



**HAL**  
open science

# Pharmacocinétique de la Rifampicine dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires

Cédric Muziotti

► **To cite this version:**

Cédric Muziotti. Pharmacocinétique de la Rifampicine dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01544888

**HAL Id: dumas-01544888**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01544888>**

Submitted on 22 Jun 2017

**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.

**MEMOIRE  
DU DIPLOME D'ETUDE SPECIALISEES DE PHARMACIE  
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE-PRATIQUE ET  
RECHERCHE**

Soutenu le 16 Juin 2017

**Par Cédric MUZIOTTI**  
Né le 15 Mars 1988

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

----oOo----

**PHARMACOCINETIQUE DE LA RIFAMPICINE DANS LA PRISE  
EN CHARGE DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES**

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Monsieur le Docteur Romain GUILHAUMOU (directeur de thèse)  
Madame le Docteur Amélie MENARD  
Monsieur le Docteur Julien DUPOUEY  
Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

**A.H.U.**

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
--------------------------------	-------------------

**ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET
---------	---------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

**PROFESSEURS**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI
--	------------------------

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DEURMENEY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE
---------------------------------	-----------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS
-------------------	-----------------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le professeur Stéphane Honoré,**

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury, vous qui avez grandement participé à la qualité de ma formation.

## **A Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou,**

Je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, merci pour tes conseils, ton aide et toutes les connaissances que tu m'as transmises. C'est un réel plaisir de travailler avec toi, merci de m'avoir accompagné tout au long de mon internat et de la confiance que tu m'accordes.

## **A Madame le Docteur Amélie Ménard,**

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous me faite en participant à ce jury de thèse. Merci pour votre collaboration et pour votre expertise dans ce travail.

## **A Monsieur le Docteur Julien Dupouey,**

Je te remercie pour ta présence dans ce jury de thèse, tu as grandement participé à ce travail. Merci de m'avoir proposé de travailler sur ce sujet si intéressant, et merci de m'avoir transmis tes connaissances sur la pharmacocinétique de la rifampicine.

## **A Madame le Docteur Hélène Peyriere,**

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur que de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.

## **A Madame le Docteur Amélie Marsot,**

Merci pour ton expertise et ton analyse sur la pharmacocinétique de population de la rifampicine.

**A Anne, Patrice, Pierre, Géraldine, Hélène, Jean-Alexandre,**

Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez transmises, pour m'avoir poussé à toujours donné le meilleur, pour m'avoir formé et épaulé au cours de mes semestres dans les différents hôpitaux. Je vous admire pour vos qualités humaines et professionnelles.

**A Jacques,**

Je te remercie d'avoir été mon moteur pendant ces belles années, tu m'as toujours poussé à aller plus loin et à faire les choix les plus judicieux. Merci de m'avoir supporté dans les moments de doute, pendant ces concours, ces combats. Tu as toujours donné le meilleur de toi pour m'accompagner vers la réussite.

**A ma grand-mère,**

Merci pour l'amour que tu me donnes, inconditionnellement.

**A ma famille,**

Mon frère, mes parents, ma marraine, Nathalie, et les autres, merci de m'avoir accompagné et encouragé au cours de ce long chemin.

**A mes amis,**

Julie, Letizia, Nadège, Sophie, Matthieu, les pharmaciens, les corses, et les autres, vous qui m'avez accompagnés dans mes études et qui avez fait que ces années soient si belles.

**A Pasquine,**

Je te remercie de m'avoir accompagné depuis le début de cette belle aventure, de m'avoir encouragé. J'ai adoré ces moments passés ensemble dans ton bureau du 3<sup>e</sup> étage qui me rappelle tant d'où je viens.

**A Michelle et Dominique Sammarcelli,**

Merci pour votre gentillesse, vos encouragements et pour l'édition de cette thèse.

**A mes amis de la pharmacie de la Rocade,**

Jean-François, Nathalie, Audrey, Marjorie, Marina, Corinne, Sylvaine, Jessica, je vous remercie de m'avoir donné l'envie de devenir pharmacien, merci pour vos encouragements, merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre considération et votre amitié.

**A la mémoire de Monsieur le Docteur Jean-Gabriel Colonna de Leca**

**« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »**

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>14</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>15</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>16</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
<b>A. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>21</b>
<b>I. INFECTION OSTEO-ARTICULAIRES ET TRAITEMENTS</b> .....	<b>22</b>
I.1. IOA : généralités .....	22
I.1.a. Etiologies .....	23
I.1.b. IOA aiguës et passage à la chronicité .....	23
I.1.c. IOA et matériel orthopédique. ....	24
I.1.d. Classification des IOA par localisation .....	25
I.1.e. Diagnostic des IOA. ....	27
I.2. Prise en charge thérapeutique. ....	31
I.2.a. Intervention chirurgicale .....	31
I.2.b. Antibiothérapie .....	32
I.2.c. Période de suivi .....	34
<b>II. LA RIFAMPICINE</b> .....	<b>35</b>
II.1. Historique .....	35
II.2. Mécanisme et spectre d'action .....	36
II.3. Indication et posologie .....	37
II.3.a. Tuberculose sous toutes ses formes. ....	37
II.3.b. Autres infections à mycobactéries sensibles. ....	38
II.3.c. Brucellose .....	38
II.3.d. Infections graves .....	38
II.3.e. Prophylaxie des méningites à méningocoques .....	38
II.4. Toxicité et effets indésirables .....	39
II.4.a. Toxicité hépatique .....	39
II.4.b. Toxicité digestive .....	39

II.4.c. Réactions immunoallergiques . . . . .	40
II.4.d. Surdosage . . . . .	41
II.5. Pharmacocinétique et variabilités. . . . .	41
II.5.a. Absorption et biodisponibilité . . . . .	41
II.5.b. Distribution . . . . .	42
II.5.c. Métabolisme . . . . .	42
II.5.d. Elimination . . . . .	43
II.5.e. Interactions médicamenteuses . . . . .	43
II.5.f. Facteurs de variabilité pharmacocinétique . . . . .	44
II.6. Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie . . . . .	45
II.7. Modalité du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la rifampicine . . . . .	45
II.7.a. Place du STP de la rifampicine . . . . .	45
II.7.b. STP en pratique . . . . .	46
<b>B. PHARMACOCINETIQUE DE LA RIFAMPICINE DANS LES IOA ET FACTEURS DE VARIABILITE . . . . .</b>	<b>48</b>
I. OBECTIFS . . . . .	49
II. PATIENTS ET METHODES . . . . .	51
II.1. Patients . . . . .	51
II.2. Concentration plasmatique de rifampicine . . . . .	52
II.3. Analyse des données . . . . .	53
II.3.a. Concentrations de rifampicine observées . . . . .	53
II.3.b. Modélisation pharmacocinétique de population . . . . .	53
III. RESULTATS . . . . .	56
III.1. Concentration de rifampicine observées et variabilité . . . . .	56
III.1.a. Patients . . . . .	56
III.1.b. Concentrations observées et variabilité pharmacocinétique . . . . .	56
III.2. Modélisation pharmacocinétique de population. . . . .	63
III.2.a. Patients . . . . .	63
III.1.b. Modélisation pharmacocinétique . . . . .	65

IV. DISCUSSION .....	69
IV.1. Pharmacocinétique et variabilité .....	69
IV.2. Relation potentielle : concentration-efficacité .....	71
IV.3. Relation potentielle : concentration-toxicité .....	73
IV.4. Limites de notre étude. ....	74
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>76</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>77</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>89</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Ostéomyélite de la tête humérale . . . . .	26
<b>Figure 2.</b> Coupes sagittales (B) en T1 et sagittales en T2 (A) objectivant deux collections abcédées épidurales antérieures se rehaussant en périphérie après injection de gadolinium. Ces abcès épiduraux sont responsables d'une compression médullaire . . . . .	27
<b>Figure 3.</b> Formule topologique de la molécule de rifampicine . . . . .	35
<b>Figure 4.</b> Concentration plasmatique maximale (Cmax) de rifampicine observée (µg/ml) . .	59
<b>Figure 5.</b> Cmax de rifampicine observée en fonction de la posologie administrée . . . . .	59
<b>Figure 6.</b> Comparaison des Cmax de rifampicine en fonction de l'évolution clinique . . . . .	61
<b>Figure 7.</b> Comparaison des Cmax de rifampicine en fonction de la survenue d'effet indésirable . . . . .	62
<b>Figure 8.</b> Représentation du modèle pharmacocinétique final de la rifampicine . . . . .	65
<b>Figure 9.</b> Box plot représentant les prévisions bayésiennes des concentrations individuelles deux heures après l'administration de rifampicine en fonction de la coadministration d'acide fusidique ou non . . . . .	67
<b>Figure 10.</b> Box plot représentant la clairance de la rifampicine (a) et le volume de distribution (b) lorsque la rifampicine est administrée seule ou lorsqu'il y a une administration concomitante d'acide fusidique dans le modèle final . . . . .	68

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Classification des antibiotiques en fonction de leur diffusion osseuse . . . . .	34
<b>Tableau 2.</b> Description de la population étudiée pour l'analyse des concentrations observées . . . . .	57
<b>Tableau 3.</b> Documentation bactériologique dans la population étudiée . . . . .	58
<b>Tableau 4.</b> Description de la population étudiée pour la modélisation pharmacocinétique de population . . . . .	64
<b>Tableau 5.</b> Paramètres pharmacocinétiques estimés dans la population finale . . . . .	66

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1.** Interactions médicamenteuses précédemment décrites avec la rifampicine

**Annexe 2.** Fiche de renseignement à remplir en cas de demande de dosage de rifampicine

**Annexe 3.** Article 1: “High variability of plasma rifampicin concentrations in patient treated for osteoarticular infections”. Julien Dupouey, Cédric Muziotti, Amélie Marsot, Elizabeth Jouve, Joelle Micallef, Olivier Blin, Amélie Ménard, Romain Guilhaumou. Soumis le 23 Mai 2017 au journal "Fundamental & Clinical Pharmacology".

**Annexe 4.** Article 2: “Population pharmacokinetics of rifampicin in adult patients with osteoarticular infections: interaction with fusidic acid”. Amélie Marsot, Amélie Ménard, Julien Dupouey, Cedric Muziotti, Romain Guilhaumou, Olivier Blin. Publié dans le “British Journal of Pharmacology”. 2017 May;83(5):1039-1047. DOI:10.1111/bcp.13178

**Annexe 5.** Lettre à l’éditeur : “Mechanism of drug-drug interaction between rifampicin and fusidic acid”. Florianne BEL, Laurent Bourguignon, Michel Tod, Tristan Ferry, Sylvain Goutelle. Soumis en 2017 au “British Journal of Pharmacology”.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ARN</b>	Acide Ribo Nucleique
<b>ASC</b>	Aire Sous la Courbe
<b>AVK</b>	Anti-Vitamine K
<b>CL / F</b>	Clairance apparente de la rifampicine, avec F (biodisponibilité) inconnue
<b>CLHP</b>	Chromatographie Liquide Haute Performance
<b>CMB</b>	Concentration Minimale Bactéricide
<b>CRIOAC</b>	Centre inter-régional de référence pour la prise en charge des IOA complexes
<b>CRP</b>	Protéine C réactive
<b>CYP4503A4</b>	Cytochrome P450 3A4
<b>EMB</b>	Ethambutol
<b>HAS</b>	Haute autorité de Santé
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>INH</b>	Isoniazide
<b>IOA</b>	Infection Ostéo-Articulaire
<b>IPRED</b>	Prévision individuelle de la concentration de rifampicine
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo Rachidien
<b>NPDE</b>	Erreur de Prédiction de Distribution Normalisée

<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PD</b>	Pharmacodynamie
<b>PK</b>	Pharmacocinétique
<b>PNN</b>	Polynucléaire Neutrophile
<b>PRED</b>	Prédiction Démographique de la concentration de rifampicine
<b>PZA</b>	Pyrazinamide
<b>RAISIN</b>	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
<b>RMP</b>	Rifampicine
<b>RSE</b>	Ecart-Type Relatif
<b>SCN</b>	Staphylocoques à coagulase négative
<b>SPILF</b>	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
<b>STP</b>	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
<b>TAD</b>	Temps Après la Dose
<b>V / F</b>	Volume de distribution apparent de la rifampicine, avec F (biodisponibilité) inconnue
<b>VFO</b>	Valeur de la Fonction Objectif
<b>VII</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# **INTRODUCTION**

Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont des pathologies graves, pouvant entraîner un lourd handicap et mettre en jeu le pronostic vital. La prise en charge de ces infections est hétérogène et nécessite une coordination entre les différents acteurs de santé : chirurgiens, médecins et pharmaciens. Les stratégies thérapeutiques varient en fonction de la présence de matériel orthopédique ou non, du site infecté, ainsi que de la bactérie en cause dans l'infection [1-5]. En France, les infections ostéo-articulaires sont rares, l'incidence est de 50 patients pour 100 000 habitants par an. Elles présentent un taux de mortalité de 5%. La majorité des IOA sont causées par *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* [5-10]. Ces infections sont particulièrement difficiles à traiter, et entraînent un important taux de chronicité causé par des mécanismes de virulence bactériologiques [11-13], l'antibiothérapie sera alors prolongée et durera de 6 mois à 1 an.

Compte tenu des caractéristiques particulières des IOA, le traitement antibiotique doit être adapté et la molécule choisie devra avoir une bonne diffusion dans le tissu osseux, une forte capacité à pénétrer dans le biofilm et à y rester actif [14]. La rifampicine est un outil thérapeutique majeur dans la prise en charge des IOA. L'efficacité du traitement repose sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cet antibiotique : il présente une bonne biodisponibilité orale, une diffusion osseuse et intracellulaire importante, un pouvoir bactéricide y compris sur les bactéries adhérentes et dormantes. Dans le traitement des infections graves à bactéries Gram positives ou Gram négatives sensibles, notamment des IOA, la rifampicine est associée à un antibiotique dont l'activité a été préalablement vérifiée par la réalisation d'un antibiogramme. La HAS recommande l'utilisation de la rifampicine dans le traitement des IOA, notamment lors du relais *per os*, pour son action anti-staphylococcique.

La pharmacocinétique de la rifampicine est largement décrite dans le traitement de la tuberculose et se caractérise par une très forte variabilité interindividuelle. Il n'existe que peu de données dans la littérature concernant la pharmacocinétique de cet antibiotique dans les IOA. Le traitement des IOA nécessite d'obtenir des concentrations efficaces dans le compartiment osseux (supérieure à la CMI), cependant il existe un risque accru de toxicité en raison d'une posologie élevée (20 mg / kg par rapport à 10 mg / kg classiquement utilisés dans la tuberculose) associée à une durée de traitement longue (plus de 3 mois). De plus, la variabilité pharmacocinétique observée de la rifampicine pourrait être à l'origine de concentrations sub- ou supra-thérapeutiques au niveau plasmatique et du tissu osseux conduisant à une réponse insatisfaisante, à un risque accru d'émergence de pharmacorésistance ou à une augmentation de toxicité. Ainsi, il semble essentiel de mieux caractériser les paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine et la variabilité dans le traitement des IOA, ceci permettra d'améliorer la prise en charge de ces infections.

Après une revue bibliographique sur les IOA et la rifampicine, nous présenterons les résultats de nos travaux de recherche réalisés conjointement par le Laboratoire de Pharmacologie Clinique au Centre Hospitalo-Universitaire de la Timone (AP-HM) et par le service des Maladies Infectieuses et Tropicales au Centre Hospitalo-Universitaire de la Conception (AP-HM). Ces travaux évaluent la pharmacocinétique de la rifampicine dans la prise en charge du patient traité pour une IOA et permettent de décrire les concentrations plasmatiques observées après administration de 300 mg de rifampicine. Nous avons également mené une étude pharmacocinétique de population afin de déterminer quel modèle pharmacocinétique est le plus représentatif pour cet antibiotique et d'établir les facteurs de variabilité. Nous discuterons enfin des implications potentielles de ces résultats dans la compréhension des différences importantes d'efficacité et de toxicité de la rifampicine dans le traitement des IOA.

## **A. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

# **I. INFECTION OSTEO-ARTICULAIRES ET TRAITEMENTS**

## **I.1. IOA : GENERALITES**

Une infection ostéo-articulaire est une infection par un microorganisme, dans la majorité des cas d'origine bactérienne, qui touche un os ou une articulation c'est-à-dire le tissu osseux ou cartilagineux. Les situations cliniques varient en fonction de la localisation anatomique, de la présence ou non de matériel orthopédique, du passage à la chronicité et de l'étiologie conduisant à l'infection. Ces différentes situations représentent un groupe hétérogène de pathologies aiguës ou chroniques : arthrite septique, ostéite, ostéomyélite, spondylodiscites. Il est recommandé de classer les infections ostéo-articulaires en fonction de leur étiologie (mécanisme de survenue, type de matériel, micro-organisme), de leur durée d'évolution, de leur localisation, de leur étendue et selon le terrain sur lequel elles surviennent.

En France, les infections ostéo-articulaires sont rares, l'incidence est de 50 patients pour 100 000 habitants par an, cependant leur éradication est difficile et présentent un taux de mortalité de 5%. Des données épidémiologiques montrent que chez les patients fumeurs, en surpoids, multi-opérés, porteurs de foyers infectieux (infection cutanée, dentaire, urinaire ou digestive, abcès...) ou porteurs de maladies associées (diabète, polyarthrite rhumatoïde, immunodépression...), le risque d'être atteint d'IOA est supérieur. L'infection entraîne des séquelles dans 40% des cas, impactant ainsi la qualité de vie du patient, et représentant un enjeu de santé publique. La moitié des patients arrête leur activité professionnelle à la suite d'une infection prothétique profonde. Pour l'autre moitié, l'arrêt de travail est de deux ans en moyenne. En 2008, afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'IOA complexes, 9 centres inter-régionaux de référence (CRIOAC) ont été créés.

### ***1.1.a. Etiologies***

La majorité des IOA (plus de 50%) sont causées par des bactéries du genre *Staphylococcus*. *S. aureus* et *S. epidermidis* représentent l'étiologie majeure de ces infections : *S. aureus* est le principal agent pathogène. *S. epidermidis* est habituellement commensal de la peau mais peut devenir pathogène. Il est retrouvé dans 30 à 43% des IOA sur matériel orthopédique. [5-10].

Il existe 3 modes de contaminations lors des IOA. Le premier est la contamination directe causée soit par un acte invasif lors d'un geste thérapeutique ou diagnostique, soit par une effraction cutanée observée dans les fractures ouvertes, les escarres et pour lesquels l'os est exposé aux agents pathogènes à l'air libre. Le second mode de contamination est hématogène, dans ce cas le patient est pris en charge rapidement et la guérison est possible sans ablation du matériel orthopédique. Enfin, le troisième mode de contamination se fait par contiguïté, dans ce cas les bactéries responsables de l'IOA proviennent de l'extension d'un foyer infection à proximité.

### ***1.1.b. IOA aigue et passage à la chronicité***

Le traitement de l'IOA est conditionné par sa durée d'évolution. Le passage à la chronicité est due aux trois mécanismes suivant : formation de biofilm [11] ; ralentissement du métabolisme cellulaire diminuant la sensibilité de la bactérie à certains antibiotiques [12] ; présence de bactéries internalisées dans les ostéoblastes difficiles d'accès pour les antibiotiques et à l'origine de rechute [13]. En cas d'IOA chronique le traitement antibiotique sera long et à forte posologie, cependant il n'existe pas de différence d'aspect histologique entre une IOA chronique et une IOA aigue. La définition et la différenciation entre IOA aigue et chronique ne fait pas l'objet d'un consensus. En effet, pour le clinicien, une infection aiguë

induit des signes inflammatoires locaux ou généraux et/ou une douleur de survenue récente. Une infection chronique présente des signes radiologiques évocateurs. Pour le microbiologiste, c'est le biofilm (entité dynamique constituée d'une substance polysaccharidique sécrétée par les bactéries appelée « slime » permettant l'adhérence définitive des bactéries sur le matériel) et le polymorphisme des colonies isolées des prélèvements profonds qui définit la chronicité. Enfin, pour le chirurgien, l'infection aiguë est susceptible de guérir sans ablation du matériel prothétique.

### ***1.1.c. IOA et matériel orthopédique***

Les patients porteurs de matériel orthopédique ont un risque supérieur d'IOA. En France, les données de surveillance du système RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) ont permis de déterminer l'incidence des IOA sur prothèse articulaires de hanche, de genoux, et autres prothèse articulaires. Les incidences globales observées sont respectivement de 0,9%, 0,6%, et de 1%. En effet, l'implantation du matériel induit deux phénomènes à l'origine de l'accroissement du risque d'IOA : la formation d'une matrice protéique composée de fibrine, fibrinogène et laminines augmentant l'adhésion bactérienne et une immunodépression locale induite par le matériel introduit dans l'organisme [15]. Le matériel orthopédique peut être du matériel d'ostéosynthèse, des prothèses, ou des substituts osseux. Il existe deux grands types de matériel d'ostéosynthèse. Le matériel interne est apposé au contact direct de l'os ou en position centromédullaire. Il est composé par les tiges, vis, ligaments artificiels, greffons ou cages inter-somatique. Le retrait d'un matériel interne est souvent impossible ou à différer dans le temps. Le deuxième groupe est représenté par les fixateurs externes qui comme leur nom l'indique présentent des communications avec l'extérieur et qui sont donc en contact direct avec la flore cutanée.

L'ablation d'un matériel orthopédique est à envisager en fonction du type d'infection, cette dernière entraîne une importante dégradation fonctionnelle.

Les infections sur matériel orthopédique sont également caractérisées en IOA précoces, retardées ou tardives en fonction du délai par rapport à la chirurgie. Une IOA précoce survient dans le premier mois après la chirurgie, la majorité de ces infections sont causées par *Staphylococcus aureus* ou des bacilles à Gram négatifs inoculés durant l'acte chirurgical. L'IOA retardée survient entre le 2<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois après la pose du matériel orthopédique et est couramment causée par des Staphylocoques à coagulase négatif comprenant *S. epidermidis*. Enfin, une IOA tardive, survenant 6 mois au minimum après la chirurgie, est majoritairement d'origine hématogène dans le cadre d'une septicémie et n'a pas de lien avec la chirurgie.

#### ***1.1.d. Classification des IOA par localisation***

Il existe quatre types d'IOA en fonction de la localisation anatomique : arthrite septique, ostéite, ostéomyélite et spondylodiscite.

Arthrite septique : infection de la cavité articulaire conduisant à une destruction progressive de l'articulation. L'infection bactérienne induit une inflammation accompagnée d'une production de radicaux libres, d'enzymes protéolytiques et de toxines bactériennes à l'origine d'une dégradation du cartilage. Le plus souvent l'arthrite septique touche le genou [1,2,14].

Ostéite : infection du tissu osseux médullaire et/ou cortical [3,16]. L'ostéite induit une nécrose du tissu osseux due à des micro-thromboses vasculaires. Le tissu nécrosé est alors difficilement accessible aux cellules immunitaires et aux antibiotiques formant ainsi des sanctuaires pour les bactéries mises en cause et responsables de la chronicisation.

Ostéomyélite : infection touchant généralement les extrémités des os longs (**Figure 1**). L'étiologie est hématogène. Au niveau distal, il existe une diminution du flux dans le système vasculaire osseux, rendant possible le dépôt de bactéries transportées par voie hématogène jusqu'au tissu osseux.



**Figure 1** : Radiographie représentant une déminéralisation métaphyso-épiphysaire secondaire à une ostéomyélite de la tête humérale.

Spondylodiscite : infection d'un disque intervertébral et des plateaux vertébraux qui l'entourent [4,17]. Il s'agit d'une forme particulière d'ostéomyélite (**Figure 2**).



**Figure 2** : Coupes sagittales en T2 (A) et sagittales en T1 (B) objectivant deux collections abcédées épidurales antérieures se rehaussant en périphérie après injection de gadolinium. Ces abcès épiduraux sont responsables d'une compression médullaire.

### *1.1.e. Diagnostic des IOA*

Le diagnostic des IOA peut être difficile et nécessiter un bilan complémentaire. Il repose sur un faisceau d'éléments cliniques, biologiques, microbiologiques et d'imagerie. Il implique donc de nombreux professionnels de santé. L'isolement de l'agent infectieux est essentiel, il nécessite la réalisation de prélèvements profonds effectués dans des conditions strictes d'asepsie.

#### Diagnostic clinique :

Une douleur articulaire, une raideur et une impotence fonctionnelle, de la fièvre et des signes inflammatoires locaux et généraux sont fréquemment décrits chez les patients présentant une IOA. Chez le patient porteur de prothèse articulaire, une fistule à proximité de

la prothèse affirme le diagnostic d'IOA jusqu'à preuve du contraire. L'absence de signes cliniques généraux et locaux ne permet pas d'exclure une IOA. Un sepsis sans autre point d'appel infectieux survenant chez un patient porteur de matériel orthopédique doit faire évoquer une IOA. Les signes cliniques d'appel varient en fonction de la durée comprise entre la mise en place de la prothèse articulaire et l'apparition des signes. Dans le premier mois, un écoulement purulent et une nécrose cicatricielle peuvent être associés à des signes généraux. A distance de la mise en place de la prothèse, un descellement observé par radiologie permet d'évoquer une IOA. Lors d'apparition des signes cliniques généraux à distance de la mise en place de la prothèse, il est nécessaire de rechercher un foyer infectieux à distance à l'origine d'une infection d'étiologie hémotogène.

#### Diagnostic biologique et microbiologique :

Aucun paramètre biologique n'est à lui seul spécifique de l'IOA. Un syndrome inflammatoire biologique doit être recherché ainsi qu'un examen cytologique et biochimique du liquide articulaire. Dans la plupart des IOA un syndrome inflammatoire se manifeste par une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) et une augmentation de la protéine C-réactive [1-5,18,19,20,21]. Il est donc recommandé de suivre la courbe d'évolution du taux sérique de CRP. Parfois, dans les IOA chroniques, le syndrome inflammatoire est absent. La vitesse de sédimentation n'a aucune valeur diagnostique. L'examen cytologique et biochimique du liquide articulaire révèle un liquide riche en PNN (>1 700 leucocytes/mm<sup>3</sup> dont 65% de PNN) et en protéines (>30g/L).

L'isolement de l'agent infectieux est essentiel, il nécessite la réalisation de prélèvements profonds effectués dans des conditions strictes d'asepsie. Afin que le résultat soit contributif, il est nécessaire d'arrêter toute antibiothérapie 15 jours avant le prélèvement (sauf en cas de sepsis et après évaluation du risque d'infection disséminée) [22,23]. Lors de

l'apparition de signes généraux, il est recommandé d'effectuer rapidement des hémocultures et des prélèvements per-opératoires afin de mettre en œuvre une analyse microbiologique efficace avant de débiter une antibiothérapie probabiliste. Le résultat positif permet ensuite d'adapter l'antibiothérapie et mettre en place une prise en charge chirurgicale si nécessaire. En revanche, un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic d'infection. Les hémocultures sont contributives dans 50% des IOA aiguës et permettent d'obtenir une identification bactérienne sans effectuer de prélèvement profond. Lorsque l'étiologie de l'IOA est hématogène le taux d'hémocultures positives augmente considérablement. Dans la littérature, nous retrouvons une positivité des hémocultures augmentée pour les IOA localisées au pubis, à la clavicule et atteignant 70% de positivité dans les spondylodiscites [24,25]. Les prélèvements per-opératoires profonds ont une sensibilité supérieure à celle des hémocultures. Ils doivent être réalisés en conditions d'asepsie chirurgicale et ensemencés sur différents milieux enrichis pendant 14 jours en aérobiose (5% CO<sub>2</sub>) et anaérobiose. Les cultures de liquide articulaire et de biopsies per-opératoires ont une sensibilité de 60 à 80% [26,27]. En cas d'antibiothérapie préalable, il est possible d'isoler le germe en cause par méthode moléculaire PCR (polymerase chain reaction : amplification en chaîne par polymérase) si les cultures standards sont négatives. En présence de fistule, il n'est pas recommandé d'effectuer de prélèvement à partir de l'orifice et il est recommandé de ne pas prélever avec un écouvillon sur la cicatrice, en raison du risque de contamination.

#### *Place de l'imagerie dans le diagnostic des IOA :*

Différentes techniques d'imageries sont contributives pour le diagnostic d'IOA : échographie, radiographie, scanner, imagerie par résonance magnétique et imagerie nucléaire. Il est fortement recommandé de réaliser une radiographie de l'os ou de l'articulation atteinte par l'infection, cependant cette dernière n'est parfois pas contributive. La radiographie de l'os

atteint peut montrer la présence d'un séquestre (fragment osseux), d'une zone d'ostéolyse mal définie, de gaz intra articulaire, ou d'une réaction périostée extensive circonférentielle. La radiographie est un outil diagnostique intéressant malgré une spécificité faible, de l'ordre de 14% alors que sa sensibilité est de 50%. Il est à noter que la tomodensitométrie et l'échographie permettent de visualiser un éventuel épanchement intra-articulaire. L'absence de ce dernier a une forte valeur prédictive négative (jusqu'à 96% selon la méthode d'imagerie utilisée).

#### Arguments en faveur d'une IOA :

Les critères permettant de poser le diagnostic d'IOA ne sont pas consensuels. Selon la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPLIF) et en fonction des indices diagnostics, nous distinguons les IOA certaines et les IOA probablement exclues ou non détectables.

L'infection est certaine lorsqu'au moins 3 prélèvements sont révélés positifs à une ou plusieurs bactéries de la flore cutanée telles que *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, corynebactérie. Un seul prélèvement positif à un germe n'appartenant pas à la flore cutanée est suffisant pour affirmer que l'infection est certaine (ex : *Staphylococcus aureus*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*).

L'infection est probablement exclue ou non détectable en l'absence de fistule ou pus dans l'articulation et lorsque tous les prélèvements per opératoires se sont révélés stériles après 15 jours de culture ; ou si un seul prélèvement s'est positivé avec l'identification d'une bactérie de la flore cutanée. La CRP < 10 mg/L associée à l'absence de signes clinique est en faveur d'une infection probablement exclue ou non détectable. [18-20].

## **I.2. IOA : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

Le traitement des IOA est difficile car l'os et les articulations sont des tissus peu accessibles. L'antibiothérapie sera choisie en fonction de la capacité du médicament à diffuser dans les os et de sa tolérance. Comme décrit précédemment, la présence de matériel chirurgical augmente le risque d'infection, la formation de biofilm et de matrice extracellulaire à l'origine de résistance. Le traitement des IOA nécessite dans la majorité des cas l'association d'un traitement antibiotique à un traitement chirurgical concomitant. Il n'existe pas de traitement standardisé, cependant il existe des recommandations de la SPLIF visant à harmoniser les pratiques. [18-20]. La stratégie thérapeutique permet de définir le nombre et le type d'intervention chirurgicale nécessaire, la durée de l'antibiothérapie, les chances de succès, les alternatives et les risques de la prise en charge médicale et chirurgicale. Cette stratégie peut être adaptée pendant l'hospitalisation en fonction de l'évolution.

Les bactéries du genre *Staphylococcus* sont particulièrement difficiles à traiter, et entraîne un important taux de chronicité. La prise en charge du patient atteint d'IOA sera alors différente en fonction du passage ou non à la chronicité. Dans le cadre du traitement d'une infection de prothèse articulaire aiguë il est possible d'effectuer un traitement court, chirurgical, consistant au lavage articulaire. En revanche lorsque l'infection perdure plus de 3 à 4 semaines, l'IOA est caractérisé de chronique. Dans ce cas, le traitement chirurgical recommandé est l'ablation du matériel orthopédique dans les formes les plus graves. L'antibiothérapie sera alors prolongée et durera de 6 mois à 1 an.

### ***I.2.a. Intervention chirurgicale***

Il faut distinguer l'arthrite septique sur articulation native de l'infection ostéo-articulaire sur prothèse ou matériel d'ostéosynthèse. La ponction est à réaliser dès l'évocation

du diagnostic, elle a une visée diagnostique et thérapeutique. Un lavage chirurgical doit être envisagé en cas d'échec des ponctions. L'arthroscopie peut être effectuée dans toutes les articulations natives en cas d'arthrite septique. Il est alors recommandé d'effectuer un lavage abondant et un drainage aspiratif. L'arthroscopie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique contre les IOA sur prothèse. En revanche, l'arthrotomie concerne les articulations avec prothèse et consiste en une synovectomie associée à un changement des pièces prothétiques modulaires. Dans les infections sur prothèse, le traitement conservateur est recommandé si les tissus mous environnant sont intègres et en l'absence de fistule [28]. Dans le cas où l'antibiothérapie nécessaire ne présente pas une bonne diffusion osseuse et en cas de fistulisation, l'ablation de la prothèse infectée est envisagée. Le remplacement de la prothèse permet la diminution de l'inoculum bactérien, il peut se faire soit en un temps, soit en deux temps en fonction du germe incriminé [18,19]. Le remplacement en un temps est envisageable uniquement si l'IOA est documentée, qu'il existe des antibiotiques à bonne diffusion osseuse efficaces contre le germe incriminé, et qu'une greffe osseuse n'est pas nécessaire. Dans le remplacement en deux temps, un espaceur imprégné d'antibiotique sera intégré à l'articulation afin d'éviter la rétractation des tissus environnant. En moyenne, l'espaceur est retiré après 4 à 6 semaines durant lesquels le patient présente une incapacité fonctionnelle majeure. La réimplantation n'est envisageable que si l'antibiothérapie a été efficace.

### ***1.2.b. Antibiothérapie***

L'antibiothérapie doit être débutée après avoir effectué les prélèvements microbiologiques. Le traitement d'une arthrite septique associée à un critère de gravité (suspicion de bactériémie, sepsis grave ou choc septique) repose sur une antibiothérapie probabiliste dans un premier temps comprenant une bêtalactamine associée à la gentamicine

et aux glycopeptides par voie intraveineuse. Une fois l'identification bactérienne effectuée, l'antibiothérapie sera ajustée à la documentation et devra comprendre des antibiotiques efficaces contre le germe incriminé et présentant une bonne diffusion dans les sites infectés. Dans la mesure du possible, une antibiothérapie *per os* est envisagée, dans le cas contraire, l'antibiothérapie intraveineuse peut être poursuivie à domicile avec le soutien de soins infirmiers. La durée du traitement pharmacologique varie de 3 semaines à un an selon les situations cliniques.

Les antibiotiques indiqués dans le traitement des IOA doivent présenter une pharmacocinétique permettant une bactéricidie au niveau osseux. La diffusion intra-osseuse varie en fonction de l'hydrosolubilité de l'anti-infectieux, de la taille de la molécule, de la fixation aux protéines plasmatiques et du pKa (**Tableau 1**). Si les caractéristiques physico-chimiques de la molécule sont essentielles pour connaître son pouvoir de diffusion au niveau osseux, la modification pathologique de l'environnement tissulaire joue également un rôle important. En effet, en cas d'ostéite chronique, on observe une diminution du flux sanguin entraînant une diminution de la diffusion des antibactériens. L'efficacité du traitement pharmacologique des IOA repose donc sur ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Il doit présenter une bonne biodisponibilité orale, une diffusion osseuse et intracellulaire importante, un pouvoir bactéricide y compris sur les bactéries adhérentes et dormantes. Les antibiotiques habituellement retenus pour le traitement des IOA sont la rifampicine, les fluoroquinolones, la clindamycine, le linezolid, la vancomycine et les bêtalactamines.

**Tableau 1.** Classification des antibiotiques en fonction de leur diffusion osseuse

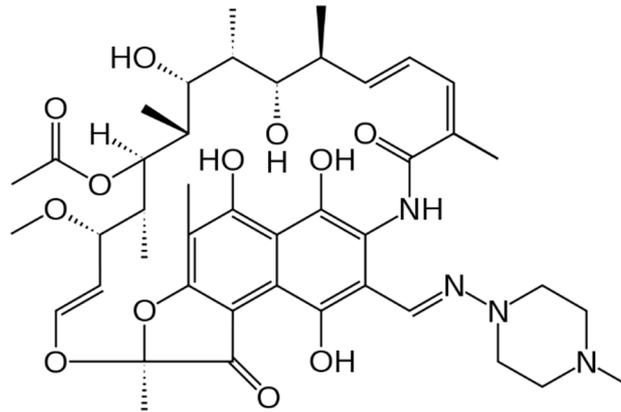
<b>Nulle</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Excellente</b>
Aminoside	Bétalactamines	Fluroquinolone
	Glycopeptides	Ac.fucidique
		Rifampicine
		Clindamycine
		Cotrimoxazole
		Fosfomycine
		Linezolide

***1.2.c. Période de suivi***

Le suivi clinique, biologique et radiographique est organisé au travers des consultations de contrôle avec les médecins et chirurgiens. Le suivi doit être effectué à long terme car les récurrences infectieuses sont possibles après plusieurs années.

## II. LA RIFAMPICINE

### II.1. HISTORIQUE



**Figure 3** : formule topologique de la molécule de rifampicine

La rifampicine a été isolée à partir d'*Amycolatopsis rifamycinica* en 1957. La bactérie a été découverte dans un échantillon de sol d'une forêt de pins de la Côte d'Azur par un groupe de chercheurs italiens dirigés par Maria Teresa Timbal et Piero Sensi du laboratoire de recherche pharmaceutique Lepetit à Milan. *Amycolatopsis rifamycinica* produit une nouvelle classe de molécules à activité antibiotique intéressante mais non utilisable chez l'homme. Ce n'est que deux ans plus tard qu'un composé semi-synthétique plus stable a été obtenu. Une des molécules possédant une grande efficacité et une bonne tolérance est donc identifiée en 1959 et appelée « rifampicine ». Sa commercialisation débute en 1971, elle est de couleur rouge-orange, provoque une coloration de l'urine et de la sueur des patients traités et peut entraîner des toxicités hépatiques ou des réactions allergiques. La rifampicine a été classée médicament essentiel selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

## II.2. MECANISME ET SPECTRE D'ACTION

La rifampicine est un antibiotique macrocyclique complexe semi-synthétique liposoluble de la famille des rifamycines. Elle est efficace en association avec d'autres antibiotiques dans le traitement d'infections bactériennes tels que les infections à mycobactéries (tuberculoses et lèpre) et la légionellose. Elle est également indiquée en prévention des infections à *Haemophilus influenzae* b et en prévention des méningites à *Neisseria meningitidis* pour les personnes exposées.

La rifampicine se fixe spécifiquement à l'ARN polymérase bactérienne. Elle entraîne un blocage de la transcription des ARN messagers en inhibant la formation de la liaison phosphodiester empêchant ainsi l'élongation de la molécule d'ARN. La modification du site de fixation de la rifampicine à l'ARN polymérase est la cause de mécanisme de résistance. Cette diminution de l'affinité de la rifampicine pour l'ARN polymérase provient majoritairement d'une mutation du gène *rpoB* codant pour la sous unité bêta. Les mutations de résistance sont réparties en 3 groupes en fonction de la localisation des acides aminés modifiés : le groupe I correspond aux mutations situées entre les acides aminés 509 et 533 ; le groupe II touche les acides aminés 563 à 572 ; le groupe III concerne l'acide aminé 687. Plus spécifiquement, *Mycobacterium tuberculosis* devient résistant à la rifampicine par mutation du groupe I et particulièrement sur l'acide aminé 531 de l'ARN polymérase. Cette mutation entraîne un remplacement d'un codon TCG par un TTG, c'est-à-dire le remplacement d'une leucine par une sérine modifiant ainsi les caractéristiques conformationnelles du site de fixation de la rifampicine.

## II.3. INDICATIONS ET POSOLOGIES

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine [44].

### *II.3.a. Tuberculose sous toutes ses formes*

La rifampicine est indiquée dans le traitement curatif en polythérapie de la tuberculose pulmonaire, urogénitale, ostéoarticulaire, ganglionnaire, séreuse, digestive, hépatosplénique, cutanée ou dans la méningite tuberculeuse. Cet antibiotique est également indiqué en chimioprophylaxie chez le sujet immunodéprimé ou chez le sujet à réaction tuberculique négative en contact avec des tuberculeux bacillaires.

Le traitement repose sur une polychimiothérapie antituberculeuse et devra être initié lorsque la preuve bactériologique de l'infection sera obtenue, exceptée en cas d'urgence ou de lésions typiques. La notion de traitement correct et bien suivi est, avec la négativation durable des examens bactériologiques, le critère de guérison essentiel. Il est recommandé d'associer trois ou quatre antituberculeux durant 2 mois jusqu'aux résultats de l'antibiogramme pour tenir compte d'une éventuelle résistance primaire. Ensuite, pour éviter l'apparition de résistance acquise il est nécessaire d'associer les deux antituberculeux les plus actifs. Les quatre antituberculeux principaux sont la rifampicine (RMP), l'isoniazide (INH), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB). La posologie de rifampicine recommandée dans le traitement de la tuberculose est chez l'adulte de 8 à 12 mg/kg/jour. Cette posologie peut nécessiter d'être ajustée au cas par cas en tenant compte des facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments. Habituellement, le traitement comprend une trithérapie incluant RMP, PZA et INH pendant 2 mois ; cette période est suivie de 4 mois de traitement par RMP et INH. En cas de suspicion de résistance ou de rechute, la phase initiale doit comporter de l'éthambutol.

En chimioprophylaxie tuberculeuse la posologie est identique à celle du traitement curatif et la durée du traitement varie de 6 à 12 mois.

### ***II.3.b. Autres infections à mycobactéries sensibles***

La rifampicine est également indiquée dans le traitement de la lèpre, en polythérapie. Les posologies recommandées par l'OMS sont 600 mg de rifampicine une fois par mois chez l'adulte et 10 mg/kg chez l'enfant au même rythme d'administration. La polythérapie comprend également la clofazimine et la dapsonne. La durée du traitement peut être réduite à 6 mois dans les formes paucibacillaires et aller jusqu'à 2 ans dans les formes multibacillaires.

### ***II.3.c. Brucellose***

La rifampicine est indiquée dans le traitement de la brucellose en association à la doxycycline à la posologie de 900 mg/jour, en une prise le matin à jeun. Pour les brucelloses aiguës, la durée du traitement est de 45 jours.

### ***II.3.d. Infections graves***

Dans le traitement des infections graves à bactéries Gram positives ou Gram négatives sensibles, notamment des IOA, la rifampicine est associée à un antibiotique dont l'activité a été préalablement vérifiée par la réalisation d'un antibiogramme. Chez l'adulte la posologie recommandée de rifampicine dans cette indication est de 20 à 30 mg/kg/jour répartis en deux prises.

### ***II.3.e. Prophylaxie des méningites à méningocoques***

La rifampicine est également indiquée dans le traitement préventif des méningites à méningocoques, l'objectif est d'éradiquer *Neisseria meningitidis* du nasopharynx. Il est important de préciser que la rifampicine ne constitue pas un traitement curatif de ce type

d'infection. La prophylaxie est recommandée chez le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité et chez le sujet ayant été exposé aux sécrétions oropharyngées d'un malade dans les 10 jours précédant son hospitalisation. Dans le cadre de la prophylaxie, la prescription doit être rigoureuse afin de limiter l'apparition de résistances acquises. La rifampicine est alors prescrite chez l'adulte à la posologie de 600 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures.

## **II.4. TOXICITE ET EFFETS INDESIRABLES**

La rifampicine est un antibiotique généralement bien toléré, seul 6% des patients traités présentent des effets indésirables [29]. Ces évènements touchent principalement le foie et le système digestif. Ils peuvent également être d'origine immuno-allergique. La rifampicine peut également entraîner une coloration rouge des sécrétions comme l'urine, les crachats et le liquide lacrymal. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

### ***II.4.a. Toxicité hépatique***

La toxicité hépatique survient le plus souvent dans le premier mois de traitement, il s'agit le plus souvent d'une réaction d'hypersensibilité ou de façon plus exceptionnelle d'une toxicité hépatique directe. Cette réaction induit une augmentation modérée des transaminases associée à une cholestase hépatique. Le risque de toxicité hépatique augmente lors de l'association de la rifampicine à d'autres médicaments hépatotoxiques, à l'éthylisme chronique, à une hépatopathie préexistante et chez les patients âgés de plus de 70 ans [30-32].

### ***II.4.b. Toxicité digestive***

La rifampicine présente une toxicité gastro-intestinale. Elle est responsable d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et météorisme [32,33]. Il a

également été décrit des cas de colites pseudomembraneuses imputables à la rifampicine [34,35].

#### ***II.4.c. Réactions immunoallergiques***

Les réactions immunoallergiques induites par la rifampicine peuvent se présenter sous forme de réaction d'hypersensibilité immédiate, de phénomène d'Arthus ou de réactions à complexes immuns. Ces différents types de réaction mettent en jeu des mécanismes d'hypersensibilité de type I, II ou III [36]. Les réactions les plus graves, mettant en jeu le pronostic vital, sont rencontrées lors de l'administration intermittente de l'anti-infectieux.

La réaction d'hypersensibilité immédiate se manifeste par l'apparition d'une toxicité cutanée de type urticaire, d'œdème de Quincke, d'hypotension, de bronchospasme, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique [36,37].

Le phénomène d'Arthus induit lors d'un traitement par rifampicine consiste en la formation d'un complexe antigène - anticorps anti rifampicine. Ce complexe est responsable d'une lyse cellulaire et peut toucher les trois lignées hématologiques conduisant à une anémie hémolytique, une leucopénie et une thrombopénie avec ou sans purpura. Au niveau clinique, un bronchospasme associé à une rhinite ou une pneumopathie sont observés [37,38]. Lors de la survenue de ce phénomène d'Arthus, une insuffisance rénale aiguë peut survenir et nécessiter une dialyse [38-40].

Enfin, les manifestations immunoallergiques à complexes immuns sont responsables de syndrome pseudogrippal appelé « flu-syndrom » consistant en épisodes fébriles, de frissons, maux de tête, vertiges et douleurs osseuses apparaissant le plus fréquemment entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois de traitement. La fréquence du syndrome varie mais elle peut s'observer chez

50 % des patients traités à la posologie intermittente de 25 mg/kg une fois par semaine. Ces manifestations sont réversibles et sans séquelle [41,42].

#### ***II.4.d. Surdosage***

Lors de l'administration de fortes doses de rifampicine correspondant à un surdosage, la rifampicine peut induire des sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments. Il y a alors une atteinte hépatique, le foie devient alors palpable et on observe une élévation modérée des phosphatases alcalines et des transaminases. La rifampicine présente une toxicité cardiaque à l'origine d'hypotension, d'arythmie pouvant entraîner une issue fatale par arrêt cardiaque. Ces effets toxiques ont été observés avec des doses de 9 grammes de rifampicine. La dose minimale létale est variable, en fonction des comédications et des comorbidités.

## **II.5. PHARMACOCINETIQUE ET VARIABILITES**

#### ***II.5.a. Absorption et biodisponibilité***

Chez l'adulte, la biodisponibilité de la rifampicine est excellente, elle varie entre 90 et 95%. Chez l'enfant entre 3 et 36 mois, du fait de l'immaturation de la muqueuse du tractus digestif, la biodisponibilité de ce médicament est inférieure et avoisine les 50%. Chez les enfants de cet âge, il est donc nécessaire d'adapter la posologie lors du relais IV-per os [43]. Le Tmax, correspondant au délai d'obtention de la concentration maximale (Cmax) est de 1,62 +/- 0,5h [44]. L'alimentation modifie l'absorption de la rifampicine, de façon générale la résorption est ralentie par la prise alimentaire. Lors de l'administration de cet antibiotique liposoluble au cours d'un repas riche en graisse, il a été démontré une réduction de la Cmax de 36% et un Tmax doublé ; l'ASC n'est pas modifiée [45].

La rifampicine subit un effet de premier passage hépatique, cependant ce dernier est saturable pour des doses supérieures à 450 mg, ceci se traduit par une augmentation non linéaire des concentrations plasmatiques en fonction des doses administrées [46].

### ***II.5.b. Distribution***

La rifampicine est liée aux protéines plasmatiques de façon importante, le taux de liaison est de 80%. La diffusion tissulaire est bonne et le volume de distribution est d'environ 1,4 L/kg. La rifampicine diffuse de façon importante dans l'os spongieux et la membrane synoviale, cette caractéristique est intéressante dans le traitement des IOA. Il existe une forte diffusion placentaire mais un passage faible dans le lait maternel. Son passage au niveau du LCR est conditionné par l'état inflammatoire.

### ***II.5.c. Métabolisme***

Le métabolisme de la rifampicine est majoritairement réalisé au niveau hépatique, les cytochromes P450 sont impliqués dans ce processus. La rifampicine subit une désacétylation conduisant à la production de métabolites actifs (désacétyl rifampicine, 3-formyl-rifamycine et rifampicine quinone). La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant, c'est au niveau hépatique que cette molécule induit un accroissement de l'activité des CYP450 et notamment le CYP3A4, activant ainsi son propre métabolisme. Les mécanismes mis en jeu lors de l'induction enzymatique sont longs à se mettre en place (maximum à 3 semaines de traitement environ) et perdurent de 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Ils consistent en une prolifération du tissu microsomal hépatique. La demi-vie d'élimination de la rifampicine est de 2h. Cependant l'état d'équilibre n'est atteint qu'après 15 jours de traitement du fait de l'auto-induction du métabolisme.

#### ***II.5.d. Elimination***

La rifampicine, comme la majorité des médicaments liposolubles, présente une élimination hépatique prépondérante. De par sa lipophilie, cet anti-infectieux se retrouve dans la bile en concentration élevée et subit un cycle entéro-hépatique. L'excrétion biliaire représente 80% de la dose, le reste étant éliminé au niveau rénal sous forme de rifampicine et de désacétyl rifampicine.

#### ***II.5.e. Interactions médicamenteuses***

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique [32], son action sur les CYP450 provoque une modification de la demi-vie de nombreux médicaments et une modification de leur efficacité/toxicité (estroprogestatifs et progestatifs, anticoagulants anti-vitamine K, ciclosporine, tacrolimus, digoxine, quinidine, théophylline, sulfamides hypoglycémiants, corticoïdes, bêtabloquant, méthadone). D'autres médicaments, tels que le probénécide et les benzodiazépines modifient la pharmacocinétique de la rifampicine. Si un médicament présente une modification de sa pharmacocinétique ou d'efficacité due à une interaction médicamenteuse avec la rifampicine, alors la posologie de ce médicament devra être ajustée ou une alternative thérapeutique devra être envisagée. Les médicaments présentant une interaction médicamenteuse connue avec la rifampicine sont listés en annexe 1.

Chez le patient traité par antirétroviraux dans le cadre du VIH, il est fréquent d'associer la rifampicine. Du fait des importantes modifications de pharmacocinétique induites par la rifampicine, il est alors impératif de respecter les règles thérapeutiques spécifiques afin d'éviter la survenue de résistance et un échappement au traitement antirétroviral. La rifampicine diminue les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéases et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ces associations sont donc contre indiquées en raison du risque d'émergence de résistance. Il est à noter que

l'association rifampicine – efavirenz est possible et nécessite une augmentation de posologie de l'efavirenz de 600 mg à 800 mg par jour. Chez ces patients, il est alors intéressant d'effectuer le STP des antirétroviraux. En cas d'interaction médicamenteuse attendue, la réalisation d'un STP précoce (entre J15 et M1) est recommandée pour adapter la posologie des antirétroviraux pour lesquels il existe une marge thérapeutique validée. Le STP permet alors d'optimiser la réponse virologique et de diminuer ou prévenir la toxicité de ces médicaments.

Lors de l'association de la rifampicine avec des antifongiques azolés leur efficacité est réduite du fait de l'induction enzymatique puissante provoquée par la rifampicine. Dans ce cas il est recommandé de suivre la concentration plasmatique des deux anti-infectieux.

#### ***II.5.f. Facteurs de variabilités pharmacocinétique***

Age : en pédiatrie, de 3 à 36 mois la biodisponibilité de la rifampicine est réduite à 50% [43]

Poids, taille : selon Peloquin et al [47], il est recommandé de tenir compte du poids pour adapter la posologie de la rifampicine lorsque celui-ci est supérieur à 75 kg. En pratique, il n'y a pas d'adaptation posologique réalisée en fonction de ces variables.

Insuffisance hépatique : au regard de l'élimination hépatique majoritaire de la rifampicine, il est attendu que les concentrations plasmatiques augmentent en cas d'insuffisance hépatique. La demi-vie d'élimination de la rifampicine passe de 2,8h à 5,4h chez le patient cirrhotique [48].

Insuffisance rénale : 20% de la dose de rifampicine est éliminée au niveau rénal, du fait de cette faible proportion, un ajustement posologique n'est nécessaire que si le patient présente une insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min [49]. Il est à noter que la rifampicine n'est pas dialysable.

Prise alimentaire : L'alimentation modifie l'absorption de la rifampicine, de façon générale la résorption est ralentie par la prise alimentaire. Lors de l'administration de cet antibiotique liposoluble au cours d'un repas riche en graisse, il a été démontré une réduction de la Cmax de 36% et un Tmax doublé ; l'ASC n'est pas modifiée [45]. Il est recommandé d'avoir un intervalle de 2h entre la prise d'un repas et l'administration de rifampicine per os.

## **II.6. RELATION PK/PD**

La bactéricide de la rifampicine est dépendante des concentrations plasmatiques et tissulaires. La rifampicine est donc un antibiotique concentration-dépendant, elle présente un effet bactéricide rapide dépendant de la Cmax. En effet, il est souhaitable que la Cmax soit environ 24 fois supérieure à la concentration minimale bactéricide (CMB) de la bactérie pour obtenir des résultats cliniques et bactériologiques. La concentration maximale est obtenue 2 heures après l'administration de rifampicine per os ou en fin de perfusion. De plus, pour que le traitement soit efficace, la concentration plasmatique doit être supérieure à la CMI pendant 10 heures [47].

## **II.7. SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE**

### ***II.7.a. Place du STP de la rifampicine***

Dans le traitement de la tuberculose, le STP est préconisé chez le patient compliqué [50-52]. Dans cette indication, les concentrations observées 2h après l'administration orale (Cmax) de 600 mg de rifampicine sont comprises entre 8 et 24 µg/ml. Le STP est recommandé en cas de mauvaise observance, de réponse lente ou mauvaise, voire de rechute. Dans ce cas, si les concentrations plasmatiques de rifampicine restent faibles malgré une bonne observance, il faut alors évoquer un problème d'absorption intestinale qui pourra être confirmé par un prélèvement 6h après l'administration orale (patients atteints de

mucoviscidose, diabétiques...) [53]. Le STP est utile chez le patient VIH positif pour plusieurs raisons : le traitement concomitant par inhibiteur de protéase (IP) peut modifier les concentrations plasmatiques de rifampicine [53]. De plus, il a été démontré que l'absorption de la rifampicine est diminuée dans cette population de patient. Le STP est également recommandé en cas de coadministration avec les antifongiques azolés [44] ou lors de l'administration de pyrazinamide, traitement de première intention de la tuberculose [54]. Comme décrit précédemment, la rifampicine est éliminée majoritairement par voie biliaire, le STP est alors intéressant chez les patients présentant une insuffisance hépatique [50-52].

Dans le traitement des autres infections à germes sensibles, il existe peu de données dans la littérature quant à la place du STP.

### ***II.7.b. STP en pratique***

Le STP ne peut être débuté qu'après obtention de l'état d'équilibre, c'est-à-dire après un délai de 15 jours entre l'initiation du traitement et le premier dosage plasmatique. Ce délai est réduit à 7 jours en cas de modification de posologie. Pour une interprétation correcte du dosage, il est impératif de connaître la date de début de traitement, la posologie, le schéma d'administration ainsi que les traitements associés. Le prélèvement doit être effectué au pic, soit 2 heures après l'administration du médicament par voie orale ou en fin de perfusion IV. Il sera réalisé sur un tube anticoagulé par héparinate de lithium (vert foncé) ou sur un tube sec (rouge). L'usage de tube gélosé est à proscrire, ceux-ci induisent une adsorption du médicament et peuvent être responsable d'une modification des concentrations mesurées. L'analyse peut être réalisée de façon indifférente sur plasma ou sérum. Le transport jusqu'au laboratoire d'analyse ne doit pas excéder 5 heures à température ambiante.

Les méthodes de dosage de la rifampicine par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) présentent une grande spécificité. La limite de quantification est

d'environ 0,50 µg/ml. Il n'est donc pas recommandé de doser la rifampicine en période résiduelle car les concentrations observées sont inférieures à ces seuils. La zone de linéarité est habituellement comprise entre 0,5 et 20 µg/ml, pour des C<sub>max</sub> cibles entre 8 et 24 µg/ml en fonction de la posologie [55-57]. Plus récemment, une technique de dosage par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse LC-MS/MS a été mise au point. Cette nouvelle technique permet un dosage rapide de la rifampicine (6 min par échantillon), elle nécessite un faible volume (100µl) et présente un seuil de quantification fixé à 25 ng/ml, très inférieur à celui observé avec la technique CLHP [58].

**B. PHARMACOCINETIQUE DE LA  
RIFAMPICINE DANS LES IOA ET FACTEURS  
DE VARIABILITE**

## I. OBJECTIFS

Les IOA sont des pathologies difficiles à traiter et une forte variabilité de la réponse au traitement a été décrite [59-61]. En effet, il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces et supérieures à la CMI au niveau osseux. De plus, le traitement des IOA est long et les posologies de rifampicine administrées sont élevées, il existe donc un risque accru de toxicité [59]. La variabilité pharmacocinétique importante de la rifampicine décrite dans d'autres indications pourrait donc amener à des concentrations sous- ou supra-thérapeutiques, conduisant à une réponse insatisfaisante, à un risque accru d'émergence de pharmacorésistance ou à une augmentation de toxicité. Ainsi, il semble essentiel de mieux caractériser les paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine et la variabilité dans le traitement des IOA, ceci permettra d'améliorer la prise en charge de ces infections [62]. Toutefois, aucun lien entre les concentrations plasmatiques mesurées et l'évolution clinique ou la survenue d'effets indésirables n'a encore été démontré.

Dans cette étude, nous avons souhaité déterminer les concentrations de rifampicine observées lors de l'administration d'une posologie de 300 mg trois fois par jour et caractériser la variabilité interindividuelle. Ensuite, nous avons cherché à mettre en évidence une association potentielle entre la concentration de rifampicine et l'évolution clinique et les effets indésirables observés chez les patients traités pour IOA. Les résultats de cette étude permettraient de nous informer sur l'intérêt potentiel du STP dans cette indication.

Nous avons également souhaité développer un modèle pharmacocinétique de population afin de caractériser les paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine et d'identifier les facteurs de variabilités chez les patients adultes atteints d'IOA. La pharmacocinétique de population consiste en l'analyse de la variabilité de la pharmacocinétique d'une population d'individus. Cette approche présentée par Sheiner en 1977 permet d'analyser globalement les

données obtenues sur un ensemble d'individus, sans différencier chacun des sujets, en tenant compte de la variabilité entre les individus [63]. Cette méthode estime la moyenne et la variance des paramètres du modèle, la forme de la distribution statistique et étudie la variabilité sur chacun des paramètres, en incorporant dans le modèle des covariables. Cette approche permet de modéliser les différents paramètres des modèles en estimant des paramètres moyens ou paramètres de population (effets fixes), identiques pour un groupe d'individus, et des paramètres de variabilités inter-individuelles et intra-individuelles (effets aléatoires). Les résultats de cette étude pourraient être appliqués pour optimiser l'antibiothérapie dans le traitement des IOA.

## II. PATIENTS ET METHODES

### II.1. Patients

Nous avons inclus rétrospectivement dans notre étude les patients hospitalisés pour la prise en charge d'une IOA dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital La Conception (APHM, Marseille), sur la période d'août 2012 à août 2015. Les critères d'inclusion étaient une antibiothérapie orale incluant la rifampicine à la posologie de 300 mg trois fois par jour pendant trois ou six mois et au moins une détermination de la concentration de rifampicine. Actuellement, il n'existe pas de recommandation concernant le STP de la rifampicine dans le traitement des IOA, cependant la détermination des concentrations plasmatique a été effectuée chez certains patients afin d'évaluer l'observance ou en cas de suspicion d'interaction médicamenteuse. Les prélèvements sanguins ont été effectués lors des consultations de suivi des patients. Ces derniers n'ont pas nécessairement été réalisés au même moment par rapport au début du traitement, mais au moins deux semaines après l'introduction de l'antibiotique (état d'équilibre pharmacocinétique). Une fiche de renseignements et de suivi des patients traités était systématiquement jointe au prélèvement lors d'une demande de dosage du médicament (**Annexe 2**). Les données démographiques et cliniques (âge, sexe, poids, présence de matériel et comédications antibiotiques) ont été recueillies à partir du dossier médical. Les données biologiques telles que la concentration plasmatique de rifampicine, la créatinine plasmatique, les taux sanguins d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et GGT) et les résultats bactériologiques (*Staphylococcus aureus*, SCN ou autres bactéries incriminées) ont été recueillis à partir du logiciel de gestion des laboratoires de l'AP-HM. L'observance, l'efficacité du traitement et l'apparition d'effets indésirables ont été évaluées au cours de consultations de suivi, en utilisant un questionnaire de routine binaire «oui / non» comprenant plusieurs items relatifs à l'observance, aux «nausées»,

«vomissements», «diarrhée», «douleur abdominale» ou «autre». L'évolution clinique a été déterminée comme «mauvaise» ou «bonne» par les cliniciens en fonction d'une résolution complète ou partielle de la leucocytose, de la fièvre et des signes cliniques d'infection. Toutes ces données ont été notifiées par les cliniciens dans le dossier médical du patient.

## **II.2. Concentration plasmatique de rifampicine**

Les échantillons sanguins ont été envoyés dans un délai de 5 heures au laboratoire. L'échantillon était ensuite centrifugé pendant 15 minutes à 3000 G à 4°C, aliquoté et congelés à -35°C jusqu'à analyse. Le dosage de la rifampicine était réalisé par la technique chromatographique liquide haute performance avec détection UV. Cette technique a été validée au sein du laboratoire selon les directives de l'EMA [Ligne directrice sur la validation de la méthode bioanalytique. Agence européenne des médicaments. 2011]. La procédure d'extraction a été réalisée en utilisant de l'acétonitrile. Le diazépam a été choisi comme étalon interne. La séparation des analytes a été effectuée à l'aide d'une colonne C18. L'élution a été réalisée par un mélange tampon de potassium (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)/acétonitrile (v/v) à un débit de 1,0 ml/min. La méthode était linéaire dans la gamme de 0,5 à 20 µg/mL. Pour les trois niveaux de contrôle qualité, la précision intra-jours et inter-jours se situaient dans une fourchette de ± 15%, en accord avec les directives de l'EMA [64].

Dans la première partie de l'étude seule les concentrations observées deux à trois heures après l'administration du médicament (correspondant à la C<sub>max</sub>) ont été incluses dans l'analyse. Dans un second temps, un plus grand nombre de patient a pu être inclus. En effet pour la modélisation pharmacocinétique aucune contrainte de temps de prélèvement n'est appliquée pour la sélection des données.

## **II.3. Analyse des données**

### ***II.3.a. Concentrations de rifampicine observées***

La répartition des concentrations plasmatiques de rifampicine a été décrite par la médiane (IC95%). La relation entre la concentration et la posologie (en mg/kg/jour), l'âge et le poids corporel a été étudiée en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson. Le test des médianes (Mood test) a été utilisé pour analyser l'impact du sexe, des comédications et du type d'infection (matériel ou non) sur les concentrations observées de rifampicine. Nous avons également comparé les concentrations de rifampicine en fonction de l'évolution clinique et des effets secondaires associés. Les proportions ont été comparées en utilisant le test de Fisher. Une valeur p de  $<0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 17. Le détail la méthodologie utilisée pour cette analyse est décrit dans l'annexe 3.

### ***II.3.b. Modélisation pharmacocinétique de population***

L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée à l'aide d'un modèle non linéaire d'effets mixtes, avec le logiciel NONMEM version 7.3 (ICON Development Solutions) [65]. Les données ont été analysées à l'aide d'une méthode d'estimation conditionnelle du premier ordre. Le logiciel R version 3.1.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) a été utilisé pour les diagnostics de qualité de l'ajustement (goodness-of-fit diagnostics) et les affichages graphiques. Une première analyse a été effectuée pour identifier le modèle de base qui décrivait le mieux les données. Les modèles à un ou deux compartiments avec absorption et élimination linéaires ont été testés. Des modèles intégrant des temps de latence ou des compartiments de transit ont été étudiés pendant la phase initiale de la construction du modèle. Le modèle d'absorption a ensuite été modifié comme décrit plus loin. Dans tous les modèles testés, l'élimination était

supposée avoir lieu à partir du compartiment plasmatique central. Les modèles ont été paramétrés avec la clairance (CL/F, en L/h) et le volume de distribution (V/F, en L). La variabilité interindividuelle a été testée sur chaque paramètre pharmacocinétique et l'existence d'une covariance dans la variabilité interindividuelle a été analysée. On a ensuite testé les influences de chaque covariables sur les paramètres pharmacocinétiques : données démographiques (âge, poids, taille et sexe), pathologie (bactéries incriminées, type d'infection, matériel) et antibiotiques associés (ofloxacine, acide fusidique, clindamycine, teicoplanine, ciprofloxacine, vancomycine, amoxicilline, cotrimoxazole, ceftazidime, cloxacilline). Les covariables ont été sélectionnées et conservées dans le modèle de population si i) leur effet était biologiquement plausible, ii) elles ont produit une réduction minimale de 4 unités de la valeur de la fonction objectif (VFO) et iii) elles ont produit une réduction de la variabilité du paramètre pharmacocinétique évaluée par la variabilité intersujets associée (VIS). Ensuite, toutes les covariables potentiellement pertinentes lorsqu'elles sont incluses dans un modèle complet ont été identifiées. Le modèle final a ensuite été obtenu en excluant toutes les covariables non significatives, c'est-à-dire en produisant une réduction de moins de 8 unités de la VFO. Des graphiques ont été utilisés pour évaluer la qualité des ajustements.

L'absorption a été modélisée à l'aide de compartiments de transit. Ces compartiments de transit ont été utilisés pour imiter un retard dans le début d'absorption suivi par une augmentation progressive du taux d'absorption, d'une manière plus physiologiquement plausible que celle offerte par l'utilisation d'un retard à l'absorption. Le transfert du médicament du compartiment de transit vers le compartiment central se produit à travers un compartiment d'absorption, selon la constante de vitesse  $k_a$  de premier ordre.

L'évaluation interne du modèle comprenait le diagnostic de qualité de l'ajustement (graphique de la concentration observée par rapport à la concentration prédite et de la

concentration prévue par individu). Les paramètres estimés ont été vérifiés quant à la plausibilité et à la précision (en utilisant l'écart-type) et les évaluations basées sur des simulations ont été effectuées par une analyse bootstrap et une erreur de prédiction de distribution normalisée (NPDE). Des prévisions bayésiennes ont été effectuées pour estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels de la rifampicine et les C<sub>max</sub> (deux heures après l'administration, comme recommandé pour le STP de la rifampicine) [66]. Le détail de la méthodologie utilisée pour cette étude est décrit dans l'annexe 4.

### III. RESULTATS

#### III.1. Concentration de rifampicine observées et variabilité

##### *III.1.a. Patients*

Trente-six patients ont été inclus dans l'étude, avec un sex-ratio (H/F) de 2,6. Seuls 8 patients ont présenté une infection sur os natif. Dans la plupart des cas (n = 28), les patients présentaient une infection sur matériel orthopédique prothétique (n = 16) ou sur équipement d'ostéosynthèse (n = 12). L'agent pathogène le plus incriminé était *Staphylococcus aureus* (n = 22) suivi par les Staphylocoques coagulase négatif (n = 16), l'infection était majoritairement monomicrobienne (86,1%, n = 31/36). Les caractéristiques des patients et les résultats bactériologiques sont résumés dans les **tableaux 2 et 3**.

Tous les patients ont présenté une bonne compliance au traitement. Trente-six échantillons ont été prélevés à différentes périodes du traitement : au cours du premier mois suivant l'initiation (n = 14), au milieu (n = 15) ou à la fin du traitement (n = 7).

##### *III.1.b. Concentrations observées et variabilité pharmacocinétique*

Toutes les concentrations observées étaient supérieures la limite de quantification. La concentration médiane de rifampicine était de 3,9 µg/ml (IC95% 3,6 µg/ml à 6,0 µg/ml), avec des concentrations observées comprises entre 0,6 µg/ml et 16,1 µg/ml (**Figure 4**).

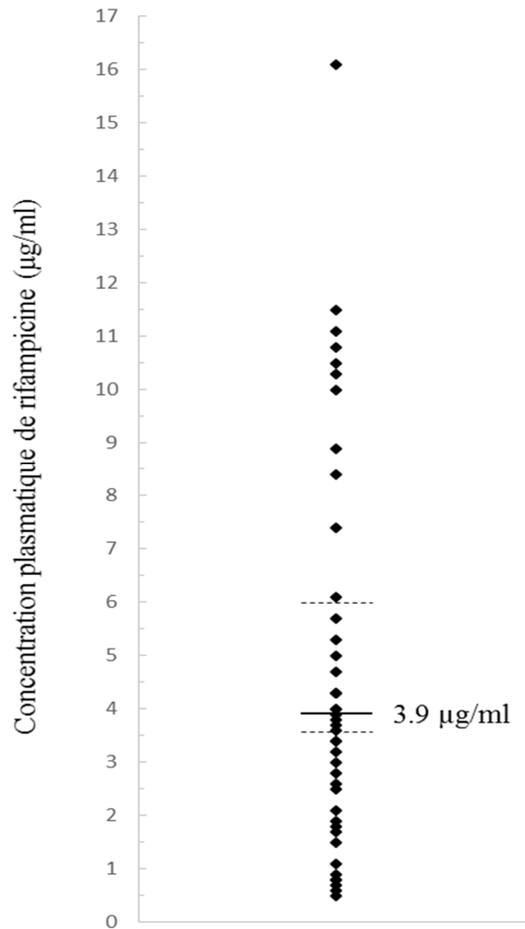
**Tableau 2.** Description de la population étudiée.

<b>Données démographiques</b>	<b>n</b>
Total patient	36
Sex ratio (H/F)	2.6 (26/10)
Age (années)	54.0 (20 - 82)
Poids (kg) (n=34)	75.9 (46 - 119)
Dosage (mg/kg/j)	12.5 (7.6 - 19.6)
<b>Type d'infection</b>	
<i>Infection sur matériel</i>	28
Prothèse (genou/hanche/coude)	16 (8/7/1)
Matériel d'ostéosynthèse	12
<i>Infection sur articulation native</i>	8
Arthrite du genou	3
Spondilodiscite	3
Abscess de Brodie	1
Indication non spécifiée	1
<b>Antibiotique complémentaire</b>	
Fluoroquinolone (ofloxacin/ciprofloxacin)	18 (15/3)
Acide fusidique	9
Clindamycine	5
Glycopeptides (vancomycin/teicoplanin)	6 (4/2)
Beta-Lactamines	5
Cotrimoxazole	1

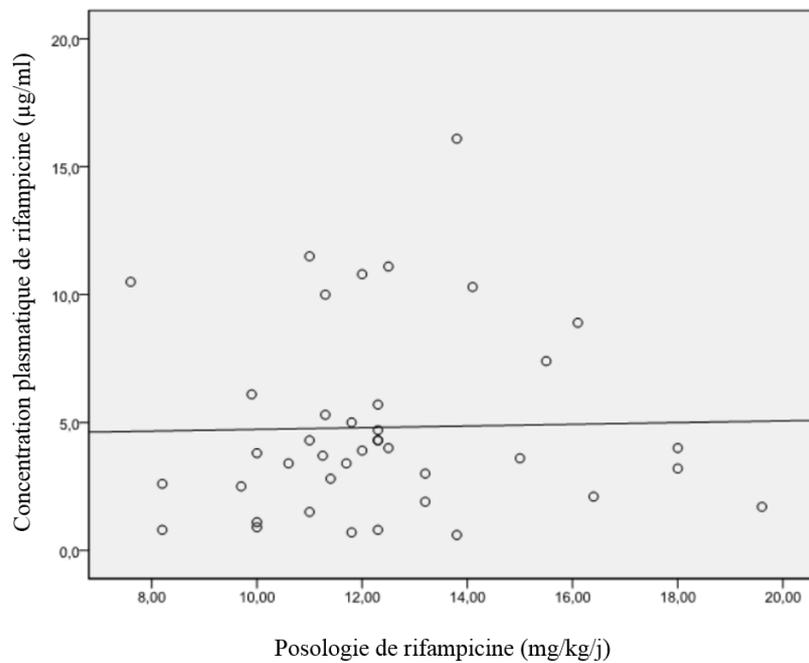
Données : médianes (minimum - maximum) ou fréquences.

**Tableau 3.** Documentation bactériologique dans la population étudiée

<b>Bactérie en cause</b>	<b>n</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Méticilline-résistant <i>Staphylococcus aureus</i>	16
Méticilline-sensible <i>Staphylococcus aureus</i>	5
Sensibilité à la Métilcilline indéterminée	1
<i>Staphylocoques</i> Coagulase-negative	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3
<i>Staphylococcus capitis</i>	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Staphylococcus caprae</i>	1
<i>Staphylococcus sp.</i>	1
<i>Streptococcus spp.</i>	
<i>Streptococcus anginosus</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Streptococcus oralis</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<b>Infection monomicrobienne/polymicrobienne</b>	
<i>Infection monomicrobienne</i>	31
<i>Infection polymicrobienne</i>	
<i>S. aureus</i> + autre bactérie	4
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. pyogenes</i>	1



**Figure 4.** Concentration plasmatique maximale (Cmax) de rifampicine observée (µg/ml). Les lignes horizontales représentent la médiane (ligne continue) et IC95% (ligne en pointillés).

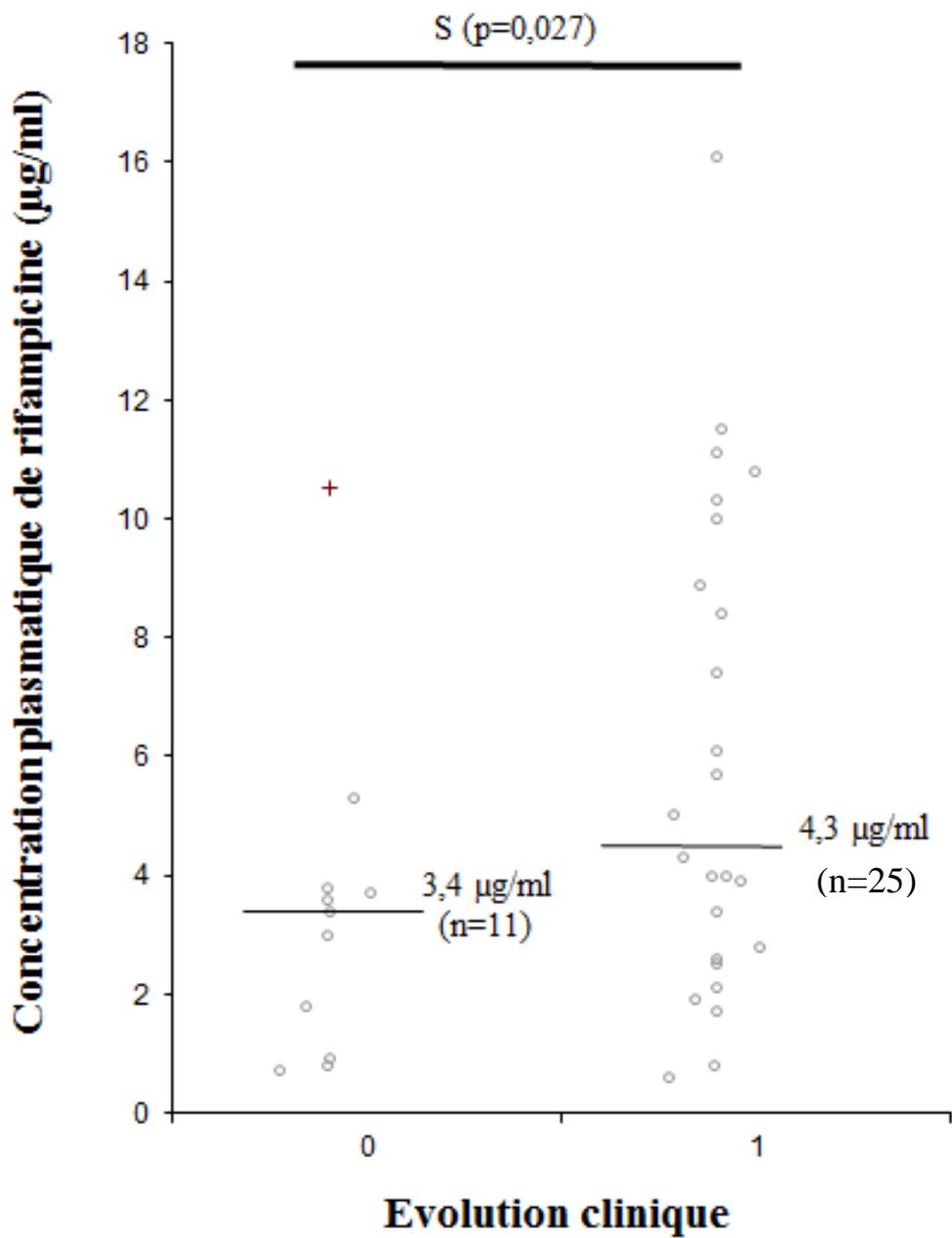


**Figure 5.** Cmax de rifampicine mesurée en fonction de la posologie administrée

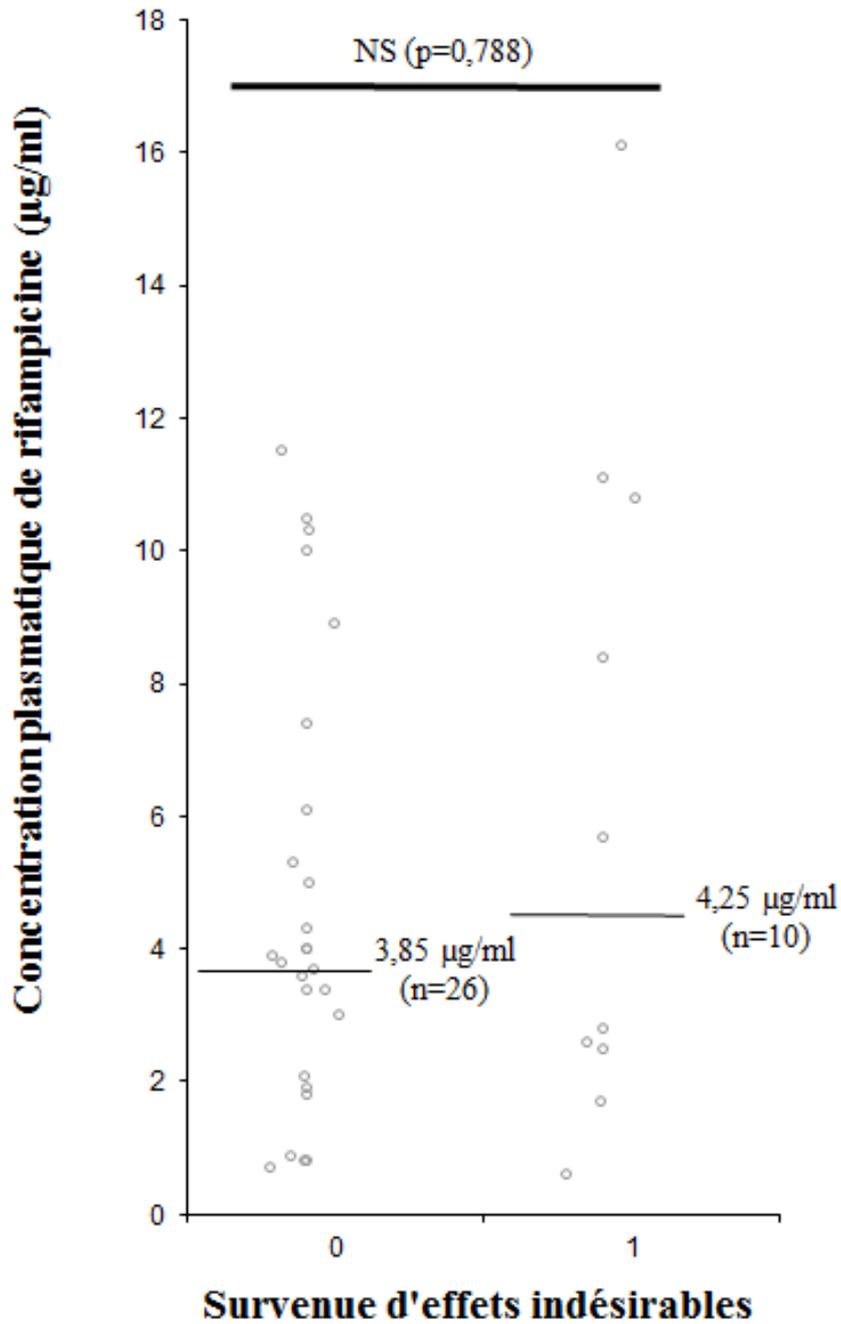
Aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations de rifampicine et la posologie, l'âge et le poids corporel. Les patients dont le traitement comportait de l'acide fusidique ont présenté des concentrations médianes de rifampicine plus élevée : 8,9 (2,1-16,1) µg/ml contre 3,6 µg/ml (0,6 -11,5) (p = 0,012). Aucune influence du sexe, du type d'infection et d'autres antibiotiques coadministrés n'a été observée.

Onze patients ont présenté une mauvaise évolution clinique lors de la consultation de suivi. La concentration médiane de rifampicine était significativement plus faible chez ces patients : 3,4 (de 0,7 à 10,5) µg/ml contre 4,3 (de 0,6 à 16,1) µg/ml chez les patients présentant une bonne évolution clinique (p = 0,027) (**Figure 6**). Les patients traités pour une infection sur matériel orthopédique présentaient une moins bonne évolution clinique par rapport à ceux présentant une infection sur os natif (69,4% contre 87,5% respectivement p <0,05, test Fischer).

Tous les patients présentaient une fonction hépatique et rénale normale, sans anomalies biologiques. Dix patients ont signalé des troubles gastro-intestinaux et la concentration médiane de rifampicine n'était pas significativement différente de celle des patients présentant un bon profil de tolérance : 4,25 µg/ml contre 3,85 µg/ml, respectivement (test des médianes, p = 0,788). Les résultats sont présentés dans la **figure 7**. Il est intéressant de noter que tous les patients présentant des effets indésirables ont également présentés une bonne évolution clinique.



**Figure 6.** Comparaison des Cmax de rifampicine en fonction de l'évolution clinique.  
 Les lignes horizontales représentent les médianes.  
 0 : mauvaise évolution clinique ; 1 : bonne évolution clinique



**Figure 7.** Comparaison des Cmax de rifampicine en fonction de la survenue d'effet indésirable.

Les lignes horizontales représentent les médianes.

0 : Pas d'effet indésirable déclaré ; 1 : effet indésirable gastro-intestinale déclaré

## III.2. Modélisation pharmacocinétique de population

### III.2.a. Patients

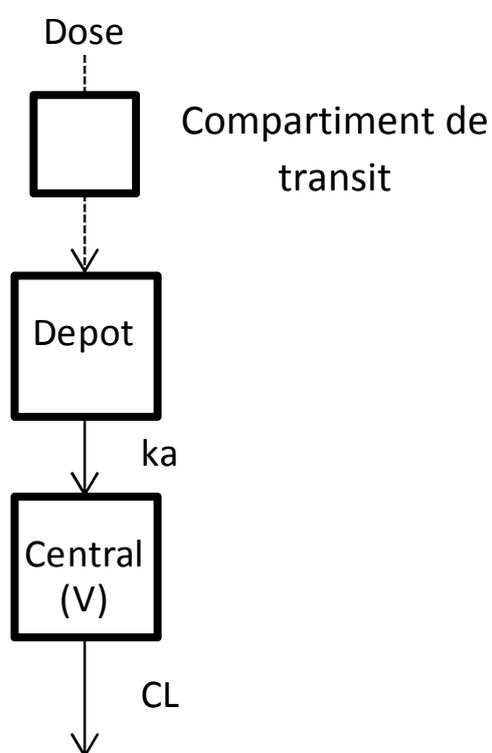
Soixante-deux patients ont été inclus dans l'étude, correspondant à 103 déterminations de concentration de rifampicine. Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau 4. Les patients ont été traités principalement pour des infections sur matériel (n = 47, 75,8%). Les principales bactéries incriminées étaient *Staphylococcus aureus* (n = 39, 62,9%), suivies de *Staphylococcus* à coagulase négative (n = 22, 35,5%). Les principaux antibiotiques associés étaient l'ofloxacine (voie orale, 200 mg trois fois par jour) et l'acide fusidique (voie orale, 500 mg trois fois par jour) prescrits respectivement pour 32 (51%) et 10 (16,1%) patients.

**Tableau 4.** Description de la population étudiée

<b>Variable</b>	<b>n (range or %)</b>
<b>Données démographiques</b>	
Patients	62
Hommes/Femmes	46/16
Age (années)	57.4 (20-89)
Poids (kg)	72.3 (46-119)
Echantillons	103
<b>Type de matériel</b>	
Prothèse	32 (51.6)
Osteosynthèse	16 (25.8)
Pas de matériel	13 (21.0)
Absence d'information	1 (1.6)
<b>Bactérie en cause</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	40 (64.5)
<i>Staphylocoque</i> Coagulase negative	22 (35.5)
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (6.5)
Autres	6 (9.7)
<b>Antibiotique complémentaire</b>	
Ofloxacine	32 (51.6)
Acide fusidique	10 (16.1)
Clindamycine	6 (9.7)
Teicoplanine	6 (9.7)
Ciprofloxacine	5 (8.1)
Vancomycine	5 (8.1)
Amoxicilline	5 (8.1)
Cotrimoxazole	2 (3.2)
Ceftazidime	2 (3.2)
Cloxacilline	1 (1.6)

### III.2.b. Modélisation pharmacocinétique

Un modèle à un compartiment avec élimination du premier ordre a décrit au mieux les données de concentration plasmatique de rifampicine en fonction du temps (**Figure 8**). Les modèles à deux compartiments n'offraient aucun avantage et ont été éliminés au début du processus de construction du modèle. L'absorption orale de la rifampicine décrite par un seul compartiment de transport s'est révélée supérieure par rapport aux autres modèles d'absorption orale (modèles d'absorption à zéro et/ou de premier ordre ou modèle de retard).



**Figure 8.** Représentation du model pharmacocinétique final de la rifampicine  
*ka*: constante d'absorption, *CL*: clairance

Le modèle structural a été paramétré en termes de constante de vitesse d'absorption ( $k_a$ ), de clairance apparente de la rifampicine ( $CL/F$ , où  $F$  est la biodisponibilité non connue) et de volume apparent de distribution du compartiment central de la rifampicine ( $V/F$ ). La constante d'absorption a été fixée à  $1,15 \text{ h}^{-1}$  dans notre étude. Le modèle comprenait une

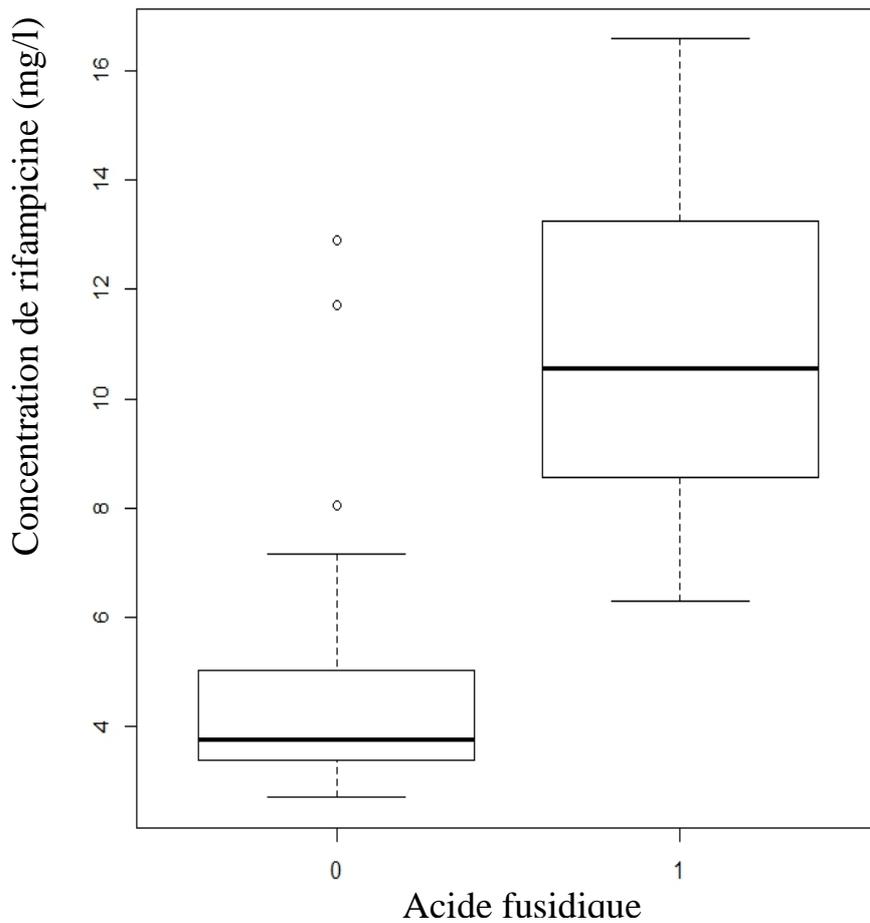
variabilité interindividuelle sur CL/F et V/F. La variabilité aléatoire résiduelle de la rifampicine observée lors du diagnostic de qualité de l'ajustement, les résidus pondérés (WRES) en fonction du temps, et la diminution de la VFO, ont été mieux décrits par un modèle additif sur les données transformées en log. La méthodologie de l'analyse est détaillée en annexe 4. Les effets potentiels des covariables démographiques et cliniques ont été systématiquement évalués dans une analyse univariée. Seule une covariable a modifié de manière significative la VFO. La coadministration de l'acide fusidique a été considérée comme covariable significative et a été ajoutée dans l'équation d'estimation de la clairance et du volume (**Tableau 5**). Les paramètres pharmacocinétiques finaux (CL/F et V/F) étaient similaires au modèle de base, sauf pour les patients traités de façon concomitante par acide fusidique (**Tableau 5**).

**Tableau 5.** Paramètres pharmacocinétiques estimés dans la population finale

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

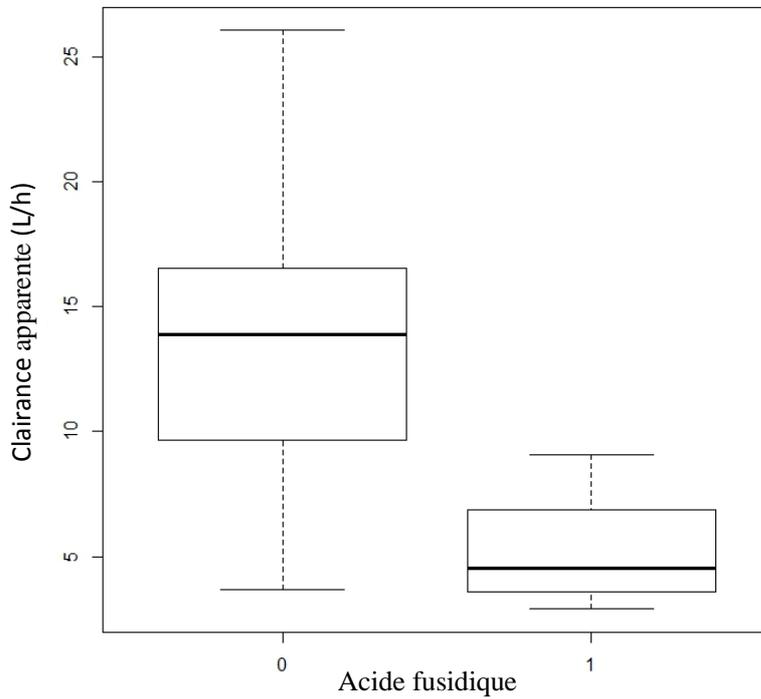
*CL/F: Clairance apparente de la rifampicine ; V/F: volume de distribution apparent du compartiment central; RSE: écart-type relatif ; add: additionnelle*

Les paramètres pharmacocinétiques individuels et les concentrations maximales estimées d'après les prévisions bayésiennes chez nos patients lorsque la rifampicine est administrée seule ou en association avec l'acide fusidique sont représentés dans les **figures 9** et **10**.

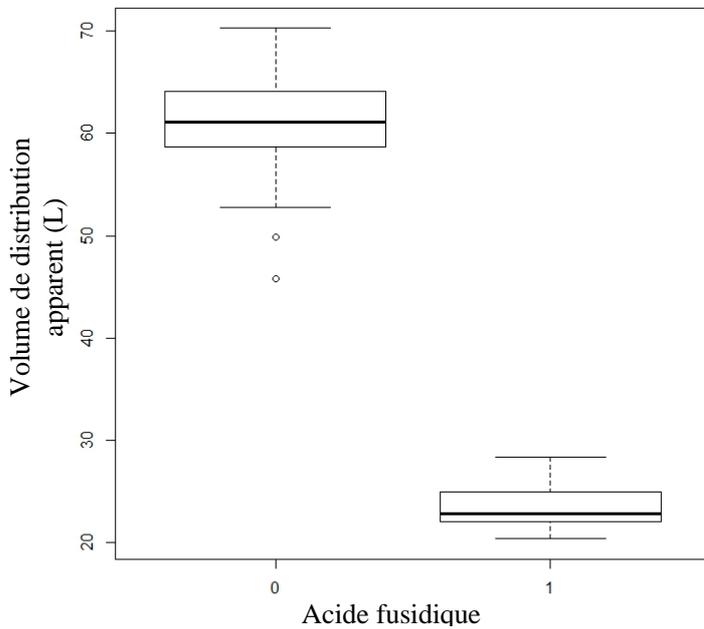


**Figure 9.** Box plot représentant les prévisions bayésiennes des concentrations individuelles deux heures après l'administration de rifampicine en fonction de la coadministration d'acide fusidique ou non. *Acide fusidique (0=absence, 1=presence)*

**Figure 10a**



**Figure 10b**



**Figure 10.** Box plot représentant la clairance de la rifampicine (a) et le volume de distribution (b) lorsque la rifampicine est administrée seule ou lorsqu'il y a une administration concomitante avec de l'acide fusidique dans le modèle final. *Acide fusidique* (0=absence, 1=présence)

## **IV. DISCUSSION**

Si l'importance de la rifampicine est indéniable dans la gestion des IOA staphylococciques [18,61], il y a peu de données dans la littérature relatives aux caractéristiques pharmacocinétiques et au suivi des concentrations plasmatiques de cette molécule. Dans notre étude, les concentrations plasmatiques de rifampicine observées chez les patients traités pour IOA ont été recueillies rétrospectivement pour déterminer les concentrations habituellement observées et pour établir un modèle pharmacocinétique. Nous avons caractérisé la variabilité interindividuelle et identifié une relation potentielle entre Cmax et l'évolution clinique ou la survenue d'effets indésirables.

### **IV.1. Pharmacocinétique et variabilité**

Les résultats présentés montrent une importante variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques de rifampicine observées. En effet, la concentration plasmatique de rifampicine obtenue 2 à 3 heures après administration d'une dose de 300 mg trois fois par jour varie de 0,5 µg/ml à 16,1 µg/ml, avec une concentration médiane de rifampicine de 3,9 µg/ml (IC95% 3,6 à 6,0). Ces résultats sont conformes aux données de la littérature, indiquant que le même schéma thérapeutique peut entraîner des concentrations plasmatiques différentes [66]. D'autres études ont souligné l'importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la rifampicine, notamment en raison d'un taux d'absorption variable [62,68,69]. De plus, conformément aux résultats précédents de Guillaume et al [70], aucune corrélation n'a été observée entre la posologie (en mg/kg/jour) et la concentration maximale plasmatique ( $p = 0,884$ ). Le «take home message» de ces observations est qu'une dose identique de rifampicine ne conduira pas à une concentration plasmatique prévisible, ceci implique une potentielle variabilité de l'activité antibiotique.

Nous avons également développé le premier modèle pharmacocinétique de population de la rifampicine chez les patients atteints d'IOA. La pharmacocinétique de la rifampicine a été décrite par un modèle à un compartiment couplé à un modèle d'absorption de transit. Une forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétique a été décrite. Afin de déterminer les facteurs impliqués dans cette variabilité nous avons testé l'influence de covariables telles que le sexe, l'âge, la taille et le poids corporel. Aucune de ces covariables n'a permis d'améliorer les prédictions du modèle. Ces résultats étaient conformes à ceux précédemment décrits dans d'autres populations [68,71,72]. En effet, dans les cas de la tuberculose, seul le sexe a été retenu comme covariable dans quelques études [72]. Nos données n'ont pas mis en évidence d'influence du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine, comme dans l'étude de Wilkins et al [67]. En revanche, les paramètres estimés de la rifampicine, CL/F et V/F, étaient équivalents à ceux précédemment déterminés chez les patients traités pour une tuberculose [68,71-74]. Nous observons une importante variabilité sur ces paramètres, confirmant la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle de la rifampicine [68,73]. La CL/F et V/F de la rifampicine ont été corrélées à la coadministration de l'acide fusidique (**Figure 9**). Les patients traités par acide fusidique ont présenté une diminution importante de la clairance apparente de rifampicine et du volume apparent de distribution, respectivement de 5,1 contre 13,7 L/h et de 23,8 contre 61,1 L (**Tableau 5**). Cette interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'a jamais été décrite précédemment. Des études antérieures ont rapporté des interactions médicamenteuses avec l'acide fusidique, suggérant une inhibition de l'enzyme CYP450 3A4. Khaliq et al. ont observé des concentrations élevées de ritonavir et de saquinavir après coadministration d'acide fusidique [75] et d'autres études ont rapporté une rhabdomyolyse après coadministration d'acide fusidique, chez un patient traité par atorvastatine ou simvastatine [76,77]. Le CYP3A4 n'est pas majoritairement responsable du métabolisme de la rifampicine, mais ce

mécanisme pourrait expliquer en partie les modifications observées dans la clairance apparente de la rifampicine. Par conséquent, les modifications observées dans la clairance apparente de la rifampicine pourraient être en partie expliquées par l'inhibition du métabolisme induite par l'acide fusidique. Récemment une nouvelle hypothèse a été proposée. Elle repose sur le fait que la rifampicine soit un substrat sensible des transporteurs OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides) notamment de OATP1B1 [78]. En effet, ce transporteur, (précédemment connu sous le nom OATP2, OATP-C et LST-1) [79,80], est exprimé sur la membrane des hépatocytes et est responsable de la recapture des médicaments par le foie [80]. L'acide fusidique étant un inhibiteur de ce transporteur OATP1B1, il est probable que sa coadministration provoque une réduction de l'élimination hépatique et de l'effet de premier passage hépatique de la rifampicine par diminution de son coefficient d'extraction hépatique. Ceci induit une augmentation de la biodisponibilité et donc des concentrations plasmatiques. De plus, l'acide fusidique inhibe le transporteur d'efflux BCRP, la réduction de l'excrétion biliaire de la rifampicine ainsi induite pourrait également expliquer l'augmentation des concentrations plasmatiques due à l'interaction. Le mécanisme de cette interaction est explicité dans l'annexe 5. Il est à noter que la rifampicine est également un inhibiteur du transporteur OATP1B1 [81].

## **IV.2. Relation potentielle concentration-efficacité**

En ce qui concerne une association potentielle entre la concentration de rifampicine et l'issue clinique, nos données ont permis d'identifier une différence significative de concentration de rifampicine selon l'amélioration clinique ou non observée. Alors que la relation entre la concentration plasmatique de rifampicine et les résultats cliniques a été clairement décrite dans la tuberculose [56,66,82-86], les études réalisées dans les IOA manquent à ce jour. Néanmoins, de faibles concentrations plasmatiques pourraient théoriquement conduire à de faibles concentrations dans le tissu osseux, ce qui pourrait être

associé à une inefficacité antibiotique et à l'apparition de pharmacorésistance [87]. Ceci est particulièrement important dans le cadre des infections sur matériel précédemment décrites pour avoir une évolution clinique plus souvent défavorable [88]. En effet, nous avons observé dans notre étude un taux d'amélioration clinique plus faible dans cette population (69,4% contre 87,5%). Compte tenu de nos résultats, nous pourrions donc proposer une augmentation de dose lorsque l'évolution clinique apparaît défavorable et lorsque les concentrations maximales sont inférieures aux concentrations habituellement souhaitées, c'est-à-dire 3 µg/ml 2 à 3 heures après une prise de 300 mg. En effet, la prescription de posologies plus élevées de rifampicine a été décrite dans plusieurs études pour le traitement de la tuberculose, permettant d'obtenir une meilleure évolution clinique sans induire d'augmentation d'hépatotoxicité ou d'autres événements indésirables [89-92]. Des études supplémentaires avec un plus grand nombre de patients semblent essentielles pour confirmer le bénéfice du suivi thérapeutique pharmacologique dans les IOA.

Le débat quant à la posologie optimale à prescrire dans le traitement des IOA reste ouvert. En effet, les études et les recommandations ne sont pas consensuelles sur ce sujet. Selon les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), le traitement pour un patient atteint d'IOA staphylococcique est de 300-450 mg par voie orale deux fois par jour [18]. La dose recommandée selon les recommandations françaises est de 20 mg/kg par jour deux ou trois fois par jour [59]. D'autres études rapportent un traitement efficace avec une dose de 20 mg/kg/j [60,70], ou recommandent des doses différentes, comme 300 mg ou 450 mg en deux prises [61,93] ou 900 mg une fois par jour [94]. Historiquement dans notre établissement, le schéma posologique de 900 mg par jour réparti en trois prises a été choisi par les cliniciens avec le sentiment d'une meilleure tolérance à la rifampicine, avec moins d'hépatotoxicité ou d'effets indésirables gastro-intestinaux signalés par les patients. Des données récentes publiées par Nguyen et al. ont abouti à la même conclusion en étudiant

l'influence de la dose et de la fréquence d'administration d'une bi-antibiothérapie rifampicine-levofloxacin sur la tolérance et l'efficacité de ce traitement [95]. Les recommandations contradictoires confirment le besoin urgent d'études supplémentaires pour définir la posologie journalière optimale et la fréquence d'administration de la rifampicine dans le traitement des IOA. Nous avons observé que la concentration plasmatique de rifampicine pourrait être un facteur déterminant dans la bonne évolution clinique des IOA, il serait alors intéressant que ces études prennent en compte ce facteur de variabilité.

### **IV.3. Relation potentielle concentration-toxicité**

En ce qui concerne la survenue ou non d'une toxicité, nous avons observés des concentrations de rifampicine similaires dans les 2 groupes. Dans une étude comparable, Roblot et al. ont tenté d'identifier une relation entre les concentrations plasmatiques de rifampicine et la toxicité chez les patients présentant une IOA. En l'absence de toute relation entre les concentrations et les effets indésirables, ils ont conclu que le STP de la rifampicine n'était pas pertinent pour la gestion de la toxicité gastro-intestinale dans cette population [67]. Nos résultats sont cohérents avec leur conclusion, mais la puissance statistique de ces analyses est faible du fait de la petite taille de l'échantillon. De plus, le fait que tous les patients de notre étude ayant déclaré des effets indésirables ont présenté une bonne évolution clinique soulève la question légitime d'une relation entre la concentration de rifampicine et la balance efficacité/toxicité. D'autres études semblent nécessaires pour conclure sur ce point.

Chez les patients traités par acide fusidique nous avons observés des concentrations plasmatiques de rifampicine plus élevées pouvant être potentiellement toxiques. Ces résultats devraient être pris en compte dans la pratique clinique et la surveillance de ces patients devrait être renforcée. En outre, le STP de la rifampicine, actuellement recommandé chez les patients tuberculeux en cas de suspicion d'interaction médicamenteuse [66], pourrait être utile pour

assurer une concentration efficace et détecter une exposition élevée aux médicaments dans cette population.

#### **IV.4. Limites de notre étude**

Notre étude présente certaines limites. Seule une cohorte de 36 patients a été étudiée pour évaluer les concentrations observées à la posologie de 300 mg trois fois par jour. Une plus grande taille d'échantillon pourrait aboutir à une meilleure estimation des concentrations et de la variabilité pharmacocinétique de la rifampicine. De plus, en raison de la nature rétrospective de l'étude, l'impact de plusieurs covariables sur les concentrations de rifampicine n'a pas été testé. Une étude prospective prenant en compte l'impact des comédications non antibiotiques, des habitudes alimentaires ou de l'indice de masse corporelle pourrait améliorer la description de la variabilité des concentrations plasmatique de rifampicine. De la même manière, certains facteurs de confusion ayant une incidence sur l'évolution clinique des OAI n'ont pas été inclus dans l'étude (comorbidités, tabagisme).

L'étude pharmacocinétique de population présentée était basée sur des échantillons de STP de routine. Cette solution pratique permet une étude non invasive cependant le manque d'échantillon décrivant l'absorption et la phase de distribution constitue une limite de notre modèle. Cette limite explique probablement la difficulté d'estimer la constante d'absorption et la variabilité interindividuelle du volume de distribution. Comme décrit dans les études précédentes la constante d'absorption a été fixée à  $1,15 \text{ h}^{-1}$  pour améliorer l'ajustement dans le modèle présenté [67,71]. La variabilité interindividuelle n'a pas été estimée de façon fiable pour le volume de distribution (écart type relatif [RSE] = 238,1%). Cependant, cette variabilité a été retenue dans le modèle final pour améliorer l'estimation des paramètres. D'autres études prospectives fondées sur le profil complet ou la conception d'échantillonnage

éparse sont donc nécessaires pour mieux décrire la pharmacocinétique de la rifampicine dans cette population.

## **CONCLUSION**

Les IAO sont des pathologies graves, leur prise en charge est hétérogène et nécessite une coordination entre chirurgiens, médecins et pharmaciens. Les stratégies thérapeutiques sont variables. En France, les IOA sont rares mais difficiles à traiter, et entraînent un important taux de chronicité, l'antibiothérapie sera alors prolongée et durera de 6 mois à 1 an. La rifampicine est un outil thérapeutique majeur dans la prise en charge des IOA et possède une bonne diffusion osseuse.

En conclusion, nos résultats confirment la grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques de rifampicine et suggèrent une relation entre la concentration et l'évolution clinique dans les IOA. Nous avons également développé le premier modèle pharmacocinétique de la rifampicine chez les patients adultes traités pour IOA. Notre analyse met en évidence une interaction médicament-médicament entre la rifampicine et l'acide fusidique. Cette administration concomitante augmente significativement la concentration plasmatique de rifampicine, conduisant à des concentrations potentiellement toxiques. Le STP de la rifampicine dans les IOA pourrait donc être intéressant pour améliorer la prise en charge de certains patients compliqués et ajuster la posologie de rifampicine en fonction de leurs caractéristiques individuelles ou dans le cas de suspicion d'interaction médicamenteuse. Notre modèle fournit une prévisibilité de l'exposition aux médicaments et permettrait d'adapter individuellement les posologies chez les patients adultes atteints d'IOA. Néanmoins, d'autres études notamment prospectives sont nécessaires pour mieux caractériser la variabilité des paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine chez les patients traités pour IOA et pour identifier précisément l'impact de cette variabilité sur les résultats cliniques dans cette indication.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011; 25:407–21.
- [2] Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010; 375:846–55.
- [3] Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364:369–79.
- [4] Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:1022–9.
- [5] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.*2004; 351:1645–54.
- [6] Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J. Hosp. Infect.* 2012;82:40–8.
- [7] McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2002; 34:1342–50.
- [8] Otto M. Staphylococcus epidermidis--the 'accidental' pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7:555–567.
- [9] Schierholz JM, Beuth J. Implant infections: a haven for opportunistic bacteria. *J.Hosp. Infect.* 2001; 49:87–93.
- [10] Uçkay I, Pittet D, Vaudaux P, Sax H, Lew D, Waldvogel F. Foreign body infections

due to *Staphylococcus epidermidis*. *Ann. Med.* 2009; 41:109–119.

[11] Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell. Microbiol.* 2009; 11:1034–43.

[12] Von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury* 2006; 37 Suppl 2:S26–33.

[13] Arciola CR, Hänsch GM, Visai L, et al. Interactions of staphylococci with osteoblasts and phagocytes in the pathogenesis of implant-associated osteomyelitis. *Int. J. Artif. Organs* 2012; 35:713–726.

[14] Tarkowski A. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006; 20:1029–44.

[15] Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin. Immunopathol.* 2011; 33:295–306.158

[16] Calhoun JH, Manring MM, Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones. *Semin. Plast. Surg.* 2009; 23:59–72.

[17] Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin. Arthritis Rheum.* 2009; 39:10–7.

[18] Osmon DR., Berbari EF., Berendt AR., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg JM., Rao N., Hanssen A., Wilson WR. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection:

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(1):1-10. doi: 10.1093/cid/cis966.

[19] Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis. *Med. Mal. Infect.* 2009; 39:815–63.

[20] Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prosthesis. Recommendations. *Med. Mal. Infect.* 2007; 37:573–83.

[21] Bernard L, Lubbeke A, Stern R, et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand.*

[22] Health Protection Agency. Investigations of prosthetic joint infection samples. *Natl. Stand. Method BSOP* 2009; 44. Available at: <http://www.hpa.standardmethods.org.uk/pdf>.

[23] Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011; 52:867–72.

[24] Nolla JM, Ariza J, Gomez-Vaquero C, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin. Arthritis Rheum.* 2002; 31:271–8.

[25] Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N. Engl. J. Med.* 1970; 282:198–206.

[26] Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin. Orthop.* 2010; 468:2238–43.

[27] Von Essen R, Holtta A. Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles. *Ann. Rheum. Dis.* 1986; 45:454–7.

- [28] Haute Autorité de Santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation - Recommandations pour la pratique clinique. 2014;157
- [29] Blumberg H.M., Burman W.J., Chaisson R.E., et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America treatment of tuberculosis Am J Respir Crit Care Med 2003 ; 167 : 603-662
- [30] Shakya R., Rao B.S., Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors Ann Pharmacother 2004 ; 38 : 1074-1079
- [31] Mallat A. Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 906
- [32] Godel A, Marchou B. Rifampicine. EMC (Elsevier Masson Sas, Paris), Traité de Médecine Akos, 5-0080; 2007.
- [33] Yee D., Valiquette C., Pelletier M., et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis Am J Respir Crit Care Med 2003 ; 167 : 1472-1477
- [34] Kim J.H., Park J.H. A case of rifampicin associated pseudomembranous colitis Korean J Gastroenterol 2004 ; 43 : 376-379
- [35] Chen T.C., Lu P.L., Lin W.R., et al. Rifampin-associated pseudomembranous colitis Am J Med Sci 2009 ; 338 : 156-158
- [36] Fenniche S., Maalej S., Fekih L., et al. Manifestations d'hypersensibilité à la rifampicine Presse Med 2003 ; 32 : 1167-1169

- [37] Martinez E., Collazos J., Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampicin. Pathogenic mechanisms, clinical manifestations, management strategies and review of the anaphylactic-like reactions *Medicine* 1999 ; 78 : 361-369
- [38] Kunichika N., Mryahara N., Kotani K., et al. Pneumonitis induced by rifampicin *Thorax* 2002 ; 7 : 1000-1001
- [39] Covic A., Goldsmith d, Segall L., et al. Rifampicin induced acute renal failure: a series of 60 patients *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 924-929
- [40] Thangamani M., Matcha J., Edwin M.F., et al. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients *Am J Kidneys Dis* 2002 ; 40 : 690-696
- [41] Bassilios N., Vantelon C., Baumelou A., et al. Continuous rifampicin administration inducing acute renal failure *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 190-191
- [42] Fardet L., Lalande V., Meyohas M.C., et al. Accident immunoallergique grave chez un patient traité quotidiennement depuis deux mois par rifampicine *Presse Med* 1999 ; 28 : 2037
- [43] Koup JR., Williams-Warren J., Waber A., Smith AL. Pharmacokinetics of rifampin in children. I. Multiple dose intravenous infusion. *The Drug Monit* 1986 ; 6:11-6
- [44] Dictionnaire Vidal. Paris : Editions du Vidal ; 2016
- [45] Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in antituberculosis chemotherapy. *Ther Drug Monit* 1999 ; 21 : 426-7
- [46] Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampin. *Clin Pharmacokinet* 1978 ; 3 : 108-27.

- [47] Peloquin CA, Jaresko GS, Yong CL, Keung ACF, Bulpitt AE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimycobacterial drugs*. *Chest* 1998 ; 113 : 1154-5.
- [48] Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, Feldmann G, Berthelot P. Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut* 1972 ; 13 : 366-71.
- [49] Monographie Rifadin®, Laboratoire Sanofi-Aventis, Version s-a 5.0 datée du 7 mars 2017.
- [50] Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring of the antimycobacterial drugs. *Clin Lab Med* 1996 ; 16 : 717-29.
- [51] Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med* 1997 ; 18 : 79-87.
- [52] Yew WW. Therapeutic drug monitoring in antituberculosis chemotherapy. *Ther Drug Monit* 1998 ; 20 : 469-72.
- [53] Peloquin CA. Mycobacterium avium complex infection. Pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations that may improve clinical outcomes. *Clin Pharmacokinet* 1997 ; 32 : 132-44.
- [54] Jain A, Mehta VL, Kulshrestha S. Effect of pyrazinamide on rifampicin kinetics in patients with tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1993 ; 74 : 87-90.
- [55] Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* 2002. 2002;62(15):2169-83.
- [56] Babalik A., Mannix S., Francis D., Menzies D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis. *Can Respir J*. 2011; 18(4):225-9.

- [57] Widmer N et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) la pratique [1]. Rev Med Suisse 2008. 2008 Jul 16;4(165):1649-50, 1652-60.
- [58] Srivastava A., Waterhouse D., Ardrey A., Ward S. Quantification of rifampicin in human plasma and cerebrospinal fluid by a highly sensitive and rapid liquid chromatographic–tandem mass spectrometric method. J Pharm Biomed Anal. 2012 Nov; 70(6): 523–528. doi: 10.1016/j.jpba.2012.05.028.
- [59] Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis). Med Mal Infect. 2009;39(10):745–74.
- [60] Senneville E., Joulie D., Legout L., Valette M., Dezeque H., Beltrand E., Roselé B., d’Escrivan T., Loïez C., Caillaux M., Yazdanpanah Y., Maynou C., Migaud H. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2011; 53(4):334–40. doi: 10.1093/cid/cir402.
- [61] Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med. 2004; 14;351(16):1645-54.
- [62] Acocella G, Pagani V, Marchetti M, Baroni GC, Nicolis FB. (1971) Kinetic studies on rifampicin. I. Serum concentration analysis in subjects treated with different oral doses over a period of two weeks. Chemotherapy. 16(6):356-70.
- [63] Sheiner, L. B., Rosenberg, B. & Marathe, V. V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J. Pharmacokinet. Biopharm. 5, 445–79 (1977).
- [64] European Medicines Agency (2011) Guideline on bioanalytical method validation 2011, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2

- [65] Beal S, Sheiner LB. (1991) NONMEM Project Group. San Francisco, CA: University of California, 1991. (accessed 5 March 2010)
- [66] Alsultan A., Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014; 74(8): 893-54
- [67] Roblot F., Besnier JM., Giraudeau B., Simonnard N., Jonville-Bera AP., Coipeau P., Choutet P., Autret-Leca E., Le Guellec C. Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007; 21(4):363-9. 2007. PMID: 17635174.
- [68] Wilkins JJ, Savic RM, Karlsson MO, Langdon G, McIlleron H, Pillai G, Smith PJ and Simonsson US. (2008) Population pharmacokinetics of rifampicin in pulmonary tuberculosis patients, including a semimechanistic model to describe variable absorption. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52(6):2138-48
- [69] Egelund EF., Alsultan A., Peloquin CA. Optimizing the clinical pharmacology of tuberculosis medications. *Clin Pharmacol Ther*. 2015. doi: 10.1002/cpt.180.
- [70] Guillaume M., Garraffo R., Bensalem M., Janssen C., Bland S., Gaillat J., Bru JP. Pharmacokinetic and dynamic study of levofloxacin and rifampicin in bone and joint infections. *Med Mal*. 2012; 42(9):414-20. doi: 10.1016/j.medmal.2012.07.018.
- [71] Seng KY, Hee KH, Soon GH, Chew N, Khoo SH and Lee LS. (2015) Population pharmacokinetics of rifampicin and 25-deacetyl-rifampicin in healthy asian adults. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 70(12):3298-306. doi: 10.1093/jac/dkv268. Epub 2015 Sep 4.
- [72] Jing Y, Zhu LQ, Yang JW, Huang SP, Wang Q and Zhang J. (2015) Population pharmacokinetics of rifampicin in Chinese patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Pharmacol*. Sep 21. doi: 10.1002/jcph.643.

- [73] Milan Segovia RC, Dominguez-Ramirez AM, Jung-Cook H, Magana-Aquino M, Vigna-Perez M, Brundage RC and Romano-Moreno S. (2013) Population pharmacokinetics of rifampicin in Mexican patients with tuberculosis. *J Clin Pharm Ther* 38:56-61
- [74] Medellin-Garibay SE, Milan-Segovia RC, Magana-Aquino M, Portales-Perez DP and Romano-Moreno S. (2014) Pharmacokinetics of rifampicin in Mexican patients with tuberculosis and healthy volunteers. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66:1421-28
- [75] Khaliq Y, Gallicano K, Leger R, Foster B, Badley A. (2000) A drug interaction between fusidic acid and a combination of ritonavir and saquinavir. *Br J Clin Pharmacol*. Jul;50(1):82-3
- [76] Gabignon C, Zeller V, Le Guyader N, Desplaces N, Lidove O, Ziza JM. (2013) Rhabdomyolysis following the coprescription of atorvastatin and fusidic acid. *Rev Med Interne*. Jan;34(1):39-41.doi:10.1016/j.revmed.2012.09.006. Epub 2012 Oct 24
- [77] Teckchandani S, Robertson S, Almond A, Donaldson K, Isles C. Rhabdomyolysis following co-prescription of fusidic acid and atorvastatin. *J R Coll Physicians Ednb*. 2010; 40(1):33-6
- [78] Tirona RG, Leake BF, Wolkoff AW, Kim RB. Human Organic Anion Transporting Polypeptide-C (SLC21A6) Is a Major Determinant of Rifampin-Mediated Pregnane X Receptor Activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 janv 2003;304(1):223-8.
- [79] Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm Drug Dispos*. 1 janv 2013;34(1):45-78.
- [80] Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 1 oct 2009;158(3):693-705.

- [81] Vavricka SR, Van Montfoort J, Ha HR, Meier PJ, Fattinger K. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver. *Hepatology*. 1 juill 2002;36(1):164-72.
- [82] Chang KC., Leung CC., Yew WW., Kam KM., Yip CW., Ma CH., Tam CM., Leung EC., Law WM. Peak plasma rifampin level in tuberculosis patients with slow culture conversion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:467–72. DOI: 10.1007/s10096-007-0454-6
- [83] Heysell SK., Moore JL., Keller SJ., Houpt ER. Therapeutic Drug Monitoring for Slow Response to Tuberculosis Treatment in a State Control Program, Virginia, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16(10):1546-53. doi: 10.3201/eid1610.100374.
- [84] Li J., Burzynski JN., Lee YA., Berg D., Driver CR., Ridzon R., Munsiff SS. Use of therapeutic drug monitoring for multidrug-resistant tuberculosis patients. *Chest*. 2004; 126(6):1770-6.
- [85] Magis-Escurra C., van den Boogaard J., Ijdema D., Boeree M., Aarnoutse R. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012; 25(1):83-6. doi: 10.1016/j.pupt.2011.12.001.
- [86] Van Tongeren L., Nolan S., Cook VJ., FitzGerald JM., Johnston JC. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: a retrospective analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17(2):221-4. doi: 10.5588/ijtld.12.0279.
- [87] Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Rev Infect Dis*. 1983; 5 Suppl 3:S407-11.
- [88] Leone S., Borrè S., Monforte A., Mordente G., Petrosillo N., Signore A., Venditti M., Viale P., Nicastrì E., Lauria FN., Carosi G., Moroni M., Ippolito G., GISIG (Gruppo Italiano

di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Prosthetic Joint Infections. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis.* 2010 Oct;14 Suppl 4:S67-77. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.005.

[89] Boeree MJ., Diacon AH., Dawson R., Narunsky K., du Bois J., Venter A., Phillips PP., Gillespie SH., McHugh TD., Hoelscher M., Heinrich N., Rehal S., van Soolingen D., van Ingen J., Magis-Escurra C., Burger D., Plemper van Balen G., Aarnoutse RE., PanACEA Consortium. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(9):1058-65.

[90] Ruslami R., Nijland H., Aarnoutse R., Alisjahbana Bn Soeroto AY., Ewsalds S., van Crevel R. Evaluation of high versus standard dose rifampin in Indonesian patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:822–3. PMID: 16436757.

[91] Steingart KR., Jotblad S., Robsky K., Deck D., Hopewell PC., Huang D., Nahid P. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15(3):305–16. PMID: 21333096.

[92] Van Ingen J., Aarnoutse RE., Donald PR., Diacon AH., Dawson R., Plemper van Balen G., Gillespie SH., Boeree MJ. Why Do We Use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment? *Clin Infect Dis.* 2011; 52(9):e194-9. doi: 10.1093/cid/cir184. PMID: 21467012.

[93] Aboltins CA., Page MA., Buising KL., Jenney AW., Daffy JR., Choong PF., Stanley PA. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(6): 586–91.

[94] Drancourt M., Stein A., Argenson JN., Zannier A., Curvale G., Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(6):1214–8.

[95] Nguyen S., Robineau O., Titecat M., Blondiaux N., Valette M., Loiez C., Beltrand E., Migaud H., Senneville E. Influence of daily dosage and frequency of administration of rifampicin-levofloxacin therapy on tolerance and effectiveness in 154 patients treated for prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(8):1675-82. doi: 10.1007/s10096-015-2404-z.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Interactions médicamenteuses précédemment décrites avec la rifampicine

Drug	Comments
Anticoagulants, oral†	Increase anticoagulant dose based on monitoring of prothrombin time
β-Blockers	May need to increase propranolol or metoprolol dose
Chloramphenicol	Monitor serum chloramphenicol concentrations; increase dose if needed
Contraceptives, oral†	Use other forms of birth control; document patient counseling in chart
Cyclosporinet	Monitor serum cyclosporine concentrations; increased dose will likely be needed
Digitoxint	Monitor serum digitoxin concentrations; monitor for arrhythmia control and signs and symptoms of heart failure; increase dose if needed
Digoxin	Monitor serum digoxin concentrations; monitor for arrhythmia control and signs and symptoms of heart failure; clinically significant interaction most likely in patients with decreased renal function
Glucocorticoidst	Increase glucocorticoid dose twofold to threefold with concomitant rifampin therapy
Ketoconazole†	Avoid this combination if possible; monitor serum ketoconazole concentrations; increase dose if needed; space rifampin and ketoconazole doses by 12 h
Methadonet	Increase methadone dose with concurrent rifampin therapy; control withdrawal symptoms
Phenytoint	Monitor serum phenytoin concentrations; increase phenytoin dose if needed
Quinidinet	Monitor serum quinidine concentrations; monitor for arrhythmia control; increase dose if needed
Sulfonylureas	Increase sulfonylurea dose based on blood glucose control; monitor blood glucose with discontinuation of rifampin therapy
Theophyllinet	Monitor serum theophylline concentrations; increased dose will likely be needed
Verapamil†	Use alternative agent to verapamil if possible, because even very large increase in oral verapamil may not be sufficient; monitor serum verapamil concentrations; monitor patient for clinical response
Antacids <sup>6</sup>	May need to space rifampin and aluminum hydroxide doses apart by several hours; more study needed
Haloperidol <sup>7</sup>	Monitor serum haloperidol concentrations; alter dosing regimen if needed; limited initial study indicates serum concentrations and half-life are reduced by about 50%
Tocainide <sup>8</sup>	Monitor arrhythmia control; increase dose if needed; 1 trial in healthy subjects found nearly 30% decrease in tocainide serum half-life
Disopyramide <sup>9,10</sup>	Monitor arrhythmia control; increase dose if needed; initial study indicates decrease in disopyramide serum half-life of about 50%
Propafenone <sup>11</sup>	Monitor plasma propafenone concentrations; monitor arrhythmia control; increase dose if needed
Ciprofloxacin <sup>12</sup>	No interaction noted in humans to date; more study needed
Dapsone <sup>13,14</sup>	Decrease serum concentrations; studies needed in patients with <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia
Fluconazole <sup>15,16</sup>	May need to increase fluconazole dose; monitor signs and symptoms of infection; 1 trial in healthy subjects found 22% decrease in fluconazole serum half-life
Nifedipine <sup>17</sup>	Monitor clinical response; may need to increase dose; controlled study needed
Diltiazem† <sup>18-20</sup>	Consider alternative agent to diltiazem if possible, because even very large increase in oral diltiazem may not be sufficient; may monitor serum diltiazem concentrations (see Table 1 regarding similar interaction with verapamil); monitor clinical response
Diazepam <sup>21,22</sup>	Monitor clinical response; may need to increase diazepam dose; 300% increase in diazepam oral clearance has been reported

Annexe 2 : Fiche de renseignement à remplir en cas de demande de dosage de rifampicine



**Service de Pharmacologie Médicale et Clinique**  
**Pr. Simon CHU Timone**

**Suivi des patients traités par RIFAMPICINE**  
**Fiche de renseignement**

(à joindre correctement rempli avec le bon de demande de dosage)

*Etiquette patient*

Date du prélèvement : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Pathologie :**  Tuberculose : .....  
 Infection osseuse : .....  
                   - Infection sur matériel :    oui                    non  
                   - Retrait du matériel :        oui                    non  
 Autre : .....

**Traitements :** - Date de début de traitement : ..... / ..... / .....  
 - Posologie – Schéma d’administration : .....  
 - Co-médications :

	Molécule	Posologie	Date de début de trt
N°1			
N°2			
N°3			
N°4			

**Effets indésirables rapportés : (+ à +++)**

Diarrhées .....                    Nausées .....                    Vomissements .....

Douleurs abdominales .....    Nécessité d’un traitement antiémétique (si oui lequel : ..... )

Autres : .....

**Imagerie :**    non                    oui, conclusion de l’imagerie : .....

.....

.....

**Evolution clinique :**                    Bonne                    Mauvaise

.....

.....

.....

**Annexe 3. Article 1:**

“High variability of plasma rifampicin concentrations in patient treated for osteoarticular infections”.

Julien Dupouey, Cédric Muziotti, Amélie Marsot, Elizabeth Jouve, Joelle Micallef, Olivier Blin, Amélie Ménard, Romain Guilhaumou. Soumis le 23 Mai 2017 au journal "Fundamental & Clinical Pharmacology".



**High variability of plasma rifampicin concentrations in patient treated for osteoarticular infections.**

Journal:	<i>Fundamental &amp; Clinical Pharmacology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Dupouey, Julien; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance; Aix-Marseille Universite Faculte de Medecine, Institut de Neurosciences Timone - UMR 7289 CNRS Muziotti, Cédric; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance Marsot, Amélie; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance; Aix-Marseille Universite Faculte de Medecine, Institut de Neurosciences Timone - UMR 7289 CNRS Jouve, Elizabeth; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance; Aix-Marseille Universite Faculte de Medecine, Institut de Neurosciences Timone - UMR 7289 CNRS Micallef, Joelle; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance; Aix-Marseille Universite Faculte de Medecine, Institut de Neurosciences Timone - UMR 7289 CNRS Blin, Olivier; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance; Aix-Marseille Universite Faculte de Medecine, Institut de Neurosciences Timone - UMR 7289 CNRS Ménard, Amélie; URMITE, Aix Marseille Université, IHU - Méditerranée Infection, AP-HM. Guilhaumou, Romain; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance; Aix-Marseille Universite Faculte de Medecine, Institut de Neurosciences Timone - UMR 7289 CNRS
Keywords:	Rifampicin, Osteoarticular infection, Staphylococcus spp, MRSA, Pharmacokinetics
<b>Areas of Speciality</b>:	Antimicrobial, Antiviral Agents

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1 **High variability of plasma rifampicin concentrations in patient treated for**  
2 **osteoarticular infections.**

3

4 J. Dupouey<sup>1</sup>, C. Muziotti<sup>1</sup>, A. Marsot<sup>1</sup>, E. Jouve<sup>1</sup>, J. Micallet<sup>1</sup>, O. Blin<sup>1</sup>, A. Ménard<sup>2</sup>, R.  
5 Guilhaumou<sup>1\*</sup>.

6 <sup>1</sup>Aix Marseille Univ, CNRS, INT, Inst Neurosci Timone, APHM, Service de Pharmacologie  
7 Clinique et Pharmacovigilance - Centre de Pharmacologie Clinique et Evaluation  
8 Thérapeutique, CHU Timone, Marseille, France

9 <sup>2</sup>URMITE, Aix Marseille Université, IHU - Méditerranée Infection, AP-HM, 19-21  
10 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

11

12

13 **\*Corresponding author**

14 Romain Guilhaumou, Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Hôpital de la  
15 Timone, Aix Marseille Univ, 13385 Marseille Cedex 5

16 Tel.: +33 (0)4 91 38 75 65; fax: +33 (0)4 91 38 78 83

17 email address: romain.guilhaumou@ap-hm.fr

18 **Short title:** Rifampicin plasmatic concentrations in OAI

19

20 **Keywords:** Rifampicin, plasmatic concentration, Osteoarticular infection, MRSA.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

21

22 **Number of words:** 2882 words

23 **Number of reference:** 23

For Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60**24 Abstract**

25 Rifampicin (RIF) is the key antibiotic treatment in osteoarticular infections (OAI) due to gram  
26 positive cocci. In tuberculosis patients, RIF pharmacokinetics studies reveal an important  
27 interindividual variability and therapeutic drug monitoring appears as an essential tool.  
28 However, data are lacking regarding RIF concentrations variability in OAI and impact on  
29 infection management. The aim of this study was to describe RIF concentrations and  
30 variability in patient treated for OAI. Association with clinical evolution and side effects was  
31 also evaluated.

32 We retrospectively analyzed RIF plasmatic concentrations observed in patients hospitalized  
33 for OAI and treated with 300 mg three times daily. Observed concentrations were described  
34 by median and range. Relationship with demographic (age, sex, body weight) and clinical  
35 data (material type, antibiotic comedication, side effects, clinical course) was also evaluated.

36 Plasmatic concentrations were collected in thirty six patients. Median peak RIF concentration  
37 was 3.9 µg/ml with a wide variability (0.6 - 16.1 µg/ml). Patients with fusidic acid  
38 coadministration presented higher median RIF concentrations (range): 8.9 (2.1-16.1) µg/ml vs  
39 3.6 µg/ml (0.6-11.5) (p=0.012). No influence of others tested covariates was observed. RIF  
40 median concentration (range) was significantly lower in patients presented a poor clinical  
41 course (n=11): 3.4 (0.7-10.5) µg/ml vs 4.3 (0.6-16.1) µg/ml (p=0.027).

42 This study confirmed the large inter-individual variability of rifampicin plasmatic  
43 concentrations in OAI. Prospective studies seem essential to evaluate the impact of this  
44 pharmacokinetic variability on patient outcome.

1  
2  
3 **45 Introduction**  
4  
5

6 46 Osteoarticular infections (OAI) remain currently serious diseases, notably due to orthopedic  
7 47 material associated complications [1,2]. According to French and American  
8 48 recommendations, rifampicin (RIF) still represents the key antibiotic in staphylococcal OAI  
9 49 treatment, always in association to prevent the emergence of bacterial resistance [3,4]. Indeed,  
10 50 RIF fulfills main criteria for OAI treatment, with an important bactericidal activity for  
11 51 susceptible strains as *Staphylococcus aureus* or coagulase-negative staphylococci (CNS)  
12 52 [5,6], a good oral bioavailability allowing a long-term treatment, an excellent diffusion in  
13 53 bone tissue and biofilm [7,8] and a limited toxicity as hepatotoxicity and gastro-intestinal side  
14 54 effects [9-12].

15  
16  
17  
18  
19 55 RIF therapeutic drug monitoring (TDM) is routinely performed in tuberculosis patients,  
20 56 especially in high risk populations (suspected malabsorption, HIV infection, diabetes mellitus,  
21 57 drug-drug interactions) [13]. Concerning IOA, several arguments seem to be relevant to  
22 58 support RIF TDM : the necessity to obtain adequate concentrations in the bone compartment  
23 59 (superior to MIC); a higher risk of potential toxicity due to a high dose (20mg/kg compared to  
24 60 10 mg/kg classically used in tuberculosis) and long treatment duration (3 to 6 months) [3].  
25 61 However, RIF TDM is actually not recommended in OAI and few data are available on  
26 62 observed rifampicin concentrations and variability.

27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38 63 In the present study, we first described RIF observed concentrations and variability after a  
39 64 therapeutic schedule of 300 mg three times daily in patient treated for OAI. Association with  
40 65 clinical course and side effects was also evaluated.  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60**66 Patients and Method***67 Description of patients*

68 Patients hospitalized in Infectious Diseases Unit (La Conception hospital, Marseille) for OAI  
69 were retrospectively included from August 2012 to October 2014. Inclusion criteria were an  
70 oral antibiotherapy including RIF 300 mg three times daily for three or six months  
71 (without/with material infection, respectively) and one determination of RIF peak  
72 concentration. Therapeutic schedule of 300 mg three times daily was chosen historically by  
73 clinicians regarding to a feeling of a better tolerance of RIF, with less hepatotoxicity or  
74 gastrointestinal side effects reported by patients. RIF concentrations were determined to  
75 confirm compliance, detect absorption impairment and in case of suspected toxicity. The  
76 same day rifampicin concentration has been determined, demographic (age, sex, body weight)  
77 and clinical data (material type, antibiotic comedications, side effects, clinical course) were  
78 collected from medical files. Compliance and side effects were reported by patients, using a  
79 questionnaire with a "yes/no" item for "compliance", "nausea", "vomiting", "diarrhea",  
80 "abdominal pain" or "other side effects". Clinical course was determined as "poor" or "good"  
81 by clinicians based on a complete or partial resolution of leukocytosis, temperature and  
82 clinical signs of infection. Biological data as RIF plasmatic concentration, plasma creatinine,  
83 hepatic enzyme blood levels (ALT, AST and GGT) and bacteriological results were collected  
84 from the hospital laboratory database.

*85 Determination of RIF blood concentration*

86 Samplings were performed at least two weeks after the introduction of antibiotic therapy  
87 (steady state condition) and two to three hours after drug intake (peak concentration) [13].  
88 Blood sample was dispatched within 5 hours to the laboratory. Plasma was separated and  
89 frozen at -80°C until analysis. A high-performance liquid chromatography assay validated

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

90 according EMA guidelines [Guideline on bioanalytical method validation. European  
91 Medicines Agency, 2011] was performed to determine RIF plasmatic concentration.

92

93 *Statistical analysis*

94 RIF plasmatic concentrations distribution was described by median and range. Relationship  
95 between concentration and dosage (in mg/kg/day), age and body weight was investigated  
96 using Pearson coefficient correlation. The median test was used for analyzing the impact of  
97 sex, comedications and infection type (materiel or not) on RIF observed concentrations and  
98 compare RIF concentrations according to clinical course and associated side effects.  
99 Proportions were compared using Fisher's exact test. A p-value of <0.05 was considered  
100 statistically significant. Analyses were performed using the software SPSS version 17.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60101 **Results**

102 Between August 2012 and October 2014, 36 patients were included, with a sex ratio of 2.6. In  
103 most case, patients presented material infection with prosthesis (n=16) or osteosynthesis  
104 equipment (n=12). The most incriminated pathogen was *Staphylococcus aureus* (n=22)  
105 followed by CNS (n=16), mainly in monomicrobial infection (n=31). Patients characteristics  
106 and bacteriological results are summarized in Table I and II. All patients ensured good  
107 compliance to treatment. One blood sample per patient was collected and all of the observed  
108 concentrations were over the limit of quantification. Median RIF concentration was 3.9  
109 µg/ml, with minimal and maximal observed concentrations of 0.6 µg/ml and 16.1 µg/ml. No  
110 correlation was observed between RIF concentrations and dosage, age and body weight.  
111 Patients with fusidic acid coadministration presented higher median RIF concentrations  
112 (range): 8.9 (2.1-16.1) µg/ml vs 3.6 µg/ml (0.6 -11.5) (p=0.012). No influence of sex,  
113 infection type and others coadministrated antibiotics was observed.

114 RIF median concentration (range) was significantly lower in patients presented a poor clinical  
115 course (n=11): 3.4 (0.7-10.5) µg/ml vs 4.3 (0.6-16.1) µg/ml (p=0.027). Proportion of good  
116 clinical course was lower in patients with material infection compared to non-material  
117 infection (69.4% versus 87.5%, respectively, p<0.05).

118 All patients presented normal liver and renal function, without biological abnormalities. Ten  
119 patients reported gastrointestinal disorders and RIF median concentration was not  
120 significantly different to patients presenting a safer profile: 3.85 µg/ml vs 4.25 µg/ml,  
121 respectively (p=0.788).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## 122 Discussion

123 If the legitimacy of RIF is undeniable in the management of staphylococcal OAI [2,4], there is  
124 a lack of published data concerning observed concentrations and variability in this indication.  
125 In our study, we described RIF plasmatic concentrations observed in patients treated for OAI  
126 with 300mg three times daily.

127 We observed a wide inter-individual variability, with a 25-fold range for RIF peak  
128 concentration (0.50 µg/ml to 16.10 µg/ml). These results are consistent with data from Roblot  
129 et al, reporting that a same dose regimen could result in an important range of plasmatic RIF  
130 concentrations [14]. Moreover, other studies confirmed the important inter-individual  
131 variability of RIF pharmacokinetic in tuberculosis patients or in healthy subjects, notably due  
132 to a variable absorption rate [15,16,17]. No correlation was observed in our study between  
133 dosage (in mg/kg/day) and plasmatic maximal concentration ( $p=0.884$ ), in accordance with  
134 results from Guillaume et al [18]. The “take-home message” from these observations is that  
135 an identical dose of RIF will not lead to a predictable plasmatic concentration, correlated to a  
136 potential variability in antibiotic activity. In OAI, low plasmatic concentrations could lead to  
137 low concentrations in bone tissue, potentially associated with an antibiotic inefficiency and  
138 acquisition of drug resistance [19]. Consequently, the important variability observed in RIF  
139 concentrations is in accordance with a usefulness of RIF TDM in this population, as in  
140 patients treated for TB. This argument is supported by the observation in our study of lower  
141 RIF concentrations in patients with a poor clinical course. This is especially crucial in  
142 material infection that is well-known to have a poorer clinical outcome [1]. Indeed, we  
143 observed in our study a lower ratio of good clinical course in this population.

144 Moreover, current issues remain debated for the ideal dose to be used in PJI. Indeed, studies  
145 and recommendations are not consensual. According to IDSA recommendations, medical

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

146 treatment for a patient with *Staphylococcal* PJI is RIF 300–450 mg orally twice daily [2,20].  
147 The recommended dose according to French recommendations is 20 mg/kg per day twice or  
148 three times daily [3]. Other studies report successful treatment with a dose of 20 mg/kg/d,  
149 without specifying the schedule [17,21], or recommend different dose, such as 300 mg or 450  
150 mg in two intakes [2,22]. All these contradictory recommendations emphasize the urgent need  
151 of additional studies to define the ideal daily dosage and frequency of administration of RIF in  
152 PJI. As we assumed that plasmatic concentration of RIF could be a determining factor in the  
153 clinical success of antibiotic treatment, futures studies have to include drug monitoring of RIF  
154 to confirm this relationship.

155 No relationship between occurrence of side effects and RIF plasmatic concentrations was  
156 observed in our study. In a comparable study, Roblot *et al.* failed to identify a relationship  
157 between RIF plasmatic concentrations and toxicity in patient treated for OAI. In absence of  
158 any concentration-side effects relationship, they concluded that TDM of RIF was irrelevant  
159 for managing gastrointestinal toxicity in this population [14]. Our results are consistent with  
160 their conclusion. However, we observed a potential interaction between RIF and fusidic acid,  
161 leading to higher RIF concentration when these two antibiotics are coadminstrated. This  
162 interaction was also observed in a previous study using a population pharmacokinetic model  
163 approach [23]. In these patients, RIF tolerance should be closely monitor and TDM could be  
164 recommended in case of suspected side effects.

165 Our study presents some limits. Only a cohort of 36 subjects could be included and a larger sample  
166 size would provide a better estimate of RIF concentrations and variability. Due to the retrospective  
167 nature of the study, impact of several covariates on RIF concentrations were not tested. A  
168 prospective study including non antibiotic comedications, eating habits or body mass index,  
169 should improve the description of RIF concentrations variability. In the same way, some

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

170 confounding factors affecting postoperative course of OAI were not included in the study  
171 (comorbidities, smoking habits).  
172 In conclusion, presented results showed an important inter-individual variability of RIF  
173 plasmatic concentrations in patient treated in OAI. Prospective studies seem essential to  
174 evaluate the impact of this pharmacokinetic variability on patient outcome and improve the  
175 management of OAI.

For Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

176 **Acknowledgements:**

177 The authors would like to thank Laurence Delaunay, Bérengère Lambert and Laurent  
178 Allanioux for their excellent technical assistance and Amina Mendjel for collecting clinical  
179 and biological data in medical files.

180

181 **Ethical issues:**

182 Ethical approval was granted by the local ethics committee AMU (n° 2016-06-07-06).

183

184 **Funding:** This study was supported by internal funding.

185

186 **Conflict of interest statement:** The authors have no conflict of interest to declare.

187

188 **Author's contributions:** JD and CM performed the experiments. JD, AM<sup>1</sup>, EJ and RG  
189 analyzed the data. AM<sup>1</sup> and EJ performed statistical analysis. AM<sup>2</sup> included patient. JD, CM,  
190 JM, AM<sup>2</sup> and RG wrote the manuscript. OB validated the manuscript. RG conceived and  
191 designed the study and supervised the work. All authors read and approved the final  
192 manuscript.

193

194 **Meeting presentation:** Part of these data was presented as an oral presentation at the  
195 "16èmes Journées Nationales d'Infectiologie", June 12 2014, Bordeaux, France.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60196 **Reference**

- 197 1. Leone S., Borrè S., Monforte A., Mordente G., Petrosillo N., Signore A., Venditti M.,  
198 Viale P., Nicastrì E., Lauria FN., Carosi G., Moroni M., Ippolito G., GISIG (Gruppo  
199 Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Prosthetic Joint Infections.  
200 Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of  
201 prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis.* 2010 Oct;14 Suppl 4:S67-77. doi:  
202 10.1016/j.ijid.2010.05.005.
- 203 2. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.*  
204 2004; 14;351(16):1645-54.
- 205 3. Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to  
206 materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Med Mal Infect.*  
207 2009;39(10):745-74.
- 208 4. Osmon DR., Berbari EF., Berendt AR., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg JM., Rao  
209 N., Hanssen A., Wilson WR. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection:  
210 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect*  
211 *Dis.* 2013; 56(1):1-10. doi: 10.1093/cid/cis966.
- 212 5. EUCAST 2015:  
213 <http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&Be>  
214 [ginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=242&Specium=-1](http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&Be)
- 215 6. Murphy CK., Karginova E., Sahm D., Rothstein DM. In vitro activity of novel  
216 rifamycins against gram-positive clinical isolates. *J Antibiot (Tokyo).* 2007;60:572-6.  
217 PMID: 17917240.
- 218 7. LaPlante KL., Woodmansee S. Activities of daptomycin and vancomycin alone and in  
219 combination with rifampin and gentamicin against biofilm-forming methicillin-

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 220 resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an experimental model of endocarditis.  
221 *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(9):3880–3886.
- 222 8. Saginur R., St Denis M., Ferris W., Aaron SD., Chan F., Lee C., Ramotar K. Multiple  
223 combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated  
224 infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50:55–61. PMID: 16377667.
- 225 9. Darley ES., MacGowan PA. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint  
226 infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(6):928-35.
- 227 10. Forrest GN., Tamura K. Rifampin Combination Therapy for Nonmycobacterial  
228 Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(1):14-34.
- 229 11. Grosset J., Leventis S. Adverse effects of rifampicin. *Rev Infect Dis.* 1983; 5 Suppl 3:  
230 S440-50. PMID: 6356277
- 231 12. Zimmerli W., Widmer AF., Blatter M., Frei R., Ochsner PE. Role of rifampin for  
232 treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized  
233 controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA.* 1998;  
234 20;279(19):1537-41.
- 235 13. Alsultan A., Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of  
236 tuberculosis: an update. *Drugs.* 2014; 74(8): 893-54
- 237 14. Roblot F., Besnier JM., Giraudeau B., Simonnard N., Jonville-Bera AP., Coipeau P.,  
238 Choutet P., Autret-Leca E., Le Guellec C. Lack of association between rifampicin  
239 plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections.  
240 *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21(4):363-9. 2007. PMID: 17635174.
- 241 15. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin Pharmacokinet.* 1978;  
242 3(2):108-27. PMID: 346286

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 243 16. Acocella G., Pagani V., Marchetti M., Baroni GC., Nicolis FB. Kinetic studies on  
244 rifampicin. I. Serum concentration analysis in subjects treated with different oral doses  
245 over a period of two weeks. *Chemotherapy*. 1971; 16:356–70.
- 246 17. Egelund EF., Alsultan A., Peloquin CA. Optimizing the clinical pharmacology of  
247 tuberculosis medications. *Clin Pharmacol Ther*. 2015. doi: 10.1002/cpt.180.
- 248 18. Guillaume M., Garraffo R., Bensalem M., Janssen C., Bland S., Gaillat J., Bru JP.  
249 Pharmacokinetic and dynamic study of levofloxacin and rifampicin in bone and joint  
250 infections. *Med Mal*. 2012; 42(9):414-20. doi: 10.1016/j.medmal.2012.07.018.
- 251 19. Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Rev Infect Dis*. 1983; 5  
252 Suppl 3:S407-11.
- 253 20. Osmon DR., Berbari EF., Berendt AR., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg JM., Rao  
254 N., Hanssen A., Wilson WR. Reply to Eisen and Denholm, Dauchy et al, Fierer, and  
255 Nguyen and Jones. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):162-4. doi: 10.1093/cid/cit189.
- 256 21. Senneville E., Joulie D., Legout L., Valette M., Dezeque H., Beltrand E., Roselé B.,  
257 d'Escrivan T., Loñez C., Caillaux M., Yazdanpanah Y., Maynou C., Migaud H.  
258 Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections  
259 due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(4):334–40. doi:  
260 10.1093/cid/cir402.
- 261 22. Aboltins CA., Page MA., Buising KL., Jenney AW., Daffy JR., Choong PF., Stanley  
262 PA. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement,  
263 prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect*. 2007;  
264 13(6): 586–91.
- 265 23. Marsot A, Ménard A, Dupouey J, Muziotti C, Guilhaumou R, Blin O. Population  
266 pharmacokinetics of rifampicin in adult patients with osteoarticular infections:  
267 interaction with fusidic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Nov 4. [Epub ahead of print].

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

268 **Tables**

269 Table I. Demographical and clinical description of the studied population

<b>Demographical data</b>	<b>Total</b>
Total patient	36
Sex ratio (M/W)	2.6 (26/10)
Age (years)	54.0 (20 to 82)
Body weight (kg)	73.0 (46 to 119)
Dosage (mg/kg/d)	12.3 (7.6 to 19.6)
<b>Infection type</b>	
Prosthesis infection (knee/hip/elbow)	16 (8/7/1)
Osteosynthesis material infection	12
Knee arthritis	3
Spondilitis	3
Brodie abcess	1
Elbow arthritis	1
<b>Antibiotic Comedication</b>	
Fluoroquinolone (ofloxacin/ciprofloxacin)	18 (15/3)
Fucidic acid	9
Clindamycin	5
Glycopeptides (vancomycin/teicoplanin)	6 (4/2)
Beta-Lactams	5
Cotrimoxazole	1

270 Data are median (minimum to maximum) or frequency

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

271 Table II. Bacteriological repartition in the studied population

<b>Incriminated bacteria</b>	<b>n</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	16
Methicillin-sensible <i>Staphylococcus aureus</i>	6
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3
<i>Staphylococcus capitis</i>	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
<i>Staphylococcus caprae</i>	1
<i>Staphylococcus sp.</i>	1
<i>Streptococcus spp.</i>	
<i>Streptococcus anginosus</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Streptococcus oralis</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<b>Monomicrobial/polymicrobial infection</b>	
Monomicrobial infection	31
Polymicrobial infection	
<i>S. aureus</i> + other bacteria	4
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. pyogenes</i>	1

272

**Annexe 4.** Article 2:

“Population pharmacokinetics of rifampicin in adult patients with osteoarticular infections: interaction with fusidic acid”.

Amélie Marsot, Amelie Ménard, Julien Dupouey, Cedric Muziotti, Romain Guilhaumou, Olivier Blin. Publié dans le “British Journal of Pharmacology”. 2017 May;83(5):1039-1047.  
DOI:10.1111/bcp.13178

## PHARMACOKINETICS

## Population pharmacokinetics of rifampicin in adult patients with osteoarticular infections: interaction with fusidic acid

**Correspondence** Dr Amélie Marsot, Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, 264, Rue Saint Pierre, 13385 Marseille, France. Tel.: +33 (0)4 9138 7565; Fax: +33 (0)4 9138 7883; E-mail: amelie.marsot@ap-hm.fr

**Received** 13 June 2016; **Revised** 20 October 2016; **Accepted** 25 October 2016

Amélie Marsot<sup>1,2</sup>, Amélie Ménard<sup>3</sup>, Julien Dupouey<sup>1,2</sup>, Cedric Muziotti<sup>1</sup>, Romain Guilhaumou<sup>1,2</sup> and Olivier Blin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Hôpital de la Timone, Marseille, 264 rue saint pierre, 13385 Marseille, France, <sup>2</sup>Aix Marseille Université, Pharmacologie intégrée et interface clinique et industrielle, Institut des Neurosciences Timone - CNRS 7289, 27 boulevard Jean Moulin, Marseille 13385, France, and <sup>3</sup>Pôle des Maladies Infectieuses et Tropicales Clinique et Biologique, Service de Maladies Infectieuses, Fondation IHU Méditerranée Infection, Centre Hospitalo-Universitaire Conception, 147, Boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 05, France

**Keywords** fusidic acid, NONMEM, osteoarticular infections, population pharmacokinetics, rifampicin

**AIMS**

Rifampicin represents the key antibiotic for the management of osteoarticular infections. An important pharmacokinetic variability has already been described, particularly for absorption and metabolism. All previous pharmacokinetic studies have been focused only on patients treated for tuberculosis. The objective of the present study was to describe a population pharmacokinetic model of rifampicin in patients with staphylococcal osteoarticular infections, which has not been investigated to date.

**METHOD**

Rifampicin concentrations were collected retrospectively from 62 patients treated with oral rifampicin 300 mg three times daily. Plasma concentration–time data were analysed using NONMEM to estimate population pharmacokinetic parameters. Demographic data, infection characteristics and antibiotics taken in addition to rifampicin antibiotics were investigated as covariates.

**RESULTS**

A one-compartment model, coupled to a transit absorption model, best described the rifampicin data. Fusidic acid coadministration was identified as a covariate in rifampicin pharmacokinetic parameters. The apparent clearance and apparent central volume of distribution mean values [95% confidence interval (CI)] were  $5.1 \text{ l h}^{-1}$  (1.2, 8.2  $\text{l h}^{-1}$ )/23.8 l (8.9, 38.7 l) and  $13.7 \text{ l h}^{-1}$  (10.6, 18.0  $\text{l h}^{-1}$ )/61.1 l (40.8, 129.0 l) for patients with and without administration of fusidic acid, respectively. Interindividual variability (95% CI) in the apparent clearance and apparent central volume of distribution were 72.9% (49.5, 86.0%) and 59.1% (5.5, 105.4%), respectively. Residual variability was  $2.3 \text{ mg l}^{-1}$  (1.6, 2.6  $\text{mg l}^{-1}$ ).

**CONCLUSION**

We developed the first population pharmacokinetic model of rifampicin in patients with osteoarticular infections. Our model demonstrated that fusidic acid affects rifampicin pharmacokinetics, leading to potential high drug exposure. This finding suggests that fusidic acid dosing regimens should be reconsidered.

### WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Rifampicin represents the key antibiotic for the management of staphylococcal osteoarticular infections.
- An important pharmacokinetic variability has already been described.
- All previous pharmacokinetic modelling studies focused only on patients treated for tuberculosis.

### WHAT THIS STUDY ADDS

- We developed the first population pharmacokinetic model of rifampicin in patients with osteoarticular infections.
- Rifampicin pharmacokinetic parameters were in line with those previously reported in patients treated for tuberculosis and presented a wide interindividual variability.
- In association with fusidic acid, we observed a decrease in the apparent clearance and apparent volume of distribution of rifampicin, correlated with potentially supratherapeutic concentrations of rifampicin.

## Tables of Links

TARGETS
Enzymes
CYP 3A4

LIGANDS
Rifampicin

These Tables list key protein targets and ligands in this article that are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY [1], and are permanently archived in the Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16 [2].

## Introduction

The management of osteoarticular infections (OAI) remains a difficult challenge, notably due to a lack of standardization of antibiotic choice, dosage schedule and treatment duration [3–5]. According to the French Infectious Diseases Society (SPILF) and the Infectious Diseases Society of America recommendations, rifampicin in combination therapy represents a major antibiotic in OAI treatment, especially for infections associated with the presence of prosthetic materials [6, 7]. Indeed, rifampicin is characterized by having bactericidal activity against susceptible strains such as *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci [8], a very good bioavailability and a good diffusion in bone tissue and biofilms [9, 10]. However, rifampicin pharmacokinetics is also characterized by an important interindividual variability, which has been well described and modelled in tuberculosis patients [11–15]. Absorption is known to be fairly variable and the rifampicin peak concentration might be affected by food [11, 14]. Hepatic metabolism is the primary elimination pathway for rifampicin, with autoinduction of its own metabolism [16, 17]. The drug is metabolized mainly by deacetylation and hydrolysis [18], and rifampicin excretion occurs mainly through the biliary route. Moreover, the pharmacokinetics of rifampicin is known to be nonlinear when the dose is increased beyond that recommended currently [19]. This observed pharmacokinetic variability may affect drug disposition and explain sub- or supratherapeutic concentrations, leading to an incomplete treatment response, an increased risk of emergence of drug resistance or an exacerbation of toxicity. Thus, it seems essential better to characterize rifampicin pharmacokinetic parameters and variability, to improve infection management [20]. Non-linear mixed-effect model methodology was adapted to determine the interindividual variability in pharmacokinetics, accounting for both fixed and random effects. Fixed effects

are population parameters considered as constant, while random effects refer to unexplained variation. In addition, a non-linear mixed-effect model allows the utilization of both intensive and sparse data.

The aim of the present study was to develop a rifampicin population pharmacokinetic model using sparse data in adult patients with OAI, in order to characterize rifampicin pharmacokinetic parameters and to identify any contributing covariate factors. The results from this study could be applied to optimize the current OAI therapy.

## Materials and method

### Data sources

Plasma rifampicin concentrations were collected retrospectively from adult outpatients followed up in the Infectious and Tropical Diseases Unit at Conception Hospital (Marseille, France) between August 2012 and August 2015. Patients with OAI were treated with rifampicin for 3 months or 6 months (for infections associated without/with the presence of prosthetic materials, respectively), at a dose of 300 mg three times a day, administered by the oral route. Determination of the plasma rifampicin concentration was requested by clinicians to assess treatment adherence, to detect absorption impairment or in the case of suspected toxicity. The following therapeutic drug monitoring data were collected from the database of the Clinical Pharmacological Unit of Timone University Hospital (Marseille, France): patient identification, plasma rifampicin concentrations, along with associated information such as the treatment regimen and sampling times. Only plasma rifampicin concentrations measured at steady-state (i.e. at less than 4 weeks after the start of rifampicin treatment), were analysed. Clinical and biological data were recovered from patient medical

records, including age, gender, weight, height, type of infection, type of prosthetic materials, suspected bacteria and antibiotics taken in addition to rifampicin antibiotics. Information concerning whether or not food was ingested during drug intake was not available for all patients.

### Analytical method

Rifampicin was quantified in the plasma by a validated method, using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. The extraction procedure was carried out using acetonitrile, with diazepam as the internal standard. Chromatography was performed on a C18 column. Elution was achieved isocratically with potassium buffer/acetonitrile at a flow rate of 1.0 ml min<sup>-1</sup>. The method was linear in the 0.5–20 µg ml<sup>-1</sup> range. Accuracy and precision were assessed at four concentrations – the lower limit of quantification (LLOQ), low-quality control (LQC), mid-quality control (MQC) and high-quality control (HQC) – and the method presented provided adequate results according to European Medicines Agency guidelines [21]. Intraday accuracy and precision ranged from 101.6% to 111.0% and from 1.7% to 3.6%, respectively. Interday accuracy and precision ranged from 103.9% to 108.0% and from 0.8% to 3.1%, respectively. Stability studies were assessed at three different concentrations (LQC, MQC and HQC), in duplicate. The bench-top stability of the samples at room temperature over the course of 5 h (the maximum time for samples to reach the laboratory following collection) showed no relevant changes in the signal intensity of target compounds, with concentration differences ranging from –7.7% to 2.2%. After collection, samples were centrifuged immediately and then stored at –20°C until quantification, which was performed within 8 days. Rifampicin concentrations after 1 month at –20°C showed no significant deviations from the nominal concentrations (ranging from 5.3% to 9.4%).

### Population pharmacokinetic analysis

Population pharmacokinetic analysis was performed using a nonlinear mixed-effects model, with NONMEM version 7.3 software (ICON Development Solutions, ICON plc South County Business Park Leopardstown Dublin 18 Ireland) [22]. Data were analysed using a first-order conditional estimation method. The R version 3.1.2 software ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) was used for goodness-of-fit diagnostics and graphical displays. An initial analysis was performed to identify the base model that best described the data. One- and two-compartment models with linear and nonlinear absorption and elimination were tested. Models incorporating lag times or transit compartments were fitted to the data during the initial stage of model building. The absorption model was subsequently modified as described later. Owing to the auto-induction phenomenon observed in rifampicin pharmacokinetics, the well-stirred liver model described by Chirehwa *et al.* [23] was tested. Elimination was assumed to take place from the central plasma compartment in all models tested. Linear and nonlinear elimination (Michaelis–Menten) were tested. Models were parameterized by clearance [apparent clearance (CL)/F, in l h<sup>-1</sup>, where F is unknown bioavailability] and apparent volume of distribution (V/F, in l). Interindividual variability was tested for each pharmacokinetic parameter, to determine any covariance. An

exponential variance model was used to describe the pharmacokinetic variability across individuals, in the form:  $P_i = \theta_k \cdot \exp(\eta_{ki})$ , in which  $P_i$  is the estimated parameter value for the individual subject  $i$ ;  $\theta_k$  is the typical population value of parameter  $k$ ; and  $\eta_{ki}$  are the interindividual random effects for individual  $i$  and parameter  $k$ . Various estimation methods were compared. Different error models were tested to describe the residual unexplained variability of the model. Additive, proportional and combined (additive and proportional) residual error models were considered during the model-building process. Ultimately, an additive error model was used to model random residual variability according to:  $C_{ij} = C_{Pij} + \varepsilon_{ij}$ , in which  $C_{ij}$  is the observed concentration  $j$  in individual  $i$ ;  $C_{Pij}$  is the individual predicted concentration; and  $\varepsilon_{ij}$  is the additive residual random error. Subsequently, the developed model was used to investigate if covariates could improve the fit. The influences of the following covariates on the pharmacokinetic parameters were then tested: demographic data (age, weight, height and gender), pathology (suspected bacteria, type of infection, type of prosthetic materials) and antibiotics taken in addition to rifampicin antibiotics (ofloxacin, fusidic acid, clindamycin, teicoplanin, ciprofloxacin, vancomycin, amoxicillin, cotrimoxazole, ceftazidime, cloxacillin). Covariates were selected and retained in the population model if: (i) their effect was biologically plausible; (ii) they produced a minimum reduction of 4 units in the objective function value (OFV); and (iii) they produced a reduction in the variability of the pharmacokinetic parameter, assessed by the associated intersubject variability (ISV). All covariates identified as potentially relevant were included in a full model. The final model was then obtained by dropping all nonsignificant covariates –that is, producing a reduction of less than 8 units in the OFV. Graphical plots were used to assess the quality of fits.

Absorption, which a graphical inspection of the data revealed to be highly variable, was modelled using transit compartments. Transit compartments were used to mimic a delay in absorption onset followed by a gradual increase in absorption rate, in a more physiologically plausible manner than that offered by the use of lag times. Drug transfer from the final transit compartment to the central compartment occurred through an absorption compartment, according to the first-order rate constant  $k_a$ .

The internal model evaluation included the inspection of goodness-of-fit plots (plotting observed vs. predicted concentration and individual predicted concentration). Estimated parameters were checked for plausibility and precision (using the standard error) and simulation-based evaluations were performed using a bootstrap analysis, a normalized prediction distribution error (NPDE) and a prediction-corrected visual predictive check (VPC). Bootstrap procedures were performed using Wings for NONMEM ([www.WFN.sourceforge.net](http://www.WFN.sourceforge.net)) to evaluate the 95% confidence interval non-parametrically. Bootstrapping is a method of resampling with a replacement, and has the advantage of using the entire dataset. One thousand bootstrapped data sets were generated by resampling subjects from the original data set with replacements. These data sets were analysed using the final model described previously. Finally, the 2.5th and 97.5th percentiles of the parameter estimates were obtained, to construct the confidence intervals. NPDE was performed using the add-on software package that was run in R [24]. The NPDE

takes into account the full predictive distribution of each individual observation and handle multiple observations within subjects. Under the null hypothesis that the model under scrutiny describes the validation dataset, the NPDE should follow the standard normal distribution. Five hundred model-predicted concentrations were generated for each observation with the parameter values that were obtained for the final model. The observed concentrations were subsequently compared with these 500 predicted concentrations. Bayesian forecasting was performed to estimate individual rifampicin pharmacokinetic parameters and peak concentrations (2 h after administration, as recommended for rifampicin therapeutic drug monitoring) [11].

### Ethical issues

Ethical approval was granted by the local ethics committee at Aix Marseille Université (n° 2016-06-07-06).

### Results

Sixty-two patients were included in the study, corresponding to 103 rifampicin concentration observations. The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. Patients were mainly being treated for infections associated with the presence of prosthetic materials infections ( $n = 47$ , 75.8%). The main suspected bacteria were *Staphylococcus aureus* ( $n = 39$ , 62.9%), followed by coagulase-negative staphylococci ( $n = 22$ , 35.5%). The main antibiotics taken in addition to rifampicin antibiotics were ofloxacin (oral route, 200 mg three times daily) and fusidic acid (oral route, 500 mg three times daily), prescribed for 32 (51%) and 10 (16.1%) patients, respectively.

In the final model, a one-compartment model with first-order elimination best described the plasma rifampicin concentration-time data (Figure 1). Two-compartment models provided no advantage in terms of improvement in diagnostic plots or change in OFV, and were removed early in the model-building process. A model with Michaelis-Menten elimination and a well-stirred liver model as described by Chirehwa *et al.* [23] provided no improvement in our studied population. Rifampicin oral absorption described by one transit compartment proved superior to the other oral absorption models (zero- and/or first-order absorption models or a lag-time model). The structural model was parameterized in terms of absorption rate constant ( $k_a$ ), CL/F of rifampicin and the V/F of the central compartment of rifampicin. The absorption rate was fixed at  $1.15 \text{ h}^{-1}$  in our study. The model included interindividual variability in CL/F and V/F. The residual unexplained variability of rifampicin, as selected by goodness-of-fit plots, weighted residuals (WRES) vs. time and decrease in OFV, was best described by an additive model on natural log-transformed data. The potential effects of demographic and clinical covariates were evaluated systematically in a univariate analysis. Only one covariate altered the OFV significantly. Fusidic acid coadministration was considered as a significant covariate and was added in the clearance and volume estimation equation (Table 2). The final pharmacokinetic parameters (CL/F and V/F) were similar to those in the base model except for patients with fusidic acid coadministration (Table 2). The goodness-of-fit

**Table 1**

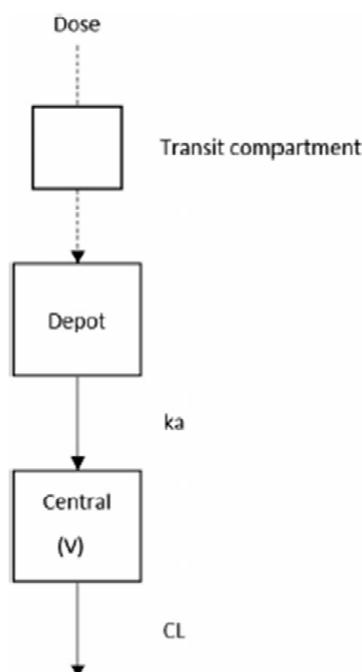
Patient characteristics used for covariate model development

Variable	n (range or %)
<b>Demographic data</b>	
No. of patients	62
Men/women	46/16
Age (years)	57.4 (20–89)
Weight (kg)	72.3 (46–119)
No. of samples	103
<b>Type of prosthetic materials</b>	
Prosthesis	32 (51.6)
Osteosynthesis	16 (25.8)
No material	13 (21.0)
Not informed	1 (1.6)
<b>Suspected bacteria</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	40 (64.5)
Coagulase-negative staphylococci	22 (35.5)
<i>Streptococcus spp.</i>	4 (6.5)
Other bacteria	6 (9.7)
<b>Antibiotic coadministration</b>	
Ofloxacin	32 (51.6)
Fusidic acid	10 (16.1)
Clindamycin	6 (9.7)
Teicoplanin	6 (9.7)
Ciprofloxacin	5 (8.1)
Vancomycin	5 (8.1)
Amoxicillin	5 (8.1)
Cotrimoxazole	2 (3.2)
Ceftazidime	2 (3.2)
Cloxacillin	1 (1.6)

plots (Figure 2), NPDE (Figure 3) and VPC (Figure 4) for the final model show that model predictions were in reasonable agreement with the observed plasma concentrations of rifampicin. The final model was also validated internally by means of 1000 bootstrap runs (Table 2), which were successful in 98% of the runs and confirmed the parameter values. Figures 5 and 6 show estimated individual pharmacokinetic parameters and estimated concentrations using Bayesian forecasting for rifampicin administration alone and concomitantly with fusidic acid, respectively.

### Discussion

We developed the first population pharmacokinetic model of rifampicin in patients with OAL. A one-compartment model coupled to a transit absorption model best fitted the rifampicin data well.



**Figure 1**

Representation of the final model for rifampicin pharmacokinetics. CL, apparent clearance;  $k_a$ , absorption constant; V, volume of distribution

The oral absorption of rifampicin was best described using a transit compartment model with one transit compartment. As in the study by Wilkins *et al.* [14], our attempt to fit a transit compartment absorption model with an estimated number of transit compartments led to model overparameterization and resulted in a high relative

standard error percentage in the estimation of parameters. A two-transit-compartment model was also tested, as in the study by Seng *et al.* [25]. However, in our study the addition of a second transit compartment did not lead to a better estimation of parameters, probably due to insufficient blood sampling prior to the attainment of the maximum postdose concentration. A model with one transit compartment resulted in a structural model presenting a lower OFV compared with a model with an absorption lag-time parameter, as reported in a previous study [26]. Indeed, the lag-time parameter, which reproduces an instantaneous shift from no absorption to maximal absorption, is physiologically implausible and associated with computational difficulties. As partial derivatives are defined for the predicted concentration from the entire absorption profile, the transit compartment model offers advantages from a numerical point of view [27]. The autoinduction phenomenon was not incorporated into our model. This difference with the model of Chirehwa *et al.* [23] is probably explained by the collection of plasma rifampicin concentrations only in steady-state conditions (i.e. at less than 4 weeks after the start of treatment) in the present study. Moreover, nonlinear elimination was not included in our model, probably due to the low doses of rifampicin used in the study (median: 12.4 mg  $\text{kg}^{-1}$ ). Indeed, nonlinear pharmacokinetics for rifampicin has been observed with doses from 20 mg  $\text{kg}^{-1}$  [23].

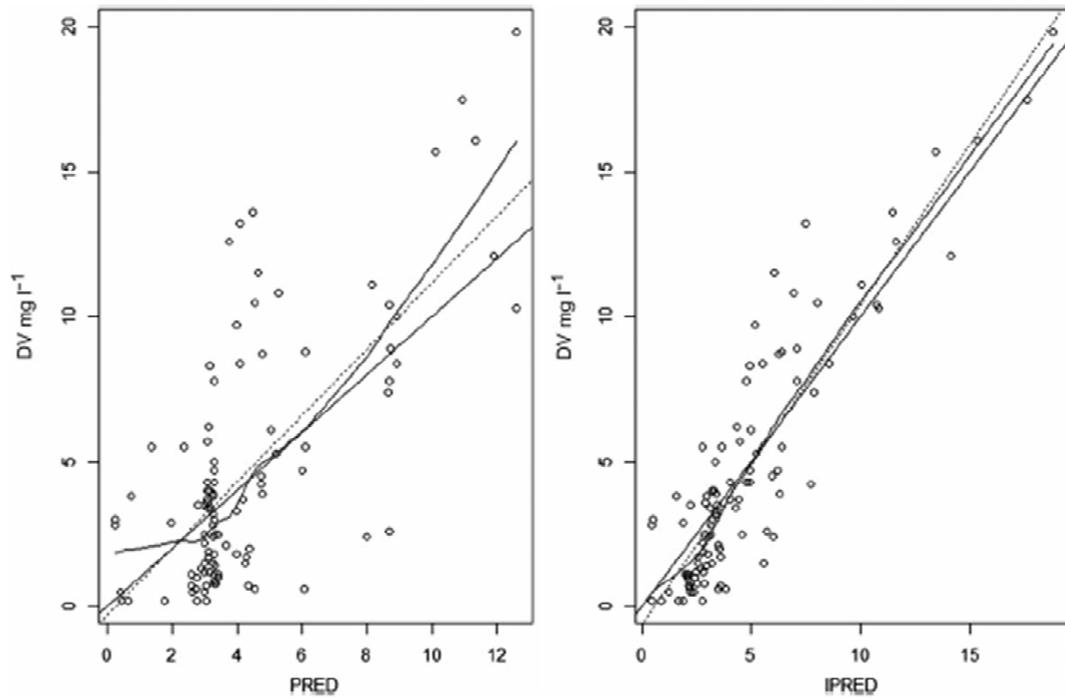
Rifampicin CL/F and V/F estimated parameters were in line with those previously reported in patients treated for tuberculosis [14, 25, 26, 28]. Moreover, these parameters were highly variable and confirmed the wide interindividual pharmacokinetic variability of rifampicin [14, 15]. Rifampicin CL/F and V/F were correlated with the coadministration of fusidic acid (Figure 4). Patients cotreated with fusidic acid presented an important decrease in the CL and V/F of rifampicin: 5.1 l  $\text{h}^{-1}$  vs. 13.7 l  $\text{h}^{-1}$  and 23.8 l vs. 61.1 l, respectively (Table 2). Fusidic acid is orally bioavailable, extensively

**Table 2**

Final population pharmacokinetic parameter estimates

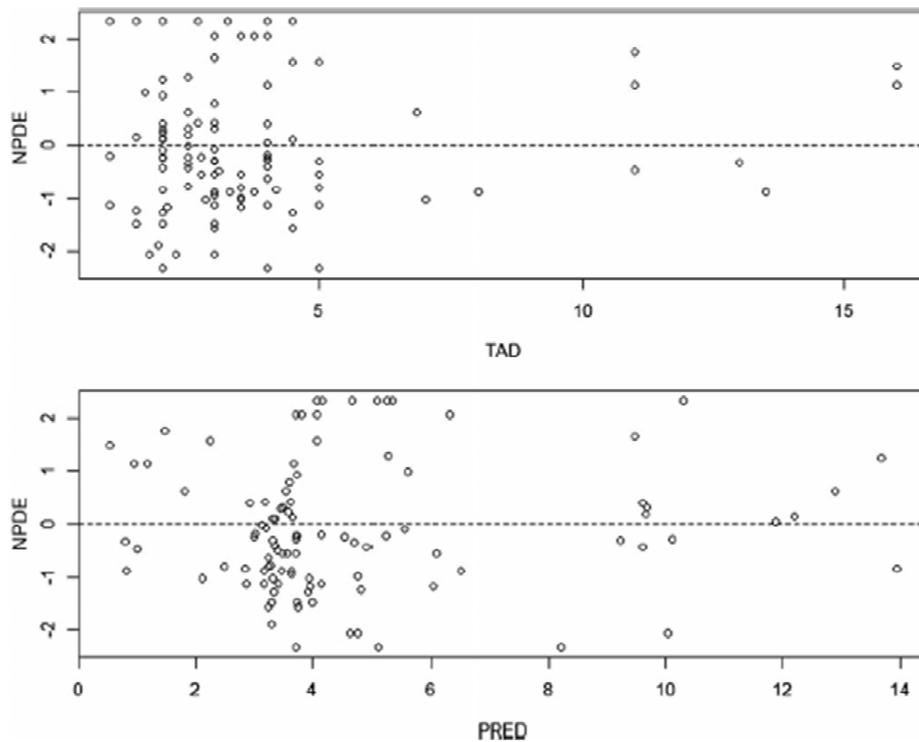
Parameter	Estimate		Bootstrap	
	Mean	RSE%	Mean	95% CI
<b>CL/F (l <math>\text{h}^{-1}</math>)</b>				
With fusidic acid	5.1	48.6	4.6	1.2, 8.2
Without fusidic acid	13.7	26.3	13.8	10.6, 18.0
<b>V/F (l)</b>				
With fusidic acid	23.8	78.2	40.0	8.9, 38.7
Without fusidic acid	61.1	56.5	71.2	40.8, 129.0
<b>Interindividual variability</b>				
$\omega_{\text{CL/F}}$	0.531	38.3	0.517	0.245, 0.740
$\omega_{\text{V/F}}$	0.349	238.1	0.237	0.003, 1.110
<b>Residual variability</b>				
$\sigma_{\text{add}}$ (mg $\text{l}^{-1}$ )	2.256	12.4	2.174	1.613, 2.649

Add, additive; CI, confidence interval; CL/F, apparent clearance of rifampicin; RSE, relative standard error; V/F, apparent volume of distribution of the central compartment of rifampicin;  $\omega$ , variance of  $\eta_{ij}$ ;  $\sigma$ , variance of  $\epsilon_{ij}$



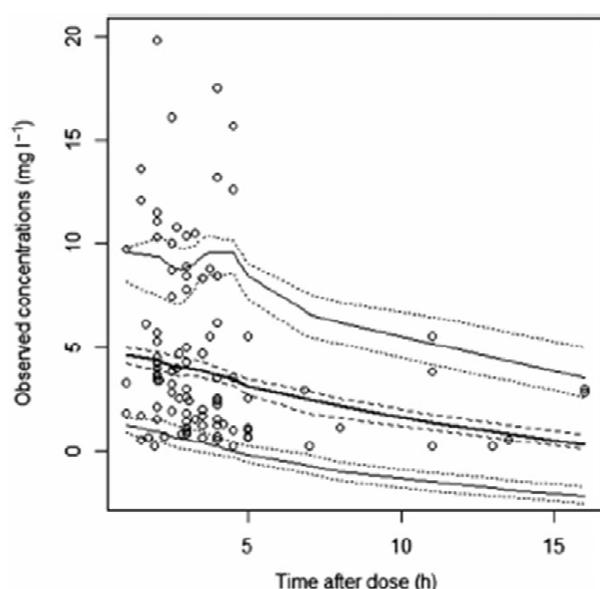
**Figure 2**

Diagnostic plots of the final rifampicin population pharmacokinetic model. Observed rifampicin concentration (DV) vs. population predictions (PRED) and vs. individual predictions (IPRED). Solid line: identity line; dashed line: trend of fit; dotted line: regression line



**Figure 3**

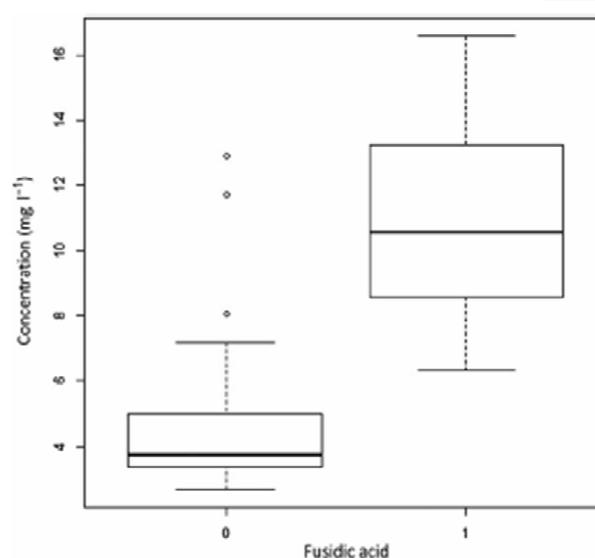
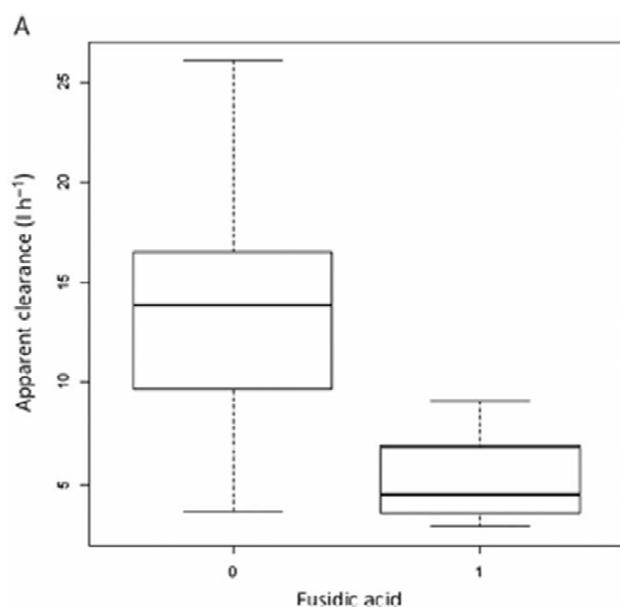
Normalized prediction distribution error (NPDE) vs. time after dose (TAD) and predicted concentration (PRED)



**Figure 4**

Prediction-corrected visual predictive check. Solid lines: the 5th, 50th and 95th percentiles of the distribution of the observations; dashed lines: confidence bands around the percentiles for simulated predictions; points: observed data

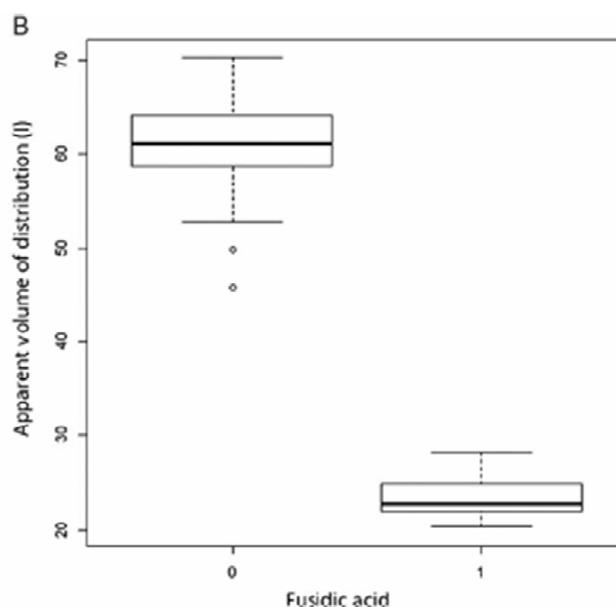
bound to albumin (about 97%) [29–31] and extensively metabolized, with metabolites predominantly eliminated by biliary excretion. Moreover, fusidic acid exhibits complex and nonlinear pharmacokinetics. Previous studies have



**Figure 6**

Bayesian forecasting of individual concentrations 2 h after administration. Fusidic acid (0 = absence, 1 = presence)

demonstrated a decrease in apparent total clearance after multiple dosing regimens at intermediate and high doses, related to fusidic acid accumulation [32–34]. The rifampicin–fusidic acid pharmacokinetic interaction has not been described previously. However, previous studies have reported drug–drug interactions with fusidic acid, suggesting an inhibition of the cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) enzyme.



**Figure 5**

Box plots of rifampicin clearance (A) and volume of distribution (B) when this drug is administered alone or concomitantly with fusidic acid in the final model. Fusidic acid (0 = absence, 1 = presence)

Khaliq *et al.* [35] observed elevated concentrations of ritonavir and saquinavir after the addition of fusidic acid, and further studies reported rhabdomyolysis in a patient treated with atorvastatin or simvastatin, after fusidic acid coadministration [36, 37]. The inhibition of CYP enzymes is an important source of drug–drug interactions and can result in pronounced changes in drug pharmacokinetics. Although the hepatic metabolism of rifampicin is principally due to deacetylation and hydrolysis [18], an inhibition of metabolism induced by fusidic acid could potentially explain the observed modifications in the CL of rifampicin. Moreover, Prakash *et al.* [38] observed an increase in rifampicin oral bioavailability, according to a demonstrated by a decreased expression of CYP3A4, suggesting a role for CYP3A4 in the presystemic biotransformation of rifampicin. However, Reimann *et al.* [39] found a contradictory result, showing a time-dependent activating effect of fusidic acid on the CYP450 enzyme system. To date, the actual explanation for the effect of fusidic acid on rifampicin exposure remains unclear.

As described in Figure 5, an association between rifampicin and fusidic acid could lead to potentially supra-therapeutic plasma rifampicin concentrations. These results should be taken into account in clinical practice, and clinical monitoring should be strengthened. Moreover, the therapeutic drug monitoring of rifampicin, currently recommended in tuberculosis patients when there is a suspicion of a drug–drug interaction [11], might be helpful to ensure an effective concentration and detect high drug exposure in patients with fusidic acid coadministration.

The other covariables tested on the model, including gender, age, height and body weight, did not improve the pharmacokinetic model. These results were in accordance with those described previously in other populations [14, 25, 28]. Indeed, in tuberculosis patients, only gender was retained as a covariable in only one study [15]. Our data did not highlight any influence of gender on the pharmacokinetic parameters of rifampicin, similarly to the study by Wilkins *et al.* [14].

The present study had several limitations. Firstly, a limited number of rifampicin plasma concentration–time data points were used to build the model. The difficulty in estimating the absorption rate and the interindividual variability of the volume of distribution can probably be explained by the timing of sample collection. In the presented model, the absorption rate constant was fixed at  $1.15 \text{ h}^{-1}$  to improve the fit, as presented in previous studies [14, 28]. Interindividual variability was not estimated reliably for the volume of distribution (relative standard error = 238.1%). However, this variability was still retained in the final model to improve parameter estimation. The study was based on routine therapeutic drug monitoring samples collected retrospectively, with insufficient data adequately to describe the absorption and distribution phases. Consequently, further prospective studies, based on full-profile or sparse-sampling designs, are necessary adequately to elucidate rifampicin pharmacokinetics in this population.

The second limitation of the study was the lack of clinical response data. Unfortunately, data concerning clinical response (efficacy, tolerability) were not available in the study. It would be interesting to assess the difference between patients with higher vs. lower rifampicin exposures, in the presence of fusidic acid coadministration.

## Conclusion

We developed a structural pharmacokinetic model that adequately described the disposition of rifampicin in adult patients treated for OAI. Our analysis highlighted a drug–drug interaction between rifampicin and fusidic acid. This concomitant administration induced a significant increase in rifampicin CL/F and V/F, leading to potentially supra-therapeutic rifampicin concentrations. Thus, therapeutic drug monitoring of rifampicin could be recommended in cases where there is a suspicion of a drug–drug interaction. Although the interindividual variability in rifampicin pharmacokinetic parameters was important, our model provided predictability of drug exposure and allowed dosage regimens to be tailored to the needs of individual adult patients with OAI. Nevertheless, additional studies will be crucial better to characterize the variability of pharmacokinetic parameters of rifampicin in patients treated for OAI and identify precisely the impacts on clinical outcome in this indication.

## Competing Interests

There are no competing interests to declare.

The authors would like to thank Laurence Delaunay and Laurent Allanioux for their excellent technical assistance.

## Contributors

A.M., J.D. and R.G. analysed the data. A.M performed population pharmacokinetic analysis. A.M, J.D., C.M. and R.G. wrote the reply to reviewers and the revised manuscript. A.M. recruited the patients. A.M., J.D., A.M. and R.G. wrote the manuscript. O.B. validated the manuscript. R.G. conceived and designed the study and supervised the work. All authors read and approved the final manuscript.

## References

- 1 Southan C, Sharman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SP, *et al.* The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucleic Acids Res* 2016; 44 (D1): D1054–68.
- 2 Alexander SPH, Fabbro D, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Enzymes. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 6024–109.
- 3 Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, *et al.* Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 334–40.
- 4 Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645–54.
- 5 Darley ES, MacGowan PA. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 928–35.
- 6 Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, *et al.* Diagnosis and management of prosthetic

- joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1–0.
- 7 Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osseosynthesis). *Med Mal Infect* 2009; 39: 745–74. Recommendations for clinical practice
  - 8 Murphy CK, Karginova E, Sahm D, Rothstein DM. *In vitro* activity of novel rifamycins against gram-positive clinical isolates. *J Antibiot* 2007; 60: 572–6.
  - 9 Saginur R, St Denis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C, *et al*. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 55–61.
  - 10 LaPlante KL, Woodmansee S. Activities of daptomycin and vancomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against biofilm-forming methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an experimental model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3880–6.
  - 11 Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs* 2014; 74: 893–54.
  - 12 Magis-Escarra C, van den Boogaard J, Ijdema D, Boeree M, Aarnoutse R. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 83–6.
  - 13 Babalik A, Babalik A, Mannix S, Francis D, Menzies D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis. *Can Respir J* 2011; 18: 225–9.
  - 14 Wilkins JJ, Savic RM, Karlsson MO, Langdon G, McIlleron H, Pillai G, *et al*. Population pharmacokinetics of rifampin in pulmonary tuberculosis patients, including a semimechanistic model to describe variable absorption. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2138–48.
  - 15 Milan Segovia RC, Dominguez-Ramirez AM, Jung-Cook H, Magana-Aquino M, Vigna-Perez M, Brundage RC, *et al*. Population pharmacokinetics of rifampicin in Mexican patients with tuberculosis. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 56–61.
  - 16 Acocella G, Pagani V, Marchetti M, Baroni GC, Nicolis FB. Kinetic studies on rifampicin. I. Serum concentration analysis in subjects treated with different oral doses over a period of two weeks. *Chemotherapy* 1971; 16: 356–70.
  - 17 Loos U, Musch E, Jensen JC, Mikus G, Schwabe HK, Eichelbaum M. Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 1205–11.
  - 18 Kenny MT, Strates B. *Drug Metab Rev* 1981; 12: 159–218.
  - 19 Svensson R, Aarnoutse R, Diacon A, Dawson R, Gillespie S, Boeree M, Simonsson U. Population pharmacokinetic modeling to assess the non-linear increase in exposure following increasing doses rifampicin. PAGE 25, 2016. Abstract 5978 [online]. Available at <http://www.page-meeting.org/?abstract=5978> (last accessed 19 December 2016).
  - 20 Dupouey J, Darchy E, Vemier M, Guilhaumou R, Boulamery A, Ménard A, Simon N. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la rifampicine (RIF) dans les infections ostéo-articulaires (IOA). Communication orale Journées Nationales d'Infectiologie 2014, Bordeaux, France 2014.
  - 21 European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation 2011, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 2011.
  - 22 Beal S, Sheiner LB. NONMEM Project Group. San Francisco, CA: University of California, 1991. (accessed 5 March 2010).
  - 23 Chirehwa MT, Rustomjee R, Mthiyane T, Onyebujoh P, Smith P, McIlleron H, *et al*. Model-based evaluation of higher doses of rifampin using a semimechanistic model incorporating autoinduction and saturation of hepatic extraction. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 487–94.
  - 24 Comets E, Brendel K, Mentre F. Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the NPDE add-on package for R. *Comput Methods Programs Biomed* 2008; 90: 154–66.
  - 25 Seng KY, Hee KH, Soon GH, Chew N, Khoo SH, Lee IS. Population pharmacokinetics of rifampicin and 2S-deacetyl-rifampicin in healthy Asian adults. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3298–306.
  - 26 Medellín-Garibay SE, Milan-Segovia RC, Magana-Aquino M, Portales-Perez DP, Romano-Moreno S. Pharmacokinetics of rifampicin in Mexican patients with tuberculosis and healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 1421–8.
  - 27 Savic RM, Jonker DM, Kerbush T, Karlsson MO. Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetics studies. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2007; 34: 711–26.
  - 28 Jing Y, Zhu LQ, Yang JW, Huang SP, Wang Q, Zhang J. Population pharmacokinetics of rifampicin in Chinese patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Pharmacol* 2015; 56: 622–7.
  - 29 Güttler F, Tybring L, Engberg-Pedersen H. Interaction of albumin and fusidic acid. *Br J Pharmacol* 1971; 43: 151–60.
  - 30 Henry JA, Dunlop AW, Mitchell SN, Turner P, Adams P. A model for the pH dependence of drug-protein binding. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33: 179–82.
  - 31 Bannatyne RM, Cheung R. Protein binding of fusidic acid. *Curr Ther Res* 1982; 31: 159–61.
  - 32 Brown NM, Reeves DS, McMullin CM. The pharmacokinetics and protein-binding of fusidic acid in patients with severe renal failure requiring either haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 803–9.
  - 33 Peter JD, Jehl F, Pottecher T, Dupeyron JP, Monteil H. Pharmacokinetics of intravenous fusidic acid in patients with cholestasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 501–6.
  - 34 Taburet AM, Guibert J, Kitzis MD, Sorensen H, Acar JF, Singlas E. Pharmacokinetics of sodium fusidate after single and repeated infusions and oral administration of a new formulation. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl. B): 23–31.
  - 35 Khaliq Y, Gallicano K, Leger R, Foster B, Badley A. A drug interaction between fusidic acid and a combination of ritonavir and saquinavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 82–3.
  - 36 Gabignon C, Zeller V, Le Guyader N, Desplaces N, Lidove O, Ziza JM. Rhabdomyolysis following the coprescription of atorvastatin and fusidic acid. *Rev Med Interne* 2013; 34: 39–41.
  - 37 Teckchandani S, Robertson S, Almond A, Donaldson K, Isles C. Rhabdomyolysis following co-prescription of fusidic acid and atorvastatin. *J R Coll Physicians Ednb* 2010; 40: 33–6.
  - 38 Prakash J, Velupandian T, Pande JN, Gupta SK. Serum rifampicin levels in patients with tuberculosis: effect of P-glycoprotein and CYP3A4 blockers on its absorption. *Clin Drug Investig* 2003; 23: 463–72.
  - 39 Reimann G, Barthel B, Rockstroh JK, Spatz D, Brockmeyer NH. Effect of fusidic acid on the hepatic cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 562–6.

**Annexe 5.** Lettre à l'éditeur :

“Mechanism of drug-drug interaction between rifampicin and fusidic acid”.

Florianne BEL, Laurent Bourguignon, Michel Tod, Tristan Ferry, Sylvain Goutelle. Soumis en mai 2017 au “British Journal of Pharmacology”.



**Mechanisms of drug-drug interaction between rifampicin  
and fusidic acid**

Journal:	<i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>
Manuscript ID:	LET-00039-17.R1
Manuscript Type:	Letter to the Editor
Date Submitted by the Author:	15-Feb-2017
Complete List of Authors:	BEL, Florianne; Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Pharmacie Bourguignon, Laurent; Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Pharmacie; ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Lyon 1; UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Lyon 1 Tod, Michel; Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Pharmacie; ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Lyon 1 Ferry, Tristan; Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Infectious Diseases; Claude Bernard Lyon 1 University; International Centre for Research in Infectiology, CIRI, INSERM U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1 Goutelle, Sylvain; Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Pharmacie; ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Lyon 1; UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Lyon 1
Key Words:	antibiotics < Infectious diseases, drug interactions < Pharmacokinetics, drug transporters < Pharmacokinetics
Abstract:	The manuscript type "Letter to the editor" is not suitable to an abstract.

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Responses to reviewers' comments

LET-00039-17 (British Journal of Clinical Pharmacology)

**Mechanism of drug-drug interaction between rifampicin and fusidic acid [ View Submission]**

Referees' comments:

Referee: 1

Comments to the Author

The authors discuss an interesting and plausible mechanism for the observed interaction in the discussed study, that is worth sharing.

Referee: 2

Comments to the Author

LET-00039-17 (British Journal of Clinical Pharmacology)

**Mechanism of drug-drug interaction between rifampicin and fusidic acid [ View Submission]**

Assigned: 23-Jan-2017

Due: 06-Feb-2017

Report sent: 05-Feb-2017

This is an interesting Letter pointing to a plausible set of interactions between fusidic acid and rifampicin (and vice versa) that will need to be taken into account when using both drugs simultaneously (as may be the case in the treatment of implant-associated bone and joint infections).

The authors may like to clarify two points:

1. they use reference 5 to support their statement that fusidic acid is a substrate of OATP1B1, but this reference mentions "This is the first demonstration of an uptake transporter [of rifampicin] such as OATP-C, in modulating PXR function, ...". How sure we that we talk about the same transporter and can this be documented for the lay reader. A reference to the Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16 would be useful if applicable.

**R. At the time of publication of the article by Tirona and al., OATP1B1 was called OATP-C. Actually, OATP1B1 was formerly known as OATP2, OATP-C and LST-1. This has been clarified in the manuscript.**

**References:**

*Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. Biopharm Drug Dispos. 1 janv 2013;34(1):45-78.*

*Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol. 1 oct 2009;158(3):693-705.*

2. they use refs. 8 and 9 to suggest that polymorphism of OATP1B1 is related to decrease rifampicin bioavailability, but this is for the transporter located in the intestinal cells. How sure are we that this will also affect the liver transporter? So how strong is the argument?

**R. Extensive literature data indicate that OATP1B1 is exclusively located in the liver and not in the intestinal cells. The role of OATP1B1 in the bioavailability of orally administered drug is due to liver first-pass metabolism.**

**References:**

*Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. Biopharm Drug Dispos. 1 janv 2013;34(1):45-78.*

*Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol. 1 oct 2009;158(3):693-705.*

Miscellaneous

What do the authors mean exactly by a "sensitive substrate"? Do they refer to transport rate or binding affinity (tight binding could explain why the same compound can be both substrate and inhibitor)?

**R. The affinity of rifampicin for OATP1B1 transporter (Km value) is similar to that of statins such as pitavastatin and atorvastatin (Kalliokoski, 2009). Those statins are considered to be sensitive substrate of OATP1B1 as a significant increase in drug exposure is predicted in case of strong inhibition of OATP1B1, with AUC ratio > 3 (Elsby, 2012). Although similar OATP1B affinity does not necessarily mean similar AUC change for rifampicin, this is informative. Furthermore, pharmacokinetic studies have shown that OATP1B1 gene mutations may alter mean rifampicin AUC by 30% (Weiner, 2010), which is not negligible.**

**References:**

*Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol. 1 oct 2009;158(3):693-705.*

*Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the Critical Disposition Pathways of Statins to Assess Drug-Drug Interaction Risk During Drug Development: It's Not Just About OATP1B1. Clin Pharmacol Ther. 1 nov 2012;92(5):584-98.*

*Weiner M, Peloquin C, Burman W, Luo C-C, Engle M, Prihoda TJ, et al. Effects of Tuberculosis, Race, and Human Gene SLCO1B1 Polymorphisms on Rifampin Concentrations. Antimicrob Agents Chemother. 1 oct 2010;54(10):4192-200.*

Executive Editor's comments:

Executive Editor

Comments to the Author:

(There are no comments.)

Comments Regarding Format from the Editorial Office:

1. Please add a figure legends list at the end of your manuscript text.

**R. Done.**

British Journal of Clinical Pharmacology

British Pharmacological Society

**Mechanisms of drug-drug interaction between rifampicin and fusidic acid**

Florianne Bel<sup>1</sup>, Laurent Bourguignon<sup>1,2,3</sup>, Michel Tod<sup>1,2</sup>, Tristan Ferry<sup>4,5,6</sup>, Sylvain Goutelle<sup>1,2,3</sup>

1. Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service Pharmaceutique, Lyon, France
2. ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France
3. UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Lyon 1, Villeurbanne, France
4. Department of Infectious Diseases, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
5. Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France;
6. International Centre for Research in Infectiology, CIRI, INSERM U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

Corresponding author : Sylvain Goutelle

Service Pharmaceutique, Hôpital Gériatrique Pierre Garraud, Hospices Civils de Lyon, 136 rue du Commandant Charcot, 69322 Lyon Cedex 05, France

Phone : +33 (0)4 72 16 80 99

Fax : +33 (0)4 72 16 81 02

E-Mail: [sylvain.goutelle@chu-lyon.fr](mailto:sylvain.goutelle@chu-lyon.fr)

We have read with interest the article published by Marsot et al. (1) describing the development of a population pharmacokinetic model of rifampicin (RIF) in patients with osteoarticular infections. The authors have identified a drug-drug interaction (DDI) between rifampicin and fusidic acid (FA), the latter decreasing both RIF clearance and volume of distribution. The authors suggest that this interaction would be due to inhibition of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) enzyme by FA. However, there is little information supporting this assumption in the paper.

We would like to discuss more the mechanism of this interaction and suggest an alternative hypothesis.

First, it has been shown that RIF is mainly metabolized in the liver into a 25-deacetyl form by esterases (human arylacetamide deacetylase)(2). RIF is also converted into 3-formylrifampicin by non-enzymatic hydrolysis (3,4) and it is excreted unchanged in part in the bile and urine. While RIF is a well-known potent CYP3A4 inducer, it does not appear to be a significant substrate of this enzyme. So, FA-induced inhibition of CYP3A4 is unlikely to be the major mechanism of the DDI between RIF and FA.

It has been shown that RIF is a sensitive substrate of the organic anion transporting polypeptides OATP1B1 (5). This outward transporter, (previously known as OATP2, OATP-C and LST-1) (6,7), is expressed on the sinusoidal membrane of hepatocytes and is responsible of the liver uptake of drugs (7). Of note, RIF is also an inhibitor of this transporter (8).

Regarding rifampicin, two polymorphisms (rs4149032 and rs11045819) of SLCO1B1, the gene encoding OATP1B1, have been associated with reduced RIF exposure due to decreased bioavailability (9,10), which confirms the clinically significant influence of this transporter on RIF disposition.

Recently, Gupta et al. (11) have studied the inhibition potency of FA towards various metabolic and transporter pathways involved in statins pharmacokinetics. They elegantly showed that FA inhibits OATP1B1, as well as BCRP and CYP3A4. This may explain well the known interaction between FA and statins which may result in overexposure to statins and rhabdomyolysis. They also showed that FA is eliminated primarily by CYP3A4.

To summarize, as RIF is a sensitive substrate of OATP1B1 (12) and FA is an inhibitor of this transporter, we assume that FA could reduce the hepatic uptake and presystemic clearance of RIF, resulting in increased bioavailability and plasma concentrations as found by Marsot et al. As FA also inhibits BCRP, reduction in RIF biliary excretion may also participate in the interaction, but this remains to be proven.

Finally, it should be noted that a mutual interaction exists between rifampicin and fusidic acid, as rifampicin can induce CYP3A4-mediated metabolism of FA and lower FA concentrations (13).

To conclude, a complex mutual interaction appears to exist between RIF and FA, as summarized in figure 1. On the one hand, FA can increase RIF concentration. On the other hand, RIF can decrease FA concentration. As RIF also induced its own metabolism, the time course as well as the clinical consequences of this mutual interaction are difficult to predict in individual patients, although the association has been associated with favorable outcome in patients with

methicillin-resistant *S. aureus* implant-associated bone and joint infection (14). Therapeutic drug monitoring of both agents may be of interest for clinical management of this interaction.

Figure 1 – Proposed mechanisms of the drug-drug interaction between rifampicin and fusidic acid

The author declared no conflict of interest.

1. Marsot A, Ménard A, Dupouey J, Muziotti C, Guilhaumou R, Blin O. Population pharmacokinetics of rifampicin in adult patients with osteoarticular infections: interaction with fusidic acid. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2016;n/a-n/a.
2. Nakajima A, Fukami T, Kobayashi Y, Watanabe A, Nakajima M, Yokoi T. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: Rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochem Pharmacol*. 1 déc 2011;82(11):1747-56.
3. Loos U, Musch E, Jensen JC, Mikus G, Schwabe HK, Eichelbaum M. Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration. *Klin Wochenschr*. 2 déc 1985;63(23):1205-11.
4. Reith K, Keung A, Toren PC, Cheng L, Eller MG, Weir SJ. Disposition and Metabolism of 14C-Rifapentine in Healthy Volunteers. *Drug Metab Dispos*. 1 août 1998;26(8):732-8.
5. Tirona RG, Leake BF, Wolkoff AW, Kim RB. Human Organic Anion Transporting Polypeptide-C (SLC21A6) Is a Major Determinant of Rifampin-Mediated Pregnane X Receptor Activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 janv 2003;304(1):223-8.
6. Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm Drug Dispos*. 1 janv 2013;34(1):45-78.
7. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 1 oct 2009;158(3):693-705.
8. Vavricka SR, Van Montfort J, Ha HR, Meier PJ, Fattinger K. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver. *Hepatology*. 1 juill 2002;36(1):164-72.
9. Chigutsa E, Visser ME, Swart EC, Denti P, Pushpakom S, Egan D, et al. The SLCO1B1 rs4149032 Polymorphism Is Highly Prevalent in South Africans and Is Associated with Reduced Rifampin Concentrations: Dosing Implications?. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2011;55(9):4122-7.
10. Weiner M, Peloquin C, Burman W, Luo C-C, Engle M, Prihoda TJ, et al. Effects of Tuberculosis, Race, and Human Gene SLCO1B1 Polymorphisms on Rifampin Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 oct 2010;54(10):4192-200.
11. Gupta A, Harris JJ, Lin J, Bulgarelli JP, Birmingham BK, Grimm SW. Fusidic Acid Inhibits Hepatic Transporters and Metabolic Enzymes: Potential Cause of Clinical Drug-Drug Interaction

- Observed with Statin Coadministration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 oct 2016;60(10):5986-94.
12. Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the Critical Disposition Pathways of Statins to Assess Drug–Drug Interaction Risk During Drug Development: It’s Not Just About OATP1B1. *Clin Pharmacol Ther.* 1 nov 2012;92(5):584-98.
  13. Pushkin R, Iglesias-Ussel MD, Keedy K, MacLauchlin C, Mould DR, Berkowitz R, et al. A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination With Oral Rifampin Compared With Standard-of-Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint Infections: A Newly Identified Drug-Drug Interaction. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 déc 2016;63(12):1599-604.
  14. Ferry T, Uçkay I, Vaudaux P, François P, Schrenzel J, Harbarth S, et al. Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 2010;29(2):171-80.

## Tables of Links:

<b>TARGETS</b>
Transporters [2]
<a href="#">OATP1B1</a>
Enzymes [3]
<a href="#">CYP3A4</a>

<b>LIGANDS</b>
<a href="#">Rifampicin</a>
Fusidic acid

## References:

- 1 Southan C, Sharman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SP, et al. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. Nucl Acids Res 2016; 44 (Database Issue): D1054–D1068.
- 2 Alexander SPH, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Southan C, Davies JA and CGTP Collaborators (2015) The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Transporters. Br J Pharmacol. 172: 6110-6202.
3. Alexander SPH, Fabbro D, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Southan C, Davies JA and CGTP Collaborators (2015) The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Enzymes. Br J Pharmacol. 172: 6024-6109.

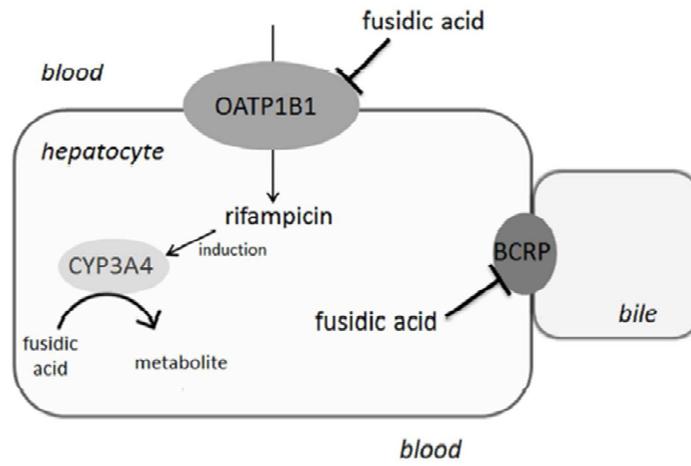


Figure 1

200x127mm (96 x 96 DPI)

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ 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 respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*