



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Lettre à la rédaction

Alerte sur les tensions récurrentes sur les extraits de venins d'hyménoptères – courrier du Groupe de Travail Insectes Piqueurs de la Société Française d'Allergologie et de l'Association Nationale de Formation Continue en Allergologie aux tutelles françaises



Alert on recurrent hymenoptera venom extract shortages – letter from the Stinging Insects Task Force of the French Society of Allergology and the National Association of Continuing Medical Education in Allergology to the French authorities

INFO ARTICLE

Mots clés :

Immunothérapie allergénique
Venins d'hyménoptères
Pénurie
Tutelles françaises

Keywords:

Allergen immunotherapy
Hymenoptera venoms
Shortage
French authorities

Abréviations

AMM	autorisation de mise sur le marché
ANAFORCAL	Association Nationale de Formation Continue en Allergologie
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AVH	anaphylaxie aux venins d'hyménoptères
GTIP	Groupe de Travail Insectes Piqueurs
ITA	immunothérapie allergénique
JHS	Jubilant Holister Stier
PUI	pharmacies à usage intérieur
SFA	Société Française d'Allergologie

Monsieur le Rédacteur en Chef,

Le Groupe de Travail Insectes Piqueurs (GTIP) de la Société Française d'Allergologie (SFA) et l'Association Nationale de Formation Continue en Allergologie (ANAFORCAL) ont alerté les tutelles françaises sur les tensions récurrentes concernant les extraits de venins d'hyménoptères et leur l'indisponibilité en pharmacie de ville.

1. Objet

Depuis novembre 2015, la France subit des tensions récurrentes sur la disponibilité des extraits de venins d'hyménoptères. Ces

médicaments sans alternative sont pourtant indispensables pour protéger d'une maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Nous demandons aux pouvoirs publics de mettre tout en œuvre pour résoudre cette situation préoccupante.

2. L'allergie aux venins d'hyménoptères : état des lieux

L'allergie aux venins d'hyménoptère se traduit cliniquement par des manifestations d'anaphylaxie pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Si le traitement d'urgence repose sur des mesures symptomatiques (en premier lieu l'adrénaline), le seul traitement curatif est l'immunothérapie allergénique (ITA) aux venins d'hyménoptère, qui prévient à long terme la survenue de récurrences allergiques graves en cas de nouvelles piqûres. C'est aussi le seul traitement qui modifie l'histoire naturelle de l'allergie. Le choix du venin (guêpe *Vespula*, guêpe *Polistes* et d'abeille) est fait au terme d'un bilan allergologique reposant en partie sur les tests cutanés.

Une ITA est débutée dans les centres hospitaliers ou cliniques disposant des allergologues formés à la prise en charge des allergies aux venins d'hyménoptères, d'une structure de surveillance adaptée (hôpital de jour) et possédant d'une unité de réanimation (centres experts). Par la suite, si l'ITA est bien tolérée, la plupart des patients sont pris en charge en ambulatoire par les médecins généralistes ou allergologues de ville pour le traitement de maintien (injections de rappel) sur au moins 5 ans, parfois à vie. Le relais en ambulatoire par les médecins généralistes ou allergologues de ville est une nécessité, car il existe en France peu de centres experts.

Les extraits allergéniques sont très difficiles à produire et des tensions d'approvisionnement existent mondialement. La France est concernée depuis novembre 2015 par des tensions récurrentes sur la disponibilité des extraits de venins d'hyménoptères ayant déjà occasionné des ruptures de traitement.

Afin de permettre la continuité des soins et éviter une perte de chance pour les patients français allergiques au venin d'hyménoptère, il nous paraît indispensable de disposer des extraits de venins provenant de plusieurs laboratoires aux produits interchangeables afin de faire face aux aléas de production. En raison des caractéristiques de prise en charge de cette immunothérapie débutée à l'hôpital et poursuivie en ville, il est aussi essentiel que ces médicaments soient accessibles en officine de ville.

3. Les faits cliniques

L'allergie aux venins d'hyménoptères, se traduisant cliniquement par une réaction systémique, touche 3 à 7,5 % de la population générale. Elle augmente avec le degré d'exposition ; par exemple, des réactions allergiques sur piqûre d'abeille surviennent chez 14–32 % des apiculteurs [1,2]. L'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères (AVH) est la première cause d'anaphylaxie chez l'adulte, et représente environ 48 % des anaphylaxies toutes

causes confondues. Chez l'enfant, l'AVH est moins fréquente (fréquence moindre de piqûres), et n'est responsable que de 20 % des anaphylaxies [3].

L'AVH peut avoir une issue fatale. Environ 200 personnes meurent chaque année d'une anaphylaxie sur piqûre d'hyménoptère en Europe, en sachant que ce chiffre pourrait être sous-estimé. L'incidence de mortalité, reportée par piqûre d'hyménoptère, est de 0,48/million d'habitants/an en France [1–4].

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 piqûre [5,6]. Les facteurs de risque d'anaphylaxie sévère ou fatale ont été identifiés : ce sont la fréquence d'exposition, l'âge moyen et avancé, et les comorbidités, en particulier les désordres mastocytaires clonaux et l'alpha-tryptasémie héréditaire, les maladies cardiovasculaires et respiratoires [2,5–8].

Le seul traitement curatif de l'AVH est l'ITA aux venins d'hyménoptère, modifiant de façon durable le système immunitaire pour permettre la tolérance aux allergènes de venins. Elle offre une excellente protection, tout en assurant un très bon profil de tolérance. Elle permet une diminution du risque d'anaphylaxie et également du risque de mortalité par anaphylaxie en cas de repiqûre par un hyménoptère. Son efficacité clinique en cas de repiqûre est de 95 % pour les vespides et 85 % pour les apidés pendant toute sa durée et de manière prolongée après son arrêt, pour autant qu'elle ait été suivie régulièrement sous forme d'injections répétées d'extraits de venins. Si pour la majorité des patients sa durée ne dépasse pas 5 ans, elle doit chez certains d'entre eux être poursuivie au-delà, voire à vie. Il s'agit de patients à haut risque de rechute en cas d'arrêt de l'ITA (professions à risque, désordres mastocytaires clonaux, patients ayant une tryptasémie élevée...) [1,2,5,9,10].

Actuellement, l'ITA est disponible pour les venins de guêpes *Vespula* et *Polistes* et pour le venin d'abeille. Ces extraits de venins sont non seulement nécessaires pour la prescription de l'ITA, mais aussi dans un premier temps pour établir le diagnostic avec la réalisation des tests cutanés. Pour un même patient, durant une ITA, il est possible de passer d'un extrait de venin du laboratoire Jubilant Pharma (JHS) à un extrait de venin d'ALK avec une bonne tolérance et une égale efficacité [11,12].

4. Le constat : pénurie des extraits de venin en France

Depuis novembre 2015, la France subit des tensions récurrentes sur la disponibilité des extraits de venins, distribués par le laboratoire Stallergenes Greer. En avril 2018, ce laboratoire a arrêté la production de ses extraits Alyostal® (venin d'abeille *Apis mellifera*, venins de guêpe *Vespula* et *Polistes*), qui étaient les seuls extraits de venins disponibles depuis une dizaine d'années en France. Cet arrêt de production a été décidé suite à l'injonction de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) de mise aux normes des chaînes de production des produits stériles du laboratoire et a conduit à une rupture d'approvisionnement, rapidement palliée par l'autorisation d'importation exceptionnelle et transitoire sur le marché français d'extraits importés américains Hollister Stier Allergy, appartenant au laboratoire Jubilant Pharma (JHS) et d'extraits ALK (produits Aquagen® extrait aqueux et Alutard® extrait retard).

Cette dépendance vis-à-vis du marché américain est problématique, car les USA subissent également des tensions récurrentes d'approvisionnement des venins depuis qu'un de leurs deux laboratoires producteurs des venins s'est retiré du marché en octobre 2016, laissant toute la production américaine des extraits de venins au seul laboratoire JHS [12–16]. En octobre 2021,

l'approvisionnement en extraits de venins en France dépend toujours du marché américain [17,18].

Déjà en juin 2018, le GTIP de la SFA et l'ANAFORCAL avaient notifié aux autorités de tutelle les points suivants :

- l'ITA est le seul traitement curatif disponible pour les allergies au venin d'hyménoptère, et l'adrénaline ne peut la remplacer ;
- reporter les indications d'ITA expose le patient à un risque vital ;
- la pratique développée en cette période de pénurie d'espace les rappels et/ou de diminuer les doses augmente le risque de réactions allergiques sévères lors des rappels et/ou de piqûres d'hyménoptères du fait d'une efficacité moindre de l'ITA.

Après l'arrêt d'Alyostal® venins d'hyménoptères en 2018, Stallergenes Greer a distribué des extraits de venin JHS, importés des USA et dosés à 550 µg/flacon, réservés exclusivement à un usage hospitalier et non rétrocédables. Durant l'année 2020, les doses unitaires de venin JHS à 120 µg ont été progressivement mises à disposition des pharmacies hospitalières agissant comme pharmacies à usage intérieur (PUI), à titre exceptionnel et transitoire. Ces présentations dosées à 120 µg sont rétrocédables au patient par les PUI agréées pour le traitement de maintenance en ville, mais la PUI ne pourra délivrer qu'un traitement pour un mois.

Les tensions demeurent récurrentes pour les extraits de venin JHS :

- en mars 2020 pour l'extrait de venin de guêpe *Polistes spp* dosé à 550 µg/flacon ;
- entre février et septembre 2021 pour l'extrait de venin de guêpe *Vespula* dosé 120 µg/flacon, obligeant tous les patients en ITA au venin de guêpe *Vespula* à faire à nouveau les rappels dans les centres hospitaliers pratiquant l'ITA aux venins d'hyménoptères.

En raison des ruptures d'approvisionnement, l'ANSM a sollicité le laboratoire ALK pour que celui-ci mette à disposition en France ses venins dans le cadre d'une procédure d'autorisation exceptionnelle d'importation via les pharmacies hospitalières lors de l'été 2018. Le prix nettement plus élevé des venins ALK, bien qu'aligné sur leur prix moyen européen, a entraîné un refus de commande par la plupart des PUI avec des mises au rebut de quantités importantes de venins arrivées à péremption. Cette situation a amené le laboratoire ALK à cesser cet approvisionnement.

5. En octobre 2021

Seuls les extraits de venin JHS sont disponibles en France (exclusivité du marché), ils sont toujours distribués par le laboratoire Stallergenes Greer via importation et n'ont toujours pas d'AMM.

Les présentations dosées à 120 µg ne sont toujours pas disponibles en officine de ville.

Les extraits de venin du laboratoire ALK (Alutard) ont l'AMM pour l'ITA aux guêpes et abeilles, mais ne sont pas encore commercialisés.

De ce fait, selon les recommandations en situation de tension sur les venins [12,17], dans la mesure où la France ne dispose que d'extraits de venins importés à titre exceptionnel et transitoire, pour lesquels le laboratoire Stallergenes Greer ne peut garantir un stock suffisant pour la totalité des patients, l'ITA doit parfois être réservée aux réactions systémiques les plus sévères, sans pouvoir être offerte à tous les patients pour lesquels ce traitement serait indiqué [2,9], ce qui représente une perte de chance pour beaucoup de patients.

De nombreux patients (y compris des patients à risque auxquels un traitement à vie est proposé), habitant loin des PUI ou ayant des difficultés pour se déplacer, sont contraints d'arrêter leur ITA en

cours ou refusent de l'entreprendre pour des raisons de perte de salaire et de temps de travail, alors que dans des conditions normales l'adhérence à l'ITA au venins d'hyménoptères est très bonne [19]. L'impact financier pour le patient est très bien illustré dans l'étude de Menanteau et al. [18].

6. Les propositions SFA-ANAFORCAL-Groupe de Travail Insectes Piqueurs

Au regard de tous ces éléments, nous sollicitons les pouvoirs publics pour trouver des solutions pérennes à cette situation qui perdure :

- mettre un terme à cette situation de dépendance vis-à-vis d'un seul laboratoire distributeur pour pouvoir faire face aux aléas de production récurrents ;
- faciliter l'accès au marché français de conditionnements avec AMM accessibles en officine de ville pour assurer la continuité des soins des patients ambulatoires (traitement de maintenance).

Cette demande a reçu l'appui des présidents de la SFA, de l'ANAFORCAL et du conseil scientifique de la SFA, et a été envoyée aux responsables de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), de la Haute Autorité de Santé (HAS), de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), ainsi qu'aux directeurs des deux laboratoires pharmaceutiques implantés en France, Stallergènes Greer et ALK.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019;29:180–205.
- [2] Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744–64.
- [3] Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397–404.
- [4] Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1169–78.
- [5] Bonifazi F, Jutel M, Bilò 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.
- [6] Rüeff F. Natural history and long-term follow-up of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:445–51.
- [7] Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2020;75:535–45.
- [8] Chatain C, Sedillot N, Thomas M, Pernollet M, Bocquet A, Boccon-Gibod I, et al. Fatal hymenoptera venom anaphylaxis by undetected clonal mast cell disorder: A better identification of high risk patients is needed. *Rev Med Int* 2021;42:869–74.
- [9] Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852e23–4e23.
- [10] Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic reactions after discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy: a clonal mast cell disorder should be suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1368–72.
- [11] Stoevesandt J, Trautmann A. Lessons from times of shortage: interchangeability of venom preparations and dosing protocols. *Allergy* 2019;74:1392–5.
- [12] Golden DBK, Bernstein DI, Freeman TM, Tracy JM, Lang DM, Nicklas RA. AAAAI/ACAAI joint venom extract shortage task force report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:283–5.
- [13] Meadows JA, Golden DBK, Tracy J, Reyes EG, Sublett J. Venom shortages. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:9–10.
- [14] Meadows JA, Golden DBK, Tracy J, Reyes EG, Sublett J. Venom shortages. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:131–2.
- [15] Tracy JM, Golden DBK. Hymenoptera venom extracts in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1856–62.
- [16] Lavaud F, Dutau G, Bourrain JL, Girodet E. Allergie aux venins d'hyménoptères : gérer la pénurie de venins. *Rev Fr Allergol* 2019;59:55–7.
- [17] Chatain C, Birnbaum J, Van der Brempt X. Allergie aux venins d'hyménoptères : conduite à tenir en cas de pénurie d'extraits de venins ou de crise sanitaire (pandémie Covid-19). Recommandations du Groupe de Travail Insectes Piqueurs (GTIP). *Rev Fr Allergol* 2021;61:366–70.
- [18] Menanteau M, Mailhol C, Recoché I, Schwartz C, Guillemainault L, Didier A. Conséquences d'une pénurie de produits d'immunothérapie aux venins d'hyménoptères. *Rev Fr Allergol* 2021;61:357–65.
- [19] Bilò MB, Kammeri 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;4:327e1–9e1.

C. Chatain ^{a,b,*}

J. Birnbaum ^c, et le Groupe de Travail Insectes Piqueurs SFA-ANAFORCAL

^a Service de Dermatologie, Allergologie et Photobiologie, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

^b Service de Pédiatrie, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

^c Service de Pneumo-Allergologie, Hôpital d'Aix-en-Provence, Avenue des Tamaris, 13100 Aix-en-Provence, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cchatain@chu-grenoble.fr (C. Chatain)

Reçu le 6 décembre 2021

Accepté le 13 décembre 2021

Disponible sur Internet le 30 décembre 2021