



HAL
open science

Utilisation de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires : quels facteurs prédictifs d'une mauvaise tolérance ?

Louise Corre

► To cite this version:

Louise Corre. Utilisation de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires : quels facteurs prédictifs d'une mauvaise tolérance ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2025. <dumas-05285227>

HAL Id: dumas-05285227

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05285227v1>

Submitted on 26 Sep 2025

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.



HAL Authorization

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2025

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

CORRE Louise

Né(e) le 23/08/1996 à *La Roche sur Yon* (Vendée)

présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2025

**UTILISATION DE LA RIFAMPICINE DANS LE
TRAITEMENT DES INFECTIONS
OSTÉOARTICULAIRES : QUELS FACTEURS
PRÉDICTIONNELS D'UNE MAUVAISE TOLÉRANCE ?**

JURY

Président : Mme REFFUVEILLE Fany
Directeur : Mme BONNET Morgane
Assesseur(s) : Mme CLARENNE Justine
M. DIALLO Saïdou
Mme LEBRUN Delphine

2024-2025

M. R. LE NAOUR	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. A. BELJEBBAR	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. S. GERARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. D. JOUET	BIOCHIMIE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

MME M-C. ANDRY.....	PHARMACIE GALENIQUE
---------------------	---------------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

M. A. ALABDULMAGID.....	BOTANIQUE
M. Z. BAKA	PHARMACIE GALENIQUE
MME H. BERBER.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. J. CORDONNIER	PHARMACOGNOSIE
M. C. DENHEZ	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOLEY	TOXICOLOGIE
M. C. GOBINET	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIOUED	IMMUNOLOGIE – BIOTECHNOLOGIE
M. J-P. MARTINET	PARASITOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE.....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY	BIOCHIMIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)

MME E. SERRUROT-MILLEROT..... TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-REGNIER BIOLOGIE CELLULAIRE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

M. H. FERTE PARASITOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

M. F. SLIMANO..... PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. N. MATHOT..... PHARMACIE OFFICINALE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE..... PHARMACIE CLINIQUE
MME C. KONECKI..... PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR. ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBININTSOA..... PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD..... BIOCHIMIE
MME A. L. AUGENDRE..... PHYSIOLOGIE
MME P. BOUZY..... CHIMIE ANALYTIQUE
MME N. SERHAL..... IMMUNOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE
MME V. GRZESKOWIAK SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE
MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
MME A. FRIMIN CHEF DE LA SCOLARITE
M. E. DELARBRE--MATHE..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. M. LEULEU GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

À Madame Fany REFFUVEILLE,

Maître de conférence universitaire à la faculté de pharmacie de Reims,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Bien que nous n'ayons pas eu l'opportunité de travailler ensemble, j'apprécie grandement votre engagement et le temps que vous consacrez à ce travail.

À Madame Morgane BONNET,

Pharmacien hospitalier au CHU de Reims,

Chère Morgane, je tiens à t'exprimer ma plus profonde gratitude pour ton accompagnement sur cette thèse.

Tu as été un véritable mentor, tout au long de mon internat, toujours bienveillante, exigeante et inspirante. Ton soutien et ta confiance ont été essentiels dans mon évolution, tant sur le plan professionnel que personnel. Merci pour tout ce que tu m'as transmis et pour l'opportunité de poursuivre cette collaboration dans l'année à venir.

Avec toute ma reconnaissance.

À Madame Justine CLARENNE,

Assistant hospitalo-universitaire et pharmacien hospitalier au CHU de Reims,

Chère Justine, merci d'avoir accepté d'évaluer cette thèse et de faire partie de mon jury.

Je tiens également à saluer ton engagement auprès des internes et le rôle clé que tu joues dans notre formation. J'ai hâte de pouvoir travailler davantage à tes côtés dans les mois à venir et de partager de nouvelles expériences professionnelles avec toi. Je me réjouis à l'idée de pouvoir collaborer avec toi dans les prochains mois.

À monsieur Saïdou DIALLO,

Chirurgien orthopédique au CHU de Reims,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Votre expertise dans le domaine des infections ostéoarticulaires sera précieuse pour l'analyse de ce travail. Merci d'avoir pris le temps de vous y pencher et d'apporter votre regard éclairé. Ce serait un immense privilège de collaborer avec vous à l'avenir.

À madame Delphine LEBRUN,

Infectiologue au CHU de Reims,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Même si nos échanges ont été limités jusqu'à présent, je suis honorée de pouvoir bénéficier de votre expertise. Votre regard clinique apportera sans aucun doute un éclairage enrichissant à cette discussion, et j'espère que nous aurons d'autres occasions d'échanger à l'avenir.

À ma famille,

À Christophe et Isabelle, mes parents, aucun mot ne saurait exprimer à quel point je vous suis reconnaissante pour votre soutien infailible tout au long de ces années. Votre amour, votre patience et vos encouragements ont été ma plus grande force. Sans vous, ce chemin aurait été bien plus difficile, et c'est grâce à vous que j'en suis arrivée là aujourd'hui. Merci pour tout.

À Juliette et Clément, je vous remercie d'avoir toujours été là, chacun à votre manière, pour me soutenir tout au long de cette aventure. Votre humour et votre bienveillance m'ont permis de garder le cap. Je n'oublierai jamais nos soirées passées tous les 3 dans notre appartement. Je suis fière de vous avoir à mes côtés et je chéris tout ce que nous partageons.

À Adrien, merci pour ta patience et ton amour sans faille, surtout lorsque la vie nous met à l'épreuve. Dans les moments de doute, ton calme as toujours été ma force. Merci d'être mon soutien au quotidien et de m'avoir offert le plus beau cadeau que la vie puisse donner.

À Iris, ma fille, ton sourire, tes câlins et ta présence illuminent ma vie chaque jour. J'ai hâte de continuer à grandir à tes côtés, et je serai toujours là pour toi, comme tu l'es déjà pour moi, d'une manière que tu ne peux imaginer.

À François et Marcel, même si l'un de vous s'est envolé et que l'autre s'est perdu dans les méandres de la mémoire, je chéris chaque instant que nous avons partagé. Vous avez marqué ma vie, j'aime à penser que, d'une manière ou d'une autre, vous seriez fiers de moi aujourd'hui.

À Liliane et Claudine, merci pour votre bienveillance et pour l'amour que vous avez toujours porté à chacun de vos petits-enfants. Tout au long de ma vie, votre présence et vos encouragements m'ont apporté réconfort et sérénité. Je suis heureuse de pouvoir vivre ce moment avec vous.

À Nathalie, merci de m'avoir accueillie pour mes premiers pas d'apprentie pharmacienne et de m'avoir transmis ton savoir avec bienveillance.

À Yann, Hélène, Justine, Ève et Nolwenn, merci pour votre amour et vos encouragements.

À ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie dans votre famille, comme l'une des vôtres.

À mes amis,

À Soazig, celle avec qui la distance ne change rien. Merci d'être là, sans jamais faillir, peu importe les kilomètres qui nous séparent. Merci pour ton écoute à chaque étape, et pour tous ces moments où, même loin, tu as su être à mes côtés comme si tu n'avais jamais été ailleurs.

À Camille, Louise et Marie-Sara, à notre amitié née sur les bancs de la fac et qui a grandi au fil des cours et des innombrables heures passées ensemble. Merci pour tous ces moments partagés, entre éclats de rire, stress des exams, soirées potins et discussions interminables qui ont rendu ces années inoubliables. Votre présence a été une bouffée d'air frais dans cette aventure.

À Nadia, avec qui j'ai eu la chance de partager une vie d'interne et la maternité. Entre les discussions sur nos petits bouts et les moments de doute, nous avons avancé ensemble, entre fatigue et émerveillement. Merci pour cette complicité unique, pour le soutien mutuel et pour toutes ces petites victoires partagées qui ont rendu cette période aussi précieuse.

À Isatis, avec qui j'ai partagé tant de stages et de fous rires. Merci pour ton hospitalité sans faille qui a souvent fait de chez toi un refuge. Ces années auraient été bien différentes sans toi, et je suis infiniment reconnaissante d'avoir pu les vivre à tes côtés.

À Marie et Carol'ann, merci à vous deux pour votre bienveillance, vos conseils, votre bonne humeur, et cette solidarité de tous les instants qui a embelli mon quotidien.

À Margot et Alexandra, merci pour votre énergie et votre humour, qui ont apporté un vrai souffle de légèreté à ces années. Je suis profondément reconnaissante d'avoir partagé ce bout de chemin avec vous.

À tous mes co-internes, merci pour ces belles années, ces joies, et ces rires.

À tous les pharmaciens, préparateurs, médecins, infirmiers que j'ai croisés sur ma route. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Vos conseils et votre engagement ont profondément marqué mon parcours.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas
l' UFR de Pharmacie de Reims.

1. Introduction

1.1. Définitions d'une infection ostéoarticulaire

Une infection ostéoarticulaire (IOA) est une atteinte infectieuse des tissus osseux et/ou cartilagineux, causée par la présence d'un ou plusieurs agents pathogènes, le plus souvent bactériens.

Les IOA sont des infections fréquentes de présentations diverses ayant en commun l'invasion et la destruction progressive des tissus osseux et cartilagineux. Cette hétérogénéité est liée à la diversité des sites infectés, au(x) germe(s) en cause, à la présence ou non de matériel. Elles peuvent être potentiellement graves entraînant un impact important en termes de santé publique. (1) Elles regroupent les ostéomyélites, qui correspondent à des infections des os longs, les arthrites septiques qui affectent l'espace articulaire et entraînent une destruction cartilagineuse, les ostéites caractérisées par une inflammation du tissu osseux, ainsi que les spondylodiscites qui touchent le rachis. (2,3)

Ces infections peuvent atteindre les structures osseuses et articulaires natives, comme l'arthrite septique, l'ostéomyélite ou la spondylodiscite. Lorsqu'elles surviennent en présence d'un implant prothétique (prothèse articulaire, matériel d'ostéosynthèse, *etc.*), on parle alors d'infection sur matériel.

1.2. Épidémiologie des IOA

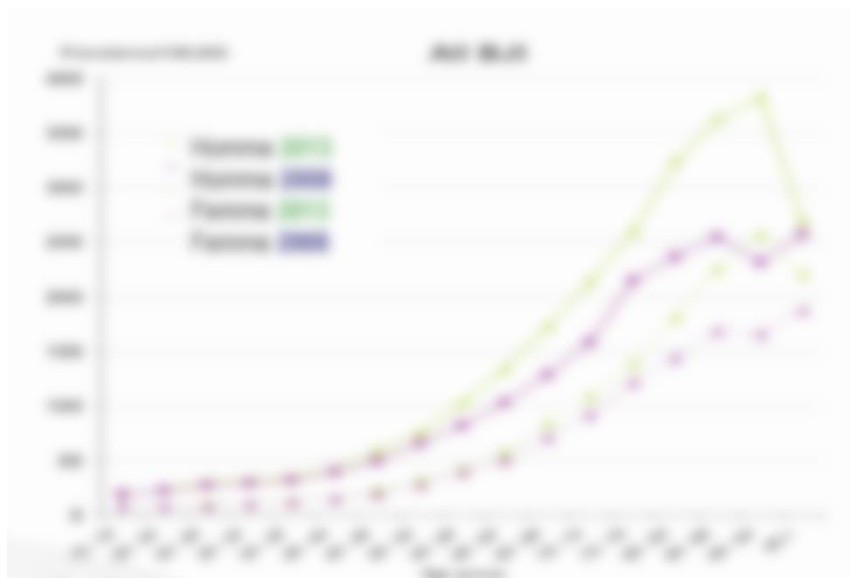


Figure 1 : Prévalence des infections ostéo-articulaires sur articulation native ou non, en fonction du sexe en 2008 et 2013 en France (Grammatico-Guillon et *al.*) (4)

En 2013, on estimait la prévalence globale des IOA à 70/100 000 habitants adultes, (4) en augmentation par rapport à 2008 (54,6/100 000 habitants). Cette prévalence augmente chez les personnes âgées. (1) (*cf* figure 1)

Les IOA touchent les deux sexes avec un sex ratio de 1,5 en défaveur des hommes. (1,5) Bien que les atteintes soient diverses, on retrouve une majorité d'arthrites septiques (50,0 %) et d'ostéomyélites (37,0 %). (3) Environ 70,0 % des patients atteints d'une IOA présentent au moins une comorbidité, principalement un diabète et/ou une obésité. La présence d'une comorbidité multiplie par 7 le risque de décès. (6,7)

La prise en charge efficace des IOA constitue un enjeu majeur de santé publique et s'intègre aux stratégies nationales de prévention des infections associées aux soins. (1)

1.3. Physiopathologie des IOA

L'os sain est un tissu hautement vascularisé en perpétuel remodelage, grâce à l'action coordonnée des ostéoblastes, responsables de la formation osseuse, et des ostéoclastes, impliqués dans sa résorption. Les structures osseuses et articulaires sont normalement exemptes de micro-organismes et disposent de barrières mécaniques naturelles réduisant le risque d'infection. Leur résistance repose sur la densité minérale élevée des os ainsi que sur la protection assurée par les tissus environnants.



Figure 2 : Mécanismes d'inoculation des infections ostéo-articulaires (CRIOAc Lyon) (23)

Les IOA ont pour origine principalement 3 mécanismes : dissémination par voie hématogène (bactériémie), par inoculation directe lors d'un traumatisme ou d'un geste chirurgical, ou encore par contiguïté à partir d'un foyer septique proche de l'os ou de l'articulation. (3,8,9) (cf figure 2) Après s'être fixés aux tissus osseux, les micro-organismes responsables de l'infection déploient des stratégies de survie leur permettant de s'adapter au milieu osseux. Ces mécanismes leur confèrent une capacité de résistance, leur permettant d'échapper aux défenses immunitaires ainsi qu'à l'effet des antibiotiques, tout en favorisant la progression du foyer infectieux. (9)

Dans le cas d'une infection sur matériel, un biofilm (cf figure 3) se forme par l'adhésion de bactéries à la surface métallique (non inerte). Dans un premier temps, il y a un processus réversible qui dépend d'un phénomène d'adsorption. L'adhésion devient ensuite irréversible grâce à la production de polysaccharides qui favorisent la fixation des bactéries. Ce processus est régulé par le di-guanosine monophosphate cyclique, un messager intracellulaire contrôlant la transition entre le mode de vie libre et le mode fixé.

Une fois fixées, les bactéries se multiplient et forment une matrice qui permet au biofilm de se structurer en trois dimensions, créant ainsi des gradients d'oxygène et de nutriments qui favorisent l'hétérogénéité bactérienne.

A maturité, le biofilm entre dans une phase de dispersion où certaines bactéries se détachent pour coloniser de nouvelles surfaces et former de nouveaux biofilms. Ce mode de vie confère aux bactéries une tolérance accrue aux antibiotiques et aux défenses immunitaires en limitant leur diffusion. (2,7,9)

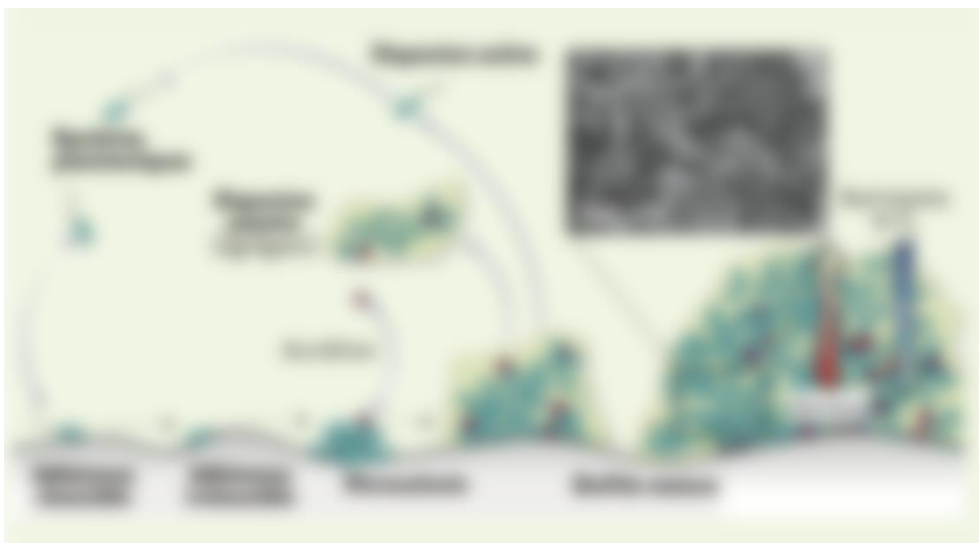


Figure 3 : Mécanisme de formation d'un biofilm bactérien selon B. Le Quéré (9)

1.4. Diagnostic des IOA

Le diagnostic des IOA repose sur une approche combinant clinique, imagerie et microbiologie. Sur le plan clinique, la présence de douleurs persistantes, d'un gonflement local, d'une rougeur ou d'une sensation de chaleur au niveau de l'articulation sont des signes évocateurs. Une fièvre peut être associée, bien que son absence ne permette pas d'exclure une infection. En présence de matériel, un descellement de prothèse ou la présence d'une fistule est évocateur d'une IOA. L'imagerie, tel que la radiographie standard, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) injectée ou le scanner, permet de visualiser d'éventuelles collections ou des remaniement osseux pouvant orienter le diagnostic.

Le diagnostic microbiologique repose sur la mise en évidence d'un ou plusieurs microorganismes sur les prélèvements réalisés et mis en culture (liquide et membrane synoviale, prélèvement d'os, ...). En cas de suspicion d'infection due à des germes à croissance lente, la culture doit être prolongée. Si aucune bactérie n'est identifiée en culture, une analyse par réaction de polymérase en chaîne (PCR) 16S peut être envisagée pour identifier d'éventuels agents pathogènes. Il est essentiel que ces prélèvements soient effectués avant toute administration d'antibiotiques, ou suivant une fenêtre antibiotique d'au moins 15 jours sauf en cas d'urgence liée à un sepsis sévère ou un choc septique nécessitant un traitement immédiat. Ces prélèvements peuvent être complétés par des hémocultures en présence de fièvre ou de signes généraux. Chez l'adulte, une recherche systématique de cristaux est recommandée pour éliminer une arthropathie microcristalline.

Le diagnostic des IOA repose ainsi sur une démarche complexe combinant données cliniques, imagerie et microbiologie. Une prise en charge complète et coordonnée est essentielle afin de limiter les complications et d'optimiser le traitement.

1.5. Agents infectieux responsables des IOA

Les IOA peuvent être causées par une grande variété de pathogènes, dont l'espèce varie en fonction du mécanisme d'inoculation et du type d'infection (arthrite, ostéomyélite, spondylodiscite, *etc.*). Ces infections sont principalement dues à des bactéries, et plus rarement d'origine fongique. Parmi les bactéries les plus fréquemment retrouvées, le genre des *Staphylococcus* est considéré comme le principal pathogène, responsable de plus de 50 % des IOA. *Staphylococcus aureus* est le plus souvent impliqué, mais on retrouve également divers staphylocoques à coagulase négative (SCN), et notamment *Staphylococcus epidermidis*. (2,3,10,11) Les infections à bacilles à gram négatif sont souvent liées à des bactériémies

d'origine digestive ou urinaire, causées par des bactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus* spp. et *Pseudomonas aeruginosa*, ou à des infections nosocomiales, généralement associées à des bactéries hautement résistantes. (12,13) Les bactéries anaérobies, bien que plus rares, sont principalement représentées par *Cutibacterium acnes*, ainsi que par des cocci à gram positif comme *Peptostreptococcus* spp. et *Fingoldia magna*. (14)

Chez l'enfant les 2 germes prédominants sont *S. aureus*, à tout âge, et *Kingella kingae*, de 6 mois à 4 ans. (15)

1.6. Prise en charge des IOA

La prise en charge des IOA nécessite une approche globale en raison de la spécificité et de la complexité de ces infections. Elle doit prendre en compte la localisation de l'infection, son caractère précoce ou tardif, le mode d'inoculation, la présence de matériel prothétique, la ou les agent(s) pathogène(s) identifié(s) ainsi que l'antibiothérapie choisie. (3) Cette prise en charge repose sur 2 grands principes : la chirurgie et l'antibiothérapie. (16)

1.6.1. La chirurgie

La chirurgie joue un rôle crucial dans le traitement des IOA, en particulier dans le cas des infections sur matériel. Elle se base sur la présence ou non de matériel et sur le délai d'apparition de l'IOA après la chirurgie :

Elle peut inclure un traitement dit conservateur, consistant en un lavage de l'implant tout en le laissant en place dans le cas d'une infection précoce (< 1 mois). Alternativement en cas d'infection tardive (> 1 mois), la chirurgie peut nécessiter le remplacement de l'implant, ce qui peut être effectué en 1 ou 2 temps.

- Changement en 1 temps :



Figure 4 : Chirurgie en 1 temps opératoire pour changement de prothèse totale de genou. (CRIOAc Lyon) (17)

Lors d'un changement en 1 temps (*cf* figure 4), le chirurgien dépose la prothèse infectée et procède à l'implantation immédiate d'une nouvelle prothèse. À chaque remplacement de prothèse, une perte osseuse survient, ce qui implique que la prothèse réimplantée soit généralement de taille supérieure à celle retirée. Il existe également un risque de contamination de la nouvelle prothèse par la bactérie responsable de l'infection. Des prélèvements sont réalisés en per-opératoire : généralement 3 bactériologiques, 1 mycologique et 1 anapathologique. (3,17)

- Changement en 2 temps :

Lors du premier temps, le chirurgien nettoie la cavité articulaire (synovectomie), retire la prothèse infectée et traite les lésions osseuses. Un espaceur peut être placé pour combler la cavité articulaire. Après plusieurs semaines d'antibiothérapie suivies d'une fenêtre antibiotique de 15 jours minimum, une seconde opération est réalisée. Elle consiste en un nouveau lavage, le retrait de l'espaceur, la reconstruction de l'articulation (éventuellement avec une greffe osseuse) et l'implantation d'une nouvelle prothèse. (*cf* figure 5)

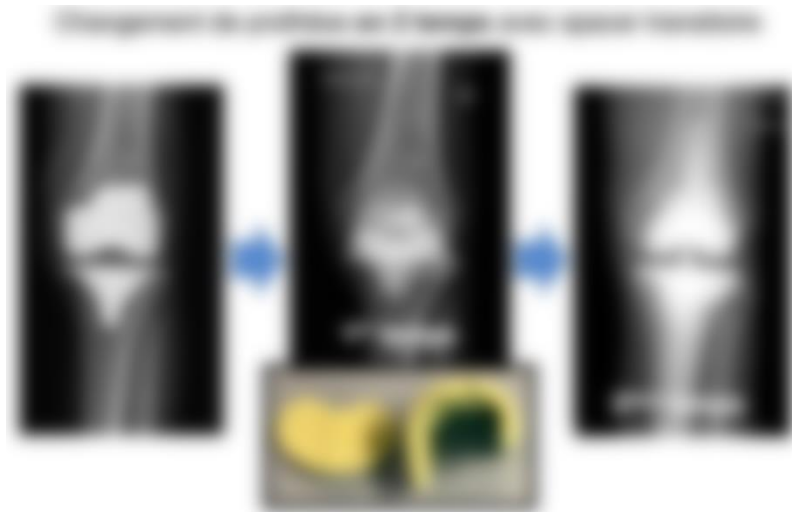


Figure 5 : Chirurgie en 2 temps opératoires pour un changement de prothèse totale de genou (mise en place d'un espaceur). (CRIOAc Lyon) (17)

- Cas des prothèses non explantable : chez les patients trop fragiles pour être opérés ou dans le cas d'implants inextirpables, une synovectomie élargie est réalisée et une antibiothérapie suspensive peut être mise en place.

1.6.2. L'antibiothérapie documentée

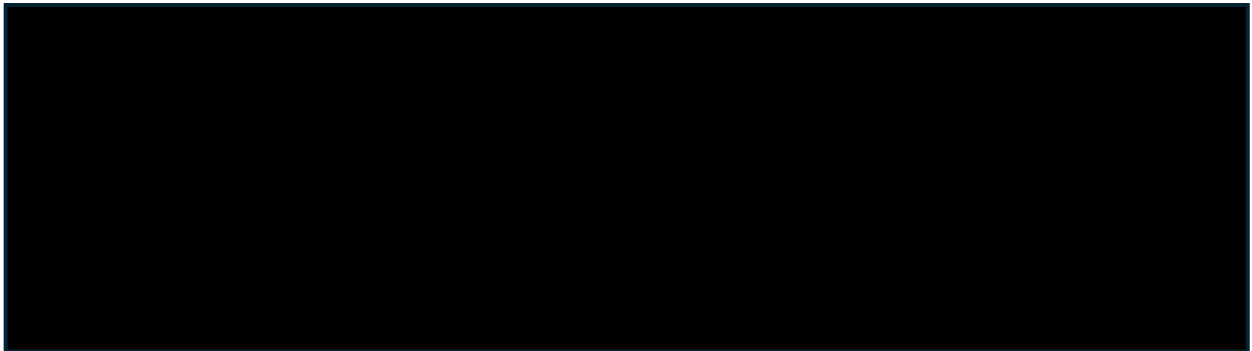
L'antibiothérapie doit être ciblée et prolongée entre 6 à 12 semaines. (7,18–21) Pour les petites articulations natives tels que les doigts, cette durée peut être réduite à 2-3 semaines. (22) Il est

primordial de documenter l'infection avant d'initier un traitement, sauf en cas d'urgence (sepsis, choc septique).

Le choix de l'antibiothérapie repose sur plusieurs critères :

- **Critères microbiologiques** : identification du germe, importance de l'antibiogramme,
- **Critères pharmacocinétiques** : bonne diffusion osseuse et maintien d'une concentration efficace dans le tissu osseux. (*cf* tableau I),
- **Critères cliniques** : nature aiguë ou chronique de l'infection, présence de matériel prothétique, état général du patient,
- **Critères de tolérance** : durée prolongée du traitement nécessitant une bonne tolérance digestive, rénale et hépatique. (23)

Tableau I : Diffusion osseuse en fonction de l'antibiotique par Pilly et al (8).



L'association d'antibiotiques est largement utilisée dans le traitement des IOA notamment en présence de *S. aureus*. (10,11,24–27) Elle a pour avantage :

- **L'amélioration de l'efficacité du traitement** : certains antibiotiques agissent en synergie, renforçant leur action contre les bactéries (association rifampicine (RIF) + fluoroquinolone), (27–29)
- **La réduction du risque de résistance bactérienne** : l'utilisation d'un seul antibiotique peut rapidement entraîner des résistances, surtout pour des molécules comme la RIF,
- **Un élargissement du spectre d'action sur les infections polymicrobiennes,**
- **Une meilleure pénétration dans les tissus et le biofilm.** (30,31)

Mais ces associations s'accompagnent également d'un certain nombre d'inconvénients :

- **Risque majoré d'effets secondaires** : L'association augmente la toxicité globale du traitement (hépatotoxicité, néphrotoxicité, troubles digestifs, allergies),
- **Interactions médicamenteuses complexes** : certains antibiotiques induisent ou inhibent les cytochromes hépatiques (*ex.* RIF = inducteur enzymatique),
- **Sélection de souches multirésistantes** : une mauvaise utilisation (durée insuffisante, mauvaise posologie) peut paradoxalement favoriser l'émergence de bactéries résistantes,
- **Risque de déséquilibre de la flore bactérienne** : l'utilisation prolongée d'antibiotiques peut favoriser une dysbiose, notamment avec des infections opportunistes (*ex.* *Clostridioïdes difficile*).

Étant donné la diversité des facteurs à prendre en compte, la décision de recourir à la chirurgie, le choix de l'intervention et l'antibiothérapie associée doivent être réalisés dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) notamment au sein des Centres de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAc).

1.7. Les CRIOAc



Figure 6 : Maillage territoriale des CRIOAc en France selon Ferry et al. (33)

Un CRIOAc est une structure spécialisée dédiée à la prise en charge des IOA complexes (*cf* figure 6). (32–35) Elle doit réglementairement être composée a minima d'un chirurgien orthopédique, d'un infectiologue et d'un microbiologiste. (36) D'autres professionnels

concourent à offrir une prise en charge multidisciplinaire comme les rhumatologues, l'équipe opérationnelle d'hygiène et les pharmaciens hospitaliers afin d'optimiser le diagnostic, le traitement antibiotique et la stratégie chirurgicale. Toutes ses compétences permettent d'assurer une prise en charge complète et adaptée. Dans la région Grand Est, on compte un CRIOAc de référence et deux CRIOAc correspondants dont le Centre Universitaire de Reims (CHU) de Reims.

Une IOA complexe est une IOA associée à des facteurs rendant sa prise en charge difficile. Elles sont considérées comme complexes lorsqu'elles : nécessitent une reconstruction osseuse/changement d'implants, nécessitent une greffe osseuse, sont causées par des germes multi-résistants ou qu'elles concernent des patients fragiles souffrant de comorbidités comme le diabète ou l'immunodépression par exemple. (3)

Le pharmacien joue un rôle clé dans la prise en charge des IOA en assurant l'optimisation et la sécurisation médicamenteuse. (37,38) Son intervention s'étend sur tout le parcours de soins du patient, en collaboration avec les autres professionnels de santé.

Dans notre centre, un parcours de pharmacie clinique a été mis en place. Dès l'admission, une conciliation médicamenteuse est réalisée pour établir une base fiable des traitements chroniques du patient et identifier d'éventuelles interactions avec l'antibiothérapie. Il vérifie aussi les allergies, la capacité du patient à déglutir et à gérer ses traitements.

Pendant l'hospitalisation, le pharmacien effectue une analyse pharmaceutique des prescriptions, en tenant compte de la fonction rénale, du poids et des interactions médicamenteuses. Il peut proposer des ajustements et émettre des interventions pharmaceutiques pour optimiser l'antibiothérapie.

Avant la sortie, le pharmacien joue un rôle éducatif en réalisant un entretien pharmaceutique ciblé sur l'antibiothérapie instaurée, les précautions d'emploi et les effets secondaires possibles. Ces entretiens permettent de favoriser l'observance, de limiter les interactions médicamenteuses et de prévenir les effets indésirables.

Il veille également à la continuité des soins entre l'hôpital et la ville, facilitant ainsi l'accès aux médicaments et le relais avec les pharmaciens de ville, notamment avec la réalisation de courriers de sortie adressés au patient, son médecin traitant et son officine.

1.8. Focus sur la rifampicine

La rifampicine (RIF) est un antibiotique semi-synthétique de la famille des rifamycines. Il s'agit d'un antibiotique bactéricide, concentration-dépendant.

La RIF inhibe le fonctionnement de l'ADN bactérien en bloquant l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en ARN messager par fixation à la sous-unité B de l'ARN polymérase et donc empêche la multiplication de la bactérie. (39) La rifampicine possède un effet post-antibiotique très important qui lui confère une activité sur les bactéries intracellulaires et notamment celles présentes dans le biofilm. Elle possède un large spectre d'activité, en particulier contre les bactéries à gram positives et les mycobactéries.

La RIF est bien absorbée par voie orale avec une biodisponibilité supérieure à 95 % lorsqu'elle est prise à jeun, mais elle est réduite d'environ 25 % si elle est prise pendant le repas. Un intervalle de 2 heures entre la prise de RIF et la prise de nourriture est donc recommandé. Elle possède également une bonne diffusion dans l'os ce qui la rend intéressante dans la prise en charge des IOA.

L'efficacité thérapeutique de cet antibiotique dépend de ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Il se distingue des autres antibiotiques par une excellente biodisponibilité orale, une forte diffusion dans les os et les cellules, ainsi qu'une activité bactéricide, y compris dans le biofilm. (25)

Toutes ces propriétés permettent à la RIF d'être recommandée en première ligne dans le traitement des infections documentées sur articulation native ou sur matériel à Staphylocoques. Une association sera préconisée devant le fort pouvoir mutagène des bactéries. L'association préconisée dans les recommandations associe la RIF à une fluoroquinolone. (3,15,18–20)

Le Résumé Caractéristique Produit de la RIF (Vidal®) et les données de la littérature s'accordent sur les nombreux effets indésirables (EI) possibles lors d'un traitement par RIF. Dans les études, on observe des taux d'apparition d'EI variables entre dans 2 à 30 %. (24,40–44)

Les principaux effets indésirables sont :

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements),
- Troubles cutanés,
- Hépatotoxicité nécessitant une surveillance rapprochée de la fonction hépatique lors d'un traitement prolongé,
- Coloration rouge-orange de tous les liquides biologiques (urine, larmes, sueur, salive).

La rifampicine est un puissant inducteur des enzymes du cytochrome P450, ce qui peut affecter la métabolisation de nombreux autres médicaments. Par exemple, elle peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, des anticoagulants ou certains antirétroviraux. Il est donc crucial

d'ajuster les doses ou de surveiller étroitement les interactions médicamenteuses lors de son utilisation.

1.9. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de décrire les EI en termes de nature et de fréquence chez les patients traités pour une IOA par une association d'antibiotiques comprenant de la RIF au sein du CRIOAc rémois et de déterminer des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance à la RIF.

2. L'article

Utilisation de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires : Quels facteurs prédictifs de mauvaise tolérance ?

L. Corre¹, D. Lebrun², O Bajolet³, A. Limelette⁴, F. Bani-Sadr², R. Siboni⁵, S. Diallo⁵, M. Bonnet¹

¹Pharmacie, ²Service de pathologies infectieuses, ³Equipe opérationnelle d'hygiène, ⁴Laboratoire de bactériologie, ⁵Service de chirurgie orthopédique et traumatologique

2.1. Résumé

Contexte et objectif : La rifampicine est un antibiotique clé dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires mais ses effets indésirables peuvent affecter l'observance. Les recommandations tendent à proposer des posologies réduites, bien qu'aucun consensus n'ait été établi à ce jour. Il apparaît important d'identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique sans compromettre l'efficacité du traitement.

Matériels et méthode : Cette étude rétrospective, monocentrique a été conduite au sein du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires du Centre Hospitalo-Universitaire de Reims de janvier 2023 à avril 2024. Elle inclut les patients atteints d'infections ostéoarticulaires traités par rifampicine. Les données collectées à partir des dossiers patients informatisés portent sur les caractéristiques patients (âge, sexe, poids), de l'infection (site infecté, germes responsables), du traitement (posologie, durée, antibiotiques associés) ainsi que sur les effets indésirables de la rifampicine et leurs conséquences sur la prise en charge.

Résultats : L'étude porte sur 164 patients, majoritairement des hommes, avec un âge moyen de 57,3 ans et un indice de masse corporel moyen de 28,1 kg/m². La plupart présentait au moins une comorbidité. Les infections, principalement localisées à la hanche et au genou, étaient majoritairement dues à *Staphylococcus aureus*. La dose moyenne de rifampicine était de 17,2 mg/kg/j. Des effets indésirables, essentiellement digestifs, survenaient chez 37,2 % des patients, conduisant dans 70,0 % des cas à un arrêt dans les 15 premiers jours. Le sexe féminin, un âge ≥ 65 ans et un IMC ≥ 30 kg/m² ont été identifiés comme facteurs prédictifs de mauvaise tolérance du traitement par rifampicine.

Conclusion : L'identification de facteurs prédictifs principalement liés aux caractéristiques du patient (femme, âge, poids) pourraient permettre de prioriser ces patients dans le parcours de pharmacie clinique actuellement en place dans notre centre et de leur faire bénéficier d'une surveillance renforcée au cours des premières semaines de traitement.

2.2. Contexte

La rifampicine (RIF) est l'antibiotique de choix dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires (IOA) et notamment lors de la présence de matériel prothétique. (45) Cet antibiotique concentration dépendant présente de nombreux avantages : une activité bactéricide importante sur les souches sensibles, un large spectre d'activité (*Staphylococcus aureus*, SCN...), une diffusion au sein du biofilm tout en conservant l'activité bactéricide et une biodisponibilité supérieure à 90% ce qui permet la prise par voie orale au long cours. Son utilisation en association avec d'autres antibiotiques permet d'optimiser ses résultats thérapeutiques. (26) Bien que l'efficacité de la RIF dans le traitement des IOA soit largement établie, ses effets indésirables, notamment les troubles hépatiques et gastro-intestinaux, peuvent altérer l'adhésion thérapeutique, et compromettre l'observance du traitement. (27,44) Or, les IOA nécessitent un traitement prolongé, avec une administration d'antibiotiques comprise entre 6 à 12 semaines. (18)

Les posologies de la rifampicine dans les IOA ont évolué au fil des recommandations (cf tableau I), et tendent désormais vers les posologies utilisées dans la tuberculose. Aucune recommandation ne préconise le dosage plasmatique de la RIF. Des études récentes suggèrent que les effets indésirables pourraient être dose-dépendant et plus fréquents quand la posologie est supérieure à 12 mg/kg/jour. (43)

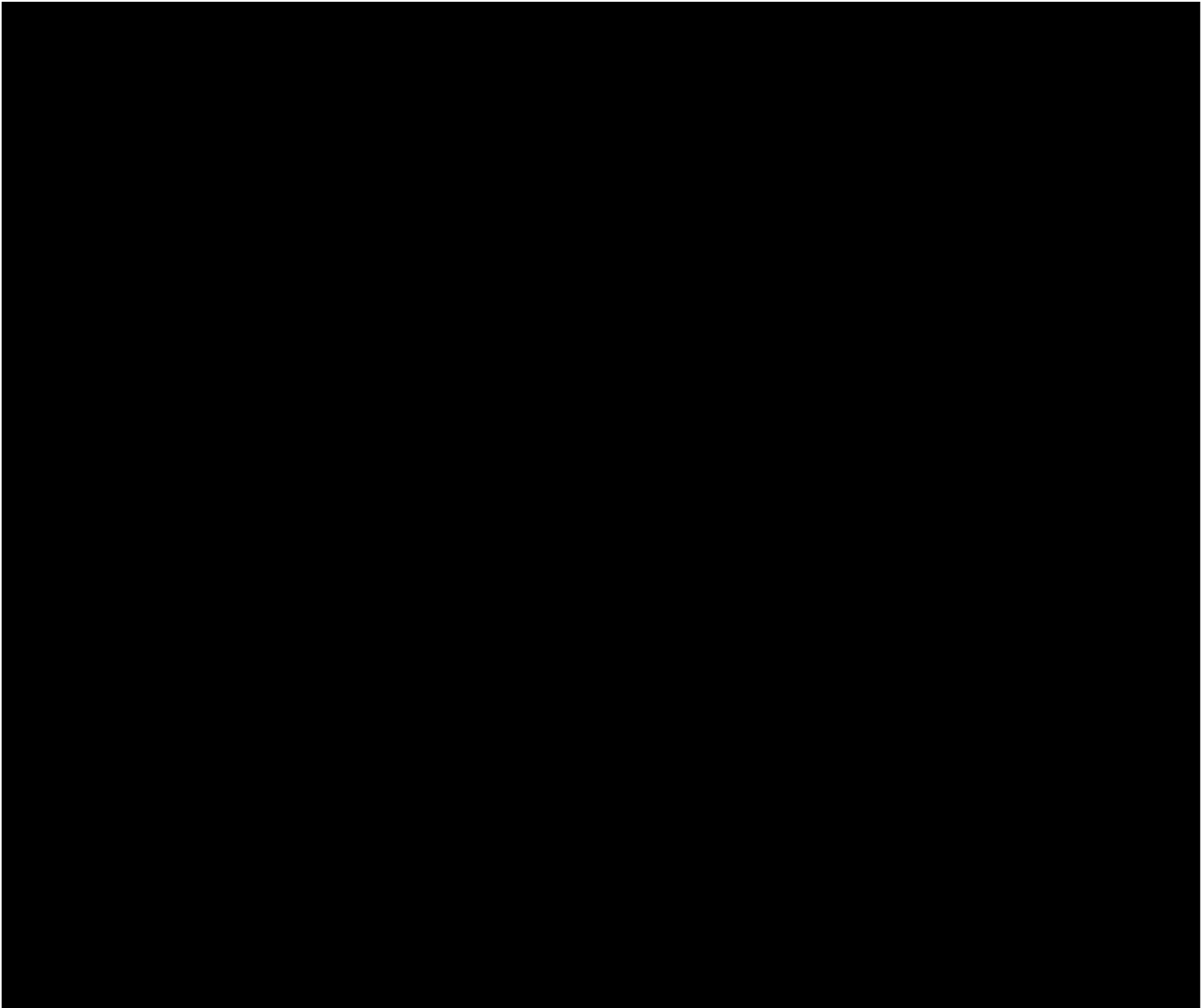
Depuis la création de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour les IOA, notre centre a toujours prescrit la rifampicine (RIF) à une posologie comprise entre 10 et 20 mg/kg/j en capant la dose maximale à 1500 mg/jour. Nos protocoles sont les suivants :

- Patients de plus de 80 kg : 900 mg le matin et 600 mg le soir per os avec une rifampicinémie au pic le 5^{ème} jour de traitement,
- Patients entre 50 et 80 kg : 600 mg per os matin et soir,
- Patients de moins de 50 kg : 600 mg le matin et 300 mg le soir per os avec une rifampicinémie au pic le 5^{ème} jour de traitement.

Bien qu'une abondante littérature existe concernant l'utilisation de la RIF dans le traitement des IOA, les facteurs prédictifs de mauvaise tolérance à cet antibiotique demeurent insuffisamment définis.

Dans ce contexte, notre étude se concentre sur l'identification des facteurs associés à une mauvaise tolérance à la rifampicine chez les patients traités pour des IOA complexes.

Tableau I : Référentiels positionnant la rifampicine dans la prise en charge des IOA et les posologies proposées. (15,18–20,45–47)



IDSA : Infectious Diseases Society of America ; HAS : Haute Autorité de Santé ; SFR : Société Française de Rhumatologie ; SFRa : Société Française de Radiologie ; SOFCOT : Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique ; SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

2.3. Matériels et méthode

2.3.1. Description générale de l'étude

Cette étude de cohorte rétrospective, observationnelle et monocentrique a été menée au sein du Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes (CRIOAc) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Reims, France, entre janvier 2023 et avril 2024. Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) y est organisée chaque semaine. Tous les patients passés par le bloc d'orthopédie avec des prélèvements positifs y sont présentés, les

professionnels de santé de la région Champagne-Ardenne peuvent également solliciter le CRIOAc pour un avis chirurgical et/ou thérapeutique. Des chirurgiens orthopédiques, un microbiologiste, un infectiologue, l'équipe opérationnelle d'hygiène (médecin et infirmière) et un pharmacien hospitalier sont les représentants de cette RCP. Tous les avis transmis sont colligés dans une fiche standardisée.

2.3.2. Critères d'inclusion/exclusion

Tous les patients présentant une IOA, présentée en RCP et traitée par de la rifampicine ont été inclus dans cette étude. Les critères d'exclusion comprenaient l'absence d'antibiothérapie par RIF, les infections de tissus mous, l'endocardite infectieuse, l'absence de suivi au sein du CHU de Reims et toutes atteintes d'origine non infectieuses.

2.3.3. Données recueillies

Les données ont été recueillies rétrospectivement du système d'informatisation des dossiers patients (Easily®) de l'hôpital de Reims, par l'intermédiaire des fiches « RCP infections ostéoarticulaires », des résultats biologiques et des comptes-rendus des consultations avec le chirurgien orthopédique et/ou de l'infectiologue. Toutes les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de recueil standardisée puis synthétisées dans un fichier Excel®. Pour chaque patient, les informations recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques des patients : sexe, âge (année), poids (kg), indice de masse corporel (IMC) (kg/m^2), clairance de la créatinine ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), comorbidités associées,
- Caractéristiques de l'infection : site infecté, présence de matériel, germe(s) identifié(s),
- Caractéristique du traitement par rifampicine : posologie journalière en milligramme par kg et en milligramme, valeur de la rifampicinémie au 5^{ème} jour si un dosage plasmatique est réalisé, molécules antibiotiques associées et, motif d'arrêt si traitement suspendu, délai d'interruption, présence ou non d'effets indésirables (nature, conséquences (suspension/arrêt)).

Un traitement était considéré comme complet lorsque la durée réelle de prise était égale à la durée prescrite. Un arrêt était qualifié de précoce lorsqu'il survenait avant la fin de la durée prescrite. Un dosage plasmatique de rifampicine était considéré comme non conforme lorsque sa valeur était hors cible [8-24] mg/L. (48)

2.3.4. Critères de l'étude

Le critère principal de l'étude était l'identification de facteurs prédictifs d'une mauvaise tolérance lors d'un traitement prolongé par rifampicine.

Les critères secondaires de cette étude étaient un relevé des effets indésirables, l'analyse de leur nature et de leur fréquence.

2.3.5. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes \pm écart-type et les variables qualitatives sous forme de nombre et pourcentage. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles, et du test t de Student ou du test U de Mann-Whitney pour les variables continues, selon leur distribution. Une régression logistique univariée a été effectuée pour estimer les odds ratios (OR). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel BiostaTGV[®], basé sur le logiciel R.

La présente étude a été réalisée conformément à la législation française sur les études rétrospectives et à la Déclaration d'Helsinki.

2.4. Résultats

2.4.1. Caractéristiques des patients

La figure 1 représente le design de l'étude « flow chart ». 164 patients ont été inclus dans cette



Figure 1 : Flow chart du design de l'étude sur l'utilisation de la rifampicine dans le traitement des IOA étude.

Les hommes représentaient 57,9 % du panel étudié. L'âge moyen était de 57,3 ans [\pm 20,7]. L'IMC moyen était de 28,1 kg/m² [\pm 6,7]. Plus de 3 patients sur 4 (77,4 % ; n = 127) présentaient au moins une comorbidité, il s'agissait principalement d'obésité (43,3 %), de diabète (23,6 %), d'insuffisance rénale chronique (16,5 %) ou de maladie auto-immune/rhumatisme chronique (13,4 %). On retrouvait un tabagisme chronique chez 22,0 % des patients et un éthylysme chronique chez 7,9 %. Le tableau I représente les principales caractéristiques de la population étudiée.

Tableau II : Caractéristiques de la population étudiée dans le cadre de notre étude.

	Total	< 10 mg/kg	10-20 mg/kg	> 20 mg/kg
Total, n (%)	164	4 (2,4)	143 (87,2)	17 (10,4)
Sexe masculin, n (%)	95 (57,9)	2 (50,0)	83 (58,0)	10 (58,8)
Âge, année (moyenne, [±SD])	57,3 [±20,7]	67,75 [±9,2]	56,2 [±21,1]	60,1 [±19,6]
Poids, kg (moyenne, [±SD])	80,9 [±21,0]	125,75 [±33,9]	82,1 [±19,9]	59,4 [±7,8]
IMC, kg/m² (moyenne, [±SD])	28,1 [±6,7]	41,4 [±10,6]	28,4 [±6,7]	22,7 [±4,6]
Comorbidités, n (%)	127 (77,4)	4 (100)	108 (75,5)	15 (88,2)
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²), n (%)	55 (43,3)	4 (100)	49 (45,4)	2 (13,3)
Diabète	30 (23,6)	3 (75,0)	22 (20,4)	5 (33,3)
Insuffisance rénale chronique (Cl _{créatinine} < 60 mL/min)	21 (16,5)	0 (0)	17 (15,7)	4 (26,7)
Insuffisance hépatique	3 (2,4)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)
Néoplasie évolutive	9 (7,1)	0 (0)	9 (8,3)	0 (0)
Maladie auto-immune et rhumatisme chronique	17 (13,4)	1 (25,0)	13 (12,0)	3 (20,0)
VIH et virus des hépatites	2 (1,6)	0 (0)	2 (1,9)	0 (0)
Traitement immunosuppresseur	11 (8,7)	1 (25,0)	9 (8,3)	1 (6,7)
Tabagisme actif	28 (22,0)	0 (0)	21 (19,4)	7 (26,7)
Éthylisme chronique	10 (7,9)	0 (0)	7 (6,5)	3 (20,0)

Cl_{créatinine} : clairance de la créatinine ; IMC : indice de masse corporel ; SD : écart type ;
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

2.4.2. Caractéristiques de l'infection

Les principaux sites infectés étaient la hanche (19,5 %), le genou (18,3 %), la cheville (14,0 %), le tibia (11,0 %) et le rachis (10,4 %). Cent onze étaient porteurs de matériel prothétique (67,7 %).

Les infections étaient monomicrobiennes dans 69,5 % des cas. Dans plus de 50 % des IOA, on retrouvait une bactérie du genre *Staphylococcus*. *S. aureus* dans 44,5 % des cas et un *Staphylocoque* à coagulase négative (SCN) chez 9,8 % des patients. Cinquante patients présentaient une infection polymicrobienne (30,5 %) dont 60 % avec un *S. aureus* et 40 % avec un SCN. Les principales caractéristiques de l'infection sont représentées dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques des infections recensées dans le cadre de notre étude.

	Total	< 10 mg/kg	10-20 mg/kg	> 20 mg/kg
Total, n (%)	164	4 (2,3)	143 (87,2)	17 (10,4)
Site d'infection, n (%)				
Hanche	32 (19,5)	2 (50,0)	26 (18,2)	4 (23,5)
Genou	30 (18,3)	2 (50,0)	27 (18,8)	1 (5,9)
Cheville	23 (14,0)	0 (0)	21 (14,7)	2 (11,8)
Tibia	18 (11,0)	0 (0)	18 (12,6)	0 (0)
Rachis	17 (10,4)	0 (0)	16 (11,2)	1 (5,9)
Coude	10 (6,1)	0 (0)	7 (4,9)	3 (17,6)
Main	9 (5,5)	0 (0)	7 (4,9)	2 (11,8)
Fémur	7 (4,3)	0 (0)	7 (4,9)	0 (0)
Épaule	5 (3,0)	0 (0)	5 (3,5)	0 (5,6)
Pied	6 (3,7)	0 (0)	6 (4,2)	0 (0)
Autres	7 (4,3)	0 (0)	3 (2,1)	4 (23,5)
Matériel prothétique, n (%)	111 (67,7)	4 (100)	98 (68,5)	9 (52,9)
Germes, n (%)				
Monomicrobien	114 (69,5)	4 (100)	101 (70,6)	9 (52,9)
<i>S. aureus</i>	73 (44,5)	3 (75,0)	65 (45,5)	5 (33,3)
SCN	16 (9,8)	0 (0)	14 (9,8)	2 (11,1)
<i>Cutibacterium acnes</i>	10 (6,1)	0 (0)	9 (6,3)	1 (5,9)
Sans identification	3 (1,8)	0 (0)	3 (2,1)	0 (0)
Bacille gram négatif	2 (1,2)	0 (0)	1 (0,7)	1 (5,9)
Autres	10 (6,1)	1 (25,0)	9 (6,3)	0 (0)
Polymicrobien	50 (30,5)	0 (0)	42 (29,4)	8 (47,1)
Dont <i>S. aureus</i>	30 (60,0)	0 (0)	24 (57,1)	6 (75,0)
Dont SCN	20 (40,0)	0 (0)	18 (37,5)	2 (11,8)

S. aureus : *Staphylococcus aureus* ; SCN : staphylocoques à coagulase négative

2.4.3. Caractéristiques du traitement

Dans notre cohorte, la posologie moyenne quotidienne de RIF est de 17,2 mg/kg ($\pm 4,0$). Quatre patients (2,3 %) ont reçu une dose de RIF (< 10 mg/kg/j), 143 patients (87,2 %) une dose de rifampicine comprise entre 10 à 20 mg/kg/j et 17 patients (10,4 %) une dose supérieure à 20 mg/kg/j.

Un dosage plasmatique a été effectué chez 71 patients (43,3 %). Une non-conformité aux valeurs cibles [8-24 mg/L] a été observé dans 35,2 % des cas ($n = 25$). Huit dosages étaient supra-thérapeutiques (32,0 %). Les résultats des dosages plasmatiques sont présentés dans la figure 2.



Figure 2 : Répartition et impact en termes d'effet indésirables (EI) des résultats du dosage plasmatique de la rifampicine au 5^e jour de traitement.

Les principales molécules associées à la rifampicine étaient une fluoroquinolone (56,1 %) ou une tétracycline (24,4 %) per os. Les principales caractéristiques du traitement par rifampicine sont disponibles dans le tableau IV.

Tableau IV : Caractéristiques des molécules utilisées en association avec la rifampicine.

	Total	< 10 mg/kg	10-20 mg/kg	> 20 mg/kg
Total, n (%)	164	4 (2,3)	143 (87,2)	17 (10,4)
Molécule associée, n (%)				
Quinolones	87 (53,0)	1 (25,0)	79 (55,2)	7 (41,2)
Cyclines	38 (23,2)	2 (50,0)	33 (23,1)	3 (17,6)
Clindamycine	14 (8,5)	1 (25,0)	12 (8,4)	1 (5,9)
Cotrimoxazole	12 (7,3)	0 (0)	10 (7,0)	2 (11,8)
Oxazolidinones	3 (1,8)	0 (0)	2 (1,4)	1 (5,9)
Acide fusidique	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)
Céphalosporines	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)
Association > 2 antibiotiques	8 (4,9)	0 (0)	5 (3,5)	3 (17,6)
Dont une quinolone	5 (62,5)	0 (0)	3 (60,0)	2 (66,7)
Dont une cycline	2 (25,0)	0 (0)	1 (20,0)	1 (33,3)

Sur les 164 patients étudiés, 61 patients ont présenté au moins un effet indésirable (37,2 %). Les EI les plus fréquents étaient digestifs (n = 50 ; 82,0 %), généraux (n = 14 ; 28,0 %) hépatiques (n = 3 ; 6,0 %). A noter qu'un patient a présenté une coloration noirâtre des dents réversible après l'arrêt du traitement. Parmi les EI digestifs, on trouvait principalement des vomissements, des nausées et des diarrhées : respectivement dans 56,0 % ; 48,0 % et 20,0 % des cas. Tous les effets indésirables observés ont été répertoriés dans le tableau V et ont fait l'objet d'une notification en pharmacovigilance.

Un arrêt précoce du traitement par RIF a été observé chez 55 patients (34,8 %).

Les principaux motifs ces arrêt prématurés étaient principalement les effets secondaires, l'adaptation à l'antibiogramme et les interactions médicamenteuses avec respectivement : 59,6 % (n = 34), 29,1 % (n = 16) et 7,0 % (n = 4). Plus de 70,0 % des patients qui ont arrêté pour mauvaise tolérance, l'ont fait dans les 15 premiers jours du traitement [2-60 jours].

Tableau V : Caractéristiques des effets indésirables présentés par les patients traités par rifampicine pour une infection ostéoarticulaire.

	Total	< 10 mg/kg	10-20 mg/kg	> 20 mg/kg	p
EI, n (%)	61 (37,2)	2 (50,0)	52 (36,4)	7 (41,2)	0,782
Absence d'EI, n (%)	103 (62,8)	2 (50,0)	91 (63,6)	10 (58,8)	
	Total	< 1200 mg	1200 mg	> 1200 mg	p
EI, n (%)	61 (37,2)	4 (40,0)	25 (32,5)	32 (41,6)	0,463
Absence d'EI, n (%)	103 (62,8)	6 (60,0)	52 (67,5)	45 (58,4)	
Digestifs (n)	50 (82,0)	3 (75,0)	23 (92,0)	24 (75,0)	0,214
Vomissements	28 (56,0)	1 (33,3)	12 (48,0)	15 (46,9)	0,783
Nausées	24 (48,0)	1 (33,3)	12 (48,0)	12 (37,5)	0,648
Diarrhées	10 (20,0)	1 (33,3)	3 (12,0)	6 (18,7)	0,641
Douleurs abdominales	4 (8,0)	0 (0)	1 (4,0)	3 (9,4)	0,715
RGO	2 (4,1)	0 (0)	1 (4,0)	1 (3,1)	1
Ballonnements	2 (4,1)	0 (0)	1 (4,0)	1 (3,1)	1
Généraux (n)	14 (28,0)	2 (50,0)	6 (24,0)	6 (18,7)	0,342
Asthénie	4 (28,6)	0 (0)	2 (33,3)	2 (33,3)	1
Hypersensibilité	3 (21,4)	1 (50,0)	2 (33,3)	0 (0)	0,308
Vertiges	3 (21,4)	0 (0)	1 (16,7)	2 (33,3)	1
Anorexie	1 (7,1)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	1
Crampes	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	1
Myalgies	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	1
Palpitations	1 (7,1)	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	0,142
Hépatiques (cytolyse) (n)	3 (6,0)	0 (0)	1 (4,0)	2 (6,2)	1
Autres (n)	3 (6,0)	0 (0)	1 (4,0)	2 (6,2)	1
Coloration noirâtre des dents	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	1

EI : effets indésirables ; RGO : reflux gastro œsophagien

2.4.4. Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance

Tableau VI : Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance associés aux caractéristiques des patients

	EI (n = 61)	Absence EI (n = 103)	p
Sexe (n)			
<i>Masculin</i>	25	70	0,0007
<i>Féminin</i>	36	33	
Age, année (moyenne, [±SD])	61,5 [±18,2]	54,1 [±21,7]	0,0370
Age, année (n)			
< 65 ans	29	66	0,0381
≥ 65 ans	32	37	
Poids, kg (moyenne, [±SD])	81,6 [±20,5]	80,4 [±22,4]	0,587
IMC, kg/m² (moyenne, [±SD])	29,3 [±6,9]	27,4 [±7,2]	0,0360
Comorbidités (n)	55	69	0,0007
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	27	28	0,0252
Diabète	14	16	0,235
Éthylisme chronique	2	8	0,246
Insuffisance hépatique	0	3	0,295
Néoplasie évolutive	6	3	0,102
Maladie auto-immune et rhumatisme chronique	6	11	0,745
Traitement immunosuppresseur	8	13	0,540
Tabagisme actif	11	17	0,801
Insuffisance rénale chronique (Cl _{créatinine} < 60 mL/min)	9	12	0,565

Cl_{créatinine} : clairance de la créatinine ; IMC : indice de masse corporel ; SD : écart type

Les facteurs prédictifs d'une mauvaise tolérance au traitement par rifampicine sont les suivants : le sexe féminin, l'âge ≥ 65 ans et un IMC > 30 kg/m². L'étude des facteurs prédictifs liés aux caractéristiques des patients est présentée dans le tableau VI.

Concernant le sexe, les femmes présentent une incidence plus élevée d'effets indésirables que les hommes, avec 25 cas observés chez les patients de sexe masculin contre 36 chez les patients de sexe féminin (p = 0,0007). L'âge des patients avait une incidence sur la survenue d'EI

($p = 0.0370$). Les patients âgés de 65 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une mauvaise tolérance que ceux âgés de moins de 65 ans ($p = 0,0381$).

On retrouvait une fréquence plus élevée d'EI chez les patients présentant des comorbidités ($n = 55$) par rapport aux patients sans comorbidité ($p = 0,0007$). L'obésité, définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2 , est également associée à une moindre tolérance au traitement ($p = 0,0252$).

Tableau VII : Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance associés aux caractéristiques de l'infection

	EI (n = 61)	Absence EI (n = 103)	p
Site d'infection (n)			0,930
Hanche	14	18	
Genou	9	14	
Cheville	2	8	
Tibia	3	2	
Rachis	2	5	
Coude	10	20	
Main	4	5	
Fémur	2	4	
Épaule	7	10	
Pied	6	12	
Matériel prothétique (n)	44	67	0,157
Germes (n)			0,894
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	46	
Staphylocoque à coagulase négative	7	9	
<i>Cutibacterium acnes</i>	2	8	
Bacille gram négatif	0	2	
Polymicrobien	19	31	

L'étude des caractéristiques de l'infection n'ont pas permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs significatifs de mauvaise tolérance. L'étude des facteurs prédictifs associés à l'infection est présentée dans le tableau VII.

Quatre-vingts pour cent des patients ayant une rifampicinémie dans la cible ont présenté un effet indésirable et seuls 2 patients ont arrêté le traitement précocement. Une concentration plasmatique de rifampicine à J5 non conforme était retrouvée chez 12 patients ayant présenté des effets indésirables contre 13 patients dans le groupe sans effets indésirables, avec une association statistiquement significative ($p = 0,0233$). L'étude des facteurs prédictifs associés au traitement est présentée dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance associés aux caractéristiques du traitement par rifampicine

	EI (n = 61)	Absence EI (n = 103)	p
Rifampicinémie non conforme (n) (Infra/supra-thérapeutique)	12	13	0,0223
Molécule associée (n)			
Quinolones	34	53	0,586
Cyclines	14	24	
Clindamycine	2	12	
Cotrimoxazole	4	8	
Oxazolidinones	1	2	
Acide fusidique	0	1	
Céphalosporines	1	0	
Association avec ≥ 2 antibiotiques	3	5	
Association avec 1 antibiotique	56	100	1
Association avec ≥ 2 antibiotiques	3	5	

L'analyse univariée des OR confirme ces observations. La présence de comorbidités quadruple le risque d'effets indésirables (OR = 4,52 ; IC 95 % [1,77 ; 11,5] ; $p = 0,00160$). De manière similaire, l'obésité est corrélée à une augmentation du risque de mauvaise tolérance avec un OR de 2,73 (IC 95 % [1,09 ; 4,14], $p = 0,0264$). Les patients âgés de 65 ans ou plus présentent un risque 2 fois plus élevé d'effets indésirables, avec un OR de 1,97 (IC 95 % [1,03 ; 3,75], $p = 0,0393$). L'étude des OR est présentée dans le tableau IX.

En revanche, l'association d'une rifampicinémie supra-thérapeutique à un risque plus élevé de mauvaise tolérance n'a pas pu être confirmé par l'analyse de l'OR (OR = 4,72 ; IC 95 % [0,977 ; 22,8], $p = 0,0535$).

Tableau IX : Analyse univariée des Odds Ratio des facteurs prédictifs identifiés de mauvaise tolérance à un traitement

	OR [95% CI]	p
Sexe féminin	3,05 [1.58 ; 5.89]	0,0009
Age \geq 65 ans	1,97 [1.03 ; 3.75]	0,0393
Présence de comorbidité	4,52 [1,77 ; 11.5]	0,00160
Obésité (IMC \geq 30)	2,73 [1.09 ; 4.14]	0,0264
Rifampicinémie non conforme	2,62 [0.939 ; 7.28]	0,0658
Rifampicinémie supra-thérapeutique	4,72 [0.977 ; 22.8]	0,0535

IMC : indice de masse corporel

2.5. Discussion

Notre étude met en évidence un taux d'effets indésirables sous rifampicine de 37,2 %, majoritairement digestifs, supérieures aux données de Randuineau *et al.* (25,0 %) (41) et Valour *et al.* (30,0 %).(40) En revanche, Nguyen *et al.* rapportaient un taux plus élevé (42,0 %), (24) attribué à une augmentation des troubles gastro-intestinaux liés à l'association avec les fluoroquinolones. Nos résultats soulignent également que ni la dose en mg/kg ni la posologie quotidienne ne semblent influencer la tolérance, ce qui corrobore les conclusions de Roblot *et al.* (49) Toutefois, nous avons observé une augmentation du risque d'effets indésirables chez les patients avec une rifampicinémie non conforme, ce qui pourrait justifier une exploration plus approfondie de la place du suivi pharmacologique dans l'optimisation du traitement.

Concernant les facteurs de risque de mauvaise tolérance, notre étude identifie le sexe féminin, l'âge supérieur ou égal à 65 ans et un IMC \geq 30 kg/m² comme des facteurs associés à un risque accru d'effets indésirables. L'âge avancé avait déjà été suggéré comme facteur de risque par Valour *et al.*, bien qu'aucun seuil d'âge n'ait été défini.

Notre étude présente certaines limites. Le nombre de patients inclus reste modéré, ce qui a pu limiter la puissance statistique, en particulier pour certaines sous-analyses. De plus, certains facteurs confondants n'ont pas pu être pris en compte, notamment l'impact du second agent anti-infectieux, qui peut partager des effets indésirables similaires avec la rifampicine. (27,40) Par ailleurs, une analyse multivariée aurait pu affiner l'identification des facteurs de risque de mauvaise tolérance.

2.6. Conclusion

L'identification de nouveaux marqueurs de tolérance pourrait permettre de stratifier les patients selon leur susceptibilité aux effets indésirables de la rifampicine et d'optimiser leur prise en charge. Une approche personnalisée du traitement, intégrant à la fois des paramètres cliniques et pharmacologiques, pourrait à terme améliorer la tolérance et l'efficacité de la rifampicine dans les IOA.

L'apport de la pharmacie clinique dans la prise en charge des IOA sous rifampicine pourrait être renforcé. Un suivi plus rapproché des patients à risque permettrait une détection précoce des effets indésirables, une meilleure adhérence au traitement et une adaptation individualisée des posologies. Des études récentes menées en pharmacie clinique hospitalière, notamment à Grenoble, ont montré l'impact positif d'une éducation thérapeutique et d'un suivi personnalisé sur la prise en charge des traitements antibiotiques prolongés.

3. Discussion

L'intérêt de l'utilisation de la RIF dans la prise en charge des IOA a été largement démontrée au cours des dernières années. Elle fait partie des traitements anti-infectieux de référence dans les IOA sur matériel et notamment celles à Staphylocoques. Son principal inconvénient est sa mauvaise tolérance, notamment digestive, qui est un facteur de mauvaise observance et/ou de sous-dosage, qui peuvent compromettre l'efficacité du traitement. Notre étude a pour objectif d'identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance afin d'optimiser le suivi et la prise en charge des patients plus à risque d'effets indésirables.

Les recommandations actuelles sur la posologie de la rifampicine varient selon les pays et les sociétés savantes. (19) En France, les dernières recommandations tendent à préconiser des doses comparables à celles utilisées dans la prise en charge de la tuberculose. Aucune ne préconise de suivi plasmatique systématique de la rifampicine. Notre centre se distingue par des doses supérieures à celles retrouvées dans d'autres CRIOAc comme au CHU de Lille (600 à 900 mg/j) (50). Notre centre n'a pas modifié ces pratiques car a toujours utilisé le dosage plasmatique pour suivre l'efficacité de la dose prescrite et comme stratégie d'ajustement posologique basée sur la rifampicinémie. En l'absence de consensus, son utilité reste à débattre : bien qu'il permette une adaptation individualisée des doses, son impact clinique sur la tolérance et l'efficacité du traitement reste à démontrer. Par ailleurs, notre étude ne s'intéressait pas à l'efficacité du traitement, ce qui limite les conclusions sur l'intérêt thérapeutique d'une telle stratégie.

La population de notre étude est similaire aux études publiées. La répartition par sexe dans notre étude montre une légère prédominance masculine, en accord avec les données de la littérature (51,3 % à 66,7 %). L'âge moyen des patients était de 57,3 ans, ce qui reste globalement comparable aux populations décrites dans différentes études, où l'âge moyen variait de 55,0 à 64,4 ans. (40–44,49,51,52)

Près de 80 % des patients présentaient au moins une comorbidité, principalement l'obésité, avec une prévalence proche de celle rapportée par Nguyen et *al.* (36,4 %) (52) et Tonnelier et *al.* (40,1 %). (43) Le diabète était également fréquent, avec une proportion similaire à celle observée par Nguyen et *al.* (24,6 %), mais supérieure à celle rapportée dans d'autres études (8,0 à 18,0 %). (40–44,49,51,52)

Les infections touchaient principalement la hanche ou le genou et étaient majoritairement dues à un staphylocoque (*S. aureus* ou SCN), conformément aux données de la littérature. (43) Toutefois, notre étude rapportait une proportion plus élevée d'infections polymicrobiennes par rapport aux études précédentes. Concernant l'antibiothérapie, la rifampicine était le plus souvent associée à une fluoroquinolone, en accord avec les recommandations actuelles.

Dans notre cohorte, 37,2 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable sous rifampicine. Les effets secondaires les plus fréquents étaient digestifs, généraux tels que l'asthénie et les vertiges (28,0 %) et une hépatotoxicité (6,0 %).

Ces résultats sont supérieurs avec ceux de Randuineau et *al.*, (41) qui rapportaient un taux global d'effets indésirables de 25,0 %, avec néanmoins une prédominance des troubles digestifs. L'étude de Valour et *al.* (2014) (40) portant sur les infections ostéoarticulaires à *S. aureus* rapportait une fréquence d'effets secondaires légèrement inférieure (30,0 %), mais une répartition similaire des types d'événements indésirables. En revanche, l'étude de Nguyen et *al.* sur l'association rifampicine-fluoroquinolones rapportait un taux d'effets indésirables plus élevé (42,0 %), notamment en raison d'une augmentation des troubles gastro-intestinaux liés aux fluoroquinolones. (24) Notre étude présentait une dose moyenne journalière (17,2 mg/kg/j) supérieure à celles des études plus récentes avec par exemple des doses de 15,7 mg/kg/j (43) voir 12 mg/kg/j (41) présentant des taux d'événements indésirables imputables à la rifampicine autour de 25,0 %.

L'étude de Roblot et *al.* n'a pas trouvé d'association entre la concentration plasmatique de rifampicine et la survenue d'effets secondaires, ce qui est en accord avec nos résultats montrant que ni la dose en mg/kg ni la posologie quotidienne ne semblaient influencer la tolérance. (49) Cependant, nos résultats soulignent que les patients ayant une rifampicinémie non conforme étaient plus à risque d'effets indésirables, ce qui mérite d'être exploré davantage.

Tonnellier et *al.* conclut que la mauvaise tolérance d'un traitement par rifampicine pourrait être uniquement attribuable à des susceptibilités/variabilités interindividuelles.

Notre étude identifie trois facteurs de risque qui ont été corrélées statistiquement à une mauvaise tolérance de la rifampicine : le sexe féminin, l'âge supérieur ou égal à 65 ans et un IMC supérieur ou égal à 30 mg/kg/m².

A notre connaissance, il s'agit de la première étude mettant en évidence ces facteurs prédictifs. L'âge avancé a déjà été suggéré comme un facteur de risque dans l'étude de Valour et *al.*, bien que leur analyse ne retrouvait pas de seuil spécifique au-delà duquel la tolérance était

significativement altérée. (40) En effet, de multiples études n'ont pas mis en évidence d'influence du sexe, de l'âge, de la taille ou du poids sur les paramètres pharmacocinétiques de la RIF. (53–56)

Notre étude tout comme, les études de Roblot *et al.* et de Dupouey *et al.* (51) n'ont pas mis en évidence d'association entre les concentrations sériques de RIF et la survenue d'EI, qu'ils soient digestifs ou non. (49,51)

Si l'intérêt d'un suivi pharmacologique au cours d'un traitement par RIF reste à démontrer, la surveillance biologique et clinique reste le pilier du suivi des effets indésirables afin de prévenir tout arrêt du traitement ou manque d'adhésion qui pourrait être potentiellement préjudiciable en raison de l'utilisation d'antibiotiques moins puissants. (21,25,29,57–59) L'apport de la pharmacie clinique doit également être renforcé dans les centres. En effet la pharmacie clinique par ses actions d'éducation et de sensibilisation, par son suivi personnalisé avec les patients et le renfort de la collaboration interdisciplinaires participe à l'identification rapide des effets indésirables et à une meilleure adhésion au traitement pour le patient. (60)

Cette étude comporte certaines limites. La taille réduite de certains sous-groupes a probablement limité la puissance statistique de nos analyses. De plus, certains facteurs confondants, notamment la tolérance du second agent anti-infectieux associé à la rifampicine, n'ont pas été pris en compte.

Il est en effet difficile d'attribuer spécifiquement les effets indésirables digestifs et généraux à la rifampicine, car d'autres antibiotiques, comme la clindamycine, sont également connus pour induire des troubles digestifs, tandis que les fluoroquinolones sont souvent responsables d'effets généraux tels que l'asthénie et la fatigue. Par conséquent, notre taux d'effets indésirables imputables à la RIF pourrait être surestimé. Enfin, une analyse multivariée aurait pu permettre d'identifier des combinaisons de facteurs associés à une mauvaise tolérance.

4. Conclusion

Notre étude fournit des données de vie réelle sur la tolérance de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires. Nous avons identifié plusieurs facteurs prédictifs de mauvaise tolérance (sexe féminin, un âge ≥ 65 ans et un IMC ≥ 30 kg/m²). Ces profils de patients pourraient être intégrés à une stratégie de priorisation dans le cadre du parcours de pharmacie clinique actuellement déployé dans notre centre, avec une surveillance renforcée au cours des premières semaines de traitement.

Ces résultats soulèvent également la question de l'adaptation des pratiques aux nouvelles recommandations. L'utilisation systématique du dosage plasmatique de la rifampicine, bien que pratiquée dans notre centre, n'est pas recommandée de manière standardisée et pourrait être réévaluée à la lumière de nos observations. Une optimisation des stratégies de suivi, incluant une prescription systématique de soins de support (antiémétiques, protecteurs gastriques, surveillance hépatique) pourrait améliorer la tolérance et l'adhésion des patients au traitement. Enfin, une présentation des résultats et une réflexion plus large sur l'évolution des pratiques seront menées lors d'une prochaine RCP au sein de notre centre, afin d'ajuster au mieux la prise en charge des patients sous rifampicine.

Bibliographie

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France : analyse des données médico-administratives, PMSI 2008. *Bull Épidémiol Hebd.* févr 2013;(4-5):39-44.
2. Carsenti-Etesse H. Critères microbiologiques et pharmacologiques du choix des antibiotiques dans le traitement des infections ostéo-articulaires. *Méd Mal Infect.* août 1991;21(8):491-504.
3. Bonnet M, Lebrun De, Bajolet O, Vernet-Garnier V, Bani-Sadr F, Diallo S, et al. Infections ostéo-articulaires à cocci Gram positif: place des antibiotiques à demi-vie longue. *Doss CNHIM.* XLIII(5):5-50.
4. Grammatico-Guillon L. Epidémiologie des infections ostéo-articulaires en France [Internet]. [cité 2 avr 2025]. Disponible sur: https://www.crioac-lyon.fr/wp-content/uploads/documents/diu/2020/DIU_IOA2020-21_2-Session1_LundiAM_Epidemio_GUILLON.pdf
5. Lemaigen A. Épidémiologie des infections ostéo-articulaires complexes en France Qualité et analyse du registre national depuis 2012, définition d'une infection complexe [Thèse d'exercice]. [Paris, France]: Sorbonne Université. Faculté de médecine; 2021.
6. Arnold W, Bari A, Buttarò M, Huang R, Mirez J, Neira I, et al. General Assembly, Prevention, Postoperative Factors: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* févr 2019;34(Suppl 2):S169-74.
7. Jamard S, Ferry T, Valour F. Physiopathologie des infections ostéoarticulaires. *Rev Rhum Monogr.* févr 2022;89(1):3-10.
8. CMIT (Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales). Item 156 : Infection ostéoarticulaires (IOA) de l'adulte et de l'enfant. In: *Pilly étudiant 2023 : maladies infectieuses & tropicales.* Paris, France: Aliéna plus; 2023. p. 113-21.
9. Lebeaux D, Ghigo JM. Infections associées aux biofilms: Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale? *Med Sci.* août-sept 2012;28(8-9):727-39.
10. Le Vasseur B, Zeller V. Antibiotic Therapy for Prosthetic Joint Infections: An Overview. *Antibiotics.* avr 2022;11(4):486.
11. Yusuf E, Bramer W, Anas AA. Clinical outcomes of rifampicin combination therapy in implant-associated infections due to staphylococci and streptococci: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* janv 2024;63(1):107015.
12. Crémet L, Corvec S. Infections ostéo-articulaires à bacilles à Gram négatif. *Rev Francoph Lab.* mars 2016;2016(480):41-5.

13. Maurille C, Michon J, Isnard C, Rochcongar G, Verdon R, Baldolli A. Traitement des infections ostéoarticulaires sur matériel à *Enterococcus* spp. de 2013 à 2020 : une étude rétrospective monocentrique. *Infect Dis Now*. août 2021;51(Suppl 5):S94.
14. Walter G, Vernier M, Million M, Seng P, Stein A. COL08-02 : Infections ostéo-articulaires à germes anaérobies : séries de 61 cas. *Méd Mal Infect*. juin 2014;44(6S):15.
15. Stahl JP, Canouï E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, et al. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. *Infect Dis Now*. juin 2023;53(4):104694.
16. Nelson SB, Pinkney JA, Chen AF, Tande AJ. Executive Summary: Periprosthetic Joint Infection—Current Clinical Challenges. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. oct 2023;77(7):939-40.
17. CRIOAc Lyon (Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires de Lyon). Prise en charge chirurgicale [Internet]. [cité 2 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/prise-en-charge-chirurgicale/>
18. SPILF (Société de Pathologie Infectieuses de Langue Française). Recommandations de pratique clinique : Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) [Internet]. [cité 23 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/inf-osseuse-court.pdf>
19. Berbari E, Kanj S, Kowalski T, Darouiche R, Widmer A, Schmitt S, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. sept 2015;61(6):e26-46.
20. Couderc M, Bart G, Coiffier G, Godot S, Seror R, Ziza JM, et al. 2020 French recommendations on the management of septic arthritis in an adult native joint. *Jt Bone Spine*. déc 2020;87(6):538-47.
21. Barberán J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect*. janv 2006;12(3):93-101.
22. Gjika E, Beaulieu J, Vakalopoulos K, Gauthier M, Bouvet C, Gonzalez A, et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. août 2019;78(8):1114-21.
23. Ferry T, Lustig S, Laurent F, Gillet Y, Chidiac C, Valour F. Traitement des infections ostéo-articulaires. *Rev Francoph Lab*. mars 2016;2016(480):61-7.
24. Nguyen S, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, Loiez C, et al. 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*. août 2015;34(8):1675-82.
25. Coiffier G, Albert J, Arvieux C, Guggenbuhl P. Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. *Jt Bone Spine*. janv 2013;80(1):11-7.

26. Karlsen O, Borgen P, Bragnes B, Figved W, Grøgaard B, Rydinge J, et al. Rifampin combination therapy in staphylococcal prosthetic joint infections: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg*. août 2020;15(1):365.
27. Kobayashi S, Tagawa S, Ogura T, Kitaoka A, Yasu T. Safety of linezolid, rifampicin, and clindamycin combination therapy in patients with prosthetic joint infection. *Drug Discov Ther*. juin 2022;16(3):142-4.
28. Zimmerli W, Widmer A, Blatter M, Frei R, Ochsner P. Role of Rifampin for Treatment of Orthopedic Implant-Related Staphylococcal Infections A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. mai 1998;279(19):1537-41.
29. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque 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*. août 2011;53(4):334-40.
30. Mandell J, Orr S, Koch J, Nourie B, Ma D, Bonar D, et al. Large variations in clinical antibiotic activity against *Staphylococcus aureus* biofilms of periprosthetic joint infection isolates. *J Orthop Res*. juill 2019;37(7):1604-9.
31. RéPIAs (Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins). Diffusion des antibiotiques utilisés en médecine générale [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: https://antibiocliv.com/storage/53/REPIAS_DIFFUSION_ANTIBIOTIQUES_V4.pdf
32. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Méd Mal Infect*. juin 2018;48(4):256-62.
33. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. Le réseau des CRIOAc en France : un programme national de la DGOS pour améliorer la prise en charge des infections ostéoarticulaires. *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. févr 2019;105(1):107-12.
34. CRIOAc Lyon (Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires de Lyon). Réseau des CRIOAc [Internet]. [cité 2 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/reseau-des-crioac/>
35. DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). Infections Ostéo-Articulaires complexes [Internet]. [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/article/infections-osteo-articulaires-complexes>
36. Légifrance. Instruction n°DGOS/PF2/2016/355 du 29 novembre 2016 relative au renouvellement du dispositif des structures labellisées pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires complexes [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-12/ste_20160012_0000_0062.pdf
37. Membré S. Rôle du pharmacien dans un centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes. *E-Mém Acad Natl Chir*. févr 2024.
38. Bonnet M. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur:

http://www.criogo.fr/ckfinder/userfiles/files/DIU_National/DIU_IOA_2020_21_Session_3_MardiAM_Role_pharmacie_M_BONNET.pdf

39. Campbell E, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. *Cell*. mars 2001;104(6):901-12.
40. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2014;58(2):746-55.
41. Randuineau P, Bouchand F, Matt M, Villart M, Davido B, Nich C, et al. Efficacité et tolérance de la rifampicine dans le traitement des infections ostéo-articulaires. *Méd Mal Infect*. juin 2019;49(4S):S85-6.
42. El Helou O, Berbari E, Lahr B, Eckel-Passow J, Razonable R, Sia I, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2010;29(8):961-7.
43. Tonnelier M, Bouras A, Joseph C, Samad YE, Brunschweiler B, Schmit JL, et al. Impact of rifampicin dose in bone and joint prosthetic device infections due to *Staphylococcus* spp: a retrospective single-center study in France. *BMC Infect Dis*. févr 2021;21(1):174.
44. Danré A, Courjon J, Bernard E, Cua E, Mondain V, Roger PM. Safety of antibiotics combinations against Staphylococcal bone and joint infections. *Jt Bone Spine*. mars 2015;82(2):134-5.
45. HAS (Haute Autorité de Santé). Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/rbp_recommandations_protheses_infectees_vd.pdf
46. Lacasse M, Derolez S, Bonnet E, Amelot A, Bouyer B, Carlier R, et al. 2022 SPILF - Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of disco-vertebral infection in adults. *Infect Dis Now*. avr 2023;53(3):104647.
47. Osmon D, Berbari E, Berendt A, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg J, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. janv 2013;56(1):e1-25.
48. Alsultan A, Peloquin C. Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Tuberculosis: An Update. *Drugs*. mai 2014;74(1):839-54.
49. Roblot F, Besnier JM, Giraudeau B, Simonnard N, Jonville-Bera AP, Coipeau P. Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam Clin Pharmacol*. août 2007;21(4):363-9.
50. CRIOAc Lille (Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires de Lille). Protocole d'antibiothérapie : hébergement septique clinique d'orthopédie-traumatologie [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.crioac.org/pdf/Septproto2024.pdf>

51. Dupouey J, Muziotti C, Vernier M, Guilhaumou R, Boulamery A, Ménard A, et al. COL08-04 : Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la rifampicine (RIF) dans les infections ostéo-articulaires (IOA). *Méd Mal Infect.* juin 2014;44(Suppl 6):16.
52. Nguyen S, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, Loiez C, et al. 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.* août 2015;34(8):1675-82.
53. 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.* mai 2016;56(5):622-7.
54. 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.* mai 2017;83(5):1039-47.
55. Seng KY, Hee KH, Soon GH, Chew N, Khoo SH, Lee L. Population pharmacokinetics of rifampicin and 25-deacetyl-rifampicin in healthy Asian adults. *J Antimicrob Chemother.* déc 2015;70(12):3298-306.
56. Wilkins J, Savic R, Karlsson M, 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.* juin 2008;52(6):2138-48.
57. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 1992;14(6):1251-3.
58. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect.* mai 2006;12(5):433-9.
59. Berdal JE, Skrâmm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect.* oct 2005;11(10):843-5.
60. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.

Table des abréviations et acronymes

CRIOAc : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexe

EI : Effets Indésirables

HAS : Haute Autorité de Santé

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IOA : Infections Ostéo-Articulaires

PCR : Réaction de Polymérase en Chaîne

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RIF : Rifampicine

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

SCN : Staphylocoques à Coagulase Négative

SFR : Société Française de Rhumatologie

SFRa : Société Française de Radiologie

SOFCOT : Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Tables des illustrations

Figure 1 : Prévalence des infections ostéo-articulaires sur articulation native ou non, en fonction du sexe en 2008 et 2013 en France (Grammatico-Guillon et <i>al.</i>) (4).....	1
Figure 2 : Mécanismes d'inoculation des infections ostéo-articulaires (CRIOAc Lyon) (23)	2
Figure 3 : Mécanisme de formation d'un biofilm bactérien selon B. Le Quéré (9).....	3
Figure 4 : Chirurgie en 1 temps opératoire pour changement de prothèse totale de genou. (CRIOAc Lyon) (17)	5
Figure 5 : Chirurgie en 2 temps opératoires pour un changement de prothèse totale de genou (mise en place d'un espaceur). (CRIOAc Lyon) (17).....	6
Figure 6 : Maillage territoriale des CRIOAc en France selon Ferry et <i>al.</i> (33).....	8
Tableau I : Diffusion osseuse en fonction de l'antibiotique par Pilly et al (8).....	7

Figures présentes dans l'article :

Figure 1 : Flow chart du design de l'étude sur l'utilisation de la rifampicine dans le traitement des IOA.....	16
Figure 2 : Répartition et impact des résultats du dosage plasmatique de la rifampicine au 5 ^e jour de traitement.....	19

Tableaux présents dans l'article :

Tableau I : Référentiels positionnant la rifampicine dans la prise en charge des IOA et les posologies proposées (15, 18-20, 45-47)	13
Tableau II : Caractéristiques de la population étudiée dans le cadre de notre étude.....	17
Tableau III : Caractéristiques des infections recensées dans le cadre de notre étude.....	18
Tableau IV : Caractéristiques des molécules utilisées en association avec la rifampicine.....	20
Tableau V : Caractéristiques des effets indésirables présentés par les patients traités par rifampicine pour une infection ostéoarticulaire.....	21
Tableau VI : Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance associés aux caractéristiques des patients.....	22
Tableau VII : Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance associés aux caractéristiques de l'infection.....	23
Tableau VIII : Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance associés aux caractéristiques du traitement par rifampicine.....	24
Tableau IX : Étude des Odds Ratio des facteurs prédictifs identifiés de mauvaise tolérance à un traitement.....	25

Table des matières

1.	Introduction	1
1.1.	Définitions d'une infection ostéoarticulaire	1
1.2.	Épidémiologie des IOA	1
1.3.	Physiopathologie des IOA.....	2
1.4.	Diagnostic des IOA	4
1.5.	Agents infectieux responsables des IOA.....	4
1.6.	Prise en charge des IOA	5
1.6.1.	La chirurgie	5
1.6.2.	L'antibiothérapie documentée.....	6
1.7.	Les CRIOAc	8
1.8.	Focus sur la rifampicine	9
1.9.	Objectif de l'étude	11
2.	L'article	12
2.1.	Résumé	12
2.2.	Contexte	13
2.3.	Matériels et méthode	14
2.3.1.	Description générale de l'étude.....	14
2.3.2.	Critères d'inclusion/exclusion.....	15
2.3.3.	Données recueillies	15
2.3.4.	Critères de l'étude	16
2.3.5.	Analyse statistique.....	16
2.4.	Résultats	17
2.4.1.	Caractéristiques des patients	17
2.4.2.	Caractéristiques de l'infection.....	18
2.4.3.	Caractéristique du traitement	20
2.4.4.	Facteurs prédictifs de mauvaise tolérance.....	23
2.5.	Discussion	26
2.6.	Conclusion.....	27
3.	Discussion	27
4.	Conclusion.....	30

CORRE Louise – Utilisation de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires : Quels facteurs prédictifs d'une mauvaise tolérance ?

Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2025

RESUME

La rifampicine est un antibiotique clé dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires mais ses effets indésirables peuvent affecter l'observance. Il apparaît important d'identifier des facteurs prédictifs de mauvaise tolérance pour optimiser la prise en charge thérapeutique.

Cette étude a été conduite au sein du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires du Centre Hospitalo-Universitaire de Reims de janvier 2023 à avril 2024. Elle inclut les patients atteints d'infections ostéoarticulaires traités par rifampicine.

L'étude porte sur 164 patients, des effets indésirables, essentiellement digestifs, survenaient chez 37,2 % des patients. Le sexe féminin, un âge ≥ 65 ans et un IMC ≥ 30 kg/m² ont été identifiés comme facteurs prédictifs de mauvaise tolérance du traitement par rifampicine.

L'identification de facteurs prédictifs pourraient permettre de prioriser ces patients dans le parcours de pharmacie clinique.

MOTS-CLES

- Rifampicine
- Facteurs de risque
- Effets indésirables
- Ostéomyélite
- Arthrite infectieuse
- Infections dues aux prothèses
- Infection ostéoarticulaire [mot auteur]

JURY

Président : Mme REFFUVEILLE Fany
Directeur : Mme BONNET Morgane
Assesseur(s) : Mme CLARENNE Justine
M. DIALLO Saïdou
Mme LEBRUN Delphine