

**MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ**

DATE : 01/07/2024

REFERENCE : MINSANTE N°2024_07

OBJET : RIFAMPICINE : RAPPEL DE LA CONDUITE A TENIR DANS LE CONTEXTE DE FORTES TENSIONS

☒ **Pour action**

☒ **Pour information**

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 commandes² par le laboratoire Sanofi³ 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

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)

Annexe - Foire aux questions en lien avec la rifampicine

1- Concernant l'instruction N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

[Les conduites à tenir publiées sur le site de l'ANSM](#) dans ce contexte de forte tension d'approvisionnement en rifampicine sont en accord avec les schémas de l'antibioprophylaxie définis dans l'instruction N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque pour la prise en charge des personnes contacts des cas d'infections invasives à méningocoques.

2- Concernant le cas particulier des contacts de cas d'IIM revenant de la Mecque dans le contexte de tensions d'approvisionnement pour la rifampicine.

Indépendamment du lieu du foyer de transmission et au regard d'un brassage important de population, les recommandations d'antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM doivent tenir compte des souches de méningocoque circulantes résistantes à la ciprofloxacine et ce dans ce contexte de fortes tensions en approvisionnement en rifampicine.

L'antibioprophylaxie est à adapter en fonction des résultats de l'antibiogramme du cas index. Aussi il est impératif que l'antibiogramme soit systématiquement réalisé en urgence devant tout cas d'IIM (en cas de PCR positive faire une mise en culture pour antibiogramme). Il est rappelé que toute souche ou tout matériel positif pour le méningocoque isolé d'infections invasives doit être envoyé dans les meilleurs délais au Centre National de Référence des Méningocoques et de *Haemophilus influenzae* pour typage complet.

- **Si la souche est sensible à la ciprofloxacine**

- **Ceftriaxone** (voie injectable)
 - Chez l'adulte : injection unique de 250 mg
 - Chez l'enfant : injection unique de 125 mg

OU

- **Ciprofloxacine** (voie orale : comprimé, suspension buvable)
 - Chez l'adulte : dose unique de 500 mg
 - Chez l'enfant : dose unique de 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg)

- **Si la souche est résistante à la ciprofloxacine OU en l'absence justifiée de documentation⁴**

- **Ceftriaxone** (voie injectable)
 - Chez l'adulte : injection unique de 250 mg
 - Chez l'enfant : injection unique de 125 mg

En cas de contre-indication à la ceftriaxone

- **Rifampicine** (voie orale : gélule, suspension buvable)
 - Chez l'adulte : 600 mg (2 gélules de 300 mg), deux fois par jour, pendant deux jours
 - Chez le nourrisson et l'enfant (1 mois à 15 ans) : 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg), deux fois par jour, pendant deux jours
 - Chez le nouveau-né (avant 1 mois) : 5 mg/kg, deux fois par jour, pendant deux jours

3- Confirmer la posologie en 2^{ème} intention pour la chimio-prophylaxie (ceftriaxone et ciprofloxacine) des contacts à risque d'un cas Hib ? Schéma de prophylaxie recommandé pour cette situation

Dans le cadre de la chimioprophylaxie des sujets contacts d'un cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* B (Hib) et au regard de ce contexte de fortes tensions en approvisionnement en rifampicine, le recours à la ceftriaxone ou la ciprofloxacine est préconisé avec des schémas thérapeutiques identiques à ceux recommandés pour l'antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM :

⁴ Correspond à des situations de cas déclarés comme 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 une prédiction de la sensibilité à la ciprofloxacine. Ce type de cas peut représenter environ 10-15% des cas d'IIM.

- **Ceftriaxone** (voie injectable)
 - o Chez l'adulte : injection unique de 250 mg
 - o Chez l'enfant : injection unique de 125 mg
- OU
- **Ciprofloxacine** (voie orale : comprimé, suspension buvable)
 - o Chez l'adulte : dose unique de 500 mg
 - o Chez l'enfant : dose unique de 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg)

Il est souligné que toute souche ou tout matériel positif pour les infections invasives à *Haemophilus* doit être envoyé dans les meilleurs délais au Centre National de Référence des Méningocoques et de *Haemophilus influenzae* pour typage complet.

4- Précision concernant les alternatives rifabutine (ANSATIPINE®) et rifapentine :

- **Concernant la rifabutine** qui avait été évoquée comme alternative lors des échanges avec les sociétés savantes :
 - o dans le traitement de la tuberculose : l'utilisation de la rifabutine n'est considérée qu'en deuxième intention par rapport à la rifampicine notamment en raison d'un profil de sécurité moins favorable donc l'utilisation de la rifampicine dans cette indication est à privilégier à ce stade malgré les tensions d'approvisionnement.
 - o dans le traitement des infections à Mycobactéries Non Tuberculeuses : cf. [conduite à tenir sur le site de l'ANSM](#)⁵

Pour les infections dues au complexe *Mycobacterium avium* (infections les plus fréquentes) : ne prescrivez pas de médicaments avec rifampicine et rifabutine. Prescrivez un schéma qui associe de la clofazimine, de la clarithromycine (ou azithromycine) et éthambutol, sous surveillance de l'électrocardiogramme (ECG).

Pour les autres infections à mycobactéries atypiques (*M. kansasii*, *M. xenopi*, ou autres) : demandez un avis spécialisé auprès de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du centre national de référence (CNR) des mycobactéries ou de la RCP nationale mycobactéries GREPI. A titre indicatif, les schémas suivants peuvent être proposés :

- *M. kansasii* : rifabutine, isoniazide, éthambutol ;
 - *M. xenopi* : clarithromycine, moxifloxacine, éthambutol sous surveillance ECG.
- **Concernant la rifapentine** : ce médicament n'est pas disponible en France ni en Europe (pas d'AMM)

5- Concernant les initiations dans l'indication ITL, nous vous invitons à vous référer [aux conduites à tenir publiées sur le site internet de l'ANSM](#)

Ne prescrivez plus de bithérapie comprenant de la rifampicine et l'isoniazide.

La rifampicine peut être remplacée par l'isoniazide en monothérapie pendant 6 à 9 mois. En cas d'allergie ou de résistance, prescrivez la rifampicine en monothérapie pendant 4 mois.

Pour rappel, les spécialités disponibles à base d'isoniazide seul sont les suivantes :

- Rimifon 50 mg, comprimé ;
- Rimifon 150 mg, comprimé ;
- Rimifon 500 mg/5 ml, solution injectable / pour perfusion ;
- PDP-Isoniazid 10 mg/ml solution buvable (disponible en accès compassionnel ou par le biais de préparations magistrales)."

⁵ <https://ansm.sante.fr/actualites/rifampicine-conduites-a-tenir-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement>

6- Concernant les renouvellements, quelle que soit l'indication, il est mentionné dans ces mêmes conduites à tenir :

Les renouvellements de traitement ne sont pas restreints. Si votre patient suit déjà un traitement par rifampicine, vous pouvez poursuivre son traitement. **La mention "renouvellement" doit être indiquée sur l'ordonnance.** Le formulaire de demande pourra être complété par les pharmaciens.

Lors du renouvellement du traitement, le prescripteur pourra être amené à l'adapter dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires. Dans cette situation particulière de contingentement qualitatif strict, la durée du traitement par rifampicine est limitée à 6 semaines maximum.