



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Conséquences d'une pénurie de produits d'immunothérapie aux venins d'hyménoptères

Consequences of a shortage of immunotherapy hymenoptera venoms

M. Menanteau^{a,*}, C. Mailhol^a, I. Recoché^b, C. Schwartz^a, L. Guilleminault^c, A. Didier^c

^a Service de pneumo-allergologie, CHU Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, 31000 Toulouse, France

^b Pharmacie, CHU Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, 31000 Toulouse, France

^c PUPH, service de pneumo-allergologie, CHU Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, 31000 Toulouse, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 octobre 2020

Accepté le 6 avril 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Immunothérapie allergénique

Venins

Hyménoptères

Pénurie

Extraits de venins

Épidémiologie

CHU de Toulouse

RÉSUMÉ

But de l'étude. – Apprécier l'impact de la pénurie nationale en produits d'immunothérapie (ITA) aux venins d'hyménoptères survenue en avril 2018 au CHU de Toulouse.

Patients et méthodes. – Les dossiers des patients suivis pour ITA aux venins, les plannings des consultations et les commandes effectuées par la pharmacie ont été consultés. Tous les patients ont été soumis à un questionnaire téléphonique, tant ceux qui avaient arrêté leur ITA que ceux qui l'avaient poursuivi.

Résultats. – Un total de 268 patients ont été inclus ; 122 d'entre eux (46 %) ont arrêté l'ITA, dont 60 (49 %) pour des raisons liées à la pénurie et 25 (20 %) pour des raisons non liées à la pénurie ; 37 n'ont pas pu être recontactés. Parmi les patients en arrêt d'ITA, 30 (50 %) ne souhaitaient pas la reprendre (principalement en raison des contraintes liées à leur éloignement géographique du CHU). Un impact psychologique a été noté chez 83 % des patients. Le coût moyen pour un patient ayant poursuivi son ITA a été estimé à 137,2 euros par injection de rappel en considérant le temps de travail perdu et le déplacement. Nous avons constaté une augmentation d'activité allant jusqu'à +135 consultations mensuelles pour ITA venins et les séjours en hôpital de jour pour ITA venins ont augmenté jusqu'à +337 %, au détriment des autres pathologies prises en charge dans cette unité. Une augmentation des coûts pour achat des extraits de venins a été constatée par la pharmacie du CHU avec +2009 % de dépenses entre 2017 et 2019.

Conclusion. – L'impact de cette pénurie de venins pour l'ITA est d'ordre médical avec des conséquences importantes sur la prise en charge et la qualité de vie des patients, mais également logistique et financière pour les patients et pour l'hôpital.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Aim of the study. – To assess the impact of the hymenoptera venom extract shortage announced in April 2018 at the Toulouse University Hospital.

Patients and methods. – Medical records of patients followed for venom immunotherapy, department schedules and pharmacy orders were reviewed. All patients were subjected to a telephone questionnaire, both patients having discontinued treatment as well as those having pursued venom immunotherapy (VIT).

Results. – A total of 268 patients were included, 122 of them (46%) discontinued VIT including at least 60 (49%) for reasons related to shortage and 25 (20%) for reasons unrelated to the shortage; 37 could not be contacted. Among patients having discontinued VIT, 30 (50%) no longer wanted to resume their treatment (mainly due to constraints in relation with their geographical distance from the university hospital center). A psychological impact was noted in 83% of patients. Average costs for a patient who continued VIT were estimated at 137.2 euros per injection when considering loss of working time and transport. We observed an increase up to +135 consultations monthly for venom immunotherapy and

Keywords:

Allergen immunotherapy

Venoms

Hymenoptera

Shortage

Venom extracts

Epidemiology

University Hospital Center of Toulouse

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : menanteau.m@chu-toulouse.fr (M. Menanteau).

the activity of the day hospital for VIT increased up to +337%, at the expense of the other conditions treated in this department. Increasing hospital costs for the acquisition of desensitization products have been observed of +2009% between 2017 and 2019.

Conclusion. – The impact of this venom extract shortage is medical with significant consequences on the care and quality of life of patients, but also logistical and financial for patients and for the hospital.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

L'allergie aux venins peut mettre en jeu le pronostic vital d'un patient. La prévalence des réactions systémiques en Europe varie de 0,3 % à 7,5 % chez l'adulte, et de 0,15 % à 0,3 % chez l'enfant. En France la prévalence varie de 0,6 % à 3,3 % de la population adulte. [1,2] Les patients allergiques sont exposés à un risque de réaction sévère et imprévisible dès le début du printemps. Jusqu'à 75 % des patients ayant une histoire anaphylactique initiale développent des symptômes d'anaphylaxie en cas de nouvelle piqure. [3] Le seul traitement curatif existant à ce jour est l'immunothérapie allergénique (ITA), également connue par les patients sous le nom de désensibilisation. L'ITA protège contre les réactions en cas de piqure, pendant toute sa durée et de manière prolongée après son arrêt [4–8]. Une ITA d'au moins 5 ans est recommandée sous forme d'injections répétées d'extraits de venins et peut être proposée à vie chez certains patients à haut risque de rechute en cas d'arrêt d'ITA (mastocytoses, professions à risque. . .) [4,8,9].

Comme pour toute immunothérapie allergénique, la continuité du traitement est une nécessité [4,8,10–13]. De ce fait les pénuries répétées peuvent compliquer la prise en charge des patients.

En avril 2018, le seul laboratoire fournissant les extraits de venin en France a annoncé l'arrêt de sa production entraînant une pénurie nationale (Annexes 1–2 – *Lettres aux professionnels de santé*, Annexe 3 – *Chronologie de la rupture de stock*). Il s'agissait du deuxième épisode en France, une première rupture de stock étant survenue en décembre 2015 où de nombreux patients avaient déjà dû manquer une ou plusieurs injections faute d'extraits de venins disponibles.

Cette pénurie d'extraits de venins a entraîné un arrêt prématuré de l'ITA chez de nombreux patients avec des conséquences significatives sur le plan médical, mais également sur un plan financier et logistique à la fois pour les patients et pour le pôle hospitalier.

1.1. Les objectifs spécifiques de l'étude étaient de

Déterminer la fréquence des patients en rupture de suivi et donc en rupture de traitement en lien avec la pénurie des extraits de venin, parmi l'ensemble des patients ayant débuté une ITA entre avril 2013 et janvier 2019 au CHU.

Déterminer les raisons de l'arrêt de l'ITA chez tous les patients en rupture de suivi, qu'elles soient ou non en lien avec la pénurie.

Décrire les patients repiqués par un hyménoptère alors qu'ils avaient arrêté prématurément l'ITA.

Évaluer le nombre de patients ne souhaitant pas reprendre l'ITA et les raisons de leur choix.

Évaluer l'impact de la pénurie sur l'activité de consultation et sur l'activité d'hôpital de jour (HDJ) au CHU.

Évaluer l'impact financier d'un approvisionnement en extraits d'importation pour la pharmacie hospitalière en situation de pénurie.

Évaluer l'impact financier des injections de rappel pour le patient.

2. Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Les patients inclus étaient tous les patients adultes suivis pour une ITA hyménoptère au CHU de Toulouse au moment de l'annonce de la pénurie.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients allergiques aux venins d'hyménoptères, confirmé par les explorations allergologiques ;
- patients traités par ITA pour cette allergie selon les indications retenues par les recommandations [4,8] ;
- ITA initiée au CHU de Toulouse entre avril 2013 et janvier 2019.

Les critères d'exclusion étaient :

- ITA arrêtée après cinq ans de traitement avant la pénurie ;
- arrêt précoce décidé par l'allergologue ou le médecin du patient quelle qu'en soit la raison, notifié dans son dossier médical avant le début du recueil ;
- patient décédé sans rapport avec son allergie.

Parmi les patients inclus, ceux qui n'avaient pas de rendez-vous de consultation fixé au moment du recueil de données en janvier 2019 (et donc pas d'injection de rappel prévue comme cela aurait été nécessaire) ont été considérés « en arrêt de traitement ».

Les dossiers des patients ont été consultés afin de confirmer leur inclusion, rapporter les rendez-vous de suivi programmés, et apprécier leur éloignement géographique du CHU.

Tous les patients en arrêt de traitement ont été contactés par téléphone, et soumis à un questionnaire téléphonique pour confirmer l'arrêt de leur ITA, les raisons de l'arrêt, leur souhait de reprise, et les motifs entravant celle-ci (Annexe 4 – *Questionnaire téléphonique*). Un patient était considéré injoignable après trois appels sans réponse à une semaine d'intervalle.

Un questionnaire a été proposé à tous les patients qui se sont présentés à la consultation pour une injection de rappel afin de déterminer leur commune de domiciliation, leur temps de trajet ou les kilomètres effectués pour venir à la consultation, ainsi qu'une estimation du temps de travail perdu (Annexe 5 – *Questionnaires remis aux patients*).

Il avait été décidé que toute ITA interrompue plus de trois mois devait être reprise en hôpital de jour par un protocole « rush » en doses croissantes progressives. [4,7,10,14]. Pour toute interruption de moins de 3 mois, les injections étaient reprises en consultation avec les nouveaux produits par un protocole « switch » en deux doses (Annexe 6 – *Protocole switch*) afin de s'assurer d'une bonne tolérance de la reprise des injections [15,16] (Fig. 1).

Les plannings des consultations et de l'HDJ ont été consultés.

La pharmacie hospitalière été contactée afin d'obtenir les données sur les dépenses allouées aux extraits de venins entre 2017 et 2019.

Compte tenu du caractère rétrospectif de ce travail, l'accord du comité d'éthique n'était pas nécessaire conformément à leurs recommandations (recherche hors loi Jardé ref interne : RnIPH

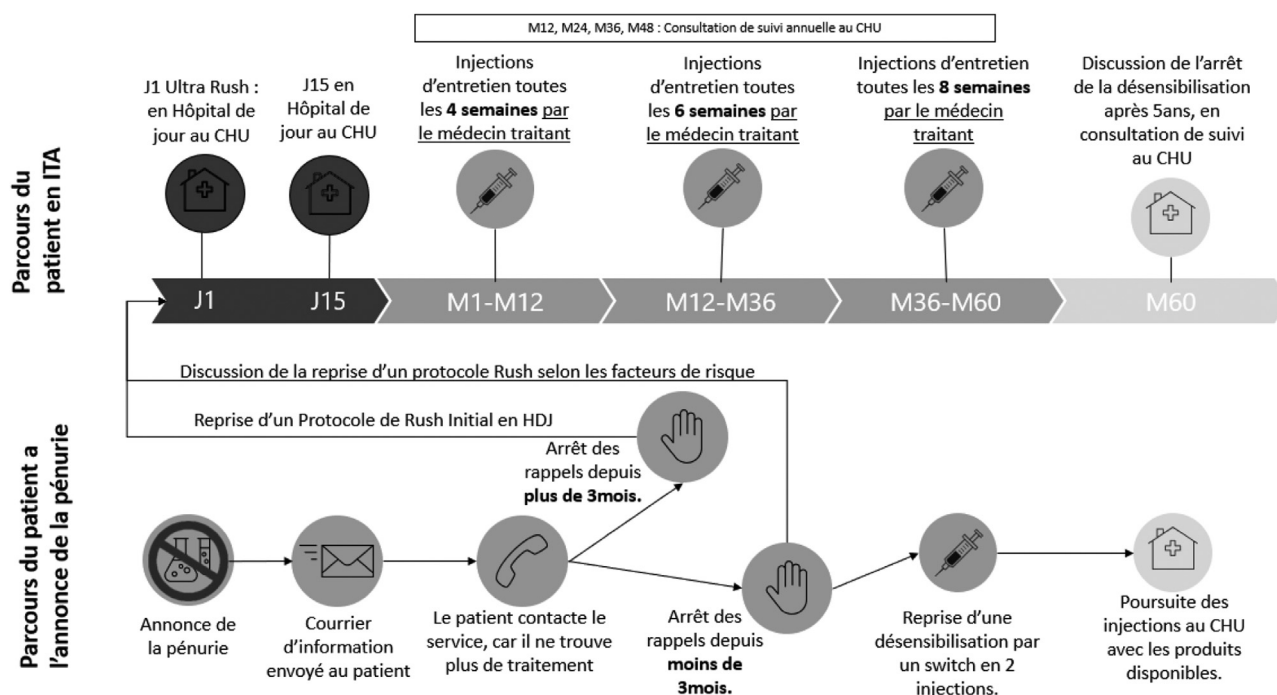


Fig. 1. Parcours du patient désensibilisé selon les recommandations, et parcours en situation de pénurie.

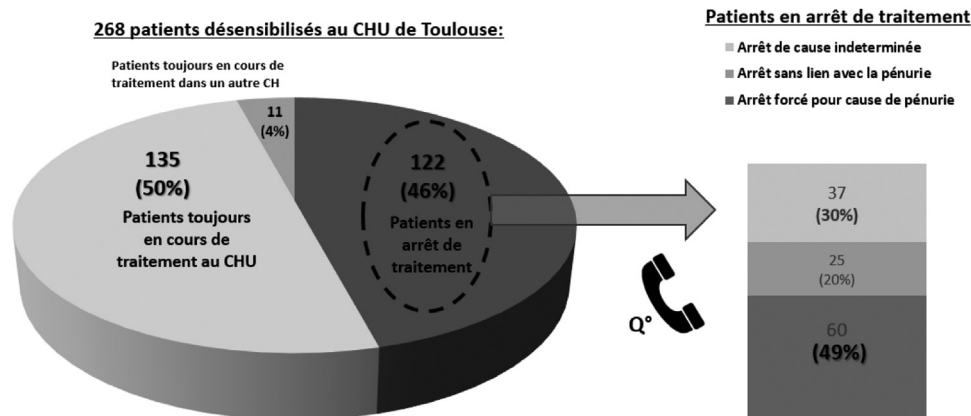


Fig. 2. Fréquence des patients en arrêt de traitement en lien avec la pénurie des produits de désensibilisation, parmi les patients suivis pour une ITA aux venins, débutée entre avril 2013 et janvier 2019 au CHU de Toulouse.

2019-37). Il a toutefois été envoyé une notice d'information aux patients à propos de l'étude et de la prise de contact téléphonique.

3. Résultats

Quatre cent trente-sept dossiers ont été étudiés. Quarante-sept dossiers n'ont pas été retenus car aucune ITA n'avait été finalement entreprise pour leur allergie. Quarante-deux patients de plus ont été exclus car leur ITA avait débuté avant avril 2013 et était donc arrêtée après 5 ans de traitement. Finalement 268 patients traités par ITA ont été inclus.

3.1. Fréquence des patients en rupture de traitement

En l'absence d'extraits disponibles en pharmacie de ville, tous les patients ont été contraints, dans un premier temps, de suspendre leur ITA à l'exception de quelques-uns (moins de 10) qui avaient fait des stocks d'extraits de venins. En janvier 2019, soit 9 mois après l'annonce de la pénurie et 5-8 mois (selon le type

d'extrait) après le réapprovisionnement des pharmacies hospitalières en extraits de venins d'importation, l'ITA était poursuivie au CHU chez 135 patients (50 %) (incluant les patients en attente de rendez-vous pour reprise de leur rush en HDJ), dans un autre centre hospitalier chez 11 patients (4 %) et n'avait pas été reprise chez 122 patients (46 %) (Fig. 2). Parmi ces derniers, trois patients avaient une mastocytose.

Aucune association significative entre l'âge du patient et l'arrêt de l'ITA n'a été révélée. (Fig. 3).

3.2. Raisons de l'arrêt de l'ITA

La pénurie des extraits a été le motif d'arrêt d'ITA pour 60 sur 122 patients (49 %), dont 8 faisaient référence à celle de 2015, et 52 à celle de 2018 (Fig. 2). 50/60 patients (83 %) rapportaient une forte déception, colère, ou angoisse induite par la situation vécue.

Les motifs d'arrêts non liés à la pénurie donnés par 25/122 patients (20 %) étaient : manque de temps (10 patients), choix d'un arrêt précoce motivé par l'âge avancé du patient

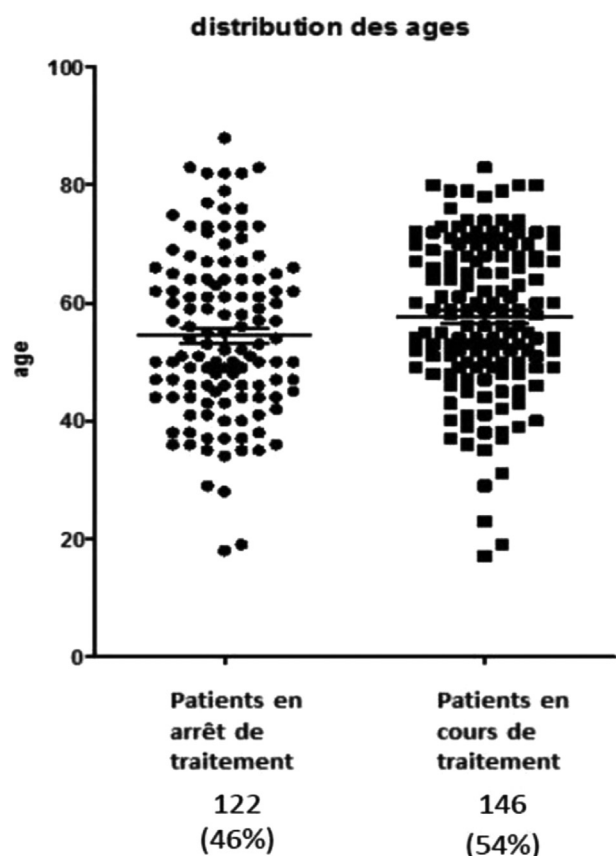


Fig. 3. Comparaison de la distribution de l'âge des patients entre les groupes « arrêt de traitement » et « poursuite de traitement ».

(9 patients), la peur d'effets indésirables (5 patients), un déménagement (4 patients), traitement jugé sans intérêt (3 patients) et traitement jugé suffisamment efficace du fait d'une nouvelle piqure sans réaction (2 patients) (Fig. 4).

Pour 37 patients (30 %) la cause de l'arrêt n'a pas pu être déterminée car ils sont restés injoignables.

3.3. Description des patients repiqués par un hyménoptère

Vingt-sept patients (45 %) ont été piqués par un hyménoptère alors qu'ils avaient arrêté prématurément l'ITA en raison de la pénurie. Une réaction a été rapportée chez 7/27 patients repiqués (26 %). Aucune réaction sévère n'est survenue : 4 patients ont déclaré avoir réagi mais n'ont présenté qu'une réaction locale, 1 patient a présenté une réaction de grade 1, et 2 patients une réaction de grade 2 selon la classification de Ring et Messmer. Parmi les patients

ayant présenté des réactions de grade 1 ou 2, deux effectuaient l'ITA depuis moins de 6 mois et le troisième avait un diagnostic de mastocytose et un antécédent de mauvaise tolérance aux injections de rappel ayant nécessité l'introduction d'un traitement par omalizumab (Tableau 1).

Pour les 20 autres patients, aucune réaction n'est survenue, qu'ils aient ou non utilisé leur trousse d'urgence.

3.4. Évaluation du nombre de patients ne souhaitant pas reprendre l'ITA et leurs raisons

22/60 patients en arrêt pour pénurie (37 %) souhaitaient reprendre une ITA, 30/60 patients (50 %) ne souhaitaient pas reprendre et 8/60 patients (13 %) étaient indécis. La raison principale de ces refus de reprise d'ITA était l'éloignement géographique (chez 16 patients) du fait du caractère contraignant des trajets jusqu'à l'hôpital (Fig. 5).

Parmi les 30 patients ne souhaitant pas reprendre l'ITA, 20 patients effectuaient leur ITA depuis 3 ans ou plus. Par comparaison, dans le groupe des 22 patients souhaitant reprendre l'ITA, 5 patients effectuaient leur ITA depuis 3 ans ou plus.

3.5. Évaluation de l'impact de la pénurie sur l'activité de consultation au CHU

Les injections d'entretien, auparavant réalisées par les médecins traitants, devaient être réalisées en consultation de pneumo-allergologie, entraînant à partir d'avril 2018 une forte augmentation des demandes d'ajouts de patients en urgence sur des plannings déjà chargés. En janvier 2019, 135 consultations pour injection d'entretien d'ITA étaient venues s'ajouter aux consultations déjà programmées sur ce mois (Fig. 6).

L'activité de consultation pour « suivi normal d'une ITA aux venins en cours » sur une année pouvait être estimée à 26,8 consultations par mois si l'on considérait les 268 patients suivis par un rendez-vous pour j45 (1/5 ans) puis une consultation annuelle, soit une augmentation de cette activité de 503 % pour ces patients sur janvier 2019. (Cette estimation n'inclut pas les rendez-vous pour d'autres motifs ni les patients à risques particuliers, pour qui les prises en charges et donc l'activité, sont restées inchangées.).

Par ailleurs d'avril à novembre 2018 aucun nouveau bilan complet d'allergie aux venins n'avait pu être réalisée (pour réduire la consommation d'extraits par lests cutanés).

Il était également observé une augmentation des hospitalisations de jour pour initiation et reprise d'ITA aux venins (Fig. 6). D'avril à novembre 2018, seules les reprises d'ITA aux venins sont réalisées en HDJ. À partir de décembre 2018 s'y ajoutent les initiations d'ITA uniquement pour les patients ayant présenté des réactions sévères de grade 3 ou 4 de la classification de Ring et Messmer.

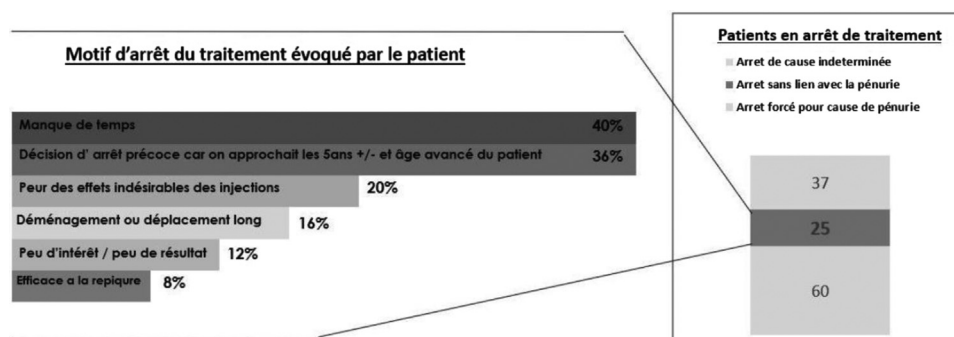


Fig. 4. Arrêts de traitement entre 2013 et 2019 sans lien avec la pénurie chez 25 patients.

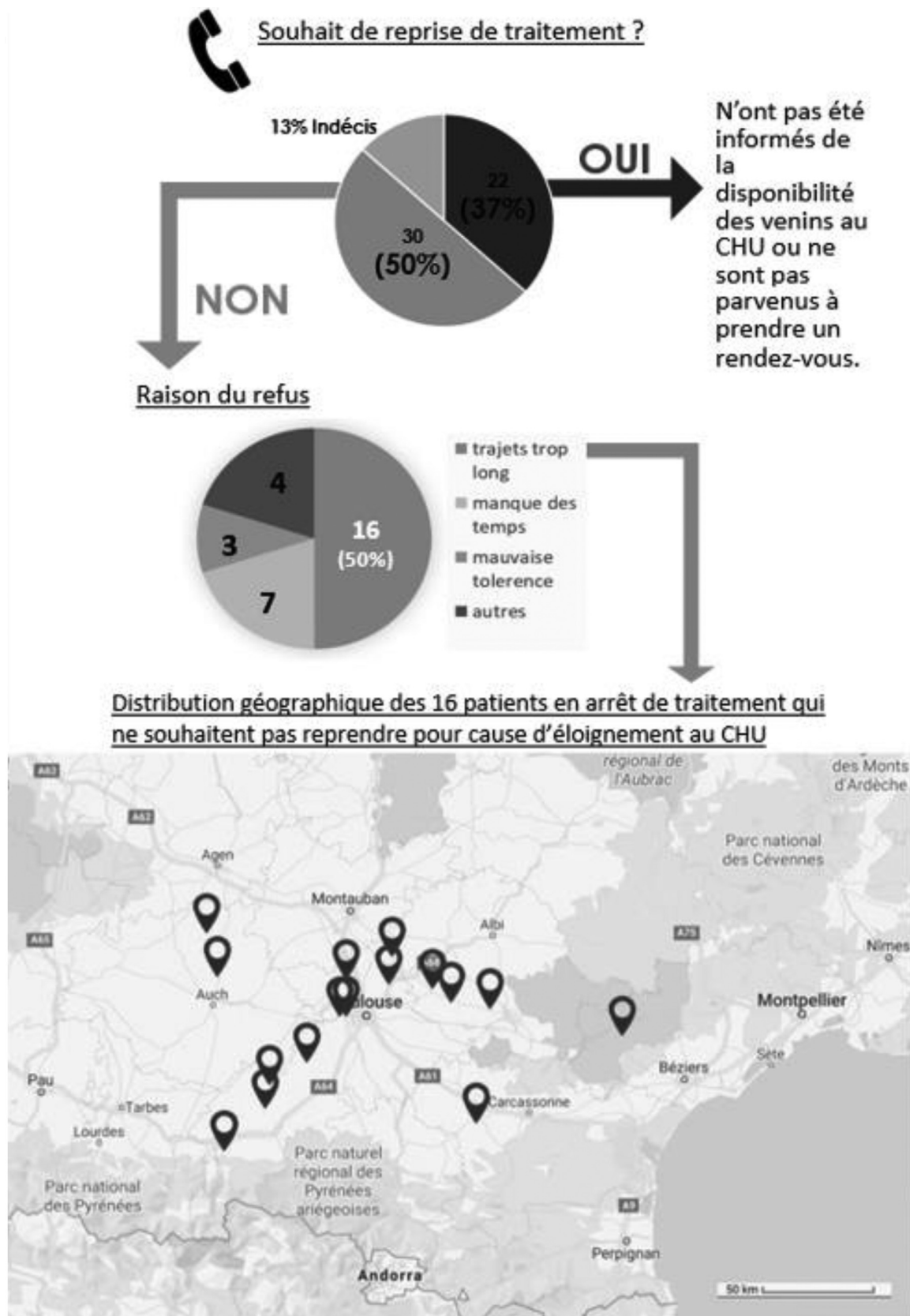
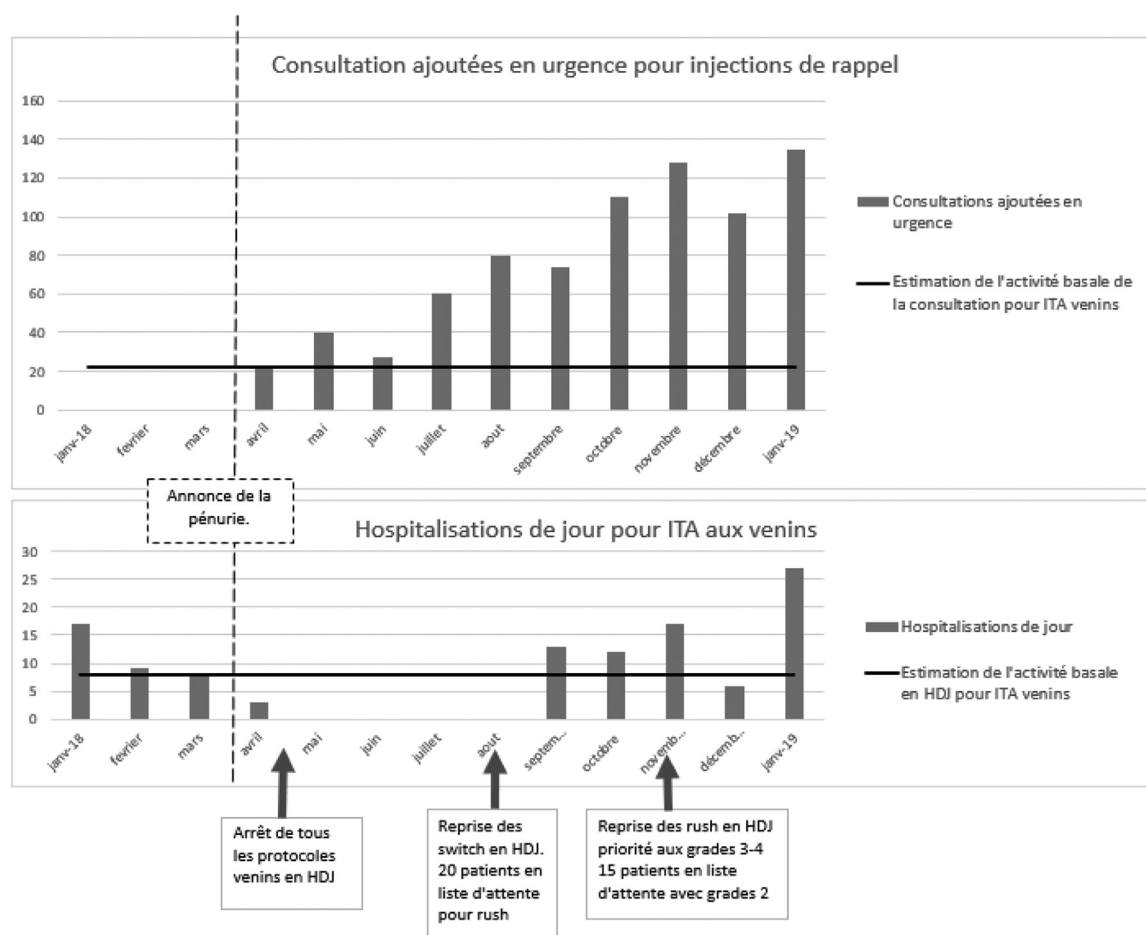


Fig. 5. Raison du refus d'une reprise de traitement chez 30 patients (50 %).

Tableau 1
Profil des patients repiqués.

Patients repiqués	Grade de la réaction initiale	Type de venin pour ITA en cours	Facteurs de risque d'exposition (profession ou lieu de vie)	Mastocytose diagnostiquée	Tryptase basale (en µg/L)	Tolérance de l'ITA avant arrêt du traitement	Durée de l'ITA avant arrêt du traitement	Réaction rapportée après repiquage
Patient 1	Grade 3	Vespula poliste	Non	Non	3,78	Bonne	> 3ans	Réaction locale
Patient 2	Grade 2	Vespula poliste	Oui	Non	3,23	Bonne	< 6 mois	Grade 1
Patient 3	Grade 2	Vespula	Oui	Oui	11,1	Mauvaise (XOLAIR)	entre 1 et 2 ans	Grade 2
Patient 4	Grade 1	Vespula poliste	Non	Non	3,2	Oedème localisé	entre 1 et 2 ans	Réaction locale
Patient 5	Grade 3	Vespula	Oui	Non	10,7	Bonne	< 6 mois	Grade 2
Patient 6	Grade 1	Vespula poliste	Oui	Non	2,78	Cedème localisé	entre 1 et 2 ans	Réaction locale
Patient 7	Grade 3	Vespula	Oui	Non	4,32	Bonne	> 3ans	Réaction locale

**Fig. 6.** Activité de la consultation et de l'hôpital de jour pour ITA venins de janvier 2018 à janvier 2019. Pour la consultation il s'agit des consultations en pneumo-allergologie ajoutées en urgence pour injections de rappel ou switch. Pour les hospitalisations de jour il s'agit d'hospitalisations pour switch entre septembre et novembre 2018 (effectués en HDJ pour décharger la consultation), et d'hospitalisations pour initiations d'ITA (rush ou j14) à partir de novembre 2018.

En janvier 2019, on comptait 27 HDJ pour ITA aux dépens d'autres explorations allergologiques, principalement des tests de réintroduction médicamenteux et alimentaires, car les capacités d'accueil de l'HDJ d'allergologie étaient limitées à 5 places par jour.

L'activité normale d'HDJ pour l'allergie aux venins pouvait être estimée à 8,9 hospitalisations par mois si l'on considérait les 268 patients suivis qui avaient dû bénéficier chacun de deux hospitalisations initiales entre avril 2013 et janvier 2019. Soit une augmentation de l'activité pour ITA venins de 303 % en janvier 2019.

3.6. Évaluation de l'impact financier pour la pharmacie hospitalière : approvisionnement en extraits de venins d'importation en situation de pénurie

Un surcoût a été supporté par le pôle clinique pour l'achat d'extraits de venins en 2018 et 2019 avec une augmentation des dépenses entre 2017 et 2018 de +879 % et entre 2018 et 2019 de +115 %, soit +2009 % entre 2017 et 2019 (Tableau 2).

Ces dépenses étaient en lien avec le surcoût des prix des extraits de venins d'importation, et avec l'augmentation des quantités d'extraits de venins consommés en structure hospitalière : +37 %

Tableau 2

Évolution des dépenses annuelles de venins pour les services de soins.

Année	2015	2016	2017	2018	2019
Type d'extrait de venin					
Extraits d'abeille	1536,00 €	1951,00 €	1726,00 €	5318,00 €	8394,00 €
Extraits de poliste	2065,00 €	2010,00 €	2403,00 €	5410,00 €	10,753,00 €
Extraits de vespula	2755,00 €	5046,00 €	2765,00 €	1792,00 €	5474,00 €
Stallergènes (Alyostal puis JHS)					
Extraits de vespula d'importation ALK	0,00 €	0,00 €	0,00 €	54976,00 €	120,848,00 €
Coût total	6356,00 €	9008,00 €	6895,00 €	67,495,00 €	145,466,00 €

de venins consommés entre 2017 et 2018 et +60 % de venins consommés entre 2018 et 2019, du fait de la contrainte de réaliser les injections de rappel au CHU.

3.7. Évaluation de l'impact financier des injections de rappel pour le patient

Un total de 159 questionnaires avaient été remplis par des patients s'étant présentés à la consultation pour une injection de rappel.

En moyenne ½ journée soit 4 h étaient consacrées pour venir faire l'injection de rappel, soit en indexant sur le salaire moyen de l'INSEE une perte de 69,2 euros de salaire brut par injection par patient. À titre d'exemple, au rythme d'une injection toutes les quatre semaines le temps investi par le patient serait de 6,5 jours de travail perdu chaque année.

En moyenne 125 km aller/retour étaient effectués ce qui représentait 68 euros par déplacement selon le barème 2019 pour calcul des frais kilométriques [17].

Au total un coût moyen de 137,2 euros par injection de rappel était estimé en considérant le travail perdu et le déplacement.

4. Discussion

Dans des conditions normales d'approvisionnement, une fois la dose de maintien atteinte, les injections de rappel sont assurées par les médecins traitants ou allergologues et le suivi au CHU est réalisé par un rendez-vous annuel. (Hors patients à risque, mastocytose, ou mauvaise tolérance des injections.) (Fig. 1). Les patients possèdent par ailleurs des carnets de suivi permettant de notifier la date, dose et tolérance de chaque injection et il leur est recommandé d'avoir une trousse d'urgence pendant toute la durée de la désensibilisation. Dans ces conditions le nombre de patients qui suivent toujours leur ITA à un instant « T » est inconnu du CHU. De ce fait, les données avaient dû être recueillies par des questionnaires téléphoniques pour les patients en arrêt d'ITA induisant un biais de mémorisation. Pour autant, le chiffre des arrêts d'ITA en raison de la pénurie est probablement sous-estimé dans notre étude car parmi les patients en arrêt d'ITA, 30 % ont été perdus de vue et nous n'étions pas parvenus à les contacter par courrier ni par téléphone pour connaître le motif de leur arrêt.

L'adhérence au traitement pour les cinq années recommandées est généralement bonne, contrairement à ce qui a été observé dans notre travail. Une étude récente montre que dans des conditions normales de disponibilité des extraits de venins, 95 % et 84 % des patients poursuivent l'ITA à 3 ans et à 5 ans. [18] Notre étude, bien que réalisée sur une période de cinq ans a retrouvé en majorité des arrêts d'ITA récents, postérieurs à l'annonce de la pénurie, nous laissant penser que celle-ci puisse expliquer la faible adhérence retrouvée.

Il s'agit du deuxième épisode de pénurie nationale d'extraits de venins en France, le premier étant survenu en décembre 2015. Une étude effectuée pendant la pénurie de 2015 montrait une

augmentation d'environ 20 % de l'activité de l'hôpital de jour, et 21 consultations supplémentaires engendrées sur 7 mois [19]. Les conséquences de l'épisode actuel sont supérieures en ce qui concerne l'activité des consultations et hospitalisations de jour.

Dans notre étude les 3 seuls patients ayant présenté des réactions systémiques après une nouvelle piqure alors qu'ils avaient arrêté l'ITA étaient en début d'ITA ou avaient mal toléré le traitement, ce qui pourrait expliquer que l'efficacité n'ait été que partielle. Nous n'avons pas suffisamment d'éléments pour affirmer que les pénuries successives pourraient diminuer l'efficacité de l'ITA en raison de la discontinuité induite par la rupture thérapeutique.

L'une des faiblesses de notre étude concerne des données qui n'ont pas pu être recueillies ; le type de venin, le grade de la réaction initiale, la présence de facteurs de risque spécifiques (professions à risque...) ainsi que la tolérance antérieure de l'ITA. Certains de ces critères pourraient aussi influencer sur l'adhésion à l'ITA, (mauvaise tolérance des injections, réaction initiale peu sévère) faisant basculer la balance bénéfice risque pour certains patients en défaveur de sa poursuite.

L'ITA apporte aux patients, ou à leurs familles, un bénéfice important en termes de qualité de vie. [20,21] Dans cette étude un ressenti de colère, ou angoisse induite par la contrainte d'arrêt de l'ITA avait été rapporté à 83 % par les patients, laissant présager un impact négatif sur leur qualité de vie. Toutefois aucun score spécifique de la qualité de vie n'avait été utilisé dans ce travail.

En cas de retard de rappel il avait été recommandé aux patients de contacter le service d'allergologie afin d'obtenir un avis médical avant la reprise des injections. Dès l'annonce de la pénurie l'augmentation du nombre d'appels téléphoniques vers les secrétariats pour ce motif avait entraîné des difficultés pour la gestion des rendez-vous, et les programmations en urgence sur des plannings de consultation déjà complets, ce qui n'était possible qu'avec accord des médecins pour élargir leurs horaires de consultation (Fig. 6). Bien que cela ne soit pas directement l'objet de notre étude, il nous semble important de mentionner également l'existence d'un impact sur les soignants du service avec une augmentation de la charge de travail, une augmentation du temps de travail dédié aux consultations pour allergies aux venins d'hyménoptères, et du temps dédié à la gestion de la crise, ce qui est en partie illustré par la Fig. 6.

À l'occasion de la prise de contact pour le recueil des questionnaires téléphoniques, les patients avaient dénoncé un manque de communication avec le CHU et une diffusion insuffisante des informations. Beaucoup n'avaient pas été informés de la disponibilité des extraits ou n'avaient pas réussi à obtenir un rendez-vous. Nous avons proposé la mise en place d'un site web consacré aux échanges avec les patients en cours d'ITA venins. Néanmoins sa mise en place tardive n'avait pas permis un impact suffisant et après 1 an de mise en ligne, seules 37 visites avaient été enregistrées.

Les recommandations de la SFA pour les indications et durée de l'ITA, les tests cutanés, la fréquence des rappels et le suivi pour gérer les stocks d'extraits de venins hospitaliers ont été suivies [22,23].

Par ailleurs, il avait été décidé de ne pas reprendre les rushs entre mai et août afin de prioriser la poursuite des ITA en cours (Sauf pour les patients à haut risque et les patients ayant présenté des réactions systémiques de grade 3 ou 4 suivant Ring et Messmer.) Toutes les explorations cutanées pour suivi avaient également été suspendues.

Les surcoûts pour le pôle clinique en termes d'extraits de venins comparativement aux précédentes années, affichés dans le [Tableau 2](#), s'expliquent par la majoration du prix des extraits d'importation ainsi que par l'augmentation des quantités d'extraits de venins consommés car toutes les injections de rappel étaient effectuées au CHU après l'annonce de la pénurie (bien que seuls 50 % des patients concernés par une ITA aient poursuivi les injections). Entre mai et août 2018 les pharmacies hospitalières avaient été réapprovisionnées en extraits de venins au moyen de venins importés des États-Unis et d'Europe, par deux laboratoires : Stallergènes, et ALK [22]. Ces extraits étaient plus onéreux que les produits commercialisés auparavant du fait qu'ils soient importés. De plus il existait des différences de prix entre les laboratoires, les venins étant plus onéreux pour les extraits d'importation ALK. Or en juin 2018, seul le venin ALK était disponible pour *Vespula* ([Annexe 3 – Chronologie de la rupture de stock](#)). Devant l'absence d'alternative et en l'absence de visibilité sur la disponibilité d'autres extraits à moyen terme, il avait été décidé dans l'urgence l'utilisation des extraits d'importation ALK pour tous les patients désensibilisés à la *Vespula*. À partir de décembre 2018 tous les patients étaient de nouveau désensibilisés par des extraits JHS Stallergènes.

Concernant le questionnaire proposé aux patients suivis en consultation pour leurs injections de rappel, celui-ci a été rempli sur la base du volontariat induisant un biais de sélection, et certains patients ont rempli le questionnaire à deux reprises, aboutissant à un recueil de 159 questionnaires remplis par 108 patients. Les résultats présentent donc une moyenne de frais par injection de rappel effectuée et non une moyenne par patient.

Nous avons retrouvé que l'éloignement géographique des patients par rapport au CHU pouvait expliquer en partie le coût élevé des déplacements pour ces patients. En effet le CHU de Toulouse prend en charge des patients sur un territoire très étendu équivalent à l'ancienne région Midi-Pyrénées mais couvre aussi une partie des départements limitrophes obligeant parfois les patients à parcourir plus d'une centaine de kilomètres pour venir au rendez-vous. La remise à disposition des extraits de venins en pharmacie de ville est très attendue par les patients pour cette raison mais aussi car le caractère contraignant des déplacements avait découragé de nombreux patients à reprendre leur ITA. La solution proposée au niveau national a été la mise à disposition d'extraits de venins unitaires dans certaines pharmacies hospitalières (CHU et hôpitaux généraux) afin que les patients puissent se les procurer sur ordonnance hospitalière initiale, valable 12 mois et reproductible par les médecins de ville.

À ce jour le problème de l'approvisionnement des pharmacies de ville en extraits de venins demeure non résolu. Les extraits sont toujours à délivrance hospitalière exclusive et aucune échéance n'est affichée par les laboratoires pour indiquer leur mise à disposition en pharmacie de ville. De plus, il existe des tensions régulières sur le marché international concernant le principal fournisseur d'extraits de venins en France : Stallergènes, nous faisant craindre des tensions récurrentes sur ces extraits. La situation d'exclusivité du marché dans la commercialisation de ces produits, peut engendrer comme démontré en cas de problème d'approvisionnement, des conséquences importantes en aval.

Les résultats de ce travail reflètent probablement une situation vécue dans d'autres hôpitaux pratiquant l'allergologie en France.

5. Conclusion

L'impact de cette pénurie d'extraits de venins pour ITA est majeur. Il est, d'une part, médical, avec des conséquences importantes sur la prise en charge des patients dont un nombre important ont arrêté leur ITA sans la reprendre du fait de la pénurie.

L'impact est, d'autre part, logistique et financier pour les patients et pour le système de soins avec une désorganisation des consultations et des hospitalisations de jour, un surcoût lié aux extraits d'importation, des contraintes de déplacements répétés pour les patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Les matériels complémentaires accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur <https://doi.org/10.1016/j.reval.2021.04.005>.

Références

- [1] Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:330–7.
- [2] Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339–49.
- [3] Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459–70.
- [4] Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
- [5] Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342–65.
- [6] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105.
- [7] Albanesi M, Nico A, Sinisi A, Giliberti L, Rossi MP, Rossini M, et al. A 13-year real-life study on efficacy, safety and biological effects of *Vespula* venom immunotherapy. *Clin Mol Allergy* 2018;16:2.
- [8] Roussel C. Dernières recommandations EAACI sur l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : actualisation des connaissances. *Rev Fr Allergol* 2020;60(4):192–4.
- [9] Turner P, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell D, Boyle R. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *Allergy Clin Immunol* 2017;5:1169–78.
- [10] Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:352–7.
- [11] Golden DBK. Long term outcome after venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:337–41.
- [12] Birnbaum J. Allergie aux venins d'hyménoptères. Qui comment et combien de temps désensibiliser ? *Rev Fr Allergol* 2005;45:489–92.
- [13] Golden DB, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:435–42.
- [14] Golden DBK, Bernstein DI, Freeman TM, Tracy JM, Lang DM, Nicklas RA. AAAAI/ACAAI Joint Venom Extract Shortage Task Force Report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:330–2.
- [15] Stoevesandt J, Trautmann A. Lessons from times of shortage: Interchangeability of venom preparations and dosing protocols. *Allergy* 2019;74:1392–5.
- [16] Bilo MB, Martini M, Berra D, Scarpa A, Losappio L, Quercia O, et al. Hymenoptera Venom Immunotherapy: How to Safely Switch to the Same Venom From a Different Manufacturer. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018;28:205–8.
- [17] <https://www.impots.gouv.fr/portail/simulateur-bareme-kilometrique> [last connexion: 05/2020].
- [18] Bilo MB, Kambari E, Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Brianzoni MF, et al. High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: a real-life experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:327–9.

- [19] Slezak B, Mailhol C, Pujazon MC, Schwartz C, Luigi Postigo MA, Miguères M, et al. Suspension de la distribution des extraits de venins d'hyménoptères : analyse de l'impact sur la prise en charge des patients en cours d'immunothérapie. *Rev Fr Allergol* 2017;57:234.
- [20] Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 883–9.
- [21] Nowak N, Bazan-Socha S, Pulka G, Pelka K, Latra P. Evaluation of the quality of life in subjects with a history of severe reaction to the hymenoptera venom. *Pneumonol Alergol Pol* 2015:352–8.
- [22] Lavaud F, Dutau G, Bourrain JL, Girodet E. Allergie aux venins d'hyménoptères: gérer la pénurie de venins. *Rev Fr Allergol* 2019:55–7.
- [23] Schwartz C. Immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères : doses et espacement des rappels–quelle conduite à tenir à long terme ? *Rev Fr Allergol* 2019;59:102–5.

Annexe 1. Lettre aux professionnels de santé annonçant la rupture d'approvisionnement

NOUS CONTACTER

- Ligne médecin : Tél 01 55 59 20 15 – Fax 01 55 59 20 01
Du lundi au vendredi de 8h30 à 18h00
- Adresse mail : infomedecin@stallergenesgreer.com
- STALLA : Tél 01 55 59 23 00 – Mail : stalla@stallergenesgreer.com
- Hotline OrdoAPSI : 0 800 800 732 

STALLERGENES  GREER

INFORMATION IMPORTANTE

À l'attention des médecins hospitaliers prescripteurs de venins d'hyménoptères

Antony, le 26 mars 2018

OBJET : Ruptures temporaires d'approvisionnement sur les spécialités Alyostal Venin

Madame, Monsieur,

Nous tenons à vous informer de prochaines ruptures temporaires d'approvisionnement pendant plusieurs mois sur les références suivantes :

- ALYOSTAL VENIN D'ABEILLE APIS MELLIFERA 110 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
- ALYOSTAL VENIN D'ABEILLE APIS MELLIFERA 550 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
- ALYOSTAL VENIN DE GUEPE POLISTES 110 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
- ALYOSTAL VENIN DE GUEPE POLISTES 550 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
- ALYOSTAL VENIN DE GUEPE VESPULA 110 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
- ALYOSTAL VENIN DE GUEPE VESPULA 550 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable

Nous sommes mobilisés pour remettre ces produits à disposition et travaillons sur la possibilité de compenser ces ruptures par l'importation de médicaments similaires. Vous serez informé dès la mise à disposition des produits d'importation.

Dans le contexte actuel, nous vous prions de considérer, au cas par cas, la possibilité d'espacer les dates de rappel pour les traitements de maintenance, de diminuer les doses injectées et de réserver l'initiation de traitement aux patients qui vous paraissent les plus urgents.

Nous vous proposons également de privilégier l'utilisation des lyophilisats de 550 microgrammes aux phases d'initiation (rush / ultra-rush) afin de réserver l'utilisation des lyophilisats de 110 microgrammes aux traitements de maintenance.

Les médecins allergologues et généralistes en ville ont été informés de cette situation afin de valider avec vous d'éventuelles modifications du protocole de traitement d'entretien ou de vous ré-adresser les patients en cours de traitement en cas d'indisponibilité des produits en officine.

Pour toute demande d'information complémentaire, nous vous invitons à contacter notre service clients (du lundi au vendredi de 8h30 à 18h) au 01 55 59 20 15 ou par mail à infomedecin@stallergenesgreer.com.

En dehors des horaires d'ouverture du service clients, un service d'astreinte est mis en place pour répondre à vos questions au 01 55 59 78 74.

... / ...

Stallergenes SAS
5, rue Alexis de Tocqueville
92160 Antony – France

T: + 33 (0)1 55 59 20 00
F: + 33 (0)1 55 59 21 68
www.stallergenesgreer.fr

N° SIREN: 808 540 371
R.C.S. Nanterre – Société par Actions
Simplifiée au capital de 13 893 505 Euros

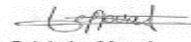
17003601 – Mars 2018

Par ailleurs, nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Nous vous incitons également à signaler toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM (erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr).

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.



Sylvie Le Moual
Pharmacien Responsable

Annexe 2. Lettre aux médecins annonçant la mise à disposition transitoire de produits d'importation.

NOUS CONTACTER

- Ligne médecin : Tél 01 55 59 20 15 – Fax 01 55 59 20 01
Du lundi au vendredi de 8h30 à 18h00
- Adresse mail : informemedecin@stallergenesgreer.com
- STALLIA : Tél 01 55 59 23 00 – Mail : stallia@stallergenesgreer.com
- Hotline OrdoAPSI : 0 800 800 732

STALLERGENES  GREER

«HOPITAL»

«NOM»

«ADR1»

«ADR2»

«CP» «Ville»

INFORMATION IMPORTANTE

À l'attention des médecins hospitaliers prescripteurs de venins d'hyménoptères

Antony, le 24 avril 2018

OBJET : Rupture temporaire d'approvisionnement des spécialités **ALYOSTAL** venins d'hyménoptères et mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire des spécialités importées venins d'hyménoptères : Allergenic extract – hymenoptera venom product (Jubilant HollisterStier Laboratories LLC, USA) et de diluant **HSA** : sterile diluent for allergenic extracts – normal saline with HSA (Greer Laboratories, USA)

Madame, Monsieur,

Vous avez récemment été informé de la rupture temporaire d'approvisionnement des spécialités Alyostal venins d'hyménoptères.

Dans ce cadre, en accord avec l'ANSM, Stallergenes prévoit de mettre à disposition des hôpitaux dans les prochaines semaines, à titre exceptionnel et transitoire, des unités importées des spécialités suivantes, initialement destinées au marché des Etats Unis :

1/ **Venins d'hyménoptères** : Allergenic extract-Hymenoptera venom product (Jubilant HollisterStier Laboratories LLC, USA) :

- Honey Bee Venom *Apis mellifera* : lyophilisat de venin d'abeille *Apis mellifera* dosé à 550µg/flacon
- Yellow Jacket Venom Protein *Vesputia*, sp : lyophilisat de venin de guêpe *Vesputia* spp, dosé à 550µg/flacon
- Wasp Venom Protein *Polistes*, sp : lyophilisat de venin de guêpe *Polistes* spp, dosé à 550µg/flacon

La mise à disposition des venins d'abeille *Apis mellifera* est prévue fin mai. Nous vous communiquerons dans le courant du mois de mai la date de mise à disposition des venins de guêpes *Vesputia* spp et *Polistes* spp.

Ces lyophilisats ne sont pas issus de la même fabrication que les spécialités ALYOSTAL et leur équivalence en termes de doses n'est pas documentée. Par conséquent, la prudence est requise lors du relais des traitements de maintenance chez les patients en cours de traitement par Alyostal.

... / ...

17/05/2011 - Avril 2018

Stallergenes SAS
6, rue Alexis de Tocqueville
92160 Antony – France

T : + 33 (0)1 55 59 20 00
F : + 33 (0)1 55 59 21 68
www.stallergenesgreer.fr

N° SIREN: 808 540 371
R.C.S. Nanterre – Société par Actions
Simplifiée au capital de 13 893 505 Euros

2/ Diluant (utilisé pour la reconstitution et la dilution de venins d'hyménoptères) : Sterile Diluent for Allergenic Extracts – Normal saline with HSA (Greer Laboratories, USA) :

- HSA diluent 9 mL (conditionnement de 2 X 25 flacons)
- HSA diluent 1,8 mL (conditionnement de 2 X 25 flacons)

Nous vous informons que, seules les présentations hospitalières (550µg/flacon) seront disponibles et ne seront pas rétrocédables.

Ainsi, les patients devront être pris en charge à l'hôpital que ce soit pour leur traitement d'initiation ou leur traitement de maintenance.

Dans la mesure où il s'agit d'une importation de produits, nous ne pouvons garantir un stock suffisant pour la totalité des patients. Ainsi, nous vous conseillons d'être vigilant quant à l'utilisation optimale de chaque flacon de 550µg.

De même, nous vous rappelons de considérer, au cas par cas, la possibilité d'espacer les dates de rappel pour les traitements de maintenance, de diminuer les doses injectées et de réserver l'initiation de traitement aux patients qui vous paraissent les plus urgents.

L'ensemble des éléments de conditionnement des médicaments importés (étiquetage, notice) étant rédigé en anglais, chaque unité de lyophilisat de venin sera accompagnée d'une notice et d'une information produit en français.

Nous tenons à vous préciser que ces spécialités (venins d'hyménoptères et diluants) seront vendues séparément. De ce fait, contrairement à Alyostal venins, il sera indispensable de commander également le diluant pour pouvoir reconstituer les lyophilisats de venins d'hyménoptères.

L'ensemble des allergologues a été informé de cette situation afin de rediriger les patients en cours de traitement vers l'hôpital ou de considérer l'adaptation du protocole de traitement d'entretien (en accord avec le médecin ayant initié l'immunothérapie allergénique aux venins d'hyménoptères).

Nous vous précisons que Stallergenes prend en charge l'exploitation du médicament importé, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Pour toute demande d'information complémentaire, nous vous invitons à contacter notre Service Clients (du lundi au vendredi de 8h30 à 18h) au 01 55 59 20 15 ou par mail à infomedecin@stallergenesgreer.com.

En dehors des horaires d'ouverture du Service Clients, un service d'astreinte est mis en place pour répondre à vos questions au 01 55 59 78 74.

Par ailleurs, nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Nous vous incitons également à signaler toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM (erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr). Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

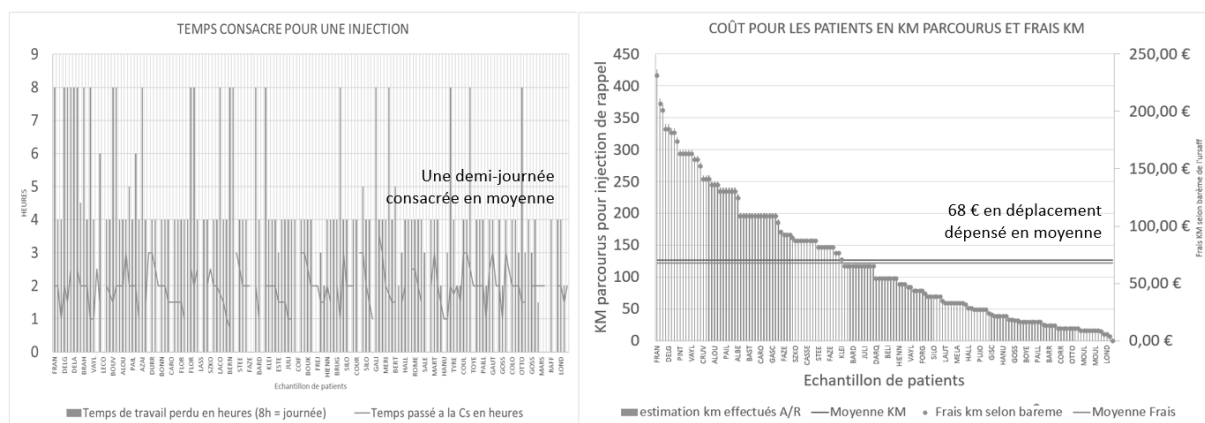


Sylvie Le Moual
Pharmacien Responsable

QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE POUR LES PATIENTS EN ARRÊT DE TRAITEMENT :

- Me confirmez vous que vous avez arrêté votre désensibilisation ?
- Avez-vous arrêté votre traitement uniquement en raison de la pénurie et parce que vous n'arriviez plus à trouver de produits de désensibilisation ?
- Si la raison de l'arrêt est différente, quelle est cette raison ?
 - Trajets longs pour venir au CHU
 - Pas le temps et/ou trop contraignant
 - Peu d'intérêt et/ou pas de résultats constatés
 - Peur d'effets indésirables des injections
 - Déménagement ou déplacement long
 - Efficace lors d'une nouvelle piqure d'hyménoptère donc arrêt souhaité
 - On approchait la fin de la désensibilisation ou âge très avancé pouvant justifier d'un arrêt précoce
 - autre raison
- Avez-vous obtenu l'avis et/ou l'accord de votre médecin ou médecin allergologue pour l'arrêt du traitement?
- Avez-vous été repiqué? Si oui avez-vous réagi ? Avez vous votre trousse d'urgence pour vous traiter ?
- A l'initiation de votre désensibilisation, vous avez-t-on donné toutes les informations concernant le déroulement de celle-ci, notamment concernant la nécessité d'une continuité du traitement et le risque encouru en cas d'arrêt des injections d'entretien ?
- Ressentez vous une forte déception, colère ou angoisse induite par la situation vécue, c'est-à-dire d'avoir été contraint d'arrêter votre désensibilisation par manque de produit ?
- Souhaiteriez vous reprendre votre désensibilisation en sachant qu'il faudrait venir faire les injections d'entretien au CHU jusqu'à mise à disposition des venins en pharmacie de ville ?
- Si vous ne souhaitez pas reprendre votre traitement quelle en est la raison ?
 - Difficultés rencontrées pour effectuer les déplacements mensuels jusqu'au CHU ?

Annexe 4. Questionnaire téléphonique soumis aux patients en arrêt d'ITA.



Annexe 5. Questionnaires remis aux patients s'étant présentés pour effectuer leur injection de rappel

HOPITAL LARREY
24 chemin de Pourvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE cedex 9
Code Finess : 310019351

POLE VOIES RESPIRATOIRES
SERVICE DE PNEUMOLOGIE
Professeur Alain DIDIER
chef de service

HOSPITALISATION
OS : Hospitalisation de jour, UA 1169
Consultations mutualisées, UA 9057
Téléphone : 05 67 77 15 41
Télécopie : 05 67 77 14 94

FICHE DE PRESCRIPTION, ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE DE L'IMMUNOTHERAPIE AU VENIN D'HYMENOPTERE ULTRA RUSH

Etiquette
Patient

PROTOCOLE SWITCH

Prescription médicale					Surveillance				Administration			
Nom prescripteur, date heure signature	Prescriptions non médicamenteuses				Date et heure				Observation	ISG		
	☐ Pose de VVP ☐ DEP											
Nom prescripteur, date heure signature	Prescriptions médicamenteuses				Date et heure				Observation	ISG		
	Cétirizine 10mg comprimé : 1 comprimé 30 minutes avant la première injection											
	Immunothérapie ☐ Abeille STALLERGENES Dose cumulée: 100 µg ☐ Guêpe vespula STALLERGENES ☐ AQUAGEN Dose cumulée : 100 µg ☐ Guêpe poliste STALLERGENES Dose cumulée : 100 µg	Temps	Injec tion	Dilution	Dose	Heure	TA	POULS	DEP	Bras injecté	Observations et étiquette lot	ISG
		0'		100 mcg/ml	0.5 ml							
		30'		100 mcg/ml	0.5 ml							
		60'										

Pôle des Voies Respiratoires – Service de pneumologie et allergologie – Mise à jour 27 juillet 2018 Dr C SCHWARTZ

Annexe 6. Protocole switch