à prendre. La tradition veut que les rois de France aient eu le pouvoir de guérir les tuberculeux par simple imposition des mains.

Les rayons X, au début du 20ème siècle, firent entrer la lutte contre la tuberculose dans une nouvelle ère, car permirent de mettre en évidence les cavernes pulmonaires.

Dans le même temps, les recherches s'orientent vers la mise au point de techniques de vaccination. Un des principaux acteurs du traitement immunologique de la tuberculose est sans conteste Albert Calmette. Depuis 1897, le Docteur vétérinaire Camille Guérin travaille en collaboration avec Calmette. Le binôme part d'une observation simple : les animaux tuberculeux sont nettement plus résistants que les animaux sains à une inoculation d'épreuve. D'autre part, « une seule contamination bacillaire peu intense détermine, en général, une infection qui reste bénigne et qui confère une résistance manifeste aux réinfections subséquentes ». La persistance de quelques bacilles vivants peu nombreux et surtout peu virulents leur apparaît comme la meilleure solution de se prémunir de la tuberculose.

Le 1er juillet 1921, les pédiatres Benjamin Weill-Hallé et Raymond Turpin prennent la responsabilité d'effectuer la première vaccination du bacille de Calmette et Guérin, plus répandu sous le nom de vaccin BCG, chez un nouveau-né dont la mère est décédée de la tuberculose peu après l'accouchement, et élevé par sa grand-mère elle-même tuberculeuse. L'enfant ne développe pas la maladie.

En 1927, Calmette rapporte que sur 969 enfants nés de mère tuberculeuse ou qui avaient des contacts avec des personnes atteintes, et qui furent vaccinés entre 1921 et 1927, il y eu 3,9% de morts contre 32,6% chez les enfants non vaccinés.

Le vaccin BCG est consacré et devient obligatoire en 1950 en France et dans de nombreux autres pays. Aujourd'hui, il n'est plus que recommandé pour les populations à risque.

Il fallut attendre l'arrivée de la streptomycine, en 1943 aux Etats-Unis pour que les médecins disposent enfin d'un médicament plus actif sur la tuberculose. Waksman fut récompensé de sa découverte par le prix Nobel.

La rifampicine, aujourd'hui l'une des molécules de référence dans la prise en charge de la tuberculose ne fut découverte qu'en 1957.

8.1.2. Epidémiologie mondiale

Dans les années 2000, on a pu observer une nouvelle trajectoire quant au nombre de sujets contaminés par le bacille de Koch (BK). Cette recrudescence s'explique par différents facteurs :

- Social : les personnes défavorisées en pays industrialisés ou en voie de développement qui sont soumis à une promiscuité importante et un manque d'hygiène.
- Epidémiologique : la concordance entre VIH et tuberculose est avérée.

Un dépistage du VIH sera systématiquement réalisé chez le sujet atteint. En effet, les patients atteints du virus du VIH présentent un risque accru de contracter la tuberculose

du fait de leur niveau de vie sociale mais aussi leur plus grande sensibilité aux virus et bactéries environnants du fait de leur système immunitaire fragilisé (OMS, 2012).

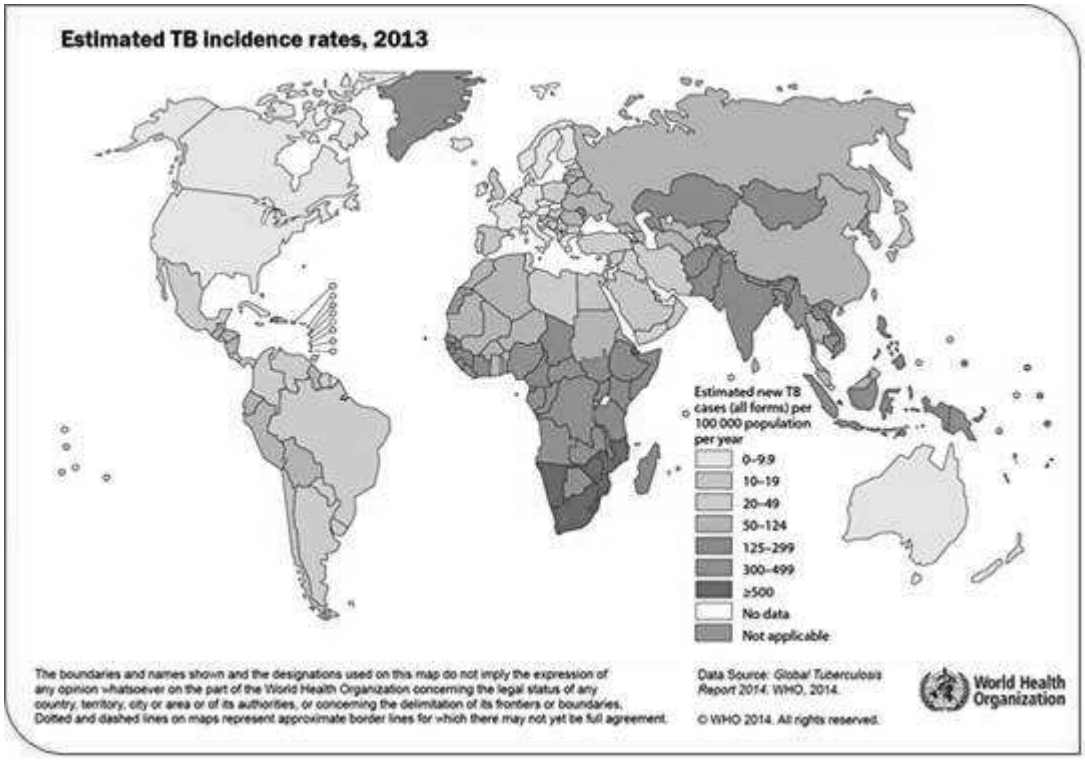


Figure 4 : Carte du monde en 2013 représentant le nombre de cas de tuberculose et l'incidence de la maladie (OMS, 2013)

- La tuberculose est l'une des maladies dues à un agent infectieux unique les plus meurtrières au monde; en seconde position juste après le VIH/sida.

- Il est mis en évidence une grande disparité géographique de l'incidence de la tuberculose, et cela à cause des facteurs socio-économiques vu précédemment. Les régions du monde les plus touchées sont l'Afrique (sub-saharienne notamment), le Sud Est asiatique, et au niveau européen, les pays de l'Est, comme la Géorgie.

- En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 millions de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs. La maladie recule lentement chaque année et on estime que 37 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2013 grâce à un traitement et un diagnostic efficaces.

Cependant, le nombre de décès par tuberculose reste élevé, sachant que la plupart d'entre eux sont évitables, et il faut redoubler d'efforts pour atteindre les cibles mondiales fixées pour 2015 dans le cadre des objectifs du Millénaire pour le développement (OMS, 2012).

- Le taux de mortalité par tuberculose a chuté de 41% entre 1990 et 2010.

8.1.3. Epidémiologie en France

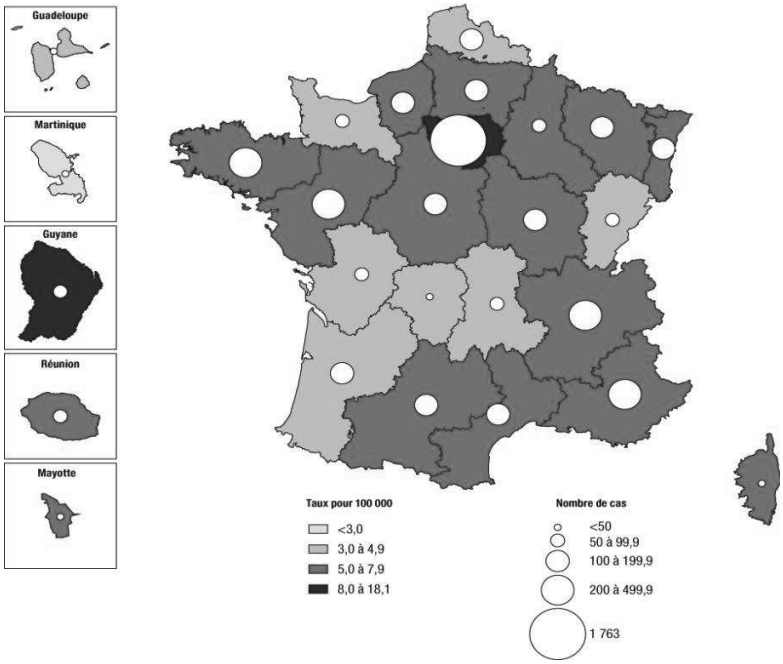


Figure 5 : Carte de France représentant l'incidence de la tuberculose en 2013. (InVS, 2015).

- En 2013, 7.5 cas de déclarations de tuberculose pour 100 000 habitants en moyenne, avec une grande disparité selon les régions.
- Prévalence: 0.8% en 2010 contre 3.3% il y a 30 ans.
- Mortalité : 0.1% en 2010 contre 0.4% il y a 30 ans.

En effet, certaines régions sont beaucoup plus atteintes par ce fléau que d'autres, pour des raisons principalement socio-économique et de promiscuité. Les taux de déclaration de la maladie restent plus élevés en Île-de-France, en Guyane, à Mayotte et dans certains groupes de population comme les personnes sans domicile fixe et celles nées à l'étranger (InVS, 2012).

D'un point de vue de la prévention effectuée pour lutter contre ce fléau, une étude de l'OMS démontre une faible efficacité du vaccin BCG :

- En 2007, R. Bachelot, alors Ministre de la Santé suspend l'obligation de vaccination.
- Aujourd'hui, la stratégie cible les « enfants à risque » ainsi que la mise en place de mesure de dépistage ainsi qu'une surveillance de l'entourage.

En France, la tuberculose compte 7 000 nouveaux cas et 700 décès par an (HAS, 2014).

C'est une maladie infectieuse grave toujours présente malgré les mesures de prévention, de dépistage ainsi que la déclaration obligatoire afin d'assurer la prophylaxie de l'entourage et des sujets contacts, d'où l'importance de l'éducation thérapeutique de la population et la vaccination des sujets à risques.

La transmission de la tuberculose se fait par voie pulmonaire, par inhalation ou expectoration. Il existe une transmission interhumaine importante due à une grande contagiosité. Ceci est responsable également à l'importance des populations contaminées encore aujourd'hui, notamment au sein d'une même population, comme dans les pays de l'est.

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire, dont la déclaration doit être faite au niveau du CLAT (centre de lutte antituberculeuse) et de l'ARS (agence régionale de santé). Une fois cette déclaration effectuée, une prise en charge à 100% est mise en place dans le cadre de l'ALD (affection longue durée).

8.1.4. Bactérie rencontrée : le bacille de Koch

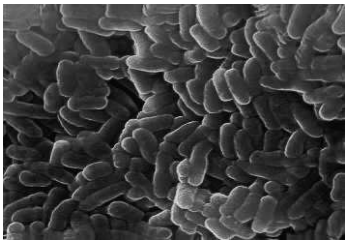


Figure 6 : Vue microscopique d'un bacille de Koch

L'agent responsable est le bacille de Koch, du nom du chercheur l'aillant mis en évidence. *Mycobacterium tuberculosis*, est un germe intracellulaire facultatif, capable de poursuivre un développement lent (cycle de 20 heures) et d'assurer une longue persistance intracellulaire (source de réveil ultérieur) (Bonnaud et Zigani, 2002). C'est un bacille aérobie strict transmis par la toux qui provoque après captation macrophagique au niveau du poumon un granulome avec nécrose caséeuse au centre et focalisation ganglionnaire de voisinage.

8.1.5. Symptomatologie de la tuberculose

La tuberculose pulmonaire est de loin la plus fréquente et la plus répandue, mais il existe des atteintes osseuses, rénales, intestinales, génitales, méningées, surrénaliennes et cutanées.

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont une fièvre modérée, des céphalées, une asthénie persistante, une toux plus ou moins accompagnée d'hémoptysies (Pilly, 2014). Ce sont globalement des signes cliniques non sélectifs et seul un examen biologique sur échantillon de crachats ou de liquide broncho-alvéolaire permet de poser un diagnostic sûr.

8.1.6. Place de la rifampicine dans la stratégie thérapeutique : un rôle majeur

Sa thérapeutique repose essentiellement sur la quadrithérapie antibiotique incluant la rifampicine, et tendant à s'ouvrir à de nouvelles molécules afin de lutter efficacement contre l'émergence de résistances (Fréchet-Jachym et Métivier, 2009).

C'est un traitement lourd et long (6 mois en moyenne) nécessitant une surveillance de l'observance et de la tolérance clinico-biologique.

De par son action sur les germes intracellulaires et son excellente diffusion tissulaire (Letranhant et *al*., 2012), la rifampicine est un antibiotique de choix dans la prise en charge de la tuberculose maladie.

L'émergence de résistance aux antituberculeux classiques ces dernières années pousse à envisager des alternatives thérapeutiques. D'après l'OMS, le problème des cas de souches résistantes est ubiquitaire dans le monde. On distingue les souches *MDR* (« *multi drug resistant* »), polyrésistantes et *XDR* (« *extensive second-line drug resistance* »).

La tuberculose présente donc également une localisation ostéoarticulaire, correspondant aux localisations osseuses et articulaires de la tuberculose maladie, transition qui nous amène à discuter des infections ostéoarticulaires en général et au rôle majeur que peut tenir la rifampicine dans cette autre grande pathologie qui touche de nombreuses personnes encore aujourd'hui, notamment avec le nombre de plus en plus élevé de poses de prothèses, en partie liée au vieillissement de la population et aux progrès réalisés dans le domaine de la chirurgie orthopédique ces dix dernières années.

8.2. Les infections ostéoarticulaires

8.2.1. Epidémiologie des infections ostéoarticulaires

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont fréquentes, pouvant retentir sur les capacités fonctionnelles et motrices et parfois même engager le pronostic vital.

Les IOA sont fréquentes, avec une incidence de 54,6 / 100 000 personnes en 2008) (Grammatico-Guillon, 2008).

Même si dans les pays industrialisés on peut observer une baisse relative du nombre d'IOA, l'implantation de prothèses est en expansion en raison du vieillissement de la

population. On estime à 150 000 le nombre de poses de prothèses ostéoarticulaires en France chaque année (chiffres ANSM). Le taux d'infection reste stable. C'est l'augmentation du nombre d'opérations qui majorent le nombre de patients présentant une infection sur matériel. On dénombre environ 3500 cas d'infections sur prothèse en France en 2008 (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, 2011).

L'âge, le surpoids, les pathologies chroniques associées, notamment le diabète, sont des facteurs favorisant du développement des IOA.

8.2.2. Bactéries rencontrées

Les bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les IOA sont les *staphylococcus sp.,* notamment le staphylocoque doré, *streptococcus sp.* et les gonocoques.

8.2.3. Différents types d'atteintes osseuses

Les IOA se distinguent selon leur évolution (aigue ou chronique), leur atteinte (osseuse ou articulaire) et la présence ou non de matériel étranger ;

- L'arthrite aigue hématogène ou par inoculation directe
- L'ostéomyélite aigue
- L'infection de prothèse ostéoarticulaire
- L'ostéite ou ostéoarthrite postopératoire
- La spondylodiscite

La virulence des micro-organismes, l'état immunitaire du patient et ses co-morbidités ainsi que le type d'os atteint conditionnent les pathogénies des IOA.

L'infection peut être hématogène et secondaire à un foyer infectieux à distance à partir d'un foyer le plus souvent dentaire, cutané ou digestif.

Elle peut également être due à une infection exogène que ce soit par inoculation directe (fracture ouverte, infiltration, arthroscopie, infection du site opératoire), ou suite à une lésion infectieuse contiguë (ulcère veineux, escarre, mal perforant).

L'arthrite aigue correspond à une atteinte articulaire avec apparition d'une douleur aigue associée à une impotence fonctionnelle et des signes inflammatoires au niveau de l'articulation. Il s'agit d'une urgence thérapeutique compte tenu du risque élevé de septicémie. Les germes avec la plus grande affinité pour la synoviale sont *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, et gonocoque.

L'ostéomyélite, quant à elle, se définit par une infection osseuse avant l'établissement de la nécrose osseuse. L'ostéite, qui regroupe par son nom l'ensemble des infections osseuses traumatiques ou survenant en post-chirurgie, sont séparées en deux sous-catégories : les ostéites aigues, inférieures à un mois, et les ostéites chroniques, supérieures à un mois. D'un point de vue clinique, elle se caractérise par une inflammation locale, une douleur, un écoulement de la cicatrice accompagné ou non de fièvre. L'IRM est l'examen le plus sensible et spécifique.

L'infection sur prothèse est un phénomène en constante augmentation ces dernières années, et cela à cause du nombre accru d'actes chirurgicaux à cet effet, avec les progrès majuscules de la chirurgie et du matériel chirurgical. La contamination survient soit au moment de l'intervention chirurgicale via l'air, l'équipe chirurgicale ou le patient lui-même ; soit pendant la période postopératoire précoce à travers la cicatrice, soit par voie hématogène.

Les signes cliniques sont soit aigus (sepsis, problème cicatriciel), soit chroniques (fistule, douleur persistante).

Dans un premier temps, la bactérie adhère au matériel, cette étape est réversible. La deuxième étape, elle, est une colonisation du matériel, étape qui est, elle, irréversible. Les bactéries s'organisent alors en biofilm constitué de substances polysaccharidiques extracellulaires (glycocalyx). Ce biofilm a la capacité de s'étendre à toute la surface du matériel en quelques jours (Leite et *al*., 2011).

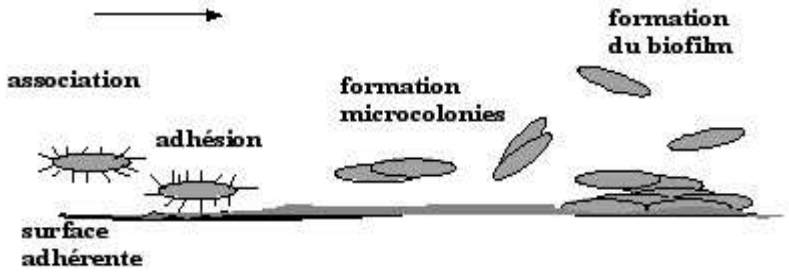


Figure 7 : Schéma descriptif du mode d'action du biofilm.

Le biofilm abrite et protège les bactéries de l'action du système immunitaire et diminue ainsi la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (Costerton et *al*., 1999).

Au sein du biofilm, les bactéries sont en phase stationnaire de croissance et échappent aux mécanismes de défense immunitaire ainsi qu'à l'activité de certains antibiotiques.

La réaction inflammatoire autour de la prothèse, induite par l'ensemble de ces phénomènes, provoque l'activation des ostéoclastes avec pour conséquence une résorption osseuse à l'interface os-implant, responsable d'une désinsertion prothétique.

La rifampicine fait partie des antibiotiques bénéficiant d'une très bonne diffusion osseuse et parait présenter une action sur le biofilm (Monzon et *al*., 2001). En effet, sa diffusion au sein du biofilm a été démontré et son activité bactéricide conservée (Sanginur et *al*., 2006).

Enfin, la spondylodiscite correspond à une infection d'un ou plusieurs disques intervertébraux et de vertèbres adjacentes. L'infection peut concerner le corps vertébral et/ou le disque et/ou les zones paravertébrales et/ou le canal rachidien. La contamination se fait le plus souvent par voie hématogène à point de départ urinaire mais aussi pulmonaire, dentaire, cutané voire une endocardite. Un geste opératoire (chirurgie intra discale, ponction-infiltration) peut aussi être à l'origine d'une spondylodiscite (Cottle et *al*., 2008).

8.2.4. Place de la rifampicine dans la stratégie thérapeutique

Dans les IOA, le traitement antibiotique repose sur certains principes : l'association d'antibiotiques qui doit prévenir l'émergence de résistance, la voie d'administration orale ou parentérale selon la biodisponibilité et la diffusion osseuse, et enfin la tolérance.

Dans le cas des ostéomyélites et du biofilm, les modèles animaux montrent le plus souvent une meilleure efficacité de la daptomycine en association avec la rifampicine (Fernandez-Gerlinger et Mainardi, 2014).

L'association rifampicine et fluoroquinolones est la mieux étudiée dans la littérature, avec le meilleur niveau de preuve, notamment pour les infections sur prothèse (Senneville et *al*., 2011).

Du fait de son excellente diffusion osseuse et de son action sur le biofilm (Sanginur et *al*., 2006), la rifampicine fait partie des incontournables de la prise en charge des IOA, toujours en association pour garantir une couverture du spectre la plus large possible et éviter la sélection de mutants résistants.

Le plus souvent, la rifampicine est utilisée en relais *per os*. Le but étant de diminuer l'inoculum bactérien avant son introduction et permettre une poursuite du traitement plus facilement en ambulatoire.

Le traitement des IOA est un traitement long, ce qui impose un respect strict des posologies afin d'éviter des sous ou surdosages responsables d'échecs thérapeutiques ou d'apparitions d'effets indésirables parfois graves.

A ce titre, il convient de mettre en place un suivi patient afin d'anticiper un échec thérapeutique. On s'attachera alors au suivi de la tolérance (interrogatoire patient et bilans biologiques), de l'observance si le traitement est per os et de l'efficacité clinique et biologique.

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

En 2014/2015, les dosages de rifampicine au CHU de Rouen sont prescrits régulièrement à la demande de certains praticiens, et ce, dans différentes indications thérapeutiques. Cela entraîne un coût et se doit de jouer un rôle dans le suivi du patient.

Dans la littérature, les études sur le dosage de rifampicine concernent surtout des patients traités pour une tuberculose et leurs résultats sont contradictoires. A l'inverse, très peu de publications s'intéressent au dosage de la rifampicine dans les IOA.

Quelle place a le dosage de rifampicine dans la stratégie thérapeutique globale ?

Y a-t-il un intérêt à le prescrire systématiquement ou dans certains cas uniquement ?

Ainsi, la question de l'intérêt du dosage de la rifampicine se pose.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la place du dosage de la rifampicine dans la prise en charge de la tuberculose et des IOA, grâce à l'utilisation des pratiques actuelles au sein des services de rhumatologie (Bois-Guillaume), de maladies infectieuses et tropicales et d'orthopédie au CHU de Rouen et de tenter d'apporter une conduite à tenir quant à son utilisation à l'avenir.

Objectif primaire :

Décrire l'utilisation actuelle du dosage de la rifampicine dans la tuberculose et les IOA au CHU de Rouen.

Objectifs secondaires :

- Evaluer la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle des taux de rifampicine.
- Evaluer la corrélation entre la posologie, les taux thérapeutiques et les effets indésirables de la rifampicine.

METHODE DE L'ETUDE

Etude prospective observationnelle du 1er janvier au 30 juin 2014 inclus au sein du CHU de Rouen.

En relation avec les différents services ainsi que l'aide précieuse du service de pharmacologie situé à l'IBC du CHU de Rouen, ont été analysés prospectivement les dossiers de l'ensemble des patients des services de maladies infectieuses, rhumatologie et orthopédie ayant bénéficié d'un dosage de rifampicine entre le 1er janvier et le 30 juin 2014.

Critères d'inclusion :

- Services d'orthopédie, de maladies infectieuses et tropicales, de rhumatologie du CHU de Rouen
- Du 1er janvier au 30 juin 2014 inclus
- Utilisation de la rifampicine dans la tuberculose ou les IOA
- Age supérieur à 18 ans
- Infection traitée au moins par la rifampicine
- Ayant au moins un dosage de rifampicine au cours de leur hospitalisation

Critères d'exclusion :

- Autres services du CHU de Rouen
- Age inférieur à 18 ans
- Utilisation de la rifampicine pour d'autres indications
- Insuffisance hépatocellulaire

Déroulement de l'étude :

Le laboratoire de pharmacologie signale à l'investigateur principal toute demande de dosage de rifampicine (pic et/ou résiduelle) émanant des services inclus dans l'étude. (***cf.*** Annexe 3) L'interrogatoire du patient (soumis à accord préalable) et le recueil des données cliniques et biologiques par l'investigateur principal (***cf.*** Annexe 1) se fait au maximum dans la semaine qui suit le dosage afin de pouvoir bénéficier d'informations plus détaillées que les dossiers papiers, notamment en ce qui concerne les modalités d'administration (à jeun ? , heure du dosage par rapport à la prise de rifampicine, manifestations indésirables ressenties par le patient mais non déclarée…). En effet, cela permet d'échanger avec le patient lui-même, les infirmiers, les médecins afin de voir en immersion comment réellement cela se déroule.

Les données étaient ainsi recueillies grâce à l'échange direct lors de la visite ainsi qu'à l'aide des dossiers papiers où sont rassemblées les observations, évolutions, examens réalisés, adaptation thérapeutique et effets indésirables cliniques importants. Enfin, via le logiciel du CHU, GEDI, portail CDP2, la consultation des valeurs biologiques était indispensable afin d'analyser les effets indésirables biologiques mais aussi et surtout les résultats du dosage de rifampicine.

L'évaluation clinique et biologique se poursuivait toutes les semaines tant que le patient était hospitalisé. Cette surveillance s'effectuait sur au moins un mois suite au dosage réalisé et pouvait se poursuivre jusqu'à 3 mois.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients inclus

Notre étude inclut un total de 43 patients, 22 hommes et 21 femmes.
L'âge moyen de l'ensemble des personnes ayant bénéficié d'au moins un dosage de rifampicine est de 62 ans (min 18 ans – max 88 ans).
Le poids moyen est de 76 kg (min 38 kg – max 123 kg).

Sur ces 43 patients, 16 ont reçu de la rifampicine dans le cadre du traitement de la tuberculose, soit 37% ; et 27 pour des infections ostéoarticulaires sur matériel ou non, soit 63%.

Ils étaient répartis dans 3 services du CHU de Rouen :

- 28 en Maladies Infectieuses et Tropicales, soit 65%.
- 14 en Orthopédie, soit 33%.
- 1 en Rhumatologie, soit 2%.

Sur les 16 cas de tuberculose, tous ont été pris en charge et suivis en Maladies infectieuses et tropicales, dont 2 en consultation en hôpital de jour.
Sur les 27 cas d'IOA, 52% ont été traitées en service d'Orthopédie (14) ; 44% en Maladies infectieuses et tropicales (12); et enfin 4% en Rhumatologie (1).

Sur 43 patients, 11 (26%) sont diabétiques traités par antidiabétiques oraux et/ou insulines ; 21 (49%) ont une hypertension artérielle, et 10 (23%) ont un désordre de l'équilibre lipidique.

L'IMC (indice de masse corporelle), a été mesuré pour 29 patients. Parmi ceux-ci, 38% présentaient un IMC supérieur à 30, traduisant un stade d'obésité ; 45% avec un IMC

entre 20 et 30 incluant les personnes minces, de poids normal, et en surpoids modéré; et 17% qualifiés de maigre avec un IMC inférieur à 20.

L'albumine a été mesurée car sa valeur peut avoir un rôle dans la distribution de la rifampicine du fait de sa place dans le transport du médicament dans l'organisme. En effet, l'albumine est la plus importante des protéines plasmatiques. Les patients souffrant d'une dénutrition et/ou un syndrome inflammatoire ont vu leur valeur diminuée. Les valeurs normales sont comprises entre 40 et 45 g/L. La valeur moyenne d'albumine sur la population incluse est de 28.67 g/L (min 15,1 g/L – max 46 g/L).

En ce qui concerne la fonction rénale, la créatinine a été contrôlée lors des bilans biologiques avant et après l'instauration du traitement par rifampicine. Les valeurs normales sont pour les femmes comprises entre 40 et 80 µmol/L et pour les hommes entre 70 et 110 µmol/L. Hommes et femmes confondus, la créatinine est normale dans 60% des cas (26/43) avant l'instauration du traitement ; et de 58% après le début de la prise de rifampicine (25/43).
La clairance de la créatinine est mesurée afin de déterminer si le patient est insuffisant rénal ou non. Dans notre étude, la clairance a été mesurée par la méthode MDRD. La clairance moyenne, est de 92 ml/min (min : 20 ml/min – max : 218 ml/min). L'insuffisance rénale est établie pour une clairance de la créatinine inférieure à 80 ml/min hommes et femmes confondus. Ainsi, il y a 18 patients présentant une insuffisance rénale soit 42% dont 3 patients ; soit 7%, présentent une insuffisance rénale dite sévère, avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

La fonction hépatique a également été contrôlée en mesurant les différents marqueurs hépatiques : les transaminases (ASAT et ALAT), les phosphatases alcalines, les γGT et la bilirubine. Avant le début du traitement par rifampicine, 70% des patients présentaient un bilan hépatique normal (30/43).

Cinq personnes sont décédées au cours de l'étude soit 11%.

2. Dosage : description de la méthode utilisée au CHU de Rouen

Les dosages de rifampicine s'effectuent de façon hebdomadaire au CHU de Rouen, généralement les mercredi matins. Ils sont effectués au sein de l'IBC (Institut de Biologie Clinique), dans le laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) repose sur la mesure de la concentration résiduelle (témoin de la bonne élimination de la rifampicine) et de la concentration au pic (témoin de l'obtention d'une concentration suffisante) après obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques, soit à partir du 5ème jour de traitement du fait du caractère auto-inductible du métabolisme de la rifampicine.

Le prélèvement s'effectue directement dans le service, à l'aide d'une fiche d'aide au prélèvement (***cf.*** annexe 4) qui permet aux infirmières ou toute autre personne habilitée à prélever du sang au patient de réaliser cet acte dans des conditions optimales.

En effet, une fiche d'aide au prélèvement détaille la méthode utilisée, précise le modèle de fiche de prescription à dument remplir (***cf.*** annexe 5), les coordonnées complètes du laboratoire à contacter en cas de besoin, l'heure à laquelle prélever par rapport à la prise de la rifampicine (per os ou IV), les conditions de transport, et le jour de rendu des résultats.

Le prélèvement et la fiche de prescription sont alors acheminés au service de pharmacologie. Une fois sur place, la première étape consiste à vérifier la prescription (jour et heure du prélèvement, heure de la prise de rifampicine, dosage en pic ou résiduelle), s'assurer de la concordance échantillon-prescription (n° dossier, nom du patient), l'enregistrement informatique et la préparation de l'échantillon constituent la seconde étape du processus menant au dosage.

Les prélèvements sanguins sont centrifugés et les plasmas sont aliquotés puis congelés à -20°C avant leur traitement analytique le mercredi suivant, sauf demande urgente.

2.1. Mode opératoire

Une série analytique comprend systématiquement:

- 1 gamme de calibration (8 calibrateurs dont un blanc)
- 3 ou 4 Contrôles Internes de Qualité (CIQ) (de niveau « Bas », « Moyen » et « Haut » +/- Hors Gamme dilué 10x pour assurer un contrôle d'une éventuelle dilution de l'échantillon patient en cas de surdosage)
- l'ensemble des plasmas à analyser, correspondant aux échantillons patients reçus au cours de la semaine

L'ordre de passage de la gamme, des CIQ et des échantillons à analyser est rappelé dans une Procédure de « vérification analytique des techniques chromatographiques quantitatives » du laboratoire.

Préparation des échantillons : 50 µL de plasma sont suffisants pour l'analyse.

Le dosage plasmatique ou sérique de la rifampicine est réalisé par chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse en tandem après ionisation en mode électrospray positif (ou HPLC-ESI-MS/MS). Le plasma est analysé après une simple précipitation des protéines par le méthanol en présence d'un isotope marqué de la rifampicine (analogue deutéré de la rifampicine), utilisé comme standard interne (ou étalon interne). L'intérêt de cet étalon interne est qu'il présente des caractéristiques physicochimiques proches de celles de la rifampicine et les deux substances ne diffèrent que par leur masse moléculaire et auront le même comportement au cours de l'analyse. Du fait de leur différence de masse, les deux substances présenteront des signaux différents dans le spectromètre de masse. L'étalon interne permet donc de contrôler le bon déroulement de la mesure : en particulier, temps de rétention conforme, correction des erreurs de volume d'injection par mesure du rapport des signaux mesurés « analyte/étalon interne », absence de perte de signal liée à une éventuelle défaillance du système.

Figure 8 : Photographies du laboratoire de Pharmacologie : couple CLHP-SM/SM : technique utilisée pour le dosage de rifampicine.

Vue interne d'un triple quadripôle : 4 barreaux électromagnétiques permettant le cheminement et la séparation des particules chargées en fonction de leur masse et de leur charge (m/z) avec cellule de collision (en blanc) permettant la fragmentation, et enfin le détecteur (à gauche de l'image) à la sortie du quadripôle Q3.

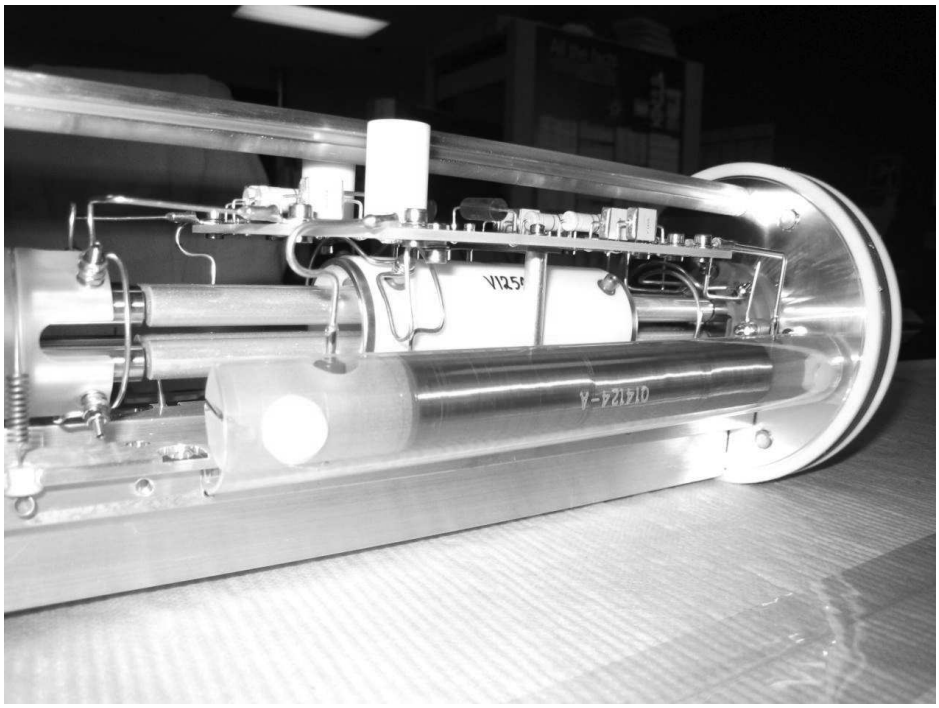


Figure 9 : Vue interne d'un quadripôle (en jaune).

Schéma du principe de la LC-MS/MS mise en œuvre pour le dosage de la rifampicine, avec le "triple quadripôle" (Q1, Q2 et Q3) tel qu'utilisé au laboratoire de Pharmacologie de l'IBC de Rouen :

1) après séparation chromatographique, ionisation de l'analyte par électrospray et nébulisation à haute température (évaporation de l'eau notamment); aspiration vers Q1 par un vide poussé

2) Q1: sélection de masse par un champ électromagnétique adapté au(x) m/z à analyser (élimination des autres m/z indésirables avec une précision de 0,5 m/z);

3) Q2: fragmentation de l'analyte ionisé au moyen d'un gaz de collision;

4) Q3: séparation des fragments obtenus en fonction de leur m/z et impact sur un détecteur permettant l'obtention d'un "spectre de masse MS/MS" ou MRM (multiple réaction monitoring).

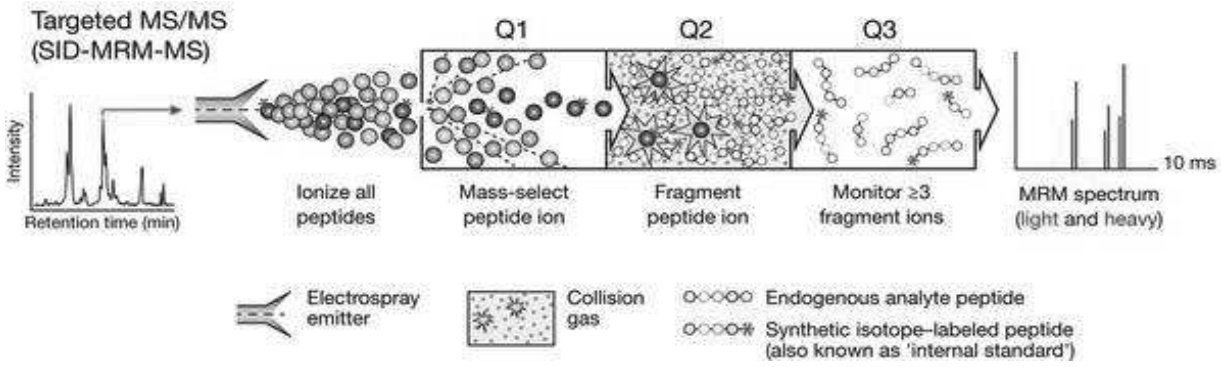


Figure 10 : Schéma du principe LC-MS/MS utilisé au CHU de Rouen.

Le tandem CLHP-SM est raccordé à un poste informatique où est enregistré l'ensemble des données.

Dans un souci d'assurance qualité, l'analyse se fait dans un ordre bien établi selon un protocole interne :

Injection d'une solution de méthanol pour rincer le circuit analytique, injection de la gamme étalon, rinçage par du méthanol, injection des échantillons patients, rinçage par du méthanol et passage des CIQ qui valident la série analytique.

L'analyse des contrôles internes qualité en dernier permet, s'ils sont corrects, de garantir la viabilité des résultats des échantillons patients qui pourront alors être libérés.

L'expression des résultats se fait en µg/mL.

2.2. Domaine de mesure

- limite basse de quantification : 1 µg/mL. Tout résultat inférieur sera répondu < 1 µg/mL.

- limite haute de quantification : 24 µg/mL. Tout résultat supérieur sera répondu supérieur à 24 µg/mL ou dilué au 1/10ème dans un sérum vierge en rifampicine de manière à estimer la concentration exacte en cas de demande expresse du clinicien.

Les résultats sont vérifiés selon la procédure interne de vérification analytique des techniques chromatographiques quantitatives et sont transférés dans le système informatique des laboratoires.

Le dossier d'analyse comprenant le rapport d'analyse, les résultats ainsi que les documents annexes (***cf.*** annexes 6 et 7) est transmis au biologiste en charge de la validation biologique. Le dossier d'analyse transmis au biologiste est rangé dans des boites à archives et conservé pendant la durée légale de 3 ans.

Les plasmas sont conservés congelés à -80°C (***cf.*** Affection des réfrigérateurs et congélateurs GEDI n°13997) pendant une durée de 2 semaines maximum.

Cette validation, le temps du retraitement des données, conduit généralement à un rendu des résultats le jeudi matin.

2.3. Valeurs de références attendues

Les valeurs de références varient selon les indications :

- concentrations résiduelles : 0-5 µg/mL

Les concentrations attendues varient de 0 à 5 µg/mL quelque soit la dose utilisée et les indications du traitement (Roblot et *al*., 2007)

- concentrations au pic :

*traitement antituberculeux (10 mg/kg/j) : > 4 µg/mL

Une concentration supérieure à 4 µg/mL semble nécessaire pour obtenir une activité bactéricide précoce efficace, 8 µg/mL étant idéalement la concentration à atteindre (Peloquin, 2002).

* traitement d'une infection staphylococcique : 6-17 µg/mL

Pour une dose de rifampicine de 20 mg/kg/j, les concentrations interindividuelles peuvent varier de 6 à 17 µg/mL. Les seuils des concentrations efficaces de rifampicine ne sont pas définis à ce jour (Guillaume et *al*., 2012).

2.4. Facteurs influençant les concentrations plasmatiques de la rifampicine

- la prise de nourriture : la rifampicine doit être administrée à jeun à distance de toute prise alimentaire;
- les traitements associés : les antifongiques azolés diminuent l'absorption intestinale de la rifampicine.

2.5. Causes d'erreur ou d'annulation de dosages

- 2 tubes avec une feuille de prescription
- Tube non identifié
- Fiche de prescription non ou mal rempli : besoin d'appeler dans le service trop souvent
- Résultats rentrés manuellement : risque d'erreur humaine
- Erreur aléatoire (rare)

D'où l'importance de respecter scrupuleusement le protocole établi que ce soit au moment du prélèvement ou au moment de remplir la feuille de prescription.

A signaler aussi un manque de retour des services suite aux commentaires annotés aux résultats, si ceux-ci sont anormaux, ajoutés par le biologiste validant les résultats. (CDP2/ onglet biologie).

2.6. Aspect économique

La cotation du dosage de la rifampicine plasmatique, selon la nomenclature nationale, correspond au code BHN120 (hors nomenclature) en 2014, soit approximativement 32.40€ par dosage réalisé.

Celui-ci est non remboursé par la Sécurité Sociale, il est entièrement à la charge de l'établissement public hospitalier.

Lors de notre étude, 61 couples de dosages (pic et résiduelle) ont été prescrits et réalisés soit un total de 1976.40€.

De même, le matériel de haute technologie utilisée ainsi que son entretien sont une source de coût supplémentaire important.

3. Résultats des dosages

Le terme « dosage » définira soit un pic seul, soit une résiduelle seule. Le terme « couple de dosages » sera utilisé pour définir la réalisation du pic et de la résiduelle. Pour les résiduelles <1, les statistiques sont calculées avec comme valeur 1.

113 dosages ont été réalisés au cours des 6 mois de recueil des données, soit une moyenne par patient de 2,6 dosages par personne (min : 1 – max : 8).
Dans le détail, 54 pics ont été mesurés contre 59 résiduelles.
Sur l'ensemble de la population inclue dans l'étude, 2 patients sur les 43 avaient déjà bénéficié d'un dosage antérieur du taux de rifampicine sanguin ; soit 5%.

3.1. Indication des prescriptions des couples de dosages

Pic et résiduelle sont à priori prescrits systématiquement en binôme lors de la prescription.

- 87% sont prescrits en systématique ; dont 100% à l'instauration du traitement par rifampicine.
- 17% sont demandés suite à une intolérance clinique.
- 19% le sont suite à une intolérance biologique.
- 6% sont réalisés dans le cadre du contrôle de l'observance.

Certains couples de dosages ont été prescrits avec plusieurs indications (par exemple : surveillance de l'efficacité couplée à une surveillance des effets indésirables biologiques).

3.2. Résultats des dosages

En moyenne, sur tous les dosages réalisés ayant aboutis à un résultat validé par le pharmacologue, la médiane des doses de rifampicine administrées est de 1200 mg par 24 heures (min : 400 – max : 1800).
La dose de rifampicine est aussi exprimée en fonction du poids des patients. La moyenne en dose-poids de rifampicine est de 14 mg/kg (min : 6 – max : 27).

Sur l'ensemble des couples de dosages réalisés, 9 écarts (15%) entre le T0 et le T3 n'ont pu être mesurés car l'un ou l'autre n'a pas été réalisé ; soit par absence de prescription, soit pour un souci technique lors de la réalisation du dosage.
La moyenne de l'écart T0/T3 est de 3,04 heures.

En ce qui concerne la valeur des pics de rifampicine obtenus, la moyenne sur l'ensemble des résultats, indications confondues, est de 9.1 µg/mL (min : <1 – max : 45,2).
La valeur moyenne des résiduelles obtenues est de 3,2 µg/mL (min : <1 – max : 25,7).

Lors d'un résultat au pic insuffisant, le commentaire suivant est joint :

« Conduite à tenir : La concentration de rifampicine mesurée au pic semble faible et potentiellement inefficace (posologie insuffisante ?)

Augmentation progressive de posologie est à envisager en fonction de la résiduelle, de la réponse, du contexte clinique (germe, CMI, site infectieux) et de la tolérance.

L'efficacité d'un changement de posologie pourra être réévaluée par nouveaux dosages après 24 à 48h. »

Le même type de note est adjoint au résultat lors de cas de surdosages pour envisager une adaptation posologique à envisager du fait du potentiel toxique de la rifampicine.

Ces notes sont écrites par le pharmacologue en charge de la validation des résultats et sont disponibles à la consultation du bilan biologique par les cliniciens des services.

Au sein du CHU de Rouen, le dosage est très régulièrement prescrit bien que de manière assez disparate selon les services.

Les statistiques qui suivent seront traitées en deux parties distinctes, d'une part la tuberculose, d'autre part les IOA, les objectifs thérapeutiques et les valeurs théoriques étant différentes.

4. La Tuberculose

4.1. Caractéristiques des patients inclus

Sur les 16 patients traités par rifampicine pour la tuberculose, 10 sont des hommes ; soit 63% ; contre 6 femmes ; soit 37%. L'âge moyen de cette population est de 49 ans (min : 18 ans – max : 86 ans).

Le poids moyen est de 66 kg (min : 38 kg – max : 100 kg).

6 patients présentaient une hypertension artérielle ; soit 35% de la population étudiée ici, dont un associée à une hypercholestérolémie, et un avec un diabète de type 2. Enfin, un patient était à un stade d'obésité avec un IMC de 33 ; soit 6%.

Dans 94% des cas (15), le traitement par rifampicine est administré par voie orale ; et dans 6% par voie IV. Lors de la prise per os, la rifampicine est prise à jeun dans 93% des cas (14), en mangeant dans 6% des cas.

La posologie médiane observée est de 600 mg de rifampicine par jour (min : 400 mg – max : 900 mg) en prise unique journalière dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la tuberculose.

La posologie moyenne en dose poids est de 10 mg/kg/jour (min : 6.3 mg/kg/jour – max : 12,7 mg/kg/jour).

Le nombre de dosages réalisés a, ici, été mesuré en distinguant le pic et la résiduelle, ces derniers n'étant pas toujours réalisé conjointement à la prescription d'un dosage de rifampicine. La moyenne de dosages effectués est de 2,4 dosages par personne (min : 2- max : 4) ; soit en moyenne toujours au moins un pic et une résiduelle par personne au décours de leur traitement par rifampicine.

Un seul patient avait bénéficié dans le passé d'un dosage antérieur de rifampicinémie ; soit 6%.

4.2. Indication des dosages (total de 20 couples de pics et résiduelles)

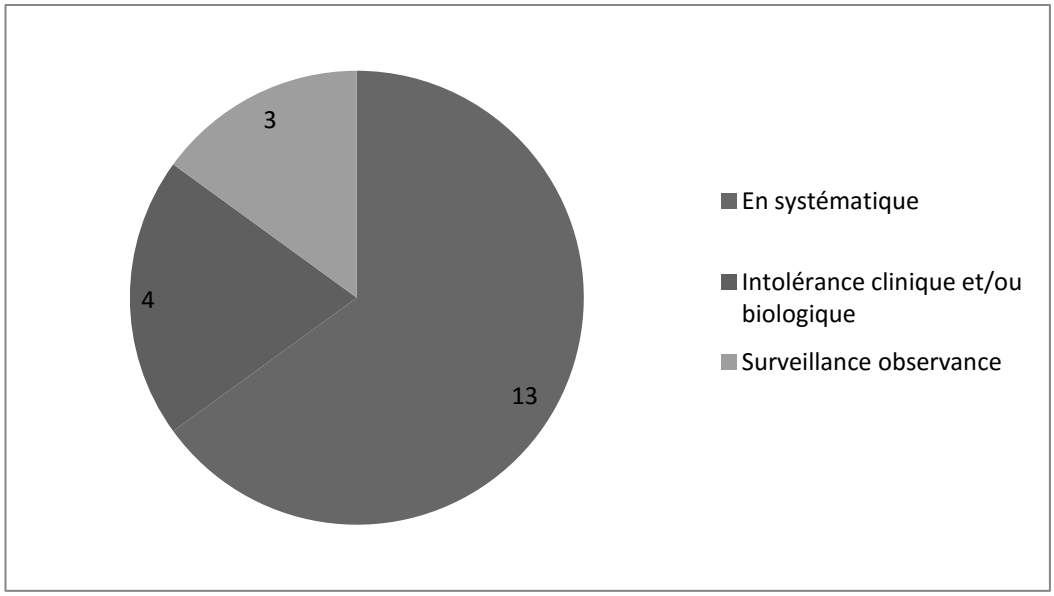


Figure 11 : Indication des dosages de rifampicine pour la Tuberculose

Sur les 16 patients, un patient n'a bénéficié par deux fois que d'une seule mesure de résiduelle lors de ses deux premiers dosages, pour finalement pouvoir bénéficier la troisième fois du couple de mesures et ainsi pouvoir juger de l'efficacité et de la tolérance

du traitement ; soit 3 dosages au total. Un patient, a lui, lors de son second dosage, bénéficié uniquement d'un T3 (pic).
Un autre patient a bénéficié d'un dosage supplémentaire au cours de son traitement.
Sur les 20 dosages réalisés, 3 étaient donc incomplets (15%).

4.3. Résultats des dosages

Le pic moyen obtenu est de 9.1 µg/mL (min : 2.3 – max : 19,8) et la résiduelle est en moyenne de 1,1 µg/mL (min : <1 – max : 2,6).

L'écart moyen obtenu en pratique dans le service de maladies infectieuses dans la prise en charge de la tuberculose est de 3,04 heures (min : 3 – max : 4).

4.4. Effets indésirables liés au traitement

Les effets indésirables liés à la prise de rifampicine ont été retrouvés dans 14 cas sur 16 ; soit 88% des patients avec au moins un effet indésirable.

Deux patients ont suivi leur traitement par rifampicine sans manifestations indésirables établies (12%).

Tableau 1 : Représentation des effets indésirables liés à la rifampicine selon les doses administrées.

	Dose moyenne de rifampicine	*dose minimale de rifampicine*	*Dose maximale de rifampicine*	*Dose poids moyenne de rifampicine*	*Dose poids min de rifampicine*	*Dose poids max de rifampicine*
EI cliniques et/ou biologiques	631 mg	400 mg	900 mg	9.7 mg/kg	6.3 mg/kg	11.6 mg/kg
Aucun EI	660 mg	600 mg	720 mg	9.6 mg/kg	12 mg/kg	12.7 mg/kg

Sur l'ensemble des couples de dosages réalisés dans le suivi de la tuberculose (n=20), 9 présentent des résultats de surdosages ; soit avec un pic supérieur à 8 µg/mL ; soit avec une résiduelle supérieure à 5 µg/mL, signe d'une mauvaise élimination. Cela représente 45% des résultats. 9 dosages sont dans les valeurs normales (45%). Enfin, 1 est sous dosé (5%) ; et 1 dosage n'a pas été défini car manquant d'une des deux valeurs ou ininterprétable (5%).

On retrouve des effets indésirables biologiques et/ou cliniques dans 89% des cas de surdosages (8/9).

Dans les cas de dosages obtenus dans les valeurs normales, on note également 89% de manifestations indésirables biologiques et/ou cliniques (8/9).

Lors de sous dosages, on signale 100% d'effets indésirables, quels qu'ils soient (1).

Enfin, dans la tuberculose,

- 53% des patients prenaient des antalgiques de niveau I (paracétamol), de niveau II (tramadol), et aussi de niveau III (oxycodone).
- 12% prenaient des IPP.
- 12% devaient prendre des antiémétiques avant la prise de rifampicine pour s'assurer de bien tolérer la prise.

L'antalgique le plus prescrit est le paracétamol. Dans 44% des cas, il a été donné pour soulager les douleurs et éventuellement la fièvre. Ainsi, la prise de rifampicine associée à du paracétamol a conduit à des manifestations indésirables dans 71% des cas. Au sein de cette population, 29% ont présentés des troubles hépatiques cliniques et/ou biologiques. Il faut rappeler que le paracétamol a un fort pouvoir hépatotoxique.

5. Les infections ostéoarticulaires

5.1. Caractéristiques des patients inclus

Sur les 27 patients traités pour une infection ostéoarticulaire, sur matériel ou non, 12 sont des hommes ; soit 44%, et 15 sont des femmes ; soit 56%. L'âge moyen est de 70 ans (min : 32 – max : 88).

Le poids moyen est de 82 kg (min : 44 – max : 123).

En termes d'antécédents médicaux, 14 patients ; soit 52%, présentaient de l'hypertension artérielle. 37% étaient diabétiques de type 2, une part identique de la population était définie comme obèse de part leur IMC (10). Et enfin, 30% étaient atteints d'une hypercholestérolémie et/ou d'une dyslipidémie (8). Certains patients présentaient simultanément plusieurs de ces pathologies chroniques.

85% des patients atteints d'une IOA ont reçu de la rifampicine *per os* (23), 4% par voie IV (1), et 11% de la rifampicine par voie IV avec un relais par voie orale (3). En ce qui concerne la voie orale, 85% ont bien pris leur rifampicine à jeun (23) contre 15% au cours des repas (4).

Un seul patient sur les 27 avait déjà bénéficié d'un dosage antérieur du taux de rifampicine sanguin ; soit 4%.

La posologie moyenne dans le traitement des IOA sur les 27 patients inclus est de 1289 mg par jour de rifampicine (min : 600 – max : 1800), le plus souvent en deux prises par jour, à 12 heures d'intervalle.

En dose poids, la posologie moyenne retrouvée est de 16.7 mg/kg/jour de rifampicine (min : 9.8 – max : 27.3).

Le nombre de dosages réalisés a, comme pour la tuberculose, été mesuré en distinguant le T3 et le T0, ces derniers n'étant pas systématiquement réalisé en binôme lors de la prescription d'un dosage de rifampicine.

La moyenne de dosages effectués est de 2,7 dosages par personne (min : 1 – max : 8) ; soit en moyenne toujours au moins un pic et une résiduelle par personne au cours de leur traitement par rifampicine.

5.2. Bactéries rencontrées

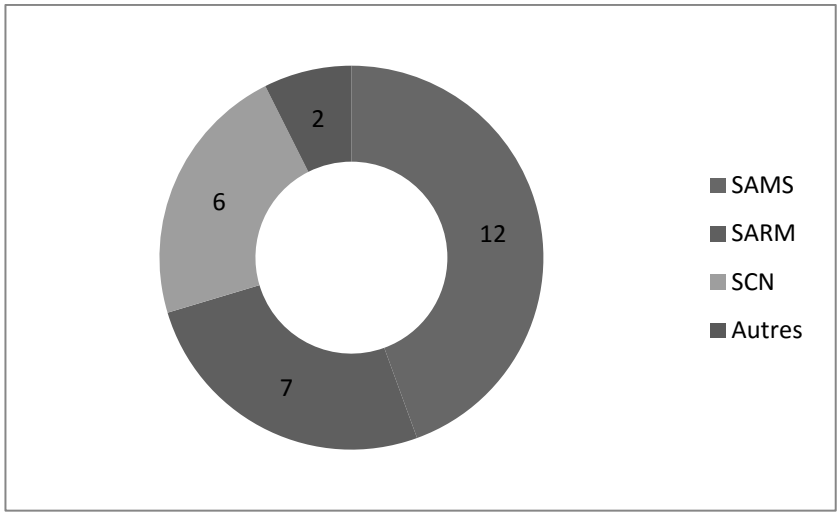


Figure 12 : Représentation des différentes bactéries rencontrées dans les IOA durant l'étude et leur proportion respective

5.3. Indications des dosages (total de 41 couples supposés de pic et résiduelle)

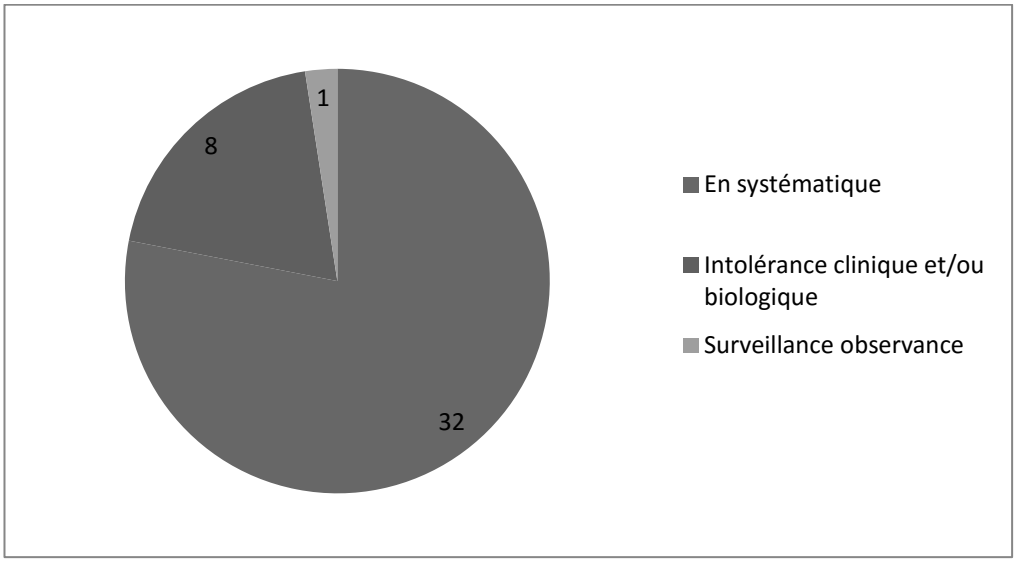


Figure 13 : Indication des dosages de rifampicine dans les IOA

Sur les 27 patients inclus dans l'étude pour IOA :

- 18 ont bénéficié d'un dosage combiné pic et résiduelle
- 6 ont eu un total de 2 dosages
- 1 patient a bénéficié de 3 dosages au cours de son traitement
- Enfin, 2 patients ont subi chacun 4 dosages (T0/T3).

5.4. Résultats des dosages

Le pic moyen obtenu est de 9.2 µg/mL (min : <1 – max : 45.5) et la résiduelle moyenne est de 3.9 µg/mL (min : <1 – max : 25.7).

L'écart réel moyen entre le T0 et le T3 obtenu est de 3.03 heures (min : 0.9 – max : 5.5).

Sur l'ensemble de ces dosages réalisés, 7 n'ont bénéficié que de, soit un T0, soit un T3 ; soit 17% des dosages réalisés dans le cadre des IOA.

5.5. Effets indésirables liés au traitement

Les effets indésirables liés à la prise de rifampicine ont été mis en évidence dans 21 cas sur 27 ; soit 78%.

Seuls 22% des patients n'ont présentés aucune manifestation indésirable tout au long de leur traitement par rifampicine.

Tableau 2 : représentation des effets indésirables liés à la rifampicine selon les doses administrées.

	Dose moyenne de rifampicine	*dose minimale de rifampicine*	*Dose maximale de rifampicine*	*Dose poids moyenne de rifampicine*	*Dose poids min de rifampicine*	*Dose poids max de rifampicine*
EI cliniques et/ou biologiques	1286 mg	600 mg	1800 mg	16.9 mg/kg *	10.4 mg/kg	21.8 mg/kg
Aucun	1300 mg	1200 mg	1800 mg	16 mg/kg	9.8 mg/kg	21.4 mg/kg

(*) Valeur calculée en excluant un patient dont le poids est une donnée non définie.

D'après les valeurs de référence utilisée au CHU de Rouen, les valeurs cibles d'un pic de rifampicine dans les IOA sont comprises entre 6 et 17 µg/mL et la résiduelle entre 0 et 5µg/mL (Roblot et *al*., 2007) (Guillaume et *al*., 2012). Sur les 41 couples dosages réalisés, 6 sont surdosés (15%). 18 sont dans la fourchette des valeurs de références citées ci-dessus (44%), et 12 sont sous-dosés (29%). Enfin, 5 résultats n'ont pu être interprétés, faute de données suffisantes (dosage du pic ND, ou valeurs incohérentes) ; soit 12%.

Les cas de surdosages sont associés dans 86% des cas à des effets indésirables biologiques et/ou cliniques (6/7).

Pour des valeurs normales de rifampicine au pic et en résiduelle, on a 61% de manifestations indésirables diverses (11/18).

Enfin, en sous-dosages, 58% des cas présentent des modifications de leur bilan biologique et/ou des signes cliniques non désirés (7/12).

Enfin, dans les IOA,

- 63% des patients prenaient des antalgiques comme le paracétamol, tramadol et autres dérivés morphiniques comme l'oxycodone.
- 41% étaient sous IPP pour soulager leur gêne gastrique et reflux gastro-œsophagien.
- 11% devaient prendre des antiémétiques avant la prise de rifampicine pour garantir une tolérance acceptable du traitement.

Ainsi, 71% des patients sous morphiniques ont présentés des effets indésirables. 100% des patients qui ont pris un antiémétique avant la prise de leur médicament afin de pallier aux nausées et vomissements étaient sous rifampicine associée à des antalgiques de niveau II ou III, de type morphinique ou assimilés.

6. Comparaison entre la tuberculose et les IOA

Dans ces deux indications de la rifampicine, les doses administrées sont assez distinctes et ont été corrélées à la présence ou non de manifestations indésirables.

Tableau 3 : Représentation de la dose poids de rifampicine en moyenne avec ou sans manifestations indésirables (EI).

Dose poids de rifampicine	*Tuberculose*	*IOA*
Avec EI	*9.7 mg/kg*	*16.9 mg/kg* (*)
Sans EI	*11.9 mg/kg*	*17.2 mg/kg*

(*) *Un patient exclu car poids ND.*

La durée du traitement par rifampicine n'a pu être établie pour chaque patient du fait du relais qui est fait le plus souvent en ville pour la suite du traitement antituberculeux pour des durées d'environ 6 mois. De même, les patients sortant suite à une IOA ont le plus souvent un traitement antibiotique poursuivi en sortant de l'hôpital.

Dans notre étude, nous avons pu comparer le fonctionnement des différents services en fonction de la pathologie traitée par rifampicine. Ainsi, les résultats obtenus ont été intégrés dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Comparaison des différents résultats et valeurs obtenus dans la tuberculose et les IOA sur les patients inclus.

	Tuberculose		IOA	
	n=16	%	n=27	%
H/F	10/6	*63*	12/15	*44*
Age moyen	49		70	
Poids moyen	66		82	
Diabète	1	*6*	10	*37*
HTA	6	*38*	14	*52*
HCT/DL	1	*6*	8	*30*
Obésité	1	*6*	10	*37*
IR	5	*31*	13	*48*
Hypoalbuminémie (Alb < 35 g/L)	9	*56*	17	*63*
Posologie initiale médiane rifampicine (mg)	600		1200	
Dose-poids initiale rifampicine (mg/kg)	10		16.7	
Ecart réel T0/T3 (h)	3.04		3.03	
Pic moyen (T3) (µg/ml)	9.1		9.2	
Résiduelle (T0) (µg/ml)	1.1		3.9	
Nombre de dosages/personne	2.4		2.7	
EI déclarés cliniques et/ou biologiques	14	*88*	21	*78*
Per os	15	*94*	26	*96*
Si per os, à jeun ?	14	*93*	22	*85*

7. Effets secondaires en fonction de la valeur du pic

On note une fréquence élevée d'effets secondaires quelque soit le résultat du dosage, et par conséquent, de manière générale quelque soit l'indication de la rifampicine.

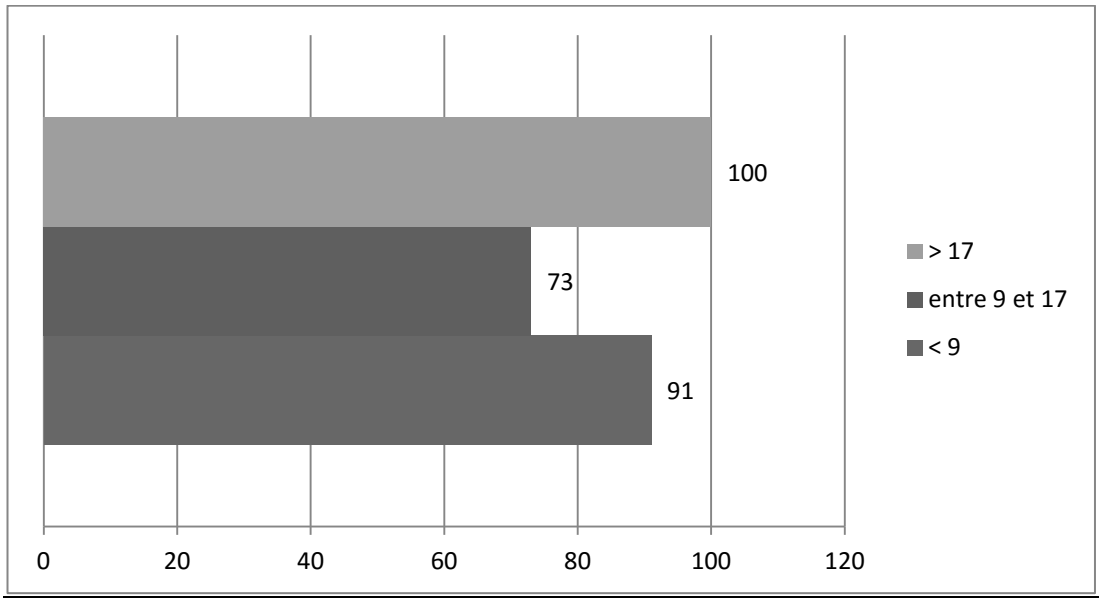


Figure 14 : Pourcentage d'effets indésirables selon 3 intervalles de valeurs au pic en µg/mL.

Un seul patient sur les 43 inclus dans notre étude a du interrompre son traitement par rifampicine suite à des effets secondaires digestifs importants, sans que cela soit corrélé avec des taux plasmatiques surdosés.

8. Variabilités individuelles selon les résultats des dosages

Ce tableau en guise d'introduction de cette partie, permet d'avoir une vue globale et comparative du nombre de surdosage, dosages normaux et sous-dosages obtenus au cours de notre étude.

Tableau 5 : Nombre et pourcentage de dosages selon l'infection et valeurs totales.

	Tuberculose (sur 20 couples de dosages)		***IOA*** (sur 41 couples de dosages)		***Total*** (sur 61 couples de dosages)	
	n =20	%	n =41	%	n =61	%
Surdosage	9	*45*	6	*15*	15	*25*
Dosage N	9	*45*	18	*44*	27	*44*
Sous-dosage	1	*5*	12	*29*	13	*21*
ND	1	*5*	5	*12*	6	*10*

Tableau 6 : comparatif des valeurs obtenues selon le résultat du dosage de rifampicine.

	Surdosages		*Dosages normaux*		*Sous-dosages*	
	n= 15 *	%	n= 27 *	%	n = 13 *	%
Effets 2d	12	*80*	22	*78*	9	*69*
Posologie rifampicine initiale moyenne (mg)	986		1022		1200	
Dose-poids rifampicine initiale (mg/kg)	15		13		17	
Posologie rifampicine initiale Tuberculose	631		638		600	
Posologie rifampicine initiale IOA	1400		1238		1300	
Dose-poids rifampicine Tuberculose (mg/kg)	10		10		7	
Dose-poids rifampicine IOA (mg/kg)	18.5		15		19	
Moyenne pic (µg/ml)	15.2		9.6		3.2	
Moyenne résiduelle (µg/ml)	6.6		2.1		1.4	
Moyenne pic Tuberculose (µg/ml)	11.8		7.3		2.3	
Moyenne résiduelle Tuberculose (µg/ml)	2.2		1.2		1	
Moyenne pic IOA (µg/ml)	22.1		10.8		3.3	
Moyenne résiduelle IOA (µg/ml)	13.2		2.5		1.5	
Nb de poso rifam modifiée	0	0	0	0	1	8
Poids	72		78		77	
IMC	26		28		28	
Fonction rénale Normale	7	47	14	52	9	69
Dosage fait à H2 ou H3	3.1		3.1		3	

** 7 dosages exclus car absence de valeurs permettant leur interprétation.*

8.1. Variabilité intra individuelle

Lors de notre étude, 12 patients (28%) ont pu bénéficier de plusieurs couples de dosages au cours de leur traitement. Ainsi, nous avons pu analyser la variabilité intra-individuelle de la rifampicine chez ces malades. En excluant les résultats de couples de

dosages ininterprétables (valeurs manquantes, non interprétables), 69% des résultats (11 sur 16) montrent une différence de pic > 2 µg/mL par rapport au précédent chez le même sujet avec une dose de rifampicine inchangée. L'écart moyen entre les pics réalisés chez un même patient est de 6.2 µg/mL, avec un écart maximal de 39 µg/mL. En excluant cette valeur dans l'hypothèse d'une erreur technique, nous obtenons une valeur de 13 µg/mL.

Sur 25 dosages dont les résultats étaient soit ininterprétables et/ou incomplets, sur ou sous-dosés, 8 ont fait l'objet d'une demande expresse du prescripteur d'un nouveau dosage de rifampicine pour contrôler son taux et ainsi surveiller son efficacité et sa tolérance. Cela représente 32% de demandes de nouveaux dosages suite à un résultat non satisfaisant.

Sur l'ensemble de tous les dosages réalisés, il n'y a eu qu'une seule modification de posologie suite aux résultats donnés par le laboratoire de pharmacologie. Ce fut une augmentation de dose suite à un pic obtenu trop bas, signe d'un éventuel sous-dosage en rifampicine. La dose initiale (1200 mg en 2 prises par jour) a été augmentée à 1800 mg pour un nouveau dosage un peu plus élevé (pic passant de 2.7 à 4.4 µg/mL) mais une bonne évolution sur le plan clinique. La patiente en question sortira d'hospitalisation avec une dose de rifampicine de 1200 mg par jour, et ce, toujours en 2 prises.

8.2. Variabilité inter individuelle

L'autre grand facteur de variabilité dans les dosages de rifampicine est la variabilité inter individuelle, c'est-à-dire entre différents sujets recevant la même dose de rifampicine. A dose équivalente en milligramme de rifampicine, on note des disparités importantes entre les patients (figure 16). C'est pourquoi, la rifampicine est administrée régulièrement en fonction du poids. Si l'on compare alors les dose-poids administrées, les valeurs de pic et résiduelles sont là aussi très variables (figure 15).

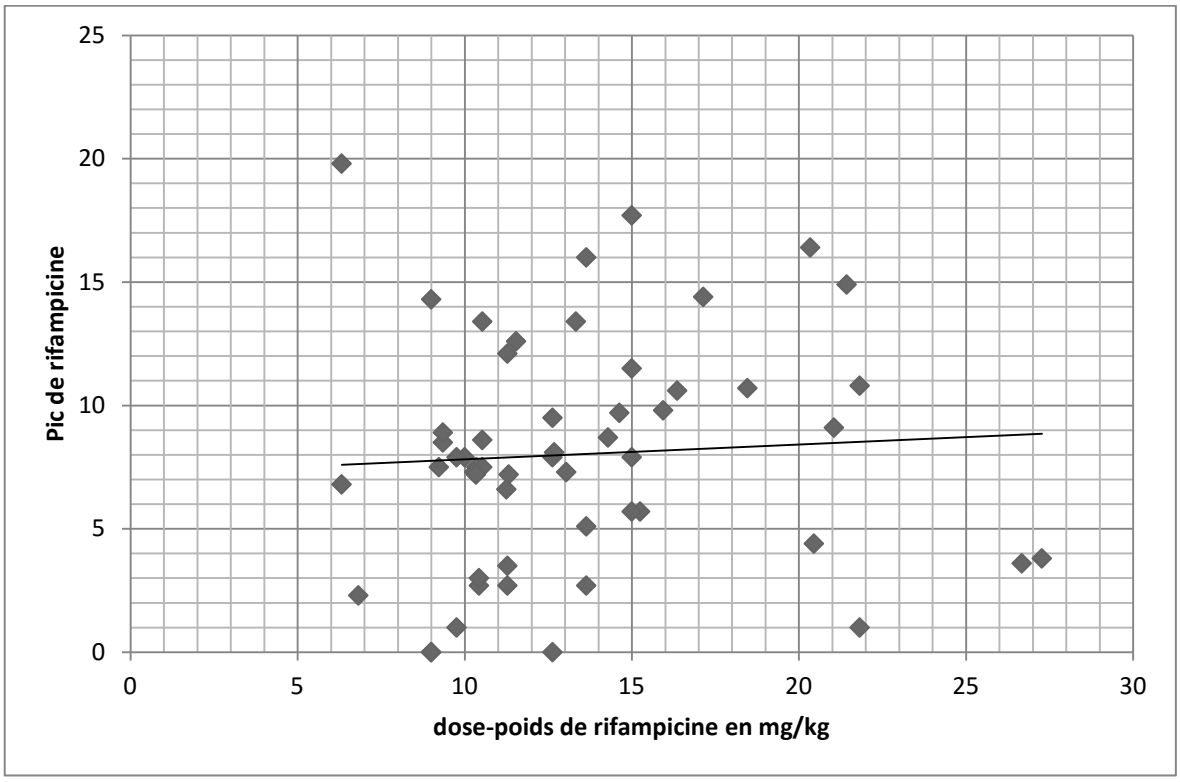


Figure 15 : Représentation graphique du pic plasmatique (en µg/mL) en fonction de la dose de rifampicine (en mg/kg).

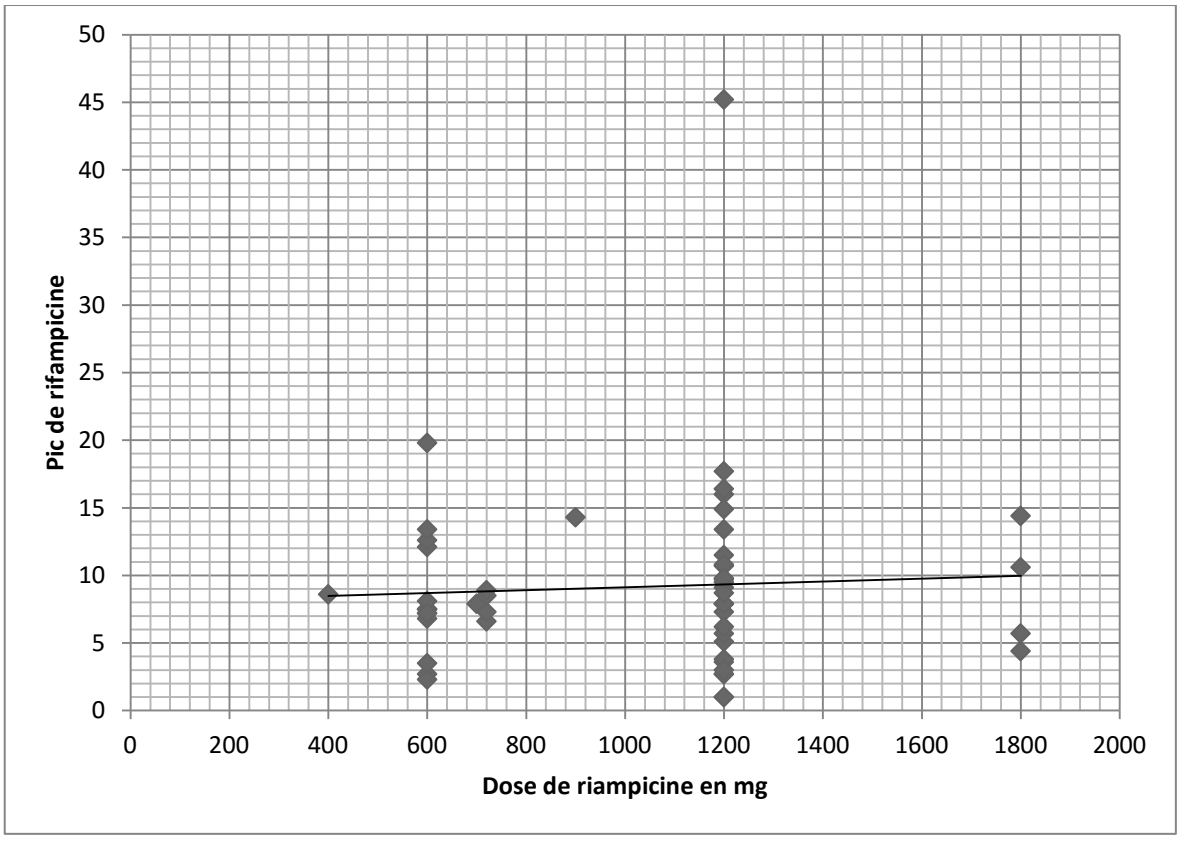


Figure 16 : Représentation graphique du pic plasmatique (en µg/mL) en fonction de la dose de rifampicine (en mg).

Pour les patients recevant 1200 mg de rifampicine par jour (n=30 couples de dosages), le pic moyen est de 9.6 µg/mL avec un écart moyen de 5 µg/mL et un écart maximal de 44.2 µg/mL. Même en excluant cette valeur qui peut sembler très élevée, l'écart serait de 17.7 µg/mL alors qu'ils recevaient la même dose de rifampicine.

Pour les patients recevant entre 20 et 22 mg/kg/jour de rifampicine (n=8 couples de dosages), le pic moyen est de 9.4 µg/mL avec un écart moyen de 4.6 µg/mL et un écart maximal de 15.4 µg/mL.

Pour les patients recevant 600 mg de rifampicine par jour (n=14 couples de dosages), le pic moyen est de 8.4 µg/mL avec un écart moyen de 3.4 µg/mL et un écart maximal de 17.5 µg/mL.

Enfin pour les patients recevant entre 9 et 11 mg/kg/jour de rifampicine (n=17 couples de dosages), le pic moyen est de 7.5 µg/mL avec un écart moyen de 2.2 µg/mL et un écart maximal de 13.3 µg/mL.

DISCUSSION

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la rifampicine présente plusieurs intérêts théoriques : vérifier l'observance du traitement par le patient, la bonne absorption du médicament par voie orale, contrôler l'absence d'interaction médicamenteuse et s'assurer que la dose administrée permet d'atteindre des concentrations plasmatiques efficaces mais non toxiques du fait d'un index thérapeutique étroit de ce médicament.

Dans la littérature, de nombreux patients sont sous-dosés que ce soit dans la tuberculose (Babalik et *al*., 2011) ou les IOA comme dans l'étude menée par F. Roblot au CHU de Tours (Roblot et *al*., 2007). En effet, dans l'étude menée par A. Babalik, la rifampicine est retrouvée à des taux jugés trop bas dans 67% des cas (8/12). Une autre étude met en évidence des taux bas de rifampicine dans 27% des cas (Park et *al*., 2015). Enfin, une étude à plus grande échelle a abouti à un taux bas de rifampicine dans 84% des cas, à savoir chez 188 patients sur 225 (Chideya et *al*., 2009).

Étonnamment, dans notre étude, seule une faible proportion de patients est sous-dosée, 1 couple de dosage sur 20 (5%) est sous dosé dans la tuberculose, sans que nous soyons certains d'une explication. Dans les IOA, 12 sur 41 couples de dosages (29%) sont dans de valeurs trop faibles par rapport aux normales attendues.

Il n'est pas surprenant que les sous-dosages soient plus fréquents dans les IOA que dans la tuberculose car les valeurs attendues sont plus élevées alors que la dose administrée à chaque prise est globalement la même (600 mg). Même si l'accumulation de la rifampicine en prise biquotidienne doit permettre d'expliquer la résiduelle plus élevée, les valeurs pic, elles, semblent plus difficiles à atteindre.

Il y a eu plus de surdosages dans la tuberculose (tableau 5, p.78), 45% (soit 9 sur 20 couples de dosages) que dans les IOA, 15% (soit 6 sur 41 couples de dosages). Ceci peut

s'expliquer par l'intervalle de doses de références relativement étroit dans la première indication.

Les dosages dans les valeurs normales sont similaires : 45% (soit 9 sur 20 couples de dosages) dans la tuberculose contre 44% (soit 18 sur 41 couples de dosages) dans les IOA.

Ainsi, on note une proportion de sujets surdosés et sous-dosés très élevée (tableau 6, p.79).

Les couples de dosages n'ayant pu être interprétés sur le plan technique représentent une minorité, 6 sur 61 (10%).

Dans notre étude, les résultats obtenus ont mis en lumière une variabilité inter et intra individuelle importante entre les différents dosages réalisés.

Des patients recevant des doses identiques de rifampicine ont pu présenter des couples de dosages très variables. En effet, un patient a atteint un pic plasmatique de 45.2 µg/mL couplé à une résiduelle de 25.7 µg/mL. Ces deux valeurs très élevées sont cohérentes entre elles, ce qui n'est pas en faveur d'une erreur technique. A l'inverse, un autre patient, pour la même dose de rifampicine administrée (1200 mg) a présenté à la fois un pic et une résiduelle inférieurs à 1 µg/mL. On ne peut pas exclure le fait que le patient n'a pas pris de rifampicine avant la réalisation de ce dosage, ou une erreur technique. Même en excluant cette valeur, l'écart entre les patients reste marqué (figures 15 et 16, p.81).

De même pour un patient donné recevant la même dose de rifampicine, des écarts importants entre des pics successifs ont été mis en évidence.

Cette grande variabilité est en accord avec les données de la littérature. Une étude récente concernant des patients traités pour une IOA montre l'existence d'une variabilité inter et intra-individuelle sans explication évidente (Roblot et *al*., 2007). De même, une autre étude a mis en évidence qu'après une prise de 600 mg à jeun, le pic plasmatique, se situait en moyenne entre 8.5 à 10 µg/mL avec des extrêmes allants de 4 à 32 µg/mL (Boselli et Allaouchiche, 1999).

Une variation importante est également mise en évidence selon l'indication thérapeutique. En effet, les valeurs de résiduelles moyennes dans la tuberculose (1.1 µg/mL) et les IOA (3.9 µg/mL) sont différentes, et cela s'explique par le fait que dans la tuberculose, la rifampicine est prise une fois par jour, contre deux fois par jour dans les IOA, avec un temps d'élimination plus court, justifiant donc d'une résiduelle plus élevée.

Les valeurs moyennes de pic à 3 heures sont par contre quasi identique (9.1 contre 9.2 µg/mL) dans la tuberculose et les IOA. Cela semble légèrement élevé dans la tuberculose par rapport aux valeurs de références utilisées, entre 6 et 8 µg/mL et dans les valeurs normales basses dans les IOA où les valeurs cibles oscillent entre 6 et 17 µg/mL.

Dans les recommandations officielles, les posologies sont exprimées en mg/kg afin de s'adapter au mieux à chaque situation et garantir une dose de rifampicine efficace. Néanmoins, on remarque que dans la majorité des cas, les doses n'ont pas été calculées précisément par rapport au poids mais ont été administrées classiquement de la manière suivante :

- La dose médiane de rifampicine est de 600 mg par jour en une prise dans la tuberculose et de 1200 mg en deux prises quotidiennes dans les IOA, ce qui se rapproche au plus près des dosages des galéniques disponibles per os notamment sur le marché du médicament en France, à savoir des formes dosées à 300 mg principalement.
- Chez les patients obèses (IMC > 30), 3 sur 10 ont eu des doses de rifampicine augmentées, soit 30%.
- L'adaptation des doses de rifampicine selon le poids (1800mg/j) n'a pas entraîné de surdosages chez 2 de ces patients, un patient traité pour une IOA a lui été surdosé.
- A l'opposé, des patients obèses, dont la dose n'a pas été réévaluée par rapport à leur poids, ont eu des résultats de pic en-dessous des valeurs attendues. Cela concerne deux patients traités pour IOA.

Il tend de plus en plus à s'orienter vers un calcul de la dose à administrer basé sur la surface corporelle en précisant une posologie maximale à ne pas dépasser plutôt que l'adaptation sur le seul poids afin de pallier à ces situations (Salle et *al*., 2013).

Connaissant la grande variabilité inter individuelle de la rifampicine, et ainsi le risque élevé de sous ou surdosage, de nombreux cliniciens prescrivent des dosages de rifampicine.

Le dosage de la rifampicine n'est pas systématiquement réalisé dans tous les centres hospitaliers, notamment car cette technique pharmacologique n'est pas toujours disponible pour diverses raisons, sans pour autant plus de difficultés d'utilisation établie.

Le premier intérêt du dosage semble être la surveillance des effets secondaires liés à la prise de rifampicine en cas de surdosage.

Dans la littérature, la distinction entre dose de rifampicine administrée et effets secondaires d'une part, et le taux de rifampicine et effets secondaires d'autre part, n'est pas très claire. Selon les publications, les deux valeurs sont utilisées comme outils pour juger de la corrélation avec les effets indésirables.

Dans notre étude, il n'existe aucune corrélation entre dose et effets indésirables ni dose-poids et effets indésirables (tableau 3, p.76) aussi bien dans la tuberculose (tableau 1, p.70) que dans les IOA (tableau 2, p.74).

Dans la littérature, une étude conclut à une absence de corrélation entre hépatotoxicité et dose de rifampicine administrée (Long et *al*., 1979). Enfin, une autre étude récente a montré que des doses de 20 mg/kg/jour n'avaient pas été en lien avec une augmentation de la toxicité (Diacon et *al*., 2007).

A l'inverse, en ce qui concerne le lien entre dosage et effets secondaires, on peut tout de même noter dans notre étude un pourcentage d'effets indésirables qui semble plus important chez les patients surdosés que chez les patients sous-dosés : 12/15 (80%) de patients surdosés contre 9/13 (69%) en sous-dosage ont des effets indésirables (tableau 6, p.79) et plus d'effets indésirables chez les patients ayant un pic > 17 µg/mL (figure 14, p.78). Néanmoins, l'effectif inclus était relativement faible, ne permettant pas de conclure avec certitude.

Dans la littérature, cette tendance n'est pas retrouvée : quelque soit la dose administrée, il n'a pas été mis en évidence de relation concentration/toxicité, les effets secondaires (troubles gastro-intestinaux et hépatiques) pouvant apparaître quelque soit la concentration de rifampicine (Roblot et *al*., 2007).

Ainsi, il ne semble pas y avoir d'intérêt à doser la rifampicine, telle qu'elle est dosée aujourd'hui, dans le but de prévenir l'apparition d'effets secondaires cliniques et/ou biologiques.

De même, pour vérifier l'observance du traitement, le dosage pourrait être intéressant, mais assez couteux et difficile à mettre en place en ambulatoire de par ces contraintes. Une simple surveillance de la couleur des urines parait être beaucoup plus simple pour en juger.

Au sujet de l'efficacité du traitement, notre étude n'a pas permis de l'évaluer selon le dosage de rifampicine, du fait de la faible population incluse (n=43) et de l'impossibilité de suivre l'évolution des patients une fois sorti d'hospitalisation.

Dans la littérature, la majorité des études concernant le dosage de rifampicine sont réalisées chez des patients traités pour la tuberculose. Celles-ci montrent des résultats contradictoires.

Certaines études démontrent que l'efficacité du traitement est dépendante des concentrations sériques obtenues (Ray et *al.*, 2003).

Par ailleurs, des taux plasmatiques de rifampicine bas seraient associés à une réponse plus lente au traitement (Metha et *al*., 2001), à un risque d'apparition de résistance accru (Weiner et *al*., 2005) mais aussi à une diminution du succès du traitement (Chideya et *al*., 2009) (Gillin et *al*., 1985).

A l'inverse, des taux bas de rifampicine n'ont pu être associés à l'évolution sous traitement. (Chideya et *al*., 2009) (Park et *al*., 2015).

L'objectif du dosage est d'atteindre des pics permettant d'assurer l'efficacité. Or, ces pics ne sont pas clairement définis (Guillaume et *al*., 2012).

Des études plus anciennes ont montré un pic à 7 µg/mL 1h30 après la prise, ou compris entre 8.8 et 12 µg/mL 2h après celle-ci. Dans les deux cas, la C_{max} obtenue est supérieure à la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) de *M. tuberculosis* (0.2 µg/mL). (Nitti et *al*., 1972).

Dans les IOA, la rifampicine est utilisée car bactéricide pour les souches sensibles, définis par une CMI inférieure à 1 µg/mL in vitro, avec le plus souvent une CMI autour de 0.06 µg/mL (Murphy et *al*., 2007).

La rifampicine n'étant ni concentration-dépendante ni temps-dépendante, son efficacité ne peut pas formellement être définie juste sur une valeur pic/CMI ou résiduelle/CMI.

Le dosage de rifampicine présente ainsi des intérêts théoriques, bien que nuancés. Mais il a aussi des inconvénients.

Il n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers. Cela est un frein à son harmonisation et à un élargissement de sa pratique, les points de comparaison et de discussion entre services de pharmacologie étant restreints.

De plus, il entraine un cout relativement élevé sans prise en charge par la sécurité sociale.

Un inconvénient majeur est la contrainte liée au patient, qui doit se soumettre à des prises de sang supplémentaires.

Par ailleurs, ce dosage est quasiment impossible à mettre en place pour les patients non hospitalisés ou sortis d'hospitalisation, de par son manque de disponibilité faible et le fait qu'il soit à la charge du malade.

Enfin, le délai des résultats, qui sauf urgence, sont systématiquement rendus le jeudi suivant. Dans la majorité des cas rencontrés au cours de cette étude, les patients suivis pour une IOA ont bénéficié d'un relais par voie orale de rifampicine associé à un autre

antibiotique après une antibiothérapie IV. Ce relais s'est fait quelques jours avant leur sortie d'hospitalisation et le dosage de rifampicine réalisé une journée avant leur départ.

Dans la tuberculose, la rifampicine est employée quasi systématiquement, sauf en cas de résistance ou d'intolérance sévère. Etant donné en première intention, et au long cours, les dosages sont réalisés régulièrement et durant l'hospitalisation ou au décours des consultations en hôpital de jour veillant au suivi du patient. Ainsi, les dosages demandés peuvent être analysés et entraîner un ajustement thérapeutique par les infectiologues.

L'interprétation de ces dosages est réalisée par le clinicien à l'origine de la prescription. Néanmoins, cette interprétation est délicate : elle doit tout d'abord prendre en compte la fiabilité du prélèvement, de la technique du dosage.

La méthode analytique utilisée au CHU de Rouen est hautement spécifique et assure une sensibilité optimale. Ces caractéristiques en font une technique de choix pour le dosage de médicaments comme la rifampicine en permettant une mesure précise de la concentration sans biais imputable à des interférences (absence de réaction croisée avec de métabolites ou des molécules chimiquement proches de la rifampicine).

Un interrogatoire oral des infirmières des services de maladies infectieuses et tropicales et d'orthopédie au CHU de Rouen lors de mon étude m'a permis de comprendre et de voir comment les dosages sont concrètement réalisés et de quelle manière est donnée la rifampicine par rapport aux repas et la nécessité qu'elle soit prise a jeun (Coiffier et *al*., 2012)

Sur dix infirmières que j'ai pu interroger, 7 respectaient scrupuleusement les T0/T3 pour pratiquer la rifampicinémie par rapport à la prise de rifampicine, 3 avec quelques décalages pouvant aller jusqu'à une heure. Le délai de 3 heures entre pic et résiduelle est d'ailleurs parfaitement respecté avec une moyenne sur l'ensemble des dosages de 3.04 heures.

Quant à la prise à jeun, toutes savaient qu'il fallait bien l'administrer au patient à distance des repas mais que selon l'heure de passage dans les chambres mais aussi selon la

fréquence et l'importance des effets indésirables digestifs, elles pouvaient la donner au cours du repas.

Dans l'ensemble, cela montre le caractère très fiable et précis du dosage dans sa réalisation depuis e prélèvement jusqu'au jour où le résultat est validé et transmis au service à son origine.

En France, comme à l'étranger dans les pays industrialisés, le dosage de la rifampicine n'est proposé que dans les CHU (Rennes, Reims ou Tours par exemple) qui disposent du matériel permettant sa mise en œuvre. Tous les centres pratiquant cette analyse proposent des techniques chromatographiques comparables avec une détection par spectrométrie de masse. La cotation est inchangée d'un centre à l'autre car elle répond à la nomenclature nationale. Les techniques employées pour le suivi thérapeutique de la rifampicine sont identiques comme en témoignent les nombreuses publications internationales sur le sujet (Ruslami et *al*., 2007).

Cependant, malgré un dosage fiable sur le plan technique, son interprétation reste très difficile pour les cliniciens. Tout d'abord, l'heure du pic est variable selon les patients. Cela se traduit, dans les différents centres hospitaliers, par des dosages de pics à des horaires variables.

Certains centres réalisent le contrôle du pic de rifampicine à T = 2h et non T = 3h (Yew, 1998). A Tours, les dosages de rifampicine sont effectués avec un matériel similaire celui de Rouen, mais avec un pic mesuré à T2 (Roblot et *al*., 2007).

De plus, un taux bas de rifampicine ne permet pas de distinguer une réelle malabsorption et une absorption lente ou retardée. Enfin, la grande variabilité intra individuelle rend aussi l'interprétation délicate : si un même patient peut avoir des dosages variables d'un jour à l'autre, faut-il vraiment tenir compte d'un premier dosage ?

La technique de mesure de l'efficacité du traitement qui tend à s'imposer de plus en plus par rapport aux concentrations plasmatiques au pic est l'aire sous la courbe (ASC).

Des études récentes montrent que l'activité de la rifampicine serait plus corrélée au rapport ASC/CMI qu'à la concentration résiduelle (T0 ou C_{min}) et qu'à la concentration au pic (T3 ou C_{max}) (Van Hingen et *al*., 2011).

Une étude indonésienne a mis en évidence une corrélation entre la dose de rifampicine administrée et l'ASC "dose-dépendante" (Ruslami et *al*., 2007).

Enfin, des études récentes ont mis en évidence une activité de la rifampicine "exposition dépendante" (Gumbo et *al*., 2007).

Ainsi, toutes ces études mettent en évidence que le principal facteur prédictif de l'efficacité est l'aire sous la courbe (ASC) (Jayaram et *al*., 2003).

Néanmoins, ces valeurs normales ne sont pas encore clairement définies, et aujourd'hui, on ne bénéficie pas d'assez de recul sur cette méthode pour qu'elle soit utilisée en toute sécurité. De plus, elle est difficile à réaliser en pratique.

Récemment, une étude s'est justement intéressée à rechercher une corrélation entre ASC et taux plasmatiques à un moment donné, afin de la rendre réalisable en pratique clinique (Sturkenboom et *al*., 2015). Cette étude, réalisée chez 55 patients traités pour une tuberculose, montre que le pic médian se situe à 2,2 heures de la prise orale avec une très grande variabilité (pics obtenus entre 0,4 et 5,7 heures selon les patients), et qu'une ASC pourrait être extrapolée de façon assez fiable à partir de 3 prélèvements à T1, T3 et T8.

Ainsi, on comprend bien pourquoi aujourd'hui il est difficile pour un clinicien d'interpréter les résultats du dosage alors qu'il ne dispose que de dosage à un seul instant.

D'ailleurs, dans notre étude, la majorité des dosages anormaux n'a pas entrainé de modifications de dose. En effet, un seul dosage a fait l'objet d'une modification de dose suite à un résultat trop bas. Finalement, le dosage suivant réalisé 48 heures après avec une dose augmentée n'avait pas permis d'augmenter le pic de rifampicine et le patient était sorti d'hospitalisation avec une bonne évolution clinique.

D'autres dosages ont été à nouveau prescrits suite à des résultats incomplets ou ininterprétables ; dans 32% des cas (8/25). Les autres résultats sont restés inexploités.

Que ce soit suite à des résultats incomplets ou ininterprétables, suite à des sous-dosages ou même des surdosages, le clinicien n'a, sauf l'exception citée précédemment, pas tenu compte du résultat pour réévaluer le traitement. Soit de manière volontaire en se basant plutôt sur la clinique, soit parce que le résultat du dosage à été rendu après la sortie des patients et n'a pas été vu lors des consultations.

Au total, à la vue des éléments mis en évidence, je pense que les dosages de rifampicine sont sûrement réalisés par excès au sein des services inclus dans l'étude du CHU de Rouen.

D'ailleurs, aucune recommandation en vigueur aujourd'hui ne recommande formellement la réalisation de ce dosage, en dehors de l'HAS, qui préconise de s'aider de la rifampicinémie dans le cas particulier d'une insuffisance hépatique préexistante (HAS, 2006).

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ne recommande pas le dosage de la rifampicine dans les IOA sur matériel mais uniquement le dosage des antibiotiques qui lui sont associés du fait de son fort pouvoir inducteur qui est susceptible de diminuer la concentration de ceux-ci. Par exemple, la concentration de clindamycine est diminuée de moitié lorsqu'associée à la rifampicine dans les IOA (SPILF, 2009).

De même, la SPILF n'a mentionné aucune recommandation quant au dosage de la rifampicine dans les spondylodiscites (SPILF, 2007).

Enfin, pour les atteintes osseuses chez le sujet diabétique, aucune recommandation de dosage n'a été signalée (SPILF, 2007) (Lipsky et *al*., 2012).

Néanmoins, notre étude est portée sur un nombre restreint de patients et de services, il faut donc nuancer ces propos et s'essayer à déterminer et à harmoniser les pratiques tant au niveau local, au sein du CHU de Rouen et de ses différents services, qu'au niveau international où des normes devraient être les mêmes pour tous afin

d’envisager la prise en charge des patients sous rifampicine dans les meilleures conditions possibles.

Dans les conditions actuelles, il me semble donc que les dosages de rifampicine sont fait par excès et notamment trop souvent en systématique. Peut-être le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) garde-t-il sa place dans des cas bien précis, par exemple chez des patients ayant des effets indésirables, et chez qui on souhaite vraiment poursuivre la rifampicine (par manque d’alternative thérapeutique) car, dans le cas d’effets secondaires gastro-intestinaux, une prise avec le repas peut diminuer les symptômes, au risque d’une diminution de l’absorption et de sous dosage.

Des études complémentaires sont nécessaires pour rechercher une corrélation entre ASC et effets indésirables, ASC et efficacité, et valider les heures de prélèvements les plus corrélées à l’ASC avant de pouvoir généraliser son utilisation.

CONCLUSION

Notre étude a permis de mieux assimiler en pratique la place du dosage de la rifampicine dans la stratégie de prise en charge des patients et de comprendre son déroulement. Ainsi, sa fiabilité n'est pas remise en cause, bien au contraire, mais son interprétation reste très difficile.

Tel que réalisé aujourd'hui, un nombre trop important de dosages est effectué de manière systématique au vu du rapport avantages/inconvénients dont ils bénéficient. Je pense qu'il ne faut pas le bannir de la stratégie de suivi des patients traités par rifampicine mais plutôt le réserver à certains cas, comme en cas de tuberculose multi résistante, d'immunodéficience humaine concomitante (HIV), de malnutrition, de malabsorption connue (gastrectomie, résections et pathologies digestives, …), de maladie hépatique, ainsi que chez les patients ne répondant pas à la thérapie conventionnelle après 1 à 2 mois.

L'avenir est de remplacer le couple pic-résiduelle par une estimation de l'ASC car la rifampicine est un antibiotique exposition-dépendant. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la corrélation entre ASC et effets indésirables, la valeur d'ASC cible pour garantir l'efficacité, et valider une méthode pratique de réalisation de l'ASC.

ANNEXES

Annexe 1 : Feuille de recueil de données utilisée lors de l'étude : exemplaire type vierge suivi d'un exemplaire rempli à titre d'exemple.

Patient

N° Cpage
Nom, prénom :
Date de naissance, âge :
Sexe :
Poids/Taille/IMC :
Motif d'hospitalisation :
Service d'hospitalisation :
Antécédents notables :

Créatininémie/clairance : (cdk-epi – MDRD)

Albumine :

Traitement habituel :

Traitement hospitalier/actuel :

IPP :
Anti-H2 :
Antiémétiques :
Autres antiinfectieux :
Traitements cardiovasculaires :
Traitements immunosuppresseurs :
Autres traitements :
Automédication :

Effets indésirables cliniques (si oui, date précise, posologie rifampicine à ce moment) :

Effets indésirables biologiques (si oui, date précise, posologie rifampicine à ce moment) :

BH avant et pendant traitement :

Créatinine avant et pendant traitement :

Rifampicine

Indication : tuberculose, IOA (site infecté, prothèse ou non) ; bactérie et son antibiogramme

Etat septique au moment de l'introduction de rifampicine : hémocultures positives/ négatives ? Fièvre ? CRP ?

Dosages antérieurs : (oui/non, résultats et posologie de rifampicine)

Modalité de prise (à jeun ? PO ou IV ?) :

Durée (dates précises) :

Posologie initiale (en mg et en dose-poids) :

Nombre de dosages réalisés:

Pour chaque dosage
Indication (systématique ? intolérance clinique ou biologique ?)

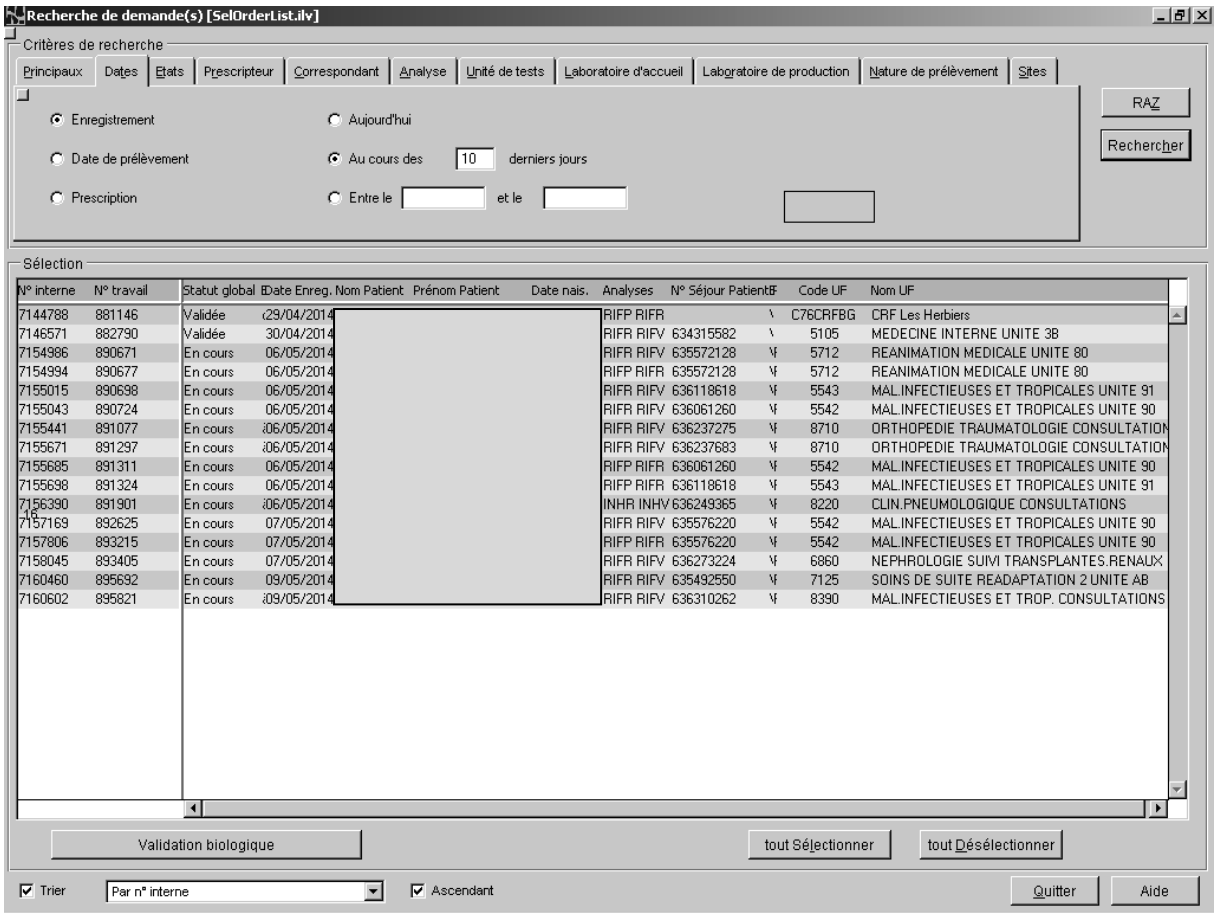
Date précise, horaires/prise

Résultats (pic/résiduelle)

Modification de dose si résultat anormal (conséquences cliniques et biologiques des modifications)

Evolution sur le plan septique (suivi hebdomadaire) sur 1 mois, voire 3 si possible

Annexe 2 : capture d'écran des données envoyées pour m'informer des nouveaux dosages de rifampicine.



Annexe 3 : Tableau des interactions médicamenteuses liées au rôle inducteur de la rifampicine. (Coiffier G., et al., 2012) **Tableau 1**

Tableau 1
Principales interactions médicamenteuses devant être prises en compte avant toute introduction de traitement par rifampicine.

Anti-infectieux	Immunosuppresseurs	Médicament à visée cardiovasculaire	Autres
Anti-viraux	Corticoïdes	Anticoagulants (AVK)	Contraceptifs œstroprogestatifs
IP[a] (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir et saquinavir)	Ciclosporine	Digoxine	Hormones thyroïdiennes
INNTI (delavirdine[a] > névirapine > éfavirenz)	Tacrolimus	Inhibiteurs calciques (vérapamyl, diltiazem, nifédipine)	Antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne)
INTI (zidovudine)	Salazopyrine	β-bloquants (alprénolol, métoprolol, propranolol)	Sulfamides hypoglycémiants (tolbutamide)
Antibiotiques		Antiarythmiques classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)	Morphiniques
Isoniazide			Théophylline
Fluoroquinolones			Montélukast
Clindamycine			
Antifungique			
Azolés (kétocona-zole > itraconazole > fluconazole)			
Terbinafine			

Interaction médicamenteuse par augmentation du métabolisme hépatique responsable d'une diminution de concentration plasmatique de ces différentes molécules. IP : inhibiteurs des protéases ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la *reverse transcriptase* ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase* ; AVK : anti-vitamine K.

[a] Contre-indication d'emploi absolu.

Annexe 4 : feuille d'aide au prélèvement pour la réalisation du dosage de rifampicine

CHU Hôpitaux de Rouen	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Appliqué(e) le
	05- Fiche Analyse et Aide au Prélèvement (2 signatures)	014	8588	002	06/01/2015
	Pôle Biologie Clinique\Pharmaco -Toxicologie				

Rifampicine

Analyte	Rifampicine
Autres appellations	Rifadine, Rifater Rifinah
Nature de l'analyse	Détermination de la concentration de Rifampicine.
Principe de la méthode	Précipitation et chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec détection par spectrométrie de masse en tandem
Fiche de prescription	Pharmacologie et toxicologie

LABORATOIRE

Laboratoire réalisant l'analyse	Pharmacologie et Toxicologie\Spécialité
Réception des prélèvements	Lundi au vendredi 8h30 - 17h
Téléphone Secrétariat	02-32-88-90-30, poste 69030
Téléphone poste technique	69034
Biologiste / médecin référent	P. Compagnon / F. Lamoureux 69034

PRELEVEMENT

Nature du prélèvement	Sang
Contenant	1 Tube(s) hépariné(s) 5 mL
Quantité minimum	2 ml
Conditions de prélèvement	Concentration résiduelle : prélever juste avant l'administration suivante, Concentration au pic : prélever 3 heures après la prise (voie orale) ou dès la fin de la perfusion (voie IV).
Protocole de prélèvement	voir protocole institutionnel
Renseignements cliniques à fournir	voir fiche de prescription

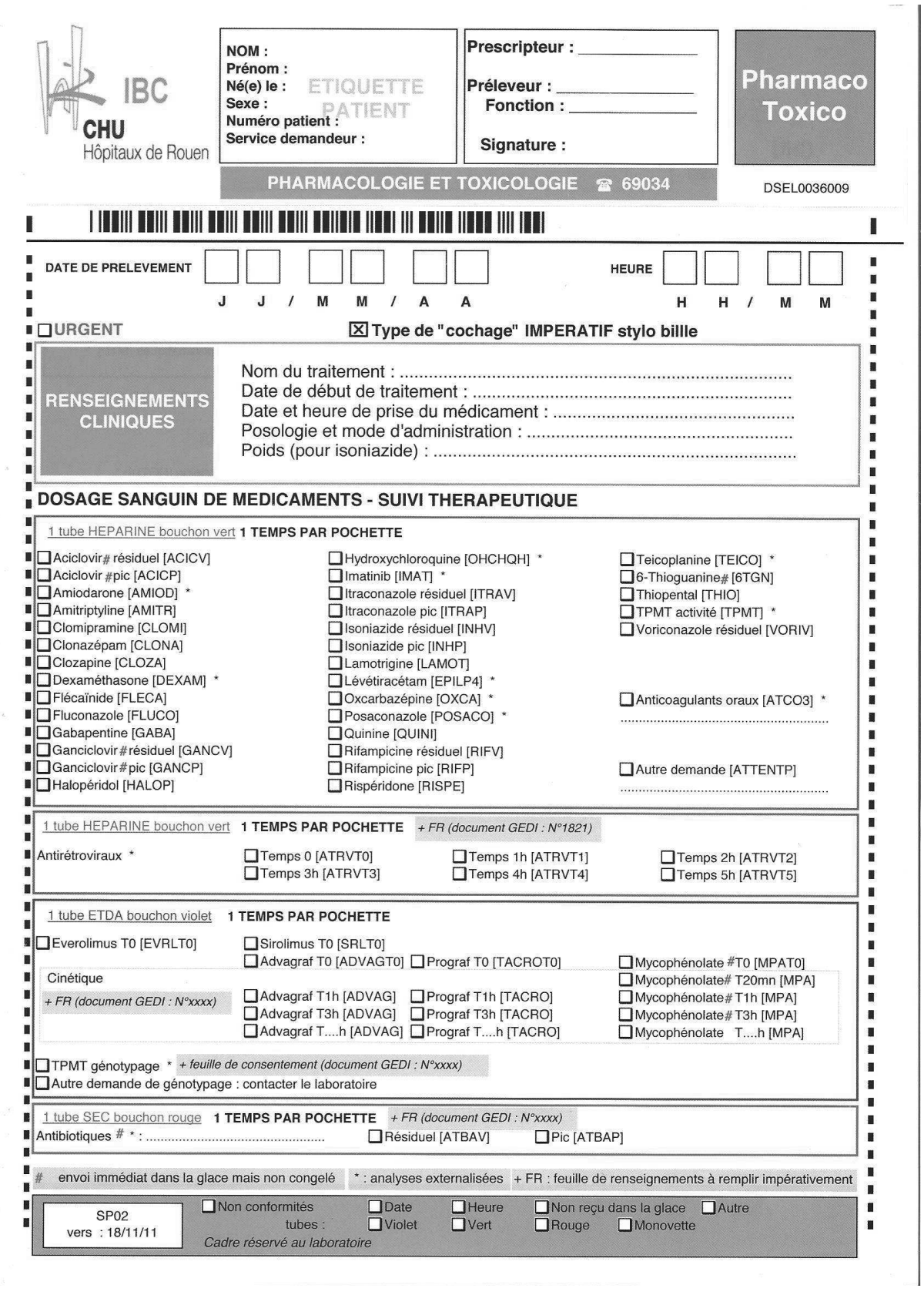
TRANSPORT

Température	ambiante
Délai d'acheminement	06 heure(s)
Conservation avant transport	Prélèvement à garder à + 4°C

RENDU DU RESULTAT

Jours ou fréquence de réalisation	Mercredi
Délai maximum	7 Jour(s)
Réalisable en urgence	Non

Annexe 5 : fiche de prescription à remplir pour les dosages biologiques : exemple de la rifampicine.



IBC
CHU
Hôpitaux de Rouen

NOM :
Prénom :
Né(e) le :
Sexe :
Numéro patient :
Service demandeur :
ETIQUETTE PATIENT

Prescripteur : _____
Préleveur : _____
Fonction : _____
Signature :

Pharmaco Toxico

PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE ☎ 69034

DSEL0036009

DATE DE PRELEVEMENT ☐☐ / ☐☐ / ☐☐ (J J / M M / A A) HEURE ☐☐ / ☐☐ (H H / M M)

☐ URGENT ☒ Type de "cochage" IMPERATIF stylo billle

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Nom du traitement : .....
Date de début de traitement : .....
Date et heure de prise du médicament : .....
Posologie et mode d'administration : .....
Poids (pour isoniazide) : .....

DOSAGE SANGUIN DE MEDICAMENTS - SUIVI THERAPEUTIQUE

1 tube HEPARINE bouchon vert **1 TEMPS PAR POCHETTE**

- ☐ Aciclovir# résiduel [ACICV]
- ☐ Aciclovir #pic [ACICP]
- ☐ Amiodarone [AMIOD] *
- ☐ Amitriptyline [AMITR]
- ☐ Clomipramine [CLOMI]
- ☐ Clonazépam [CLONA]
- ☐ Clozapine [CLOZA]
- ☐ Dexaméthasone [DEXAM] *
- ☐ Flécaïnide [FLECA]
- ☐ Fluconazole [FLUCO]
- ☐ Gabapentine [GABA]
- ☐ Ganciclovir#résiduel [GANCV]
- ☐ Ganciclovir#pic [GANCP]
- ☐ Halopéridol [HALOP]
- ☐ Hydroxychloroquine [OHCHQH] *
- ☐ Imatinib [IMAT] *
- ☐ Itraconazole résiduel [ITRAV]
- ☐ Itraconazole pic [ITRAP]
- ☐ Isoniazide résiduel [INHV]
- ☐ Isoniazide pic [INHP]
- ☐ Lamotrigine [LAMOT]
- ☐ Lévétiracétam [EPILP4] *
- ☐ Oxcarbazépine [OXCA] *
- ☐ Posaconazole [POSACO] *
- ☐ Quinine [QUINI]
- ☐ Rifampicine résiduel [RIFV]
- ☐ Rifampicine pic [RIFP]
- ☐ Rispéridone [RISPE]
- ☐ Teicoplanine [TEICO] *
- ☐ 6-Thioguanine# [6TGN]
- ☐ Thiopental [THIO]
- ☐ TPMT activité [TPMT] *
- ☐ Voriconazole résiduel [VORIV]
- ☐ Anticoagulants oraux [ATCO3] * .....
- ☐ Autre demande [ATTENTP] .....

1 tube HEPARINE bouchon vert **1 TEMPS PAR POCHETTE** *+ FR (document GEDI : N°1821)*

Antirétroviraux * ☐ Temps 0 [ATRVT0] ☐ Temps 1h [ATRVT1] ☐ Temps 2h [ATRVT2] ☐ Temps 3h [ATRVT3] ☐ Temps 4h [ATRVT4] ☐ Temps 5h [ATRVT5]

1 tube ETDA bouchon violet **1 TEMPS PAR POCHETTE**

- ☐ Everolimus T0 [EVRLT0]
- ☐ Sirolimus T0 [SRLT0]
- ☐ Advagraf T0 [ADVAGT0]
- ☐ Prograf T0 [TACROT0]
- ☐ Mycophénolate #T0 [MPAT0]

Cinétique *+ FR (document GEDI : N°xxxx)*

- ☐ Advagraf T1h [ADVAG]
- ☐ Advagraf T3h [ADVAG]
- ☐ Advagraf T....h [ADVAG]
- ☐ Prograf T1h [TACRO]
- ☐ Prograf T3h [TACRO]
- ☐ Prograf T....h [TACRO]
- ☐ Mycophénolate# T20mn [MPA]
- ☐ Mycophénolate# T1h [MPA]
- ☐ Mycophénolate# T3h [MPA]
- ☐ Mycophénolate T....h [MPA]

☐ TPMT génotypage * *+ feuille de consentement (document GEDI : N°xxxx)*
☐ Autre demande de génotypage : contacter le laboratoire

1 tube SEC bouchon rouge **1 TEMPS PAR POCHETTE** *+ FR (document GEDI : N°xxxx)*

Antibiotiques # * : ..... ☐ Résiduel [ATBAV] ☐ Pic [ATBAP]

envoi immédiat dans la glace mais non congelé * : analyses externalisées + FR : feuille de renseignements à remplir impérativement

SP02
vers : 18/11/11

☐ Non conformités ☐ Date ☐ Heure ☐ Non reçu dans la glace ☐ Autre
tubes : ☐ Violet ☐ Vert ☐ Rouge ☐ Monovette
Cadre réservé au laboratoire

Annexe 6 : exemple de résultats de dosages patients passés après la gamme étalon au laboratoire de Pharmacologie de l'IBC de Rouen.

Operator: pc003406
Printing Date: 22/01/2015
Printing Time: 09:00:45

Project: Pharmaco-Rifampicine

Operateur : ...
Results Name: Rifamp-M2-210115.rdb

	Sample Name	Sample ID	Sample Type	Dilution Factor	Analyte Peak Name		Analyte Peak Area (counts)	Analyte Concentration (µg/mL)	Analyte Retention Time (min)	Analyte Ranges (Da)	Mass Area Ratio	IS Peak Name	IS Peak Area (counts)	IS Retention Time (min)	Use Record	Record Modified	Calculated Concentration (µg/mL)	Accuracy (%)
1	g 0 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Blank	1.0	Rifampicine	avEI	0	0.00	0.00	823.380/791.5	0.00	Rifampicine-d8	17807	3.03		☒	N/A	N/A
2	g 1 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Standard	1.0	Rifampicine	avEI	18774	1.00	3.05	823.380/791.5	1.03	Rifampicine-d8	18278	3.03		☐	0.95	95.3
3	g 4 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Standard	1.0	Rifampicine	avEI	75357	4.00	3.05	823.380/791.5	4.14	Rifampicine-d8	18208	3.02	☒	☐	4.17	104.3
4	g 8 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Standard	1.0	Rifampicine	avEI	147506	8.00	3.05	823.380/791.5	7.75	Rifampicine-d8	19039	3.03	☒	☐	7.91	98.8
5	g 12 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Standard	1.0	Rifampicine	avEI	220542	12.0	3.05	823.380/791.5	12.1	Rifampicine-d8	18187	3.03	☒	☐	12.43	103.6
6	g 16 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Standard	1.0	Rifampicine	avEI	288926	16.0	3.05	823.380/791.5	15.4	Rifampicine-d8	18807	3.04	☒	☐	15.78	98.6
7	g 20 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Standard	1.0	Rifampicine	avEI	375443	20.0	3.06	823.380/791.5	19.8	Rifampicine-d8	18944	3.04	☒	☐	20.39	102.0
8	g 24 µg	Lot gamme du 21/10/14 DUC: 21/10/15-SE 1410	Standard	1.0	Rifampicine	avEI	442099	24.0	3.06	823.380/791.5	22.7	Rifampicine-d8	19485	3.05	☒	☐	23.36	97.3
9	713328-T0	[redacted]	Unknown	1.0	Rifampicine	avEI	35841	N/A	3.05	823.380/791.5	1.92	Rifampicine-d8	18648	3.03		☐	1.88	N/A
10	714510-T3		Unknown	1.0	Rifampicine	avEI	80665	N/A	3.05	823.380/791.5	4.25	Rifampicine-d8	18997	3.04		☐	4.28	N/A
11	CtQ-B-2µg/ml	Lot CtQ du 22/10/14 DUC: 22/10/15-SE 1409	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	32706	1.89	3.05	823.380/791.5	1.83	Rifampicine-d8	17898	3.03		☐	1.78	94.2
12	CtQ-M-9µg/ml	Lot CtQ du 22/10/14 DUC: 22/10/15-SE 1409	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	161091	9.23	3.05	823.380/791.5	8.75	Rifampicine-d8	18419	3.03	☒	☐	8.94	96.8
13	CtQ-H-18µg/ml	Lot CtQ du 22/10/14 DUC: 22/10/15-SE 1409	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	332148	18.6	3.05	823.380/791.5	17.8	Rifampicine-d8	18646	3.03	☒	☐	18.32	98.4
14	CtQ-B-2µg/ml	Lot CtQ du 07/01/15 DUC: 07/04/15-SE 1415	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	37510	2.00	3.05	823.380/791.5	2.05	Rifampicine-d8	18287	3.03	☒	☐	2.01	100.6
15	CtQ-M-9µg/ml	Lot CtQ du 07/01/15 DUC: 07/04/15-SE 1415	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	164885	9.00	3.05	823.380/791.5	9.17	Rifampicine-d8	17980	3.03	☒	☐	9.38	104.2
16	CtQ-H-18µg/ml	Lot CtQ du 07/01/15 DUC: 07/04/15-SE 1415	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	359363	18.0	3.05	823.380/791.5	18.9	Rifampicine-d8	19027	3.03	☒	☒	19.43	107.9
17	CtQ-B-2µg/ml	Lot CtQ du 07/01/15 DUC: 07/04/15-SE 1415	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	37324	2.00	3.06	823.380/791.5	2.03	Rifampicine-d8	18383	3.03	☒	☐	1.99	99.6
18	CtQ-M-9µg/ml	Lot CtQ du 07/01/15 DUC: 07/04/15-SE 1415	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	167827	9.00	3.05	823.380/791.5	9.18	Rifampicine-d8	18273	3.03	☒	☐	9.39	104.4
19	CtQ-H-18µg/ml	Lot CtQ du 07/01/15 DUC: 07/04/15-SE 1415	Quality C	1.0	Rifampicine	avEI	345143	18.0	3.05	823.380/791.5	18.2	Rifampicine-d8	19000	3.04	☒	☐	18.68	103.8

Batch Name: Rifam-M2-210115.dab
Acq. File: Rifam-M2-200µl-500C-CADH-100PAA-100PBA1-CA2-CO2.dam,..
Method Name: RIFAM-M2-quant1.qmf

Sample Comment: Alltima HP C18 HL 3µ, 50*2.1mm, SN:
614070993+ Poros R2/20 SN38548,..

Annexe 7 : feuille de travail utilisée au laboratoire sur laquelle est notée les résultats des dosages réalisés.

FEUILLE DE TRAVAIL **377 072** du 21/01/15 11:22 **P- RIFAMPICINE** Editée **21/01/15** à **11:2**

		Posologie	Vallée	Pic
			#,0 µg/ml	#,0 µg/ml
713328 (7 588 912) [redacted] . 5543 MAL.INFECTIEUSES ET TROPICALES UNITE 91	R	*12/01/15 600mg*2/j*	*12/01/15 4.2*	
		20/01/15 600MG*2/J	20/01/15 1,9	
714510 (7 590 268) [redacted] . 5713 REANIMATION MEDICALE UNITE 81	R	*13/01/15 600mg/J*		
		14/01/15 600 mg		
		20/01/15 120mg*5/j		20/01/15 4,3

713328	[redacted]	Nature = PLASMA Dose administrée = 600MG*2/J Début traitement = NR Date du prélèvement = 20/01/2015 à 7H30
714510	[redacted]	Début traitement = ? Dose administrée = 120mg*5/j Nature = Plasma Traitement = Rifater

FEUILLE DE TRAVAIL **377 072** générée le :**21/01/15 11:22** c:\Biocare\reports\FTD2.rpt **Page 1 sur 1**

REFERENCES

- Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. (2008). Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 65:38-46.
- Acocella G. (1978). Clinical Pharmacokinetics of rifampicin. *Clin. Pharmacokinet*. 3 :108-27.
- Afssaps, Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses, 2011.
- Altman C, Biour M, Grangé JD. (1993). Toxicité hépatique des antituberculeux. *Presse Med*. 22 :1212-6.
- American Thoracic Society/CDC recommendations-United States. (2000). Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection-New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 50 :289-291.
- American Thoracic Society/CDC recommendations-United States Update. (2001). Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly rep*. 50 :733-735.
- Andrews JM. (2009). BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 8). *J Antimicrob Chemother.* 64 :454-89.
- Babalik A, Mannix S, Francis D, Menzies D. (2011). Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis. *Can Respir J.* 18(4): 225-229.
- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK Self TH. (2008). Update on rifampin and rifabutin drugs interactions. *Am J Med Sci.* 335:126-136.
- Berning SE, Iseman MD. (1997). Rifamycin-induced lupus syndrome. *Lancet.* 349 :1521-1522.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et *al*. (2003). American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 167:603-62.
- Bonnaud F, Zigani A. (2002). Tuberculose. *Rev Prat*. 16:1809-20.
- Boselli E, Allaouchiche B. (1999). Diffusion in bone tissue of antibiotics. *Presse Med*. 28 :2265-76.
- Brainard DM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA, Iwamoto M. (2011). Clinical pharmacology profile of raltegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 51:1376-402.

- Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. (2001). Structural mechanism for riampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell.* 104:901-12.
- Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. (1972). Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut*. 13 :366-71.
- Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance, service de pharmacologie et toxicologie cliniques. Tableau des interactions et cytochromes. Hôpitaux universitaires de Genève. http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf, consulté en mars 2015.
- Chideya S, Winston CA, Peloquin CA, Bradford WZ, Hopewell PC, Wells CD et *al*. (2009). Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana. *Clin. Infect. Dis*. 48 :1685-1694.
- Cohn H. (1969). Clinical studies with a new rifamycin derivative. *J Clin Pharmacol.* 9 :118-125.
- Coiffier G., Albert JD., Arvieux C., Guggenbuhl P. (2012) Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. *Revue du rhumatisme*. 79:397-404.
- Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. *Rhumatologie*, 4ème Ed. Paris, 2011.
- Constans P, Saint Paul M, Morin Y, et *al*. (1968). Rifampicin: initial study of plasma levels during prolonged treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Rev Tuberc Pneumol*. 32 :991-1006.
- Cook SV, Fujiwara PI, Frieden TR. (2000). Rates and risk factors for discontinuation of rifampicin. *Int J tuberc lung dis.* 4:118-122.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. (1999). Bacterials biofilm: a common cause of persistent infections. *Science*. 284 :1318-22.
- Cottle L. et *al*. (2008). Infectious Spondylodisitis. *J Infect*. 56 : 401-412.
- Daghfous H., Zaibi H., Ben Saad S., Ben Khelifa M., Tritar F. (2014). Désensibilisation orale ultra-rapide à la rifampicine e, suspension. *Revue française d'allergologie.* 54 580-585.
- De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, et *al*. (1998). Rifampicin-associated acute renal failure: pathophyiologic, immunologic and clinical features. *Am J Kidney Dis.* 31:108-115.
- Diacon AH, Patientia RF, Venter A, et *al*. (2007). Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*. 51 :2994-6.
- Dutau H, Saadjian M, Bonneau V, Charpin D. (2000). Unsuccessful rapid intravenous desensitization rifampicin. *Allergy*. 55 :778-9.

- Faar BM. Rifamycins. In : *Principales and practice of infectious diseases*. Ed. New York : Churchill Livingstone, 1999, 348-61.
- Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. (2014). Nouvelles associations dans le traitement des infections graves à Cocci Gram positif. *Journal des Anti-Infectieux*. 16 :18-23.
- Finch C.K. et al. (2002). Rifampin and Rifabutin Drug Interactions, *Arch Intern Med.*
- Fréchet-Jachym M., Métivier N. (2009). Tuberculose résistante. *Pneumologie.*
- Gillin JS, Shike, Alcock N, et *al*. (1985). Malabsorption and mucosal abnormalities of the small intestine in the acquired immunodefficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 102 :619-22.
- Grammatico-Guillon L. (2008). Surveillance hospitalière des infections ostéoarticulaires en France : analyse des données médico-administratives. *PMSI*.
- Griffith D, Brown B, Girard W, et *al*. (1995). Adverse events associated with high dose rifabutin in macrolide-containing regiments for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 21:594-598.
- Grosset J, Leventis S. (1983). Adverse effects of Rifampin. *Rev Infect Dis*. 5:440-6.
- Guillaume M, Garraffo R, Bensalem M. (2012). Pharmacokinetic and dynamic study of levofloxacin and rifampicin in bone and joint infections. *Med Mal Infect.* 42(9):414-20.
- Gumbo T, Louie A, Deziel MR, et *al*. (2007). Concentration-dependent Mycobacterium tuberculosis killing and prevention of resistance by rifampicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 51:3781-8.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I. (2009). Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur heart J*. 30 :2369-413.
- HAS. (2014). Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. *Recommandations de l'HAS*.
- Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory A. (1990). Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest*. 98:1518-9.
- Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. (1989). Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 140:1618-1622.
- Institut national de veille sanitaire (InVS). (2012). http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-24-25-2012.], consulté le 3 février 2015.

- Institut national de veille sanitaire (InVS). (2015). L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *BEH*. 9-10.
- Jayaram R, Gaonkar S, Kaur P et *al*. (2003). Pharamcokinetics-pharamcodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 47(7):2118-24.
- Jiang ZD, DuPont HL, La Rocco M, Garey KW. (2010). In vitro susceptibility of Clostridium difficile to rifaximin and rifampicin in 3559 consecutive isolates at a university hospital in Houston, Texas. *J Clin Pathol*. 63 :3355-8.
- Kenny MT, Strates B. (1981). Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab Rev*. 12: 159-218.
- Koup JR, Williams Warren J, Weber A, Smith AL. (1986). Pharmacokinetics of rifampin in children. Multiple dose intravenous infusion. *Ther Drug Monit*. 6 :11-6.
- Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF. Rifampicin (Rifampin). In: *The use of antibiotics.* Ed : Butterworth-Heinemann, London, 1997, 676-708.
- Leite B., Gomes F., Teixeira P., Souza C., Pizzolitto E., Oliveira R. (2011). In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampicin on Staphylococcus epidermidis biofilms. *Current Microb*. 63 313-317.
- Letranchant L., Rabaud C. et *al*. (2012). Rifamycines, *Maladies infectieuses.* vol 9(n°4).
- Leveque D. et *al*. (2010). Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *La revue de médecine interne.* 31 :170-179.
- Lipsky B., Berendt A., Cornia P., Pile J., Peters E., Armstrong D. (2012). Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Guidelines IDSA.*
- L'homme RF, Nijland HM, Gras L, Aarnoutse RE, Vab Crevel R, Boeree M, et *al.* (2009). Clinical experience with combination use lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS*. 23:863-5.
- Long MW, Snider DE Jr., Farer LS. U.S. (1979). Public Health Service Cooperative trial of three rifampin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respire Dis*. 119 :879-94.
- Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Rattanasiri S, Chaovavanich A, Prasithsirikul W, et *al*. (2006). Plasma nevirapine levels and 24 weeks efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis*. 43:253-5.

- Martinez E, Collzos J, Mayo J. (1999). Hypersensitivity reactions to rifampin: Pathogenic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like-reactions. *Medecine.* 78:361-369.
- McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. (2011). Rifampicin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 118:326-34.
- Metha J, Shantaveerapa H, Byrd R, Morton S, et *al*. (2001). Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest.* 120 :1520-4.
- Mnyani CN, McIntyre JA. (2010). Tuberculosis pregnancy. *BJOG*. 118 :226-31.
- Monzon M, Oteiza Conception, Leiva Jose, and Amorena Beatriz. (2001). Synergy of different antibiotic combinations in biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 48(6).
- Murphy CK, Karginova E, Sahm D, et *al*. (2007). In vitro activity of novl rifamycins against gram-positive clinical isolates*. J Antibiot (Tokyo)*. 60 :572-6.
- Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, et *al*. (2002). Acute renal failure due to rifampicin: A study of 25 patients. *Am J Kidney Dis*. 40-690-696.
- Nitti V, Delli Veneri F, Ninni A, et *al*. (1972). Rifampicin blood serum levels and half-life durong prolonged administration in tuberculosis patients. *Chemotherapy*. 17 : 121-9.
- Organisation mondiale de la santé. WHO. (2012). Global tuberculosis report 2012. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. , consulté le 3 février 2015.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2013). Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. Ryfamicines. In : *Integrated Pharmacology*. Ed De Boeck, 1999, 438.
- Park JS, Lee JY, Lee YJ, Kim SJ, Cho YJ, Yoon HI. et *al*. (2015). Serum levels of anti-tuberculosis drugs and their effect on tuberculosis treatment outcome. *Antimicrob Agents Chemother*.
- Peloquin CA. (2002). Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 62(15):2169-83.
- Peloquin CA, Jaresko GS, Yong CL, Keung ACF, Bulpitt AE, Jelliffe RW. (1997). Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother*. 41:2670-9.

- Pereira A, Sanz C, Cervantes F, et *al*. (1991). Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity. *Ann Hematol*. 63:56-58.
- Pilly 2014, Ouvrage du collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. 24ème Ed. Paris. 342-7.
- Ray J., Gardiner I., Marriott D. (2003). Managing antituberculosis drug therapy by therapeutic drug monitoring of rifampicin and isoniazid. *Intern J Med*. 33:229-234.
- Rifadine®, monographie 856 927, Pharmacopée française, 1996.
- Roblot F, Besnier JM, Giraudeau B, Simonnard N, Joinville-Bera AP, Coipeau P, et *al*. (2007). Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam Clin Pharmacol*. 21:363-9.
- Ruslami R, Nijland MJ, et *al*. (2007). Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 51: 2546-51.
- Salle A., Lebeault M., Allix I. (2013). Adaptation posologique chez les grands obèses : attention au surdosage ! *Diabetes & amp ; Metabolism*. 39, S1, 2140.
- Sanginur R, Stdenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C, et *al*. (2006). Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 50 :55-61.
- Schechter M, Zajddenverg R, Falco G, et *al*. (2006). Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J respire Crit Care Med.* 173:922-926.
- Screiber W., Mathys F. (1987). Les maladies infectieuses dans l'histoire de la médecine. Infectio. 181-90.
- Senneville E, Joulie D, Legout L, et *al*. (2011). Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.*53 :334-40.
- Sensi P. (1983). History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis.* 5:402-6.
- Sensi P, Bindra J, Lednicer. Rifampicin. In: *Chronicles of Drug Discovery*. Eds. New York ; Wiley, 1982.
- SPILF. (2007). Recommandations pour la pratique clinique, Prise en charge du pied diabétique infecté.
- SPILF. (2007). Recommandations pour la pratique clinique, Spondylodiscites infectieuses primitives et secondaires à un geste intra-discal, sans mise en place de matériel.

- SPILF. (2009). Recommandations de pratique clinique. Infections ostéoarticulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). *Med Mal Infect*. 39 :745-74.
- Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. (1991). Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: A meta-analysis. *Chest.* 99:465-471.
- Sturkenboom M, Mulder L, de Jager A, van Altena R, Aarnoutse R, de Lange W. et *al*. (2015). Pharmacokinetic Modeling and Optimal Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of Rifampin in Patients with Tuberculosis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 59 :4907-13.
- Tattevin P, Chapplain JM, Lesprit P, Billy C, Roblot F, Alfandari S, et *al*. (2006). Tuberculosis treatment duration in France: from guidelines to daily practice. *Eur J Intern Med*. 17 :427-9.
- Tupin A, Gualtieri M, Roquet-Banares F, Morichaud Z, Brodolin K, Leonetti JP. (2010). Resistance to rifampicin: at the crossroads between ecological, genomic and medical concerns. *Int J Antimicrob Agents*. 35 :519-23.
- Van Ingen et al. (2011). Why do we use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment? *Clinical Infectious Diseases*. 52(9)194-199.
- Vaubourdolle M. Infectiologie 3ème édition, Ed. Wolters kluwer**,** 2013.
- Vecsei A, Kipet A, Innerhofer A, Graf U, Blinder C, Gizci H, et al. (2010). Time trends of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in children living in Vienna, Austria. *Helicobacter.* 15:214-20.
- Veziris N, Robert J. (2010). Anti-tuberculosis drug resistance and therapeutic dead end. *Med Sci*. 26 :976-80.
- Vidal 2013 : le dictionnaire, 89ème éd. Paris : Ed. du Vidal, 2013, p2017.
- Walubo A, Chan K, Woo J, Chan HS, Wong CL. (1991). The disposition of antitubeculous drugs in plasma of elderly patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 13:551-6.
- Weiner M, Benator BW, Peloquin CA, et *al*. (2005). Associaiton between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patietns with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 40 :1481-1491.
- Yew WW. (1998). Therapeutic drug monitoring in antituberculosis chemotherapy. *Ther Drug Monit*. 20 :469-72.

UNIVERSITÉ DE ROUEN

UNIVERSITE de ROUEN
Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

CORMIER Yann

Dosage de la Rifampicine : Evaluation des pratiques au CHU de Rouen.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 111 p.

RESUME

Introduction. La rifampicine est un antibiotique utilisé dans diverses infections sévères, et principalement dans la tuberculose et les infections ostéoarticulaires (IOA) du fait de son spectre et de son excellente diffusion. Le dosage de la rifampicine dans le suivi du patient est utilisé de manière assez disparate tant au niveau local qu'international.

Objectif. Décrire l'utilisation actuelle du dosage de la rifampicine dans la tuberculose et les IOA au sein de 3 services du CHU de Rouen et ainsi tenter d'évaluer la variabilité intra et interindividuelle des résultats des taux plasmatiques de rifampicine et de rechercher une éventuelle corrélation entre la posologie, les effets secondaires et les taux thérapeutiques de rifampicine attendus.

Patients et Méthodes. L'analyse a porté sur 43 patients d'âge supérieur à 18 ans, ayant bénéficié d'au moins un dosage de rifampicine inclus prospectivement entre le 01/01/2014 et le 30/06/2014 au sein des services de maladies infectieuses, d'orthopédie et de rhumatologie du CHU de Rouen dans le cadre de la prise en charge de la tuberculose ou d'une IOA.

Résultats. Durant cette période, 113 dosages ont été réalisés (54 pics et 59 résiduelles), avec une moyenne de 2.6 dosages par patient et une moyenne de pics et de résiduelles de 9.1 µg/mL et de 3.2 µg/mL. 74% des dosages ont été prescrits en systématique. Ils ont toujours été réalisé selon les recommandations avec un écart moyen entre pic et résiduelle de 3.04 heures. Il s'agit d'une technique de dosage fiable, mais dont le résultat est difficile à interpréter par les cliniciens. Il n'a pas été mis en évidence un nombre plus important d'effets secondaires chez les patients surdosés. Il y a eu plus de surdosages dans la tuberculose (45%) que dans les IOA (15%). L'efficacité du traitement n'a pu être analysée du fait du nombre restreint de patients inclus et la durée courte de l'étude. Les valeurs de pic différentes pour une même dose administrée chez un même patient ou chez plusieurs patients ont démontré une variabilité intra et inter individuelle importante de la rifampicine quant à son absorption. Un seul dosage parmi tous les surdosages et sous-dosages a conduit à une modification de la posologie de rifampicine, tous les autres étant restés inexploités.

Conclusion. En pratique actuelle, nous réalisons sûrement trop de dosages de rifampicine en systématique avec un rapport avantage/inconvénient défavorable. Sa prescription devrait être réservée à une minorité de patients. La mesure de l'aire sous la courbe, qui tend à se développer, pourrait permettre à l'avenir de grands progrès dans le suivi thérapeutique de la rifampicine.

MOTS CLES : Rifampicine – Dosage – Tuberculose – IOA – Taux plasmatiques – ASC

JURY

Président : Mme PESTEL-CARON Martine, Professeur

Membres : Mme CHAUFFREY Laure, Praticien Hospitalier

Mme BISSON-DUQUESNE Christel, Docteur en Pharmacie

Mr LAMOUREUX Fabien, Docteur

Mme THARASSE Christine, Professeur

DATE DE SOUTENANCE : 19 novembre 2015