

De: ARS-BFC-PEPS
Envoyé: mardi 20 août 2024 17:57
À: ARS-BFC-PEPS
Objet: 24-08-20 : Complément d'information - DAU : MINSANTE n°2024-07 : Rappels de la conduite à tenir dans le contexte de fortes tensions de rifampicine

De : ALERTE <alerte@sante.gouv.fr>

Envoyé : mardi 20 août 2024 14:54

Cc : ALERTE <alerte@sante.gouv.fr>

Objet : Complément d'information - DAU : MINSANTE n°2024-07 : Rappels de la conduite à tenir dans le contexte de fortes tensions de rifampicine

Bonjour,

Dans la continuité des échanges et questionnement remontés de différentes ARS concernant les tensions en rifampicine seule ou associée, vous pourrez trouver ci-dessous le retour de l'ANSM **sur les possibilités et les limites de la dispensation à l'unité (DAU) des spécialités à base de rifampicine** en cette période de fortes tensions d'approvisionnement des spécialités à base de rifampicine, en complément du contingentement qualitatif actuel.

La réglementation en vigueur permet la DAU pour les spécialités de la classe pharmaco-thérapeutique des antibactériens à usage systémique satisfaisant aux règles de conditionnement prévues. De plus, en cas de rupture d'approvisionnement, un arrêté du ministre chargé de la santé peut rendre obligatoire le recours à la délivrance de médicaments à l'unité si la mesure est jugée opportune et nécessaire. Par arrêté du même ministre, il est mis fin sans délai à ces mesures lorsqu'elles ne sont plus nécessaires. (Cf. Article R.5132-42-2 ; Article R. 5132-42-3 ; Article L. 5123-8, Article L.5121-33-1 du code la santé publique)

Les antibiotiques entrent dans le champ d'application de cette réglementation. En l'espèce, la DAU pour les spécialités à base de rifampicine concernerait les présentations sous forme de gélules/comprimés.

Sur le principe, toute mesure complémentaire au dispositif mis en place peut contribuer à une optimisation de la gestion du stock disponible de spécialités à base de rifampicine, et en ce sens la DAU peut être perçue comme un outil contributif à l'épargne de délivrance inutile d'unités de prise au regard de la prescription et des conditionnements disponibles des spécialités.

Toutefois l'intérêt de cette mesure doit être appréhendé compte tenu des schémas posologiques et des conditionnements disponibles des spécialités à base de rifampicine, et ce dans le contexte du contingentement qualitatif en vigueur.

Le dispositif actuel impose que le professionnel de santé remplisse pour chaque patient une fiche qu'il adresse au laboratoire (Sanofi/Sandoz) pour une validation de l'indication relevant d'un traitement par des spécialités à base de rifampicine, ainsi que du nombre requis de boîtes compte tenu de la posologie (selon les indications, la posologie peut être établie sur la base d'une dose calculée en mg/kg/jour). Une procédure appropriée a été mise en place pour les Drom-Com, de même que pour les centres de lutte antituberculeuse (CLAT).

Des limites de la DAU dans ce contexte sont à considérer :

- La DAU a un intérêt pour des traitements nécessitant la prise d'un nombre de comprimés moindre que celui contenu dans les conditionnements commercialisés. Dans le cadre de ce contingentement, le recours à la rifampicine a été limité à des indications dont la majorité (tuberculose maladie, infections ostéo-articulaires, endocardites) nécessite des durées de traitement longues, en contraste

avec celle requise pour certains cas de prophylaxie d'infections invasives à méningocoque (IIM) chez les sujets contacts. Cette situation peut correspondre aux cas de souche résistante à la ciprofloxacine ou en l'absence justifiée de documentation*, chez un sujet présentant une contre-indication à la ceftriaxone. La posologie de rifampicine est chez l'adulte de 600 mg (2 gélules de 300 mg), deux fois par jour, pendant deux jours (soit un total de 8 gélules), la dose de 600 mg étant la dose maximale à ne pas dépasser chez l'enfant. D'après la Base de données publique des médicaments, les conditionnements commercialisés des spécialités Rifadine 300 mg gélule/Laboratoire Sanofi sont des boîtes de 30 gélules et 8 gélules, et pour la spécialité Rimactan 300 mg gélule/Laboratoire Sandoz des boîtes de 30 gélules. Aussi la DAU aurait un intérêt dans cette situation cependant considérée comme rare et en cas d'indisponibilité de la boîte de 8 gélules.

**D'après le Centre National de Références des méningocoques et de Haemophilus influenzae, situations correspondant à des cas déclarés comme le purpura fulminans sans prélèvement biologique, et à des cas sans culture bactérienne positive et une PCR à faible quantité de l'ADN ne permettant pas un séquençage fiable et prédiction de la sensibilité à la ciprofloxacine. Ce type de cas peut représenter environ 10-15% des cas d'IIM*

- Le contingentement actuellement mis en place est accompagné d'un pilotage du stock d'unités disponibles par les laboratoires qui valident pour chaque patient, la mise à disposition du nombre de boîtes de spécialités à base de rifampicine requis. L'épargne de comprimés dispensés sur la base d'une DAU au niveau des pharmacies ne pourrait être prise en compte par le pilotage du stock d'unités effectué par les laboratoires.

Au total, il apparaît que la DAU des spécialités à base de rifampicine ne peut pas être considérée comme une mesure adaptée dans le contexte actuel : le niveau de gain attendu ne pourrait être que très modéré dans la gestion du nombre d'unités de prise, et l'impact potentiel d'une telle mesure ne peut pas être pris en compte par le pilotage du stock mis en place au niveau des laboratoires. La DAU ne pouvant être considérée ni comme une mesure opportune, ni comme une mesure nécessaire dans ce contexte, il n'est pas objectif d'argument sous-tendant une obligation à la mise en œuvre de la DAU pour ces spécialités.

La DAU des spécialités à base de rifampicine peut néanmoins être mise en œuvre sous l'égide du pharmacien dans la mesure où tous les antibiotiques à usage systémique satisfaisant aux règles de conditionnement selon la réglementation en vigueur peuvent relever aujourd'hui de la DAU. Toutefois il n'y a pas lieu d'en formuler une recommandation spécifique dans ce contexte.

Par ailleurs, dans ce contexte de contingentement des spécialités à base de rifampicine, des professionnels de santé ont questionné sur l'absence de mise en œuvre de la DAU des spécialités à base de ciprofloxacine.

- La prescription de ciprofloxacine (antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones) fait partie des conduites à tenir relatives à des situations de prophylaxie d'IIM. Dans ce cadre, la posologie de la ciprofloxacine est une prise unique de 500 mg chez l'adulte (dose maximale à ne pas dépasser chez l'enfant), ce qui est à mettre en regard des conditionnements de comprimés commercialisés des spécialités à base de ciprofloxacine dosées à 500 mg et 250 mg (boîtes de 12 comprimés) d'après la Base de données publique des médicaments.
- Le recours à la ciprofloxacine dans cette indication dans le contexte actuel de contingentement de la rifampicine peut être plus fréquent par rapport à celui figurant dans l'Instruction ministérielle de 2018. Cette situation peut faciliter un stockage d'unités restantes de ciprofloxacine dans des pharmacies familiales, concourant à des usages hors-Autorisation de mise sur le marché préoccupants au regard de l'utilisation requise des fluoroquinolones vu le profil de risques de cette famille d'antibiotiques (Voir dossier thématique « Fluoroquinolones » accessible sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/fluoroquinolones>)

Il faut rappeler que la prophylaxie des IIM n'est qu'une des indications mentionnées dans les autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de ciprofloxacine.

Tous les antibiotiques à usage systémique satisfaisant aux règles de conditionnement selon la réglementation en vigueur pouvant relever aujourd'hui de la DAU, il doit être rappelé dans ce contexte de

tensions en rifampicine aux pharmaciens l'intérêt de la DAU des spécialités à base de ciprofloxacine dans cette indication de prophylaxie d'IIM.

Nous vous en souhaitons bonne réception,

Bien cordialement,

CORRUSS | Centre Opérationnel de Régulation et de Réponse aux Urgences Sanitaires et Sociales

Direction Générale de la Santé | Centre de crise sanitaires

Ministère du Travail de la Santé et des Solidarités

14, Avenue Duquesne, 75007 Paris

Tél : 01 40 56 99 99

www.sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DU TRAVAIL
DE LA SANTÉ
ET DES SOLIDARITÉS**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

De : ALERTE <alerte@sante.gouv.fr>

Envoyé : lundi 1 juillet 2024 10:22

Objet : MINSANTE n°2024-07 : Rappels de la conduite à tenir dans le contexte de fortes tensions de rifampicine

Bonjour,

Nous vous prions de bien vouloir trouver ci-dessous le MINSANTE n°2024 - 07 relatif aux rappels de la conduite à tenir dans le contexte de fortes tensions de rifampicine.

Pour information – Pour action

Mesdames, Messieurs,

Face à de fortes tensions de plusieurs médicaments à base de rifampicine seule ou associée (**Rifadine 2% suspension buvable, Rifadine 300 mg gélule, Rifinah 300 mg/150 mg, comprimé enrobé et Rifater comprimé enrobé**), un **contingentement qualitatif très strict** a été mis en place afin d'assurer la couverture des besoins des patients sans alternative médicamenteuse.

Nous vous rappelons qu'un contingentement qualitatif est mis en place en ville et à l'hôpital pour les formes pharmaceutiques administrées par voie orale ; la spécialité Rifadine injectable n'est pas concernée par ces préconisations.

Jusqu'au retour à la normale des approvisionnements, la primo-prescription de rifampicine est restreinte aux prescripteurs exerçant en établissements de santé publics ou privés, ou aux centres de lutte antituberculeuse (CLAT) et dans les situations suivantes :

- Tuberculose maladie ;
- Infections aiguës ostéo-articulaires sur matériel avec stratégie chirurgicale conservatrice, documentées à staphylocoque (doré ou à coagulase négative) ;
- Endocardites infectieuses sur matériel et infections de prothèse vasculaire avec rétention de l'implant, documentées à staphylocoque (doré ou à coagulase négative) ;
- Exceptionnellement, au cas par cas et après avis spécialisé, lorsqu'il n'existe pas d'alternative.

Dans la continuité de la réunion du 24 avril 2024 où il vous a été présenté la situation sur l'approvisionnement des spécialités à base de rifampicine, vous pourrez trouver ci-dessous un point de situation détaillant l'efficacité du contingentement qualitatif ainsi que sur les alternatives possibles mises en place par l'ANSM.

- **Concernant l'efficacité des mesures de contingentement, si les ventes continuent à ce rythme**, les situations sur les spécialités identifiées sont les suivantes :
 - Rifadine suspension buvable, Rifadine 300 mg gélule, Rimactan 300 mg gélule : situation favorable (sous réserve du déport vers ces spécialités en cas de rupture totale des autres médicaments).
 - Rifinah : Tension, à surveiller
 - Rifater : Grande tension

La forte tension sur les spécialités à base de rifampicine seule a fait l'objet d'un report sur les spécialités combinées Rifinah et Rifater qui se retrouvent en forte tension.

La situation reste très fragile en absence de date connue de reprise de la production de la matière première (EuroAPI, site de Brindisi, Italie) et du délai nécessaire à un retour à une production et distribution nominales. Dans ce contexte, le contingentement doit être maintenu et pourrait, en cas d'absence de reprise de la distribution des spécialités à base de rifampicine, être renforcé.

- **Concernant l'ensemble de difficultés rencontrées par les régions** (délai de délivrance du traitement après envoi du formulaire au laboratoire, traitement ou renouvellement pour infection tuberculeuse latente (ITL), question sur le formulaire de l'ANSM), celles-ci sont traitées au fil de l'eau en lien avec l'ANSM. Vous pourrez trouver en annexe une synthèse de l'ensemble des questions posées.

- **Concernant les commandes de ces spécialités**, elles doivent se faire uniquement directement auprès du laboratoire Sanofi. En effet dans ce contexte de tension, il est demandé :

- aux prescripteurs : de remplir un formulaire spécifiquement établi pour cette situation à joindre à l'ordonnance pour toute instauration de traitement.
- aux pharmaciens :
 - pour les instaurations de traitement, qu'ils :
 - vérifient sur le **formulaire** et l'ordonnance que les conditions sont remplies, (précisez le poids du patient sur l'ordonnance)
 - adressent le [formulaire](#) au laboratoire pharmaceutique afin de mettre à disposition rapidement le traitement du patient,
 - prennent contact avec le prescripteur, ou la PUI de l'établissement pour les patients hospitalisés, si les conditions ne sont pas remplies ou la prescription n'est pas accompagnée du formulaire ;
 - pour les renouvellements de traitement, qu'ils :
 - vérifient sur l'ordonnance qu'il s'agit d'un renouvellement de traitement,
 - procèdent comme pour une initiation de traitement si le patient dispose d'un formulaire complété et de l'ordonnance de renouvellement.
 - [Remplissent le formulaire^{\[1\]}](#) et l'adressent au laboratoire en précisant le poids du patient,

Pour rappel, aucune dispensation ne doit intervenir si l'ensemble de ces conditions n'est pas respecté. Tout formulaire ou ordonnance incomplet oblige le laboratoire à revenir vers le prescripteur et/ou le pharmacien et entraîne ainsi un retard de livraison et de délivrance au patient.

L'ANSM veille au raccourcissement au maximum des délais de traitement des commandes^[2] par le laboratoire Sanofi^[3] mais il est recommandé d'anticiper autant que possible la prescription et la commande de ces médicaments afin d'éviter une rupture du traitement, notamment en cas de renouvellement.

Les précisions sur les modalités de prescription, de commande et de dispensation sont précisées sur le site de l'ANSM <https://ansm.sante.fr/actualites/rifampicine-conduites-a-tenir-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement>

Le CORRUSS vous tiendra informés de toute évolution de la situation et des recommandations.

Je vous remercie de la bonne prise en compte de ces informations et de votre mobilisation.

Sarah SAUNERON
Directrice générale adjointe de la Santé

Signé

Nous vous en souhaitons bonne réception,

Bien cordialement,

CORRUSS | Centre Opérationnel de Régulation et de Réponse aux Urgences Sanitaires et Sociales
Direction Générale de la Santé | Centre de crise sanitaires

Ministère du Travail de la Santé et des Solidarités

14, Avenue Duquesne, 75007 Paris

Tél : 01 40 56 99 99

www.sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DU TRAVAIL
DE LA SANTÉ
ET DES SOLIDARITÉS**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

^[1] <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/19/20240418-rifampicine-formulaire-contingentement.docx>

^[2] Le délai du traitement des demandes varie en fonction de la complétude des informations transmises, les formulaires incomplets nécessitant un suivi et un rappel auprès du demandeur.

^[3] La plateforme d'appels est disponible 5 jours sur 7 aux numéros suivants : **0 800 394 000** (Métropole)/ **0 200 626 626** (DROM COM)