



# Comprendre les interactions avec la rifampicine

## Quelles solutions ?

Journées nationales des CLAT 2024

**Pr. Youssef Bennis**

Service de Pharmacologie clinique – UR UPJV 7517

# Rappel sur les interactions médicamenteuses

## ■ Définition

- Modification, qualitative ou quantitative, *in vivo* des effets d'un médicament par un autre médicament.

## ■ Cliniquement significative si l'intensité et/ou la durée des variations pharmacologiques qu'elle entraîne :

- modifie le rapport bénéfice / risque pour le patient
- nécessite une adaptation posologique ou contre-indique la prescription

# Rappel sur les interactions médicamenteuses

## ■ Epidémiologie

- En France, **1,6% des traitements médicamenteux** pris en charge par l'assurance maladie incluent une association contre-indiquée ou déconseillée, soit > 2 millions de traitements par trimestre (Létinier L et al. Front. in Pharmacol. 2019)
- Une interaction médicamenteuse est impliquée dans **1% des hospitalisations** (Bénard-Larivière A et al. Fundam. Clin. Pharmacol. 2015).
- Le risque est accru chez les sujets âgés et avec le nombre de médicaments prescrits (Sánchez-Valle S et al. BMC Med. 2024)
- **Manque de données épidémiologiques sur l'impact des interactions générées par la rifampicine et les antituberculeux**

# Rappel sur les interactions médicamenteuses

## ■ Interactions pharmacodynamiques

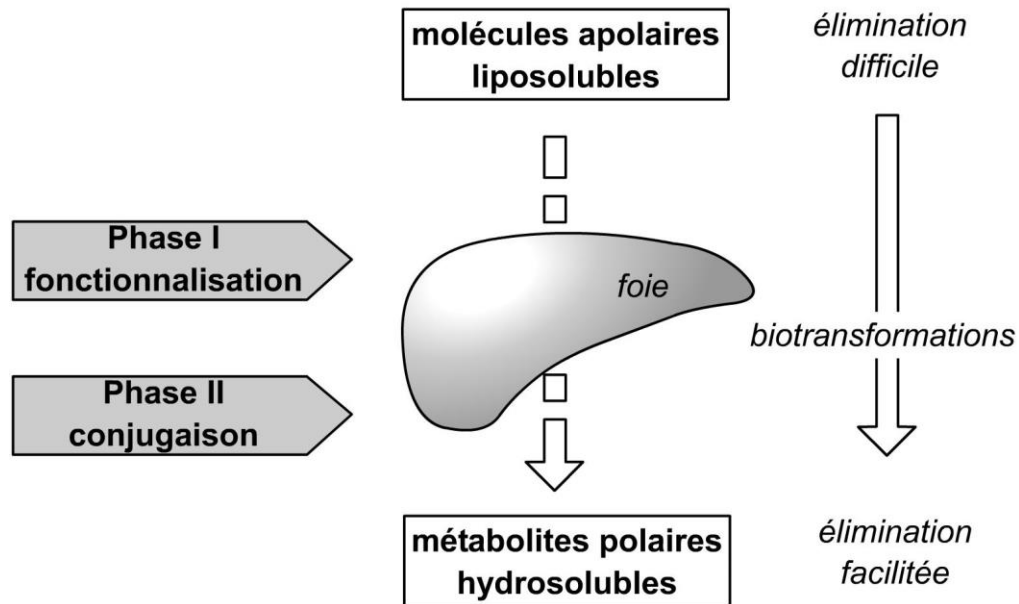
- L'activité d'un médicament va amplifier (synergie) ou empêcher (antagonisme) l'action d'un autre médicament.
- La pharmacocinétique du médicament n'est pas modifiée

## ■ Interactions pharmacocinétiques

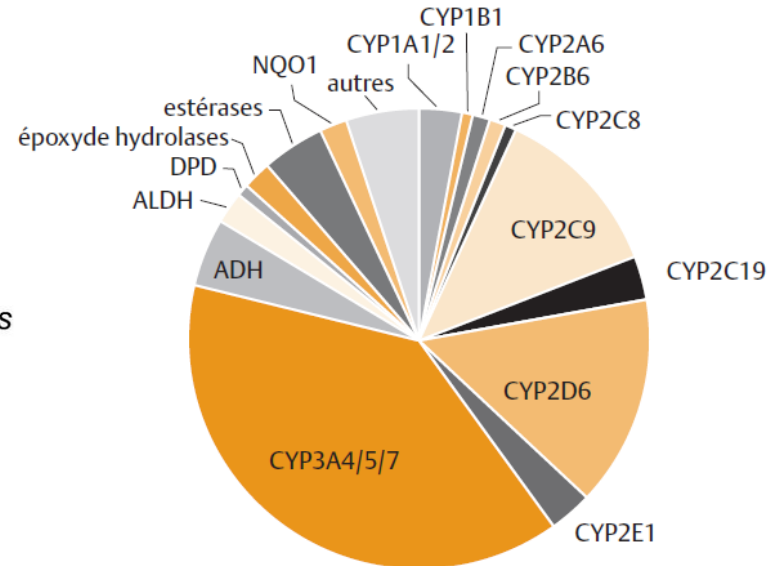
- Se produisent aux points clés du devenir d'un médicament dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisme et élimination

# Rappel sur le métabolisme des médicaments

## ■ Rôle des enzymes de phase I et II



### Cytochromes P450 (phase I)



### Enzymes de conjugaison (phase II)

Ex: UDP-glucuronyl transférases (UGT)

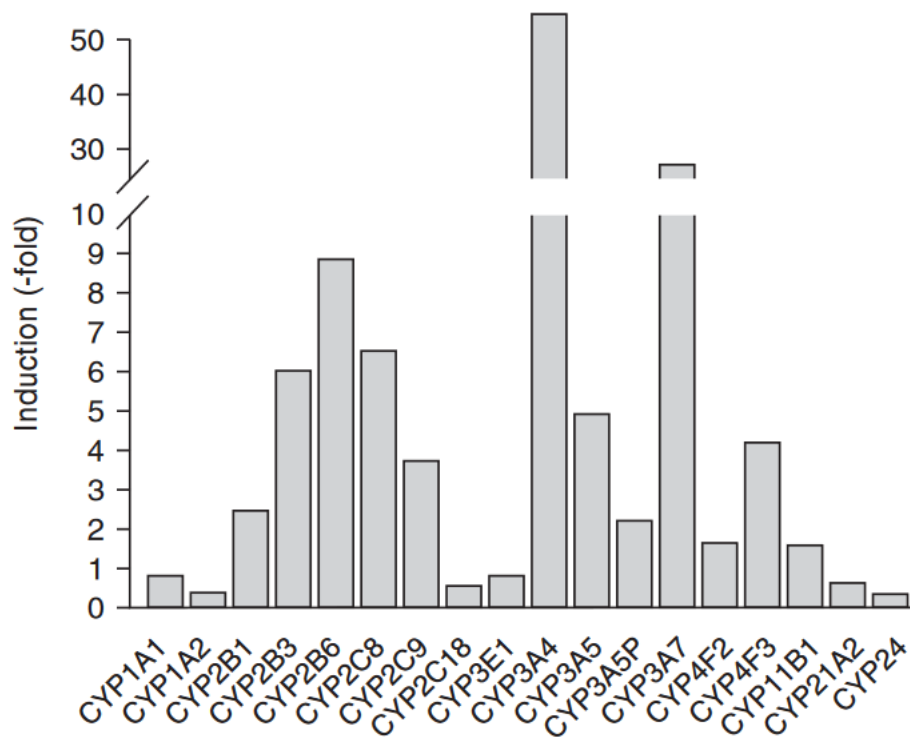
TABLEAU 3.5 Les isoformes de l'UGT

Isoforme	Substrats	Organes d'expression
UGT1A1	bilirubine, quercétine, 17β-œstradiol, éthynilœstradiol	foie, canaux biliaires, estomac, côlon
UGT1A4	imipramine, benzydine, naphthylamine, 4-aminobiphényl	foie, canaux biliaires, côlon
UGT1A6	1-naphtol, acétaminophène, naproxène	foie, canaux biliaires, estomac, côlon, cerveau
UGT1A8	propofol	œsophage, iléon, jéjunum, côlon
UGT2B7	morphine	œsophage, foie, intestin, côlon, cerveau, rein, pancréas

# Effet de la rifampicine sur le métabolisme des médicaments

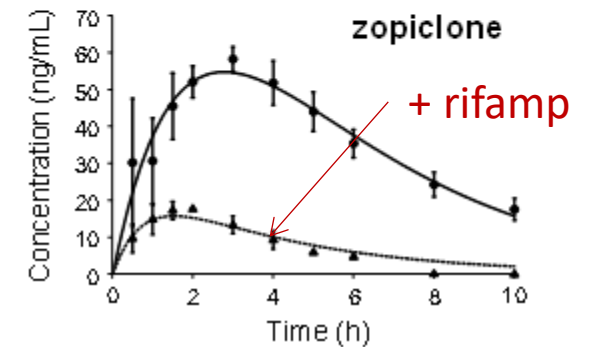
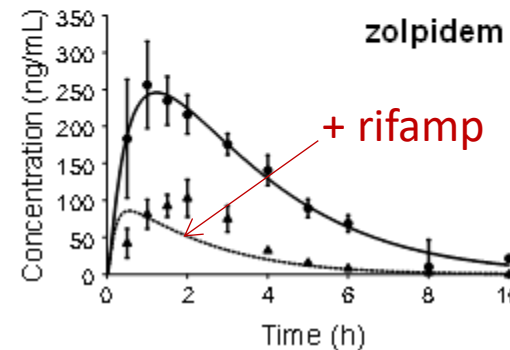
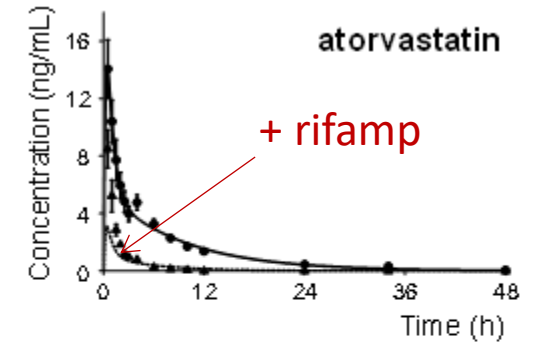
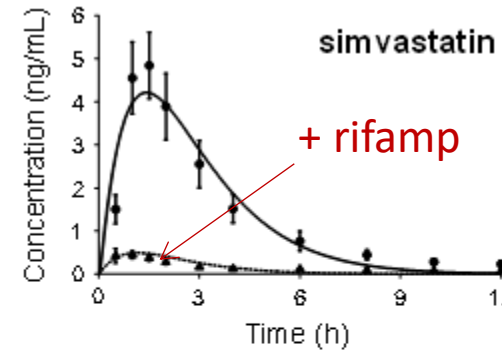
## ■ Effet « inducteur » des enzymes de phase I

Expression des cytochromes P450



Niemi et al. Clin Pharmacokinet 2003

Ex: substrats du CYP 3A4

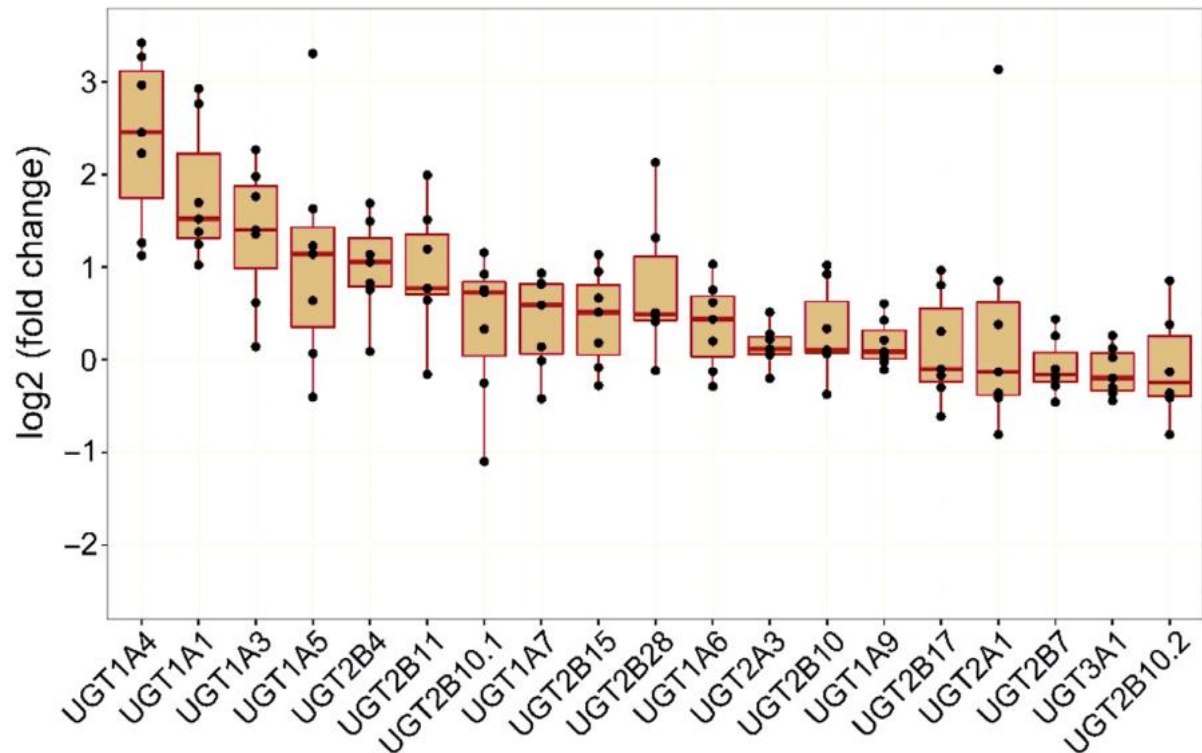


Yamashita et al. PLoS One. 2013

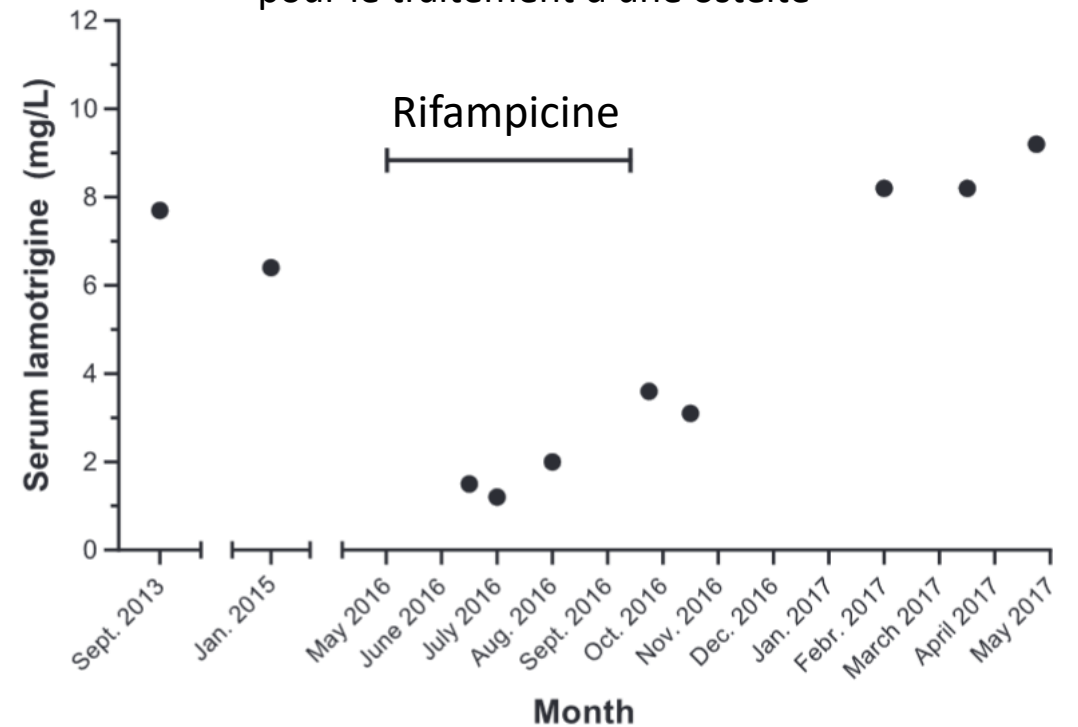
# Effet de la rifampicine sur le métabolisme des médicaments

## ■ Effet « inducteur » des enzymes de phase II

### Expression des UGT

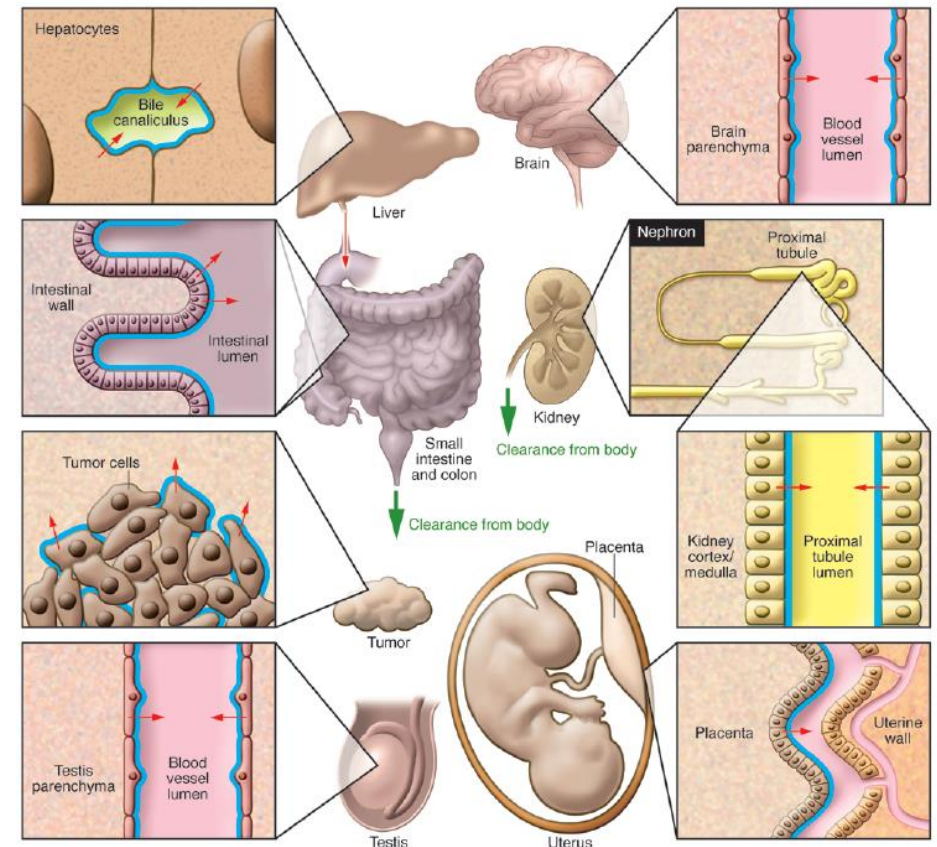
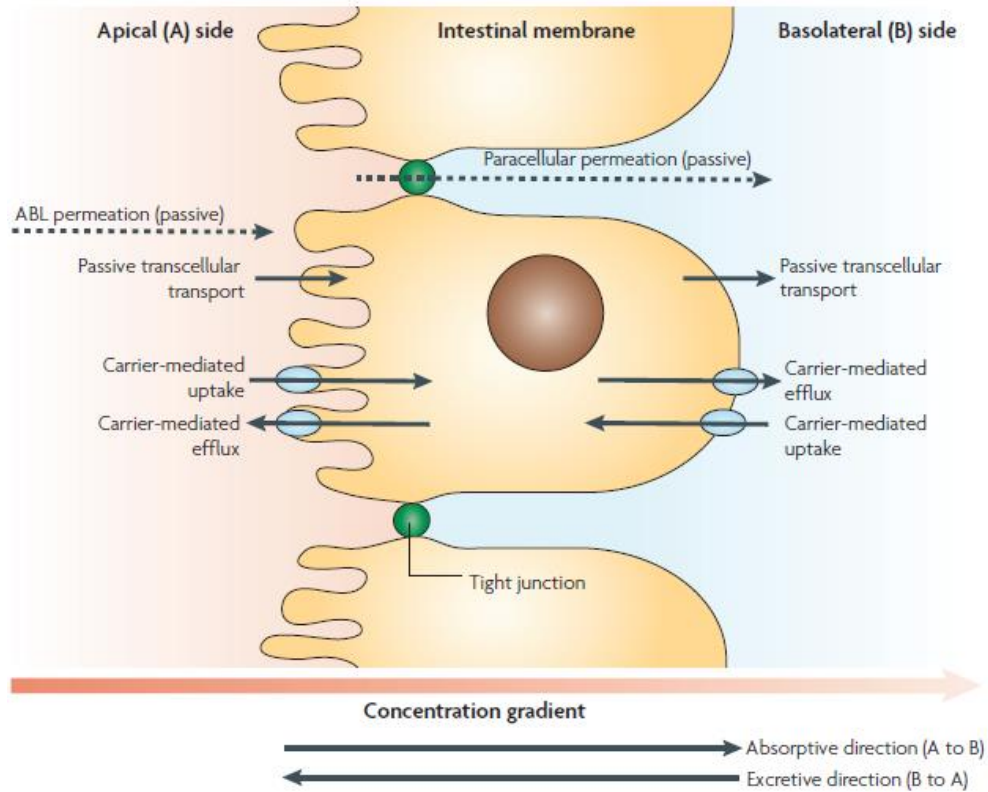


Ex: patient traité au long cours par lamotrigine (UGT1A4) pour troubles bipolaires recevant de la rifampicine (et ciprofloxacine) pour le traitement d'une ostéite



# Rappel sur l'absorption/distribution/élimination des médicaments

## ■ Rôle des transporteurs membranaires

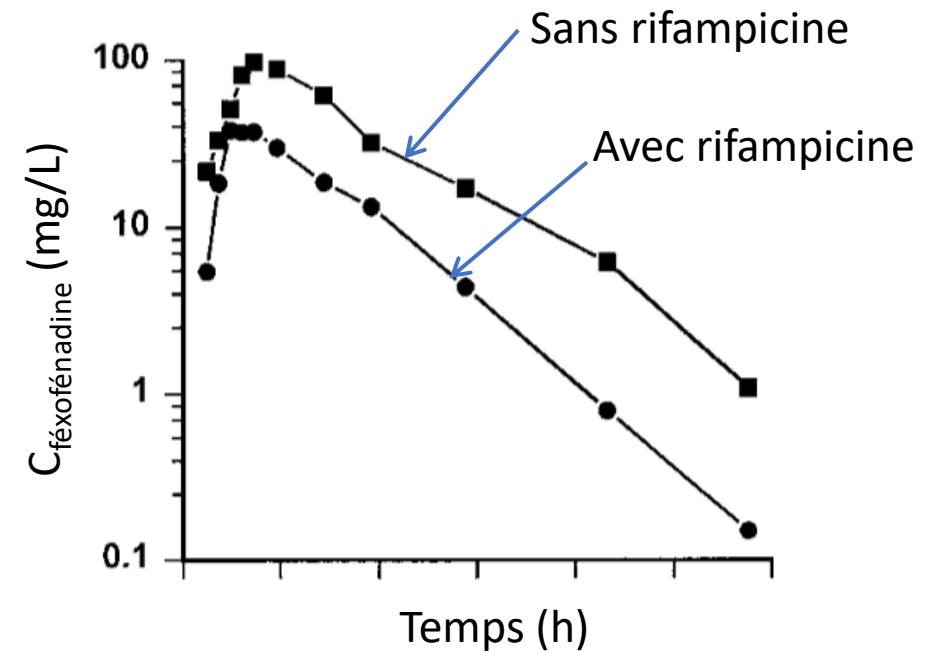
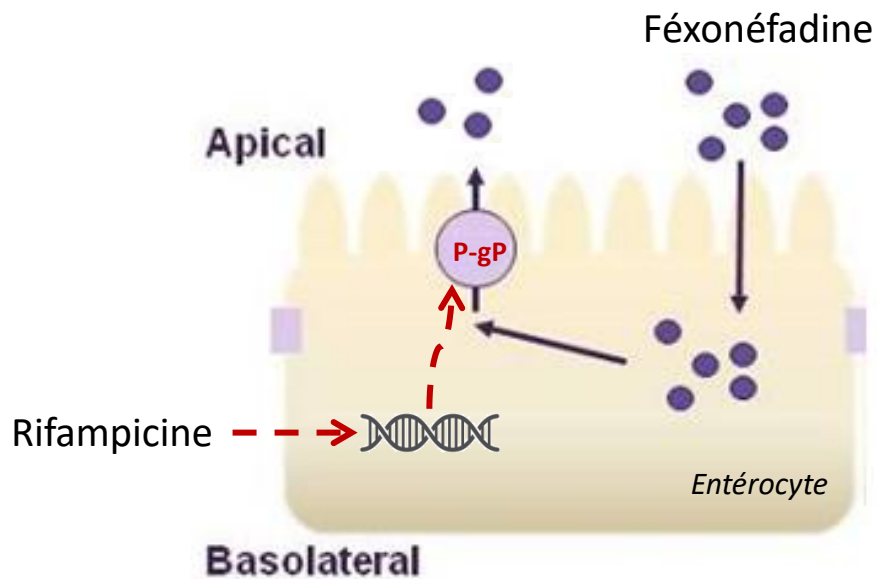




# Effet de la rifamp. sur l'absorption/distribution/élimination des médicaments

## ■ Effet « inducteur » sur certains transporteurs membranaires

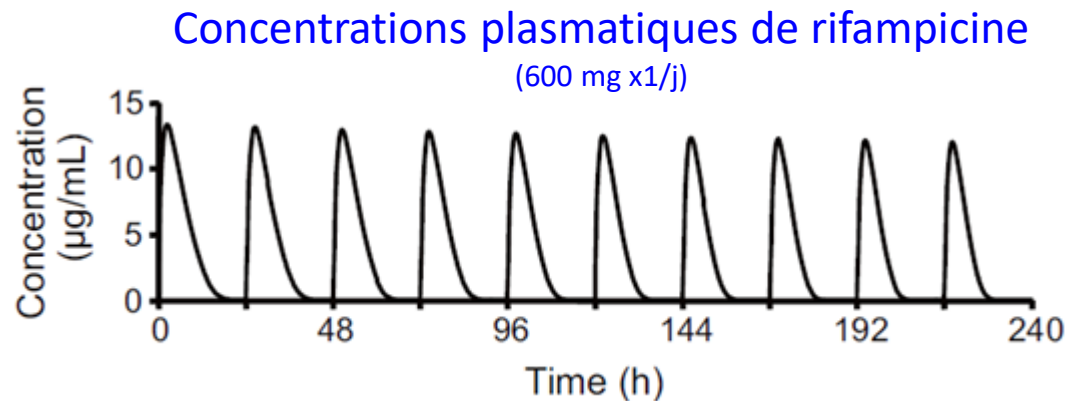
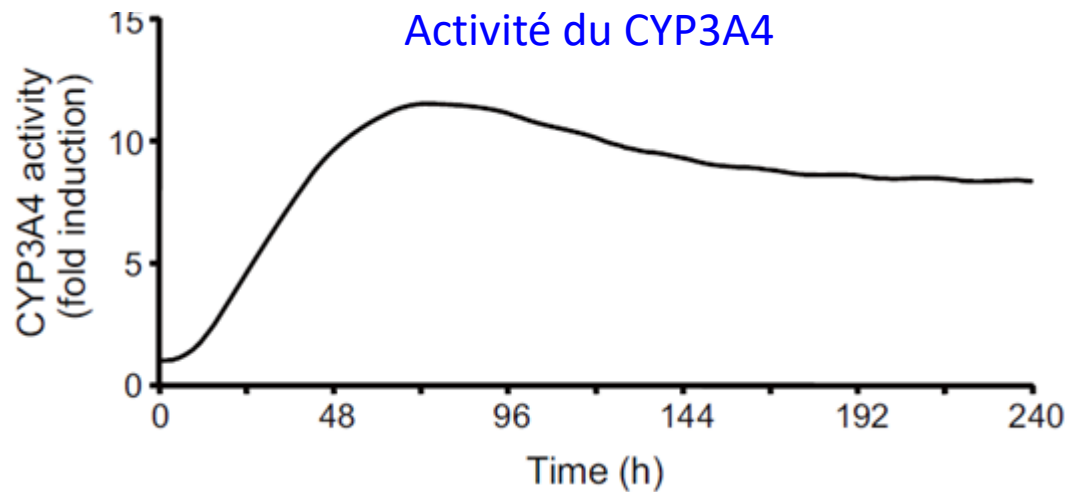
Ex: effet sur l'exposition à la féxonéfadine (P-gP)



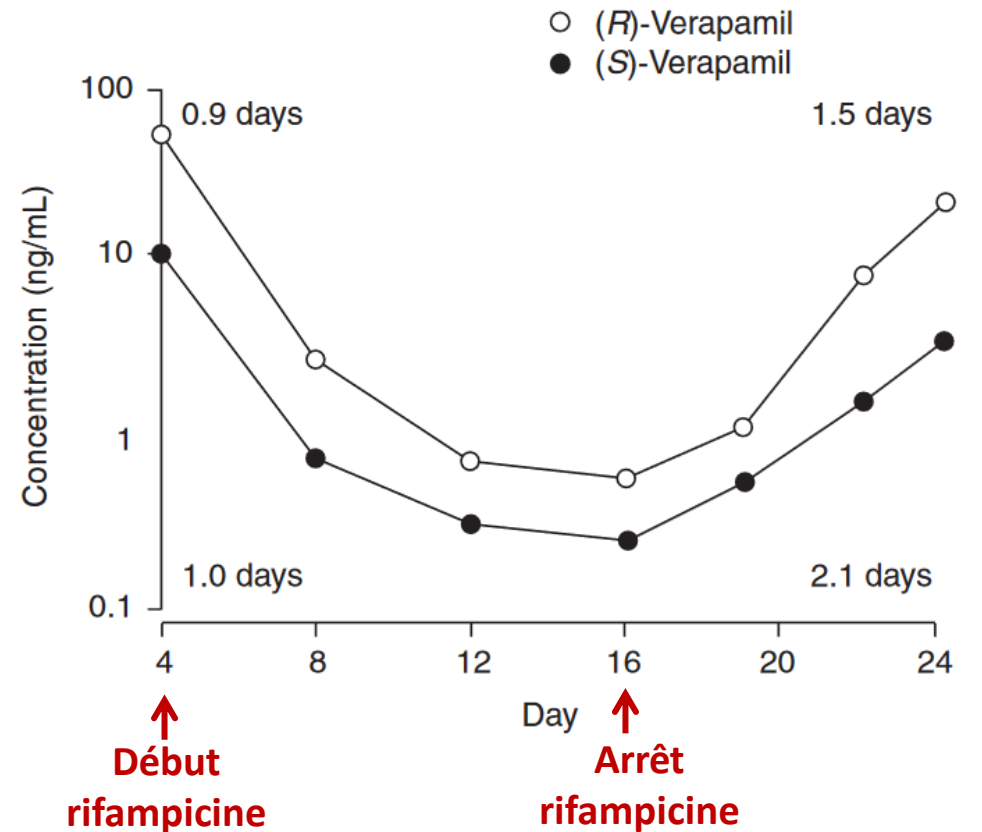
Hamman et al. CPT 2001

# Caractéristiques de l'effet inducteur de la rifampicine

## ■ Effet en fonction du temps



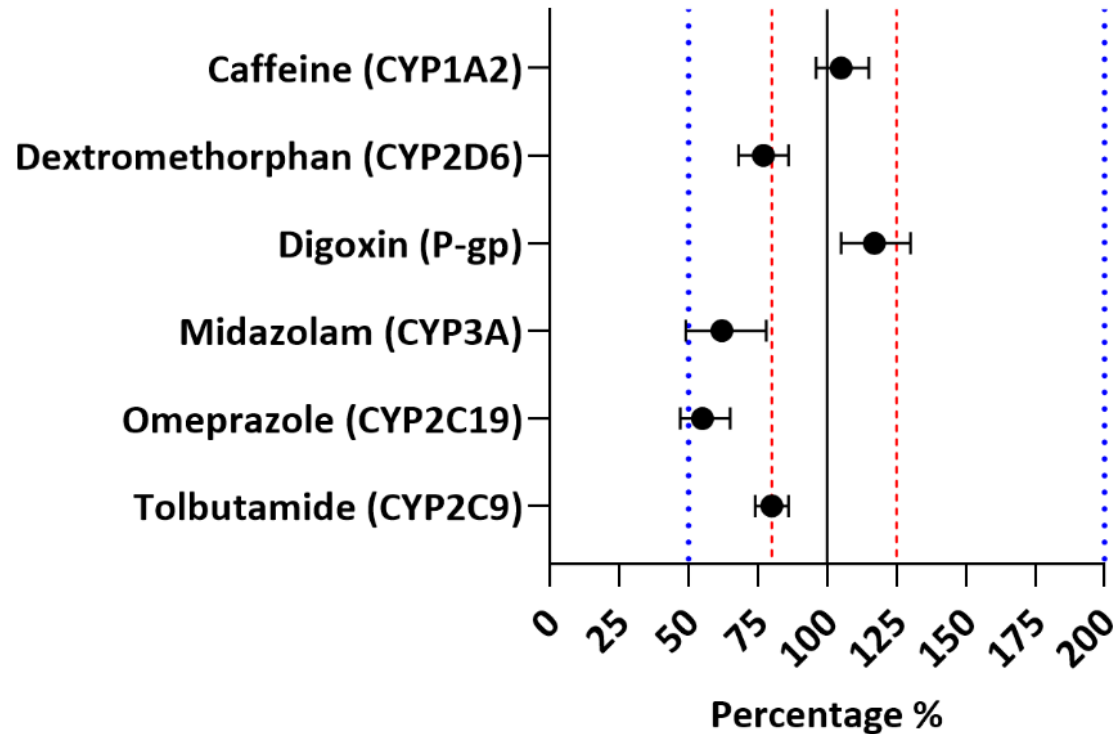
## Concentrations plasmatiques de verapamil (CYP3A4)



# Caractéristiques de l'effet inducteur de la rifampicine

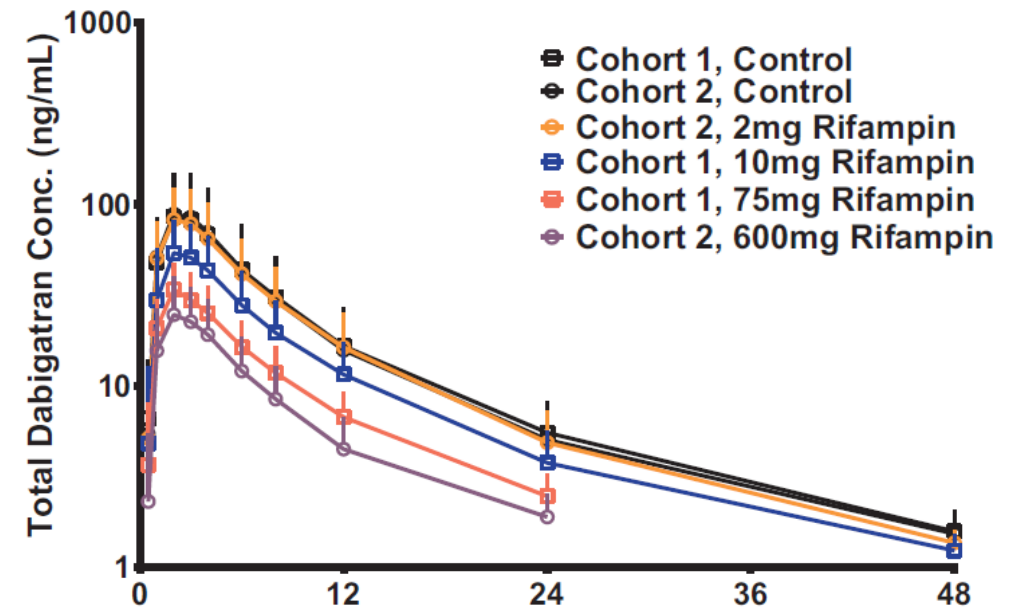
## ■ Effet en fonction de la dose

Passage de 10 mg/kg à 40 mg/kg de rifampicine



Stemkens et al. AAC. 2023

Effet sur le dabigatran (P-gP)

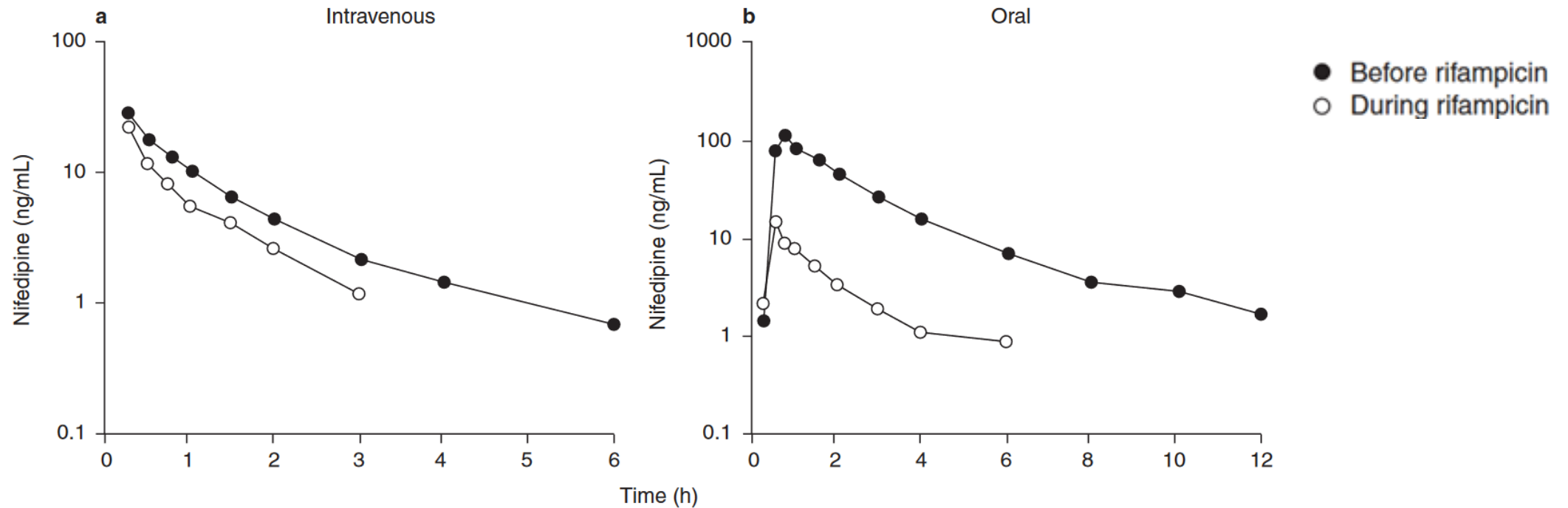


Lutz et al. CPT 2018

# Caractéristiques de l'effet inducteur de la rifampicine

## ■ Effet en fonction de la voie d'administration du médicament associé

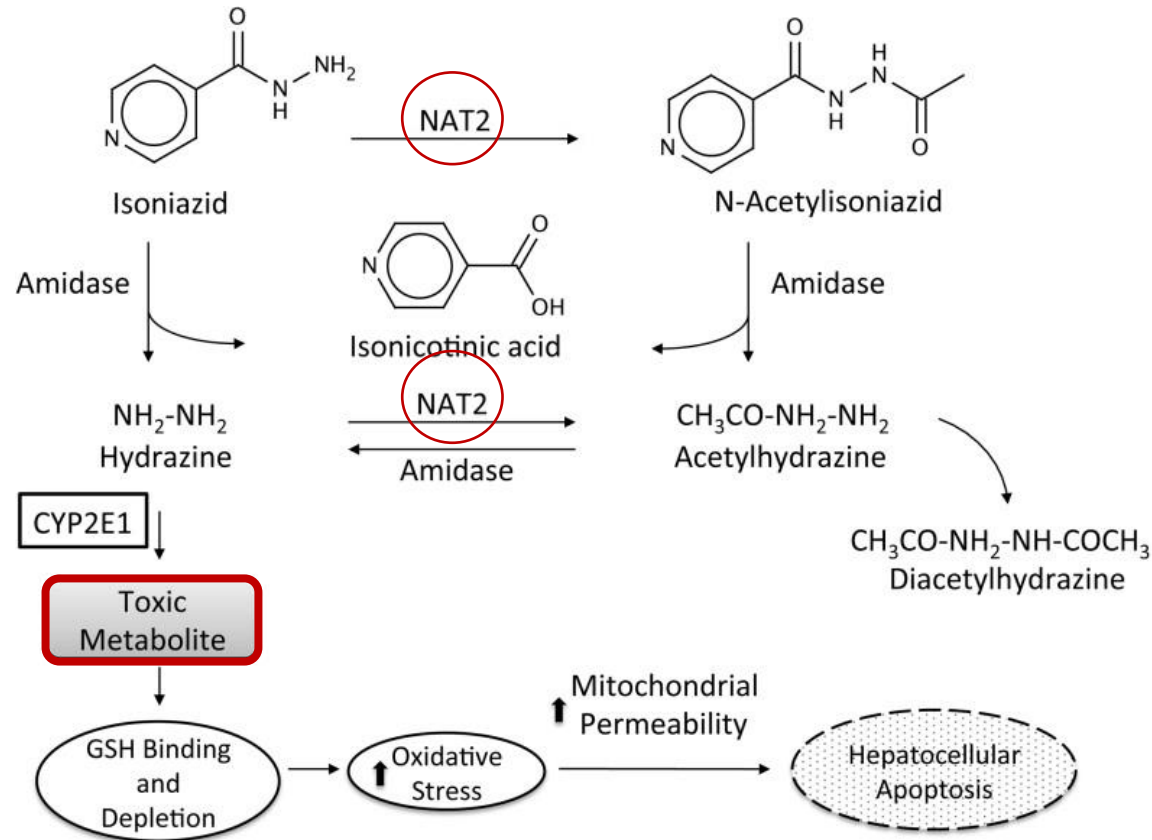
Effet sur la nifédipine selon sa voie d'administration



**Fig. 3.** Mean plasma concentrations of nifedipine after administration of (a) intravenous nifedipine 20 µg/kg and (b) oral nifedipine 20mg to six volunteers before and during administration of rifampicin (from Holtbecker et al.,<sup>[66]</sup> with permission).

# Effet de la rifampicine sur les autres antituberculeux

## ■ Interaction avec l'isoniazide



# Interactions avec les autres antituberculeux

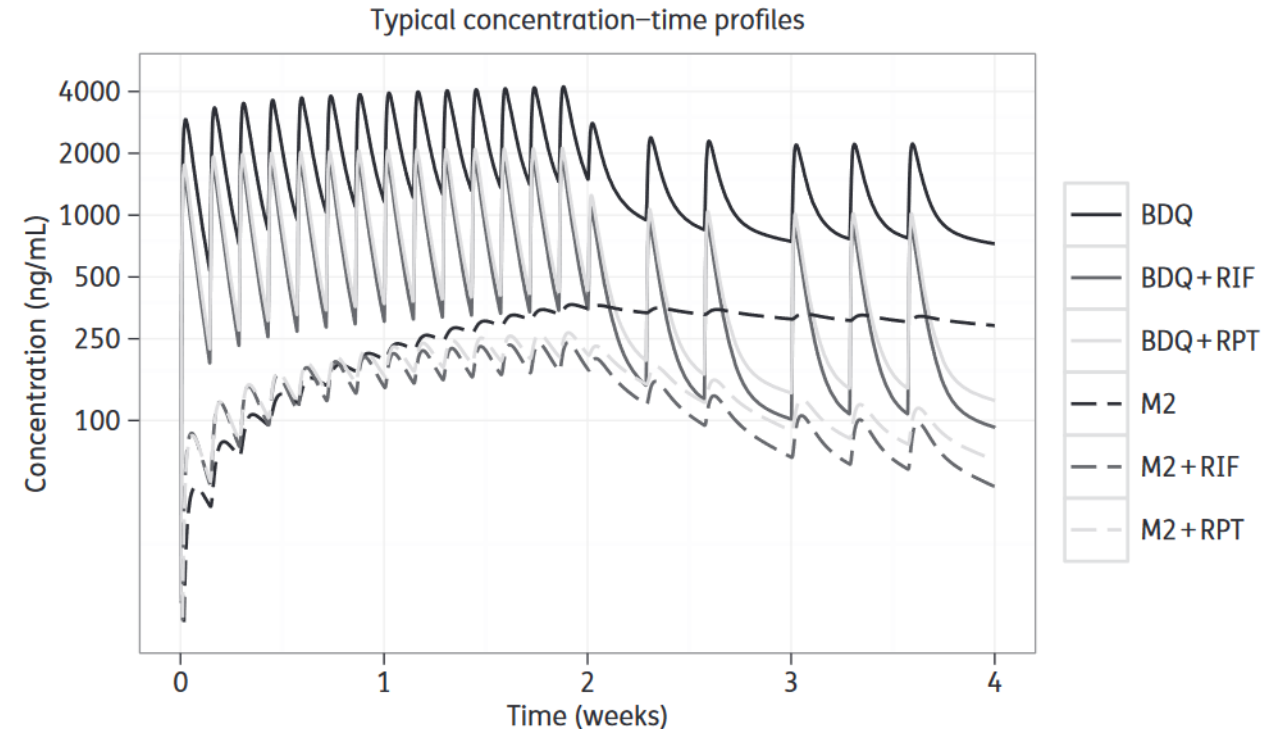
## ■ Cas des MDR

Effet sur la moxifloxacine **AUC -39%**

Effet sur la bédaquiline **AUC -59%**

**TABLE 2** Main pharmacokinetic and pharmacodynamic variables for MFX<sup>a</sup>

	Group MFX+RIF (n = 30)	Group MFX (n = 20)
Variable name (unit)	Arithmetic Mean (SD)	Arithmetic Mean (SD)
AUC <sub>0-24h</sub> (mg*h*L <sup>-1</sup> )	17.5 (5.45)	28.5 (7.30)
C <sub>max</sub> (mg/L)	2.16 (0.67)	2.62 (0.69)
T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (h)	2.00 (1.03–2.89)	2.02 (1.32–4.06)
MIC <sup>d</sup> , n%	17 (55)	18 (90)
MIC <sup>d</sup> (mg/L), n%		
0.125	12 (39)	9 (45)
0.25	3 (10)	9 (45)
0.5	2 (6)	0 (0)
AUC <sub>0-24h</sub> /MIC <sup>c</sup> (h)	117 (74.1–145)	156 (100–214)
AUC <sub>0-24h</sub> /MIC > 100 <sup>d</sup> , n%	11 (65)	14 (78)



# Interactions avec les antirétroviraux

## ■ Cas des patients co-infectés par le VIH

Generic name	Trade name	Substrate	Effect on metabolizing pathways	
			Inhibitor	Inducer
<b>Integrase inhibitors</b>				
Bictegravir	Bictarvy*	CYP3A4 UGT1A1	OCT2	
Dolutegravir	Tivicay Triumeq Juluca	CYP3A4 UGT1A1 P-gp substrate	OCT2	
Elvitegravir/c	Stribild* Genvoya*	CYP3A4 UGT1A1	3A4>2D6 P-gp	CYP2C9 (weak)
Raltegravir	Isentress	UGT1A1		
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</b>				
Doravirine	Pifeltro Delstrigo*	CYP3A4		
Efavirenz	Sustiva Atripla*	CYP2B6>3A4		CYP3A4, 2B6, 2C19
Etravirine	Intelence	CYP3A4, 2C9, 2C19	CYP2C9, 2C19	CYP3A4
Nevirapine	Viramune	CYP3A4, 2B6		CYP3A4, 2B6
Rilpivirine	Edurant Complera Odefsey Juluca	CYP3A4		

Generic name	Trade name	Substrate	Effect on metabolizing pathways	
			Inhibitor	Inducer
<b>Protease inhibitors</b>				
Atazanavir/r	Reyataz	CYP3A4	CYP3A4>2D6, OATP, P-gp, UGT1A1	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19
Atazanavir/c	Evotaz	CYP3A4	CYP3A4>2D6, OATP, P-gp, UGT1A1	
Darunavir/r	Prezista	CYP3A4	CYP3A4>2D6, OATP, P-gp	CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19
Darunavir/c	Prezcobix Symtuza*	CYP3A4	CYP3A4>2D6, OATP, P-gp	CYP2C9
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</b>				
Abacavir/ lamivudine	Kivexa			
Emtricitabine /tenofovir DF	Truvada	P-gp		
Emtricitabine/ tenofovir alafenamide	Descovy	P-gp		

➔ <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

# Interactions avec les antirétroviraux

## ■ Stratégie thérapeutique selon l'OMS

### Traitements de choix en 1<sup>ère</sup> intention (formes sensibles):

**Pour la tuberculose** : Rifampicine + Isoniazide 6 mois et Pyrazinamide + Ethambutol 2 mois

**Pour le VIH:**

- Ténofovir + Lamivudine (ou Emtricitabine) + Dolutégravir  
ou
- Ténofovir + Lamivudine + Efavirenz

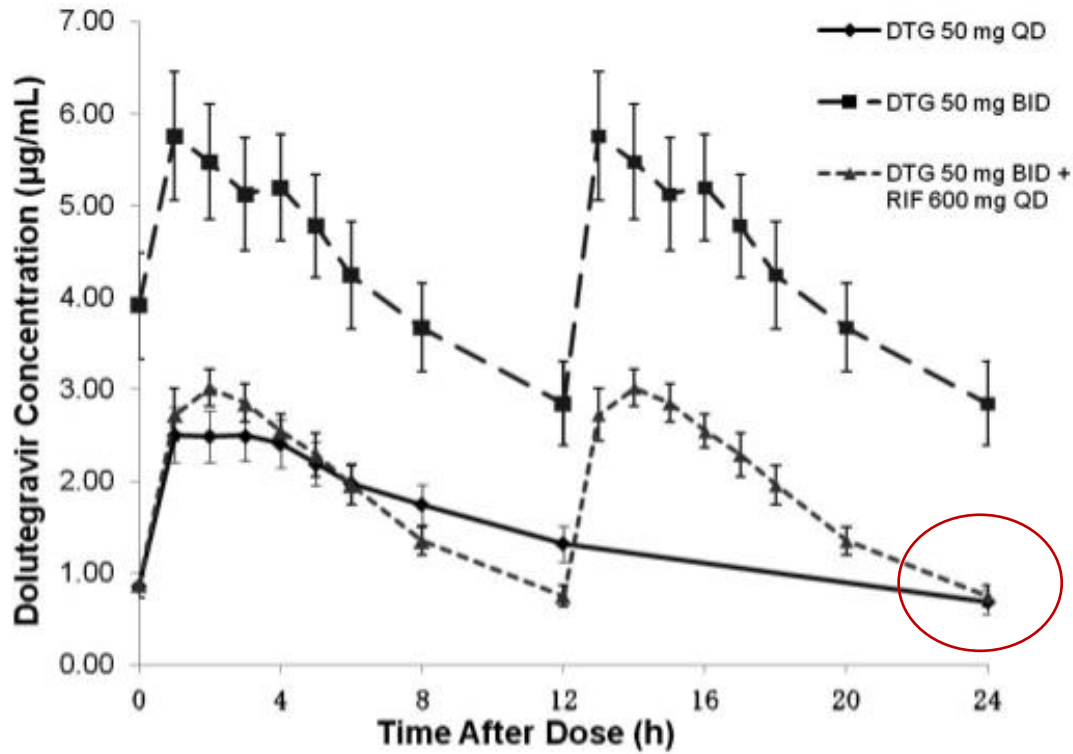
### Séquences d'initiation:

- Débuter d'abord le traitement antituberculeux puis le traitement antirétroviral à J15



# Interactions avec les antirétroviraux

## ■ Intérêt de doubler la dose journalière de dolutégravir



Dooley K et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013

Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial

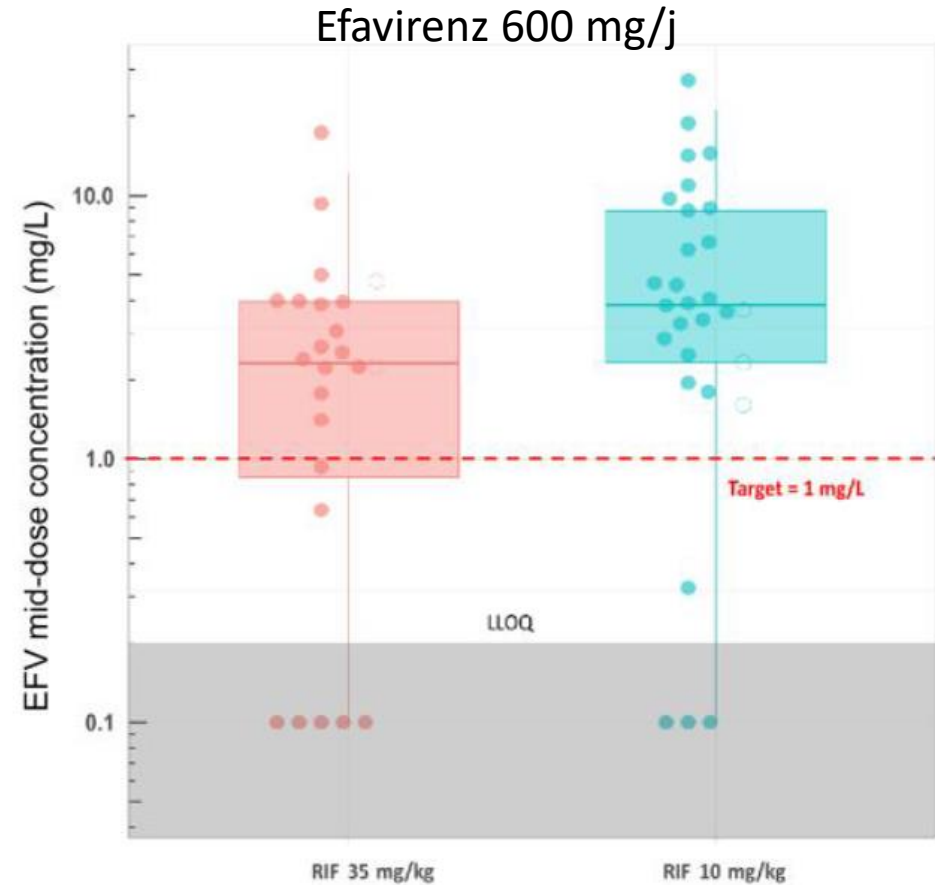
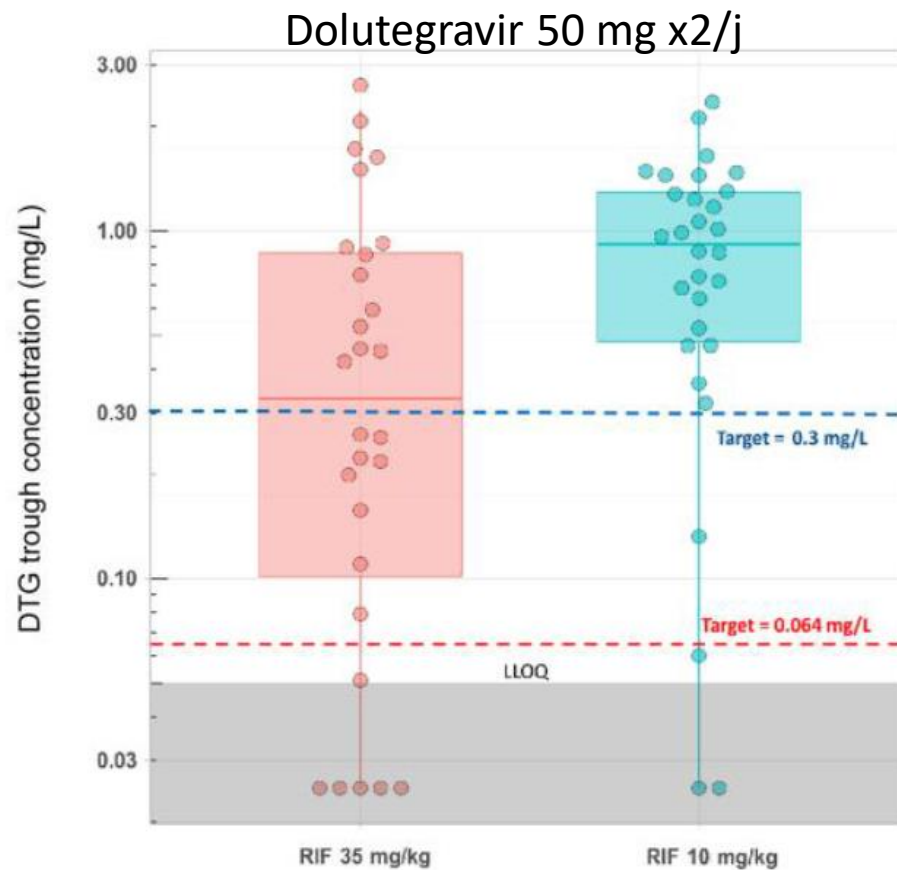
Dooley KE et al. Clin Infect Dis. 2020

**Table 3. Modified Food and Drug Administration Snapshot Outcomes at Week 48, Intent-to-treat Exposed Population**

n (%)	Dolutegravir arm (n = 69)	EFV arm (n = 44)
Virologic success (HIV-1 RNA <50 copies/mL)	52 (75)	36 (82)
Snapshot nonresponders	6 (9)	3 (7)
Data in window not <50 copies/mL	0	2 (5)
Discontinued for other reason while not <50 copies/mL	6 (9) <sup>a</sup>	1 (2) <sup>b</sup>
Change in antiretroviral treatment	0	0
No virologic data	11 (16)	5 (11)
Discontinued because of adverse event or death	0	2 (5) <sup>c</sup>
Discontinued for other reasons	11 (16) <sup>d</sup>	3 (7) <sup>e</sup>
Missing data during window but on study	0	0

# Interactions avec les antirétroviraux

## ■ Possibilité d'utiliser la rifampicine à haute dose



# Interactions avec les autres anti-infectieux

## ■ Cas du praziquantel (Biltricide®)

Traitement de référence de la bilharziose

Association avec la Rif « contre-indiquée »

Si ttt anti-TB déjà débuté

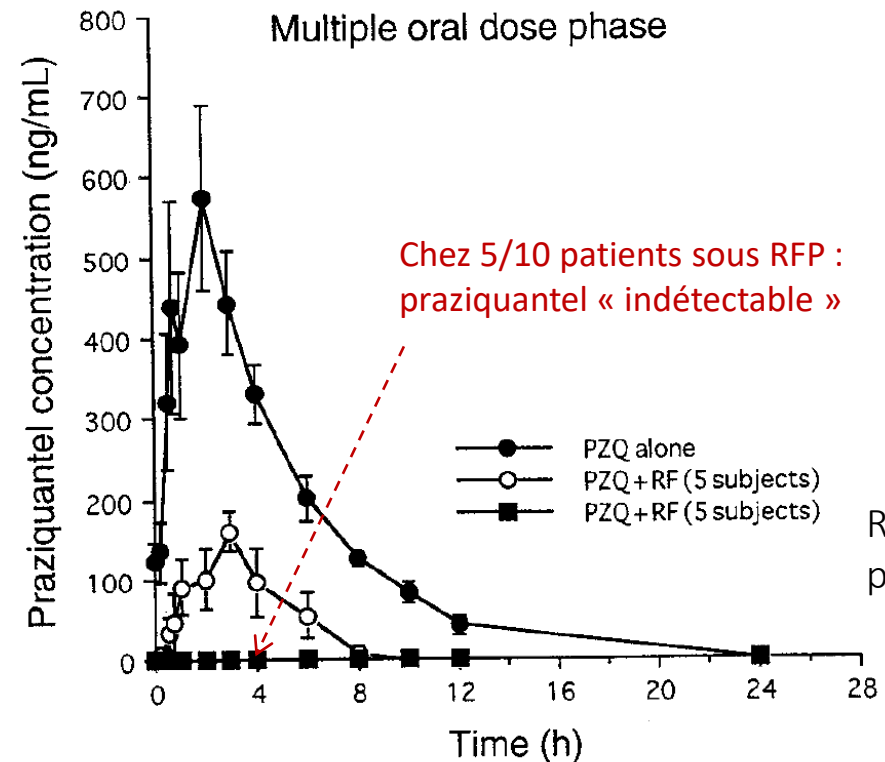
→ Possibilité de débuter à J1 le praziquantel puis à J2 le ttt anti-TB

Si ttt anti-TB déjà débuté

→ Suspendre la rif. pendant au moins 15 j avant de traiter par praziquantel puis reprendre la rif.

Etude en cross-over chez 10 patients :

- phase 1 praziquantel seul
- Phase 2 praziquantel + rifampicine introduit 5 jours avant



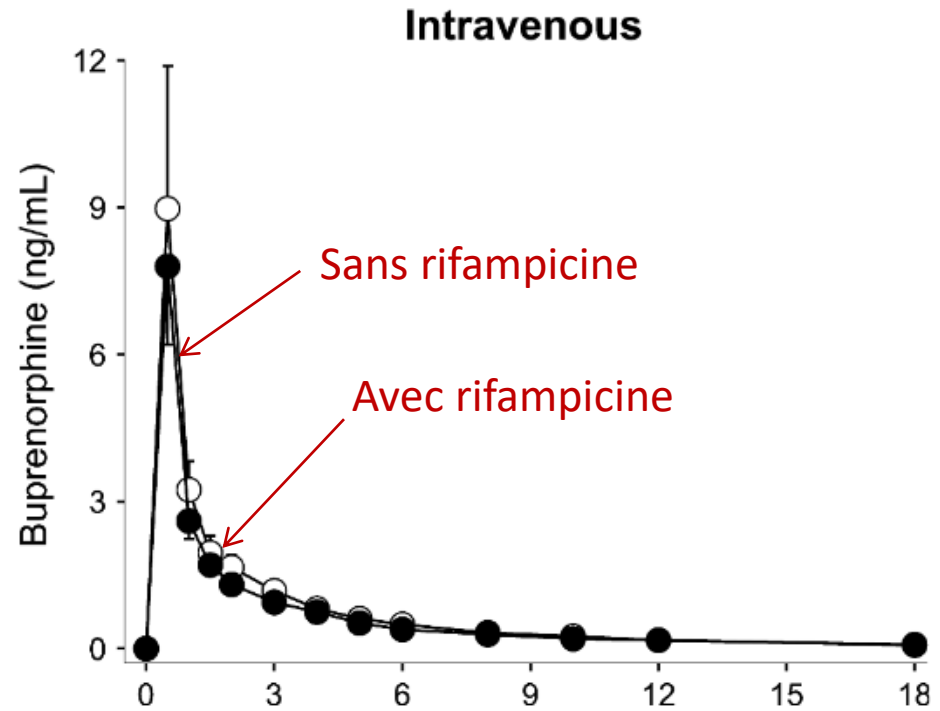
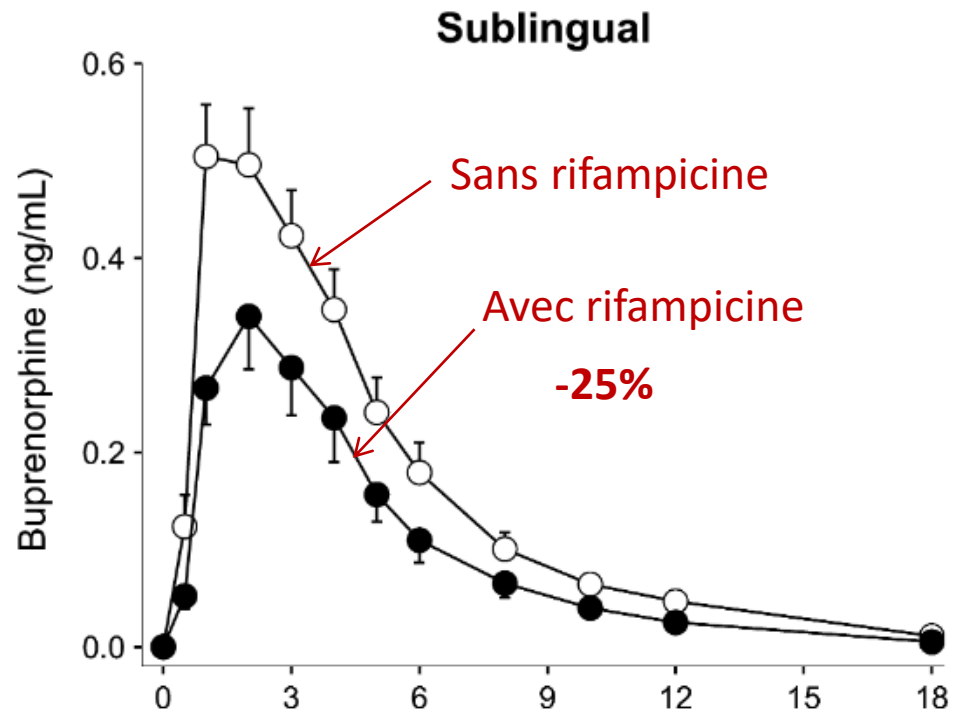
Rq: Cible d'efficacité du praziquantel 300ng/mL

# Interactions avec les opioïdes

Interacting drug	Subjects (n), study design	Rifampicin (mg/d)	Results	Comment
<b>Opioids</b>				
Alfentanil (IV) <sup>[74]</sup>	Healthy (9), randomised crossover	600 × 5d	73% ↓ in $t_{1/2\beta}$ , 164% ↑ in CL	Higher doses of alfentanil almost certainly needed
Codeine <sup>[26]</sup>	Healthy (9 EM and 6 PM for debrisoquine), sequential	600 × 21d	EM: 80% ↓ in codeine AUC, 62% ↓ in morphine AUC; respiratory and psychomotor effects reduced; PM: 81% ↓ in codeine AUC, 50% ↓ in codeine $t_{1/2\beta}$ ; pupillary effect reduced	Monitor and increase codeine dosage as necessary
Methadone <sup>[70]</sup>	Patients (6), crossover	600–900	33–66% ↓ in plasma concentrations of methadone (n = 6); opioid withdrawal in 70% of patients (n = 30)	Monitor effects and increase methadone dosage as necessary (up to 2–3-fold)
Morphine (PO) <sup>[33]</sup>	Healthy (10), sequential	600 × 14d	28% ↓ in AUC, 41% ↓ in $C_{max}$ ; complete loss of analgesic effects	Monitor effects and increase morphine dosage as necessary or change to another analgesic

# Interactions avec les opioïdes

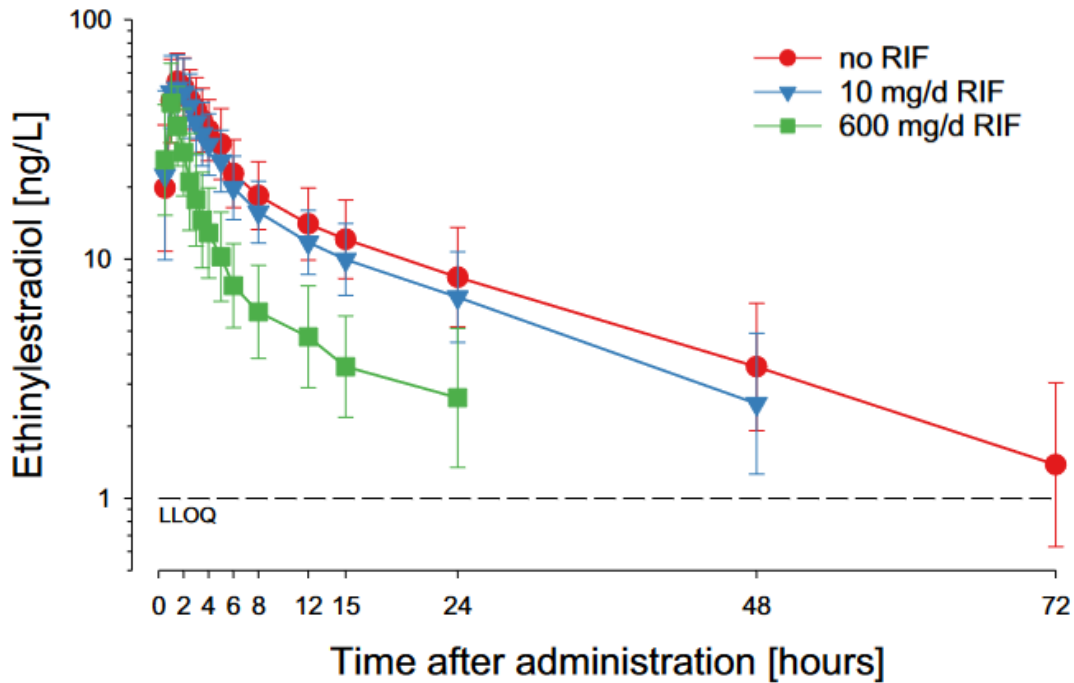
## ■ Cas de la buprénorphine



# Interactions avec les contraceptifs

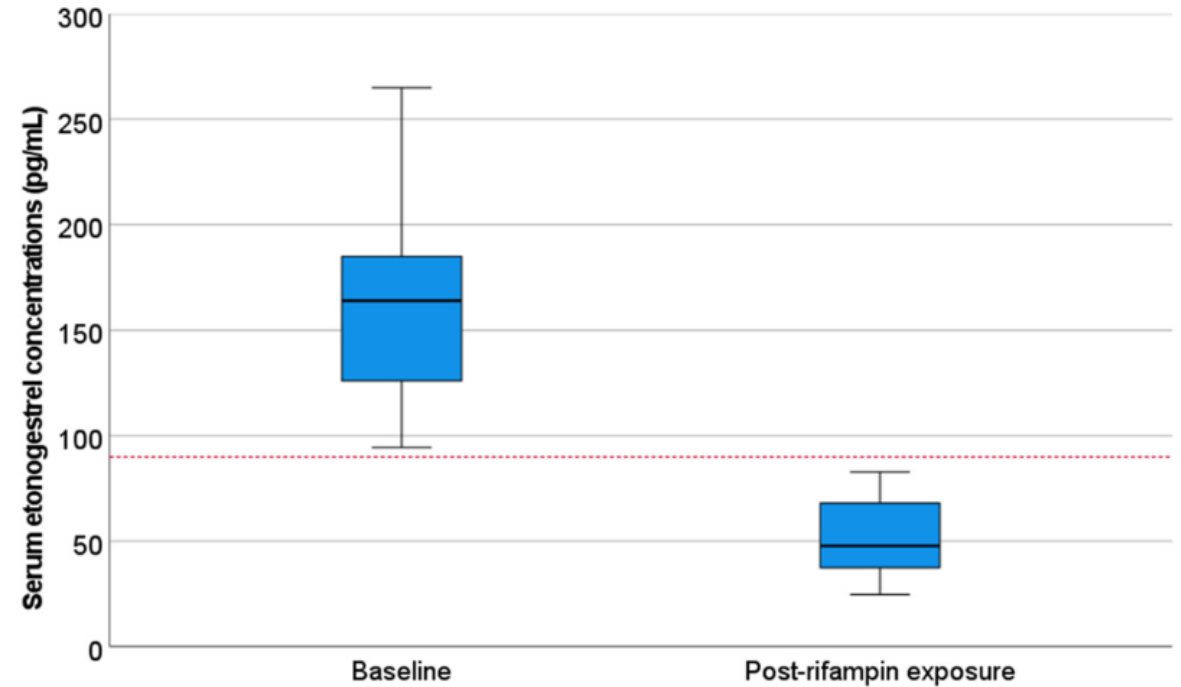
## ■ Cas des oestro-progestatifs

### Ethinylestradiol (per os)



Wiesinger et al. CPT 2022

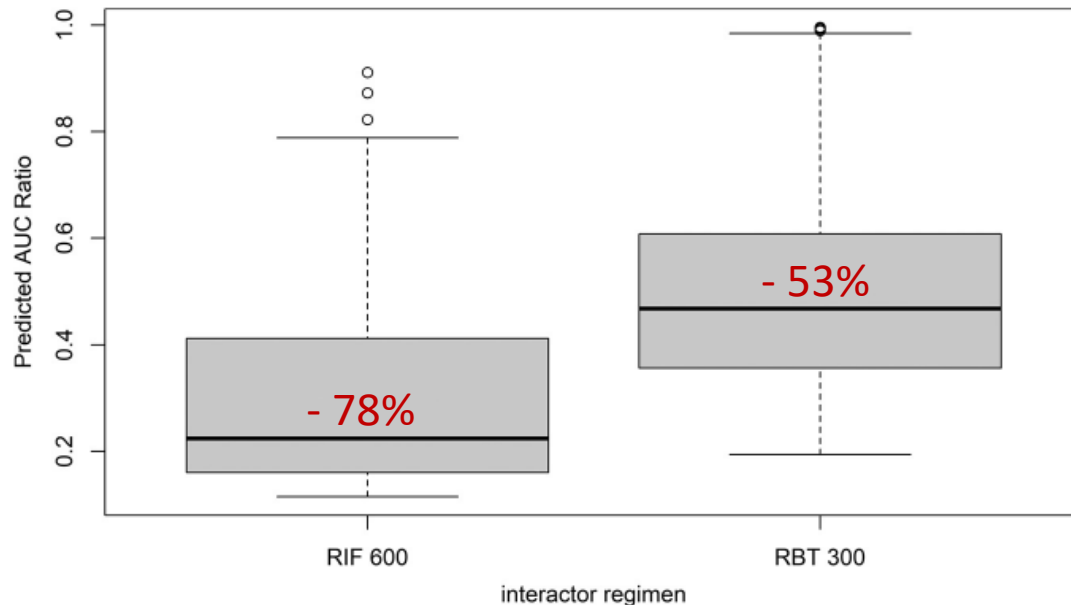
### Etonogestrel (ex: implant Nexplanon®)



Lazorwitz et al. Contraception 2023

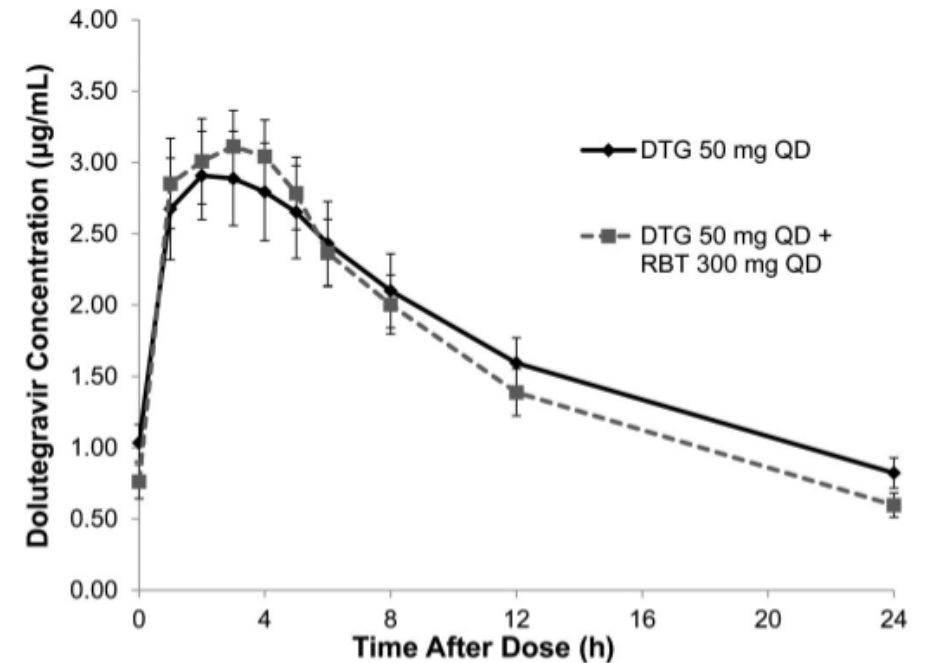
## ■ Quid des autres rifamycines?

Ex: rifampicine vs. rifabutine vis-à-vis de 217 médicaments subissant l'interaction



Effet inducteur de la rifabutine sur le CYP 3A4  
≈ 30-60% celui de la rifampicine

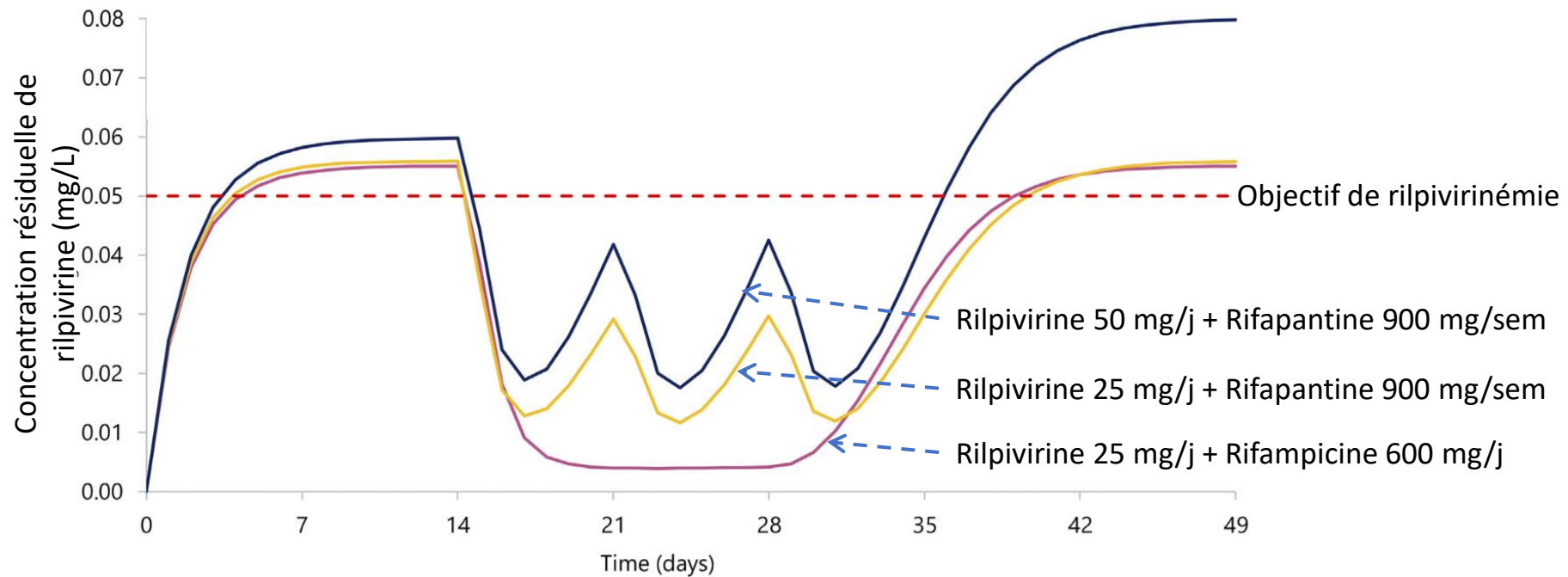
Ex: effet de la rifabutine sur le dolutégravir



## ■ Quid des autres rifamycines?

Effet inducteur de la rifapentine sur le CYP 3A4  
≈ 75% de celui de la rifampicine

Ex: rifampicine vs. rifapentine (non commercialisée en France) vis-à-vis de la rilpivirine





# Conduite à tenir « générale »

## Initiation de la rifampicine

Médicament à risque déjà pris au long cours

Médicament à risque introduit après 7 jours de rifampicine

Effet inducteur progressif (≈ 7-15 jours)

Effet inducteur quasi-maximal d'emblée

### Risque élevé

### Risque modéré

### Risque élevé

### Risque modéré

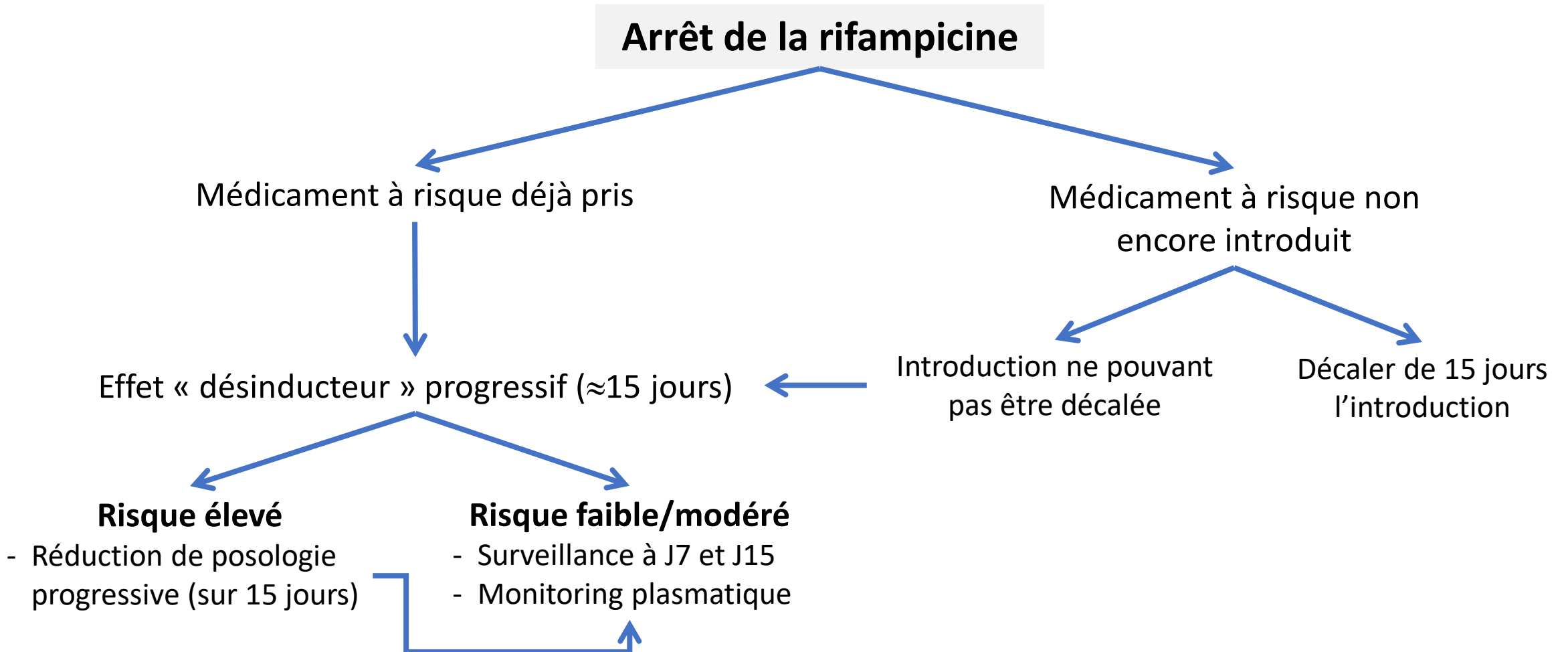
- Augmentation de posologie progressive (sur 15 jours)
- Alternative thérapeutique

- Surveillance à J7 et J15
- Monitoring plasmatique

- Augmentation de posologie d'emblée
- Alternative thérapeutique

- Surveillance <J7
- Monitoring plasmatique

# Conduite à tenir « générale »



# Référentiel sur les interactions médicamenteuses



<https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription.

## RIFAMPICINE

Voir aussi : inducteurs enzymatiques

### + ABIRATERONE

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratéronne, avec risque de moindre efficacité.

**Association DECONSEILLÉE**

### + AFATINIB

Diminution des concentrations plasmatiques de l'afatinib par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.

**Précaution d'emploi**

Surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après leur arrêt.

### + ALBENDAZOLE

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité.

**Précaution d'emploi**

Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

### + ANTAGONISTES DES CANAUX CALCIQUES

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

**ASDEC - PE**

Association déconseillée avec la nimodipine

**Précaution d'emploi :**

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

### + ANTIARYTHMIQUES CLASSE IA

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique).

**Précaution d'emploi**

Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).

# Outils sur les interactions médicamenteuses

## ■ DDI-Prédicteur (<https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>)

**AGE OF PATIENT**

Age >= 2 years

Age < 2 years

**SUBSTRATE**

Start typing the name of a drug or scroll down the list to choose one

Prednisolone

**INTERACTOR**

Start typing the name of a drug or scroll down the list to choose one

Rifampicin 450-600 mg/d

Compute

**AGE**

**ADULT**

**SUBSTRATE**

**PREDNISOLONE**

Fraction metabolized by each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.18	0	0	0	0

**INTERACTOR**

**RIFAMPICIN 1200 MG/D**

Induction or inhibition potency with respect to each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
16.5	0	2.25	4.2	1.46

**AUC RATIO**

$AUC^{EM*}/AUC^{EM}$	0.25
----------------------	------

# Conclusion

## ■ Interactions générées par la rifampicine

- Savoir y penser et les rechercher systématiquement
- Dans la grande majorité des cas : perte d'efficacité du médicament subissant l'effet
- Adaptation et surveillance nécessaire au cas par cas

## ■ Importance de la pharmacovigilance : c'est l'affaire de tous!

- Sous-notification +++ (données de la BNPV):
  - Nb de notifications d'EI impliquant potentiellement la RIF: **à peine 7839**
  - Nb de notifications d'EI résultant d'une interaction potentielle avec la RIF: **à peine 232 !**