

Rifampicine : conduites à tenir dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement

Nous avons été informés par le laboratoire Sanofi Winthrop Industrie d'importantes difficultés d'approvisionnement de plusieurs médicaments à base de rifampicine (Rifadine 2% suspension buvable, Rifadine 300 mg gélule, Rifadine 600 mg, IV, poudre et solvant pour solution pour perfusion, Rifinah 300 mg/150 mg, comprimé enrobé et Rifater comprimé enrobé).

Ces tensions d'approvisionnement concernent la France mais également d'autres pays européens. Elles risquent d'impacter également la disponibilité de la spécialité à base de rifampicine seule, Rimactan 300 mg, gélule (laboratoire Sandoz).

Dans ce contexte, des recommandations ont été établies pour chaque indication, en lien avec les représentants des professionnels de santé (SPILF, CLAT, CRIOAC, CNR-MyRMA, GPIP de la SFP, SPLF, AFPA, SFAR, SFC) et des associations de patients (FAS, Le Lien, TRT-5, Familles de France, Familles rurales, Fondation Raoul Follereau) afin de définir la prise en charge des patients la plus adaptée.

Aussi, compte tenu du caractère indispensable de cet antibiotique, 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.

Ces difficultés sont liées à l'annonce par la société EuroAPI de la suspension de toute activité sur son site de fabrication de matières premières à Brindisi (Italie) en raison de défaillances du contrôle qualité identifiées lors d'un audit interne. Des investigations plus approfondies sont en cours, en lien avec l'Agence italienne des médicaments (AIFA).

Conduite à tenir pour les médecins

L'ensemble des médicaments à base de rifampicine est en forte tension d'approvisionnement pour une durée indéterminée à ce jour.

Instauration d'un traitement

Jusqu'à un retour à la normale des approvisionnements, la primo-prescription de la rifampicine est restreinte aux prescripteurs exerçant en établissements de santé publics ou privés, ou aux centres de lutte antituberculeuse (CLAT), 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.

Les prescripteurs en exercice libéral doivent se rapprocher des CLAT pour l'établissement de l'ordonnance de primo-prescription.

Dans le cadre de ce contingentement, la prescription de la suspension buvable est réservée aux :

Enfants pesant moins de 30 kg ;

Patients pesant plus de 30 kg présentant des difficultés de déglutition ;

En cas de tuberculose maladie, en raison de difficultés d'adaptation de dose par les gélules de Rifadine et de Rimactan à 300 mg qui relèvent théoriquement de paliers à 30, 60 et 90 kg de poids corporel, dans la limite de 15 mg/kg/jour pour éviter tout surdosage.

Précisez le poids du patient sur l'ordonnance.

Afin que le laboratoire puisse mettre à disposition le traitement pour le patient, **remplissez le formulaire établi** (<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/18/20240418-rifampicine-formulaire-contingentement-2.docx>) pour ce contingentement.

Ce formulaire doit être adressé avec l'ordonnance au pharmacien selon les modalités suivantes :

Patient hospitalisé

Pour un traitement instauré dans un établissement de santé : l'ordonnance et le formulaire sont adressés à la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement ;

Pour le traitement de sortie d'un patient hospitalisé : l'ordonnance et le formulaire sont adressés à la pharmacie de ville où le patient a indiqué se rendre pour la délivrance de son traitement, si possible 48 heures avant sa sortie du service de l'établissement de santé.

Patient ambulatoire

L'ordonnance et le formulaire sont remis au patient, soit adressés à l'officine de ville où le patient a indiqué se rendre pour la délivrance de son traitement.

Renouvellement d'un traitement

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.

Patient inclus dans un essai clinique

Les inclusions de nouveaux patients peuvent se poursuivre selon les protocoles en vigueur.

Conduites à tenir par pathologie

Tuberculose maladie

Réservez la rifampicine, seule ou en association, au traitement curatif de la tuberculose. Chez l'adulte, privilégiez les formes combinées Rifater et Rifinah.

Infection tuberculeuse latente

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).

Infections à mycobactéries non tuberculeuses

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 (<http://cnr.myctb.bch@aphp>) ou de la RCP nationale mycobactéries GREPI (<mailto:RCPaspergillus-MNT-asthme@chu-amiens.fr>). A titre indicatif, les schémas suivants peuvent être proposés :

- *M. kansasii* : rifabutine, isoniazide, éthambutol ;
- *M. xenopi* : clarithromycine, moxifloxacine, éthambutol sous surveillance ECG.

Infections ostéo-articulaires

Réservez la rifampicine aux infections aiguës ostéo-articulaires sur matériel avec stratégie chirurgicale conservatrice, dues à un staphylocoque (doré ou à coagulase négative) sensible à la rifampicine chez l'adulte et chez l'enfant. La posologie doit être de 10 mg/kg/jour (sans dépasser 900 mg/jour) et la durée de traitement limitée à 6 semaines maximum.

Si besoin, demandez un avis spécialisé auprès d'une équipe multidisciplinaire en antibiothérapie de l'établissement, un service d'infectiologie d'un centre hospitalier ou un centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAC) (<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/article/infections-osteo-articulaires-complexes>)

Endocardites infectieuses, infections de prothèse vasculaire

La prescription de rifampicine est réservée aux endocardites infectieuses sur matériel (valves prothétiques, sondes de pacemaker ou de dispositif électronique cardiaque implantable), infections de prothèse vasculaire avec rétention de l'implant, documentées à staphylocoque (doré ou à coagulase négative) sensible à la rifampicine.

Prophylaxie des infections invasives à méningocoque

Ne prescrivez plus de rifampicine pour cette indication. Les alternatives définies dans les schémas de l'antibioprophylaxie (https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgs_sp_2018_163.pdf) sont les suivantes :

Ceftriaxone (voie injectable) :

Chez l'adulte : injection unique de 250 mg

Chez l'enfant : injection unique de 125 mg

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)

Selon les situations, envisagez de demander un avis spécialisé en infectiologie avant instauration de l'antibioprophylaxie. Pour rappel, l'utilisation abusive d'antibiotiques en prophylaxie augmente le risque de sélectionner des bactéries résistantes.

Nous rappelons que la ciprofloxacine est un antibiotique de la classe des fluoroquinolones. Elles nécessitent d'avoir expliqué au patient, avant la prescription, la conduite à tenir en urgence en cas d'effet indésirable grave.

Autres indications, exceptionnellement, au cas par cas, en l'absence d'alternative

Demandez un avis spécialisé auprès d'une équipe multidisciplinaire en antibiothérapie de l'établissement, ou auprès d'un service d'infectiologie d'un centre hospitalier.

En particulier, pour la brucellose et la lèpre : CNR Brucella du CHU de Nîmes, (<mailto:CNR.brucella@chu-nimes.fr>) CNR des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries

[aux antituberculeux \(mailto:cnrmyrma.bichat@cnrmyrma.fr\)](mailto:cnrmyrma.bichat@cnrmyrma.fr) et le [RCP Lèpre du CNR des Mycobactéries. \(https://cnrmyrma.fr/2022/02/05/rcp-lepre/\)](https://cnrmyrma.fr/2022/02/05/rcp-lepre/).

Conduite à tenir pour les pharmaciens

Initiation de traitement

Si vous devez dispenser de la rifampicine à un patient :

Vérifiez sur le formulaire et l'ordonnance que les conditions sont remplies.

Adressez le formulaire au laboratoire pharmaceutique concerné afin de mettre à disposition rapidement le traitement du patient.

Prenez contact avec son médecin 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.

Renouvellement de traitement

Vérifiez sur l'ordonnance qu'il s'agit d'un renouvellement de traitement, **remplissez le formulaire** (<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/18/20240418-rifampicine-formulaire-contingentement-2.docx>) et adressez-le au laboratoire. Le poids du patient doit être précisé.

Si le patient dispose d'un formulaire complété et de l'ordonnance de renouvellement : procédez comme pour une initiation de traitement

Aucune dispensation ne doit intervenir si l'ensemble des conditions temporaires de prescription n'est pas respecté.

Information pour les patients

L'ensemble des médicaments à base de rifampicine est en forte tension d'approvisionnement.

Si vous êtes déjà traité par rifampicine, votre traitement sera poursuivi jusqu'à son terme.

Si vous n'êtes pas déjà traité par rifampicine, en fonction de votre maladie, votre médecin pourra être amené à vous prescrire d'autres médicaments équivalents. S'il décide de vous prescrire un médicament à base de rifampicine, il remplira avec vous le formulaire et le joindra à l'ordonnance.

Ces recommandations sont aussi mises en place pour les départements et régions d'outre-mer (Drom-Com). Afin d'adapter en quantité l'approvisionnement et d'assurer la mise en œuvre de ce contingentement, les établissements concernés de chaque Drom et Com seront contactés individuellement par le laboratoire.

Téléchargez le formulaire (18/04/2024)



(/uploads/2024/04/18/20240418-rifampicine-formulaire-contingentement-2.docx)

}})) Déclarer un effet indésirable(<https://ansm.sante.fr/documents/reference/declarer-un-effet-indesirable>)

Consultez la disponibilité des spécialités en rifampicine

- [Rifadine 300 mg, gélule \(https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifadine-300-mg-gelule-rifampicine\)](https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifadine-300-mg-gelule-rifampicine).
- [Rifadine IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion \(https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifadine-iv-600-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-pour-perfusion-rifampicine\)](https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifadine-iv-600-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-pour-perfusion-rifampicine).
- [Rifadine 2 %, suspension buvable \(https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifadine-2-suspension-buvable-rifampicine\)](https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifadine-2-suspension-buvable-rifampicine).
- [Rifater, comprimé enrobé \(https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifater-comprime-enrobe-isoniazide-pyrazinamid-rifampicine\)](https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifater-comprime-enrobe-isoniazide-pyrazinamid-rifampicine).
- [Rifinah 300 mg/150 mg, comprimé enrobé \(https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifinah-300-mg-150-mg-comprime-enrobe-isoniazid-rifampicine\)](https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rifinah-300-mg-150-mg-comprime-enrobe-isoniazid-rifampicine).
- [Rimactan 300 mg, gélule \(https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rimactan-300-mg-gelule-rifampicine\)](https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/rimactan-300-mg-gelule-rifampicine).