

## **Crise Stallergènes : prélude à une profonde mutation de l'allergologie en France ?**

**Habib Chabane (Paris)**

**Le 2 décembre 2015, un communiqué de l'ANSM, a annoncé la suspension de toutes les activités de fabrication, vente, distribution et promotion du laboratoire Stallergènes (site d'Antony), excepté celles en rapport avec la pharmacovigilance, l'information médicale et le suivi de rappels de lots. Cette décision de police sanitaire (DPS) a été prononcée pour une durée maximale d'une année, jusqu'à la mise en conformité des conditions de préparation et de délivrance des produits pharmaceutiques par Stallergènes. Cette situation pourrait être le prélude à une profonde mutation si elle perdure. En tant qu'allergologues, nous espérons vivement un retour à la normale.**

Retour sur la chronologie des faits. Le 13 août 2015 le site d'Antony du Laboratoire Stallergènes met en place un nouveau logiciel de gestion informatique (SAP). Des difficultés de fonctionnement apparaissent très vite et ralentissent la délivrance des APSI. En septembre, Stallergènes informe les prescripteurs et les rassure sur les retards subis par les patients suite à la mise en place du nouveau système informatique. En octobre, puis novembre, Stallergènes adresse aux prescripteurs plusieurs courriers expliquant les difficultés de délivrance des préparations APSI et tente de rassurer ses prescripteurs devant l'allongement des délais de délivrance des APSI. La gestion de ces difficultés a amené Stallergènes à diffuser une liste plusieurs fois actualisée de préparations dont le laboratoire est en mesure d'assurer la préparation et la délivrance. Pour les extraits allergéniques peu fréquents ou d'autres préparations ne figurant pas sur la liste, le patient devait attendre. Pendant ce temps la pénurie s'installe au niveau des produits à usage diagnostique (extraits pour prick tests, Stallerpointes...).

Des patients excédés par les délais insupportables d'attente de leur préparation d'extraits allergéniques, par les ruptures d'approvisionnement en venin d'hyménoptères ou ayant reçu des préparations non conformes à leur prescription ont écrit à l'ANSM. Celle-ci a procédé à une inspection non programmée du laboratoire Stallergènes les 18-19 novembre 2015, au cours de laquelle il a été constaté plusieurs anomalies. Le 24 novembre, l'ANSM a informé par courrier le laboratoire Stallergènes des suites administratives envisagées. Après 2 réunions, le 26 et le 30 novembre avec le pharmacien responsable du site d'Antony, l'ANSM a adressé à Stallergènes le 1<sup>er</sup> décembre 2015 une nouvelle DPS, qui a été diffusée le lendemain suite aux réponses jugées insuffisantes apportées par le pharmacien responsable de Stallergènes.

### **Les conséquences immédiates pour Stallergènes**

La situation est inédite dans l'histoire de l'allergologie française. Outre l'arrêt de production, Stallergènes a procédé, à la demande de l'ANSM, au rappel de tous les APSI délivrés depuis le 13 août 2015. Cela concerne plus de 70 000 traitements rappelés pour analyse de leur conformité avant leur destruction. Cela sous-entend le remboursement de la CPAM pour les frais de ces médicaments. Un numéro de téléphone dédié a été mis en place par l'ANSM pour répondre aux patients et médecins en plus du centre d'appel supplémentaire ouvert par Stallergènes. Les patients ont reçu en décembre un courrier d'information leur demandant d'interrompre leur traitement en cours et de le renvoyer à Stallergènes dans une enveloppe prépayée qu'ils ont reçue ultérieurement.

Le rappel de lot n'a pas été systématique dans les pays où Stallergènes commercialise ses produits. Une information concernant la suspension des activités de production a été donnée dans les pays concernés. Les lots n'ont pas été rappelés systématiquement, mais discutés au cas par cas avec les autorités de santé de chaque pays.

L'interruption de fabrication a touché aussi les venins d'hyménoptères, Oralair, Actair\* et les produits destinés au diagnostic, ce qui représente un manque à gagner substantiel. Cependant, cette crise ne concerne pas les activités de Stallergènes-Greer aux Etats-Unis. Depuis juillet 2015, Stallergènes a acquis la société américaine Greer, afin de s'implanter solidement aux Etats-Unis et bénéficier de son réseau de vente pour présenter Oralair qui a obtenu l'autorisation de la FDA. Stallergènes est en phase d'enregistrement de son comprimé de désensibilisation aux acariens (Actair), dont la commercialisation a déjà été autorisée au Japon.

Ces événements qui ont touché le site d'Antony ont fait chuter le cours de l'action boursière de Stallergènes-Greer d'environ 20%, mais qui continue toutefois à être cotée.

Depuis le 3 décembre 2015, Stallergènes a suspendu toutes ses activités de visite médicale et de promotion de ses produits et services. Elles ont repris en février. Le soutien et la participation de Stallergènes à plusieurs manifestations scientifiques a été aussi suspendu.

D'une attitude compatissante empathique, les médecins ont progressivement basculé vers une attitude très critique vis-à-vis de Stallergènes concernant les raisons mêmes de cette crise et sa gestion. Ils se sont retrouvés submergés d'appels téléphoniques de patients, de demandes d'ordonnances de substitution, bref à gérer la pénurie sans avoir les moyens ni les informations pour cette tâche. L'exaspération est encore montée d'un cran lorsque la pénurie d'outils diagnostiques les a touchés. Certains médecins ont même envisagé de porter plainte contre Stallergènes pour les avoir mis dans cette situation, et demander réparation pour le préjudice subi.

### **Les conséquences à long terme pour Stallergènes**

La suspension des activités de fabrication risque d'entraîner un retard dans certains programmes d'essais cliniques en cours ou en préparation. Cela peut retarder l'enregistrement de nouveaux produits en cours de développement.

Cette crise va probablement entraîner une perte de confiance de nombreux prescripteurs et de certains patients. L'image de Stallergènes s'en trouve ternie et Stallergènes pourrait ne plus être le leader du marché français, comme dans le passé. Cette perte de confiance pourrait aussi toucher les pays où Stallergènes est présent. Le laboratoire devra déployer de grands moyens pour reconquérir la confiance des prescripteurs. Ce n'est que le 2 février que le Directeur Général, M. Cyril Tavier a adressé aux médecins un courrier pour expliquer les raisons de l'absence de communication de Stallergènes et réitérer les excuses du laboratoire pour la situation qualifiée de complexe.

### **Les conséquences pour les patients**

Le courrier reçu par les patients leur indiquait qu'il n'y a aucun risque à interrompre le traitement et leur demandait de prendre contact avec leur médecin allergologue. Cette allégation est discutable, en particulier pour les allergiques au venin d'hyménoptères. En cas de rupture de plusieurs mois, une

reprise de la progression des doses en milieu hospitalier est nécessaire pour protéger rapidement le patient. Ceci a contribué à la frustration des patients qui se trouvaient dans ce cas.

De nombreux patients n'ont pas pu bénéficier de leur traitement de désensibilisation aux pollens d'arbres du fait de la non réception de celui-ci ou de sa réexpédition dans le cadre du rappel de lot. Le laboratoire ALK qui a mobilisé des moyens matériels et humains supplémentaires pour palier à cette situation, s'est très vite trouvé débordé. Par conséquent, les délais de délivrance se sont allongés pour atteindre des délais de 8 à 12 semaines, rendant impossible le démarrage de l'ITSL aux pollens d'arbres pour bon nombre de patients. Cette mobilisation des moyens de production du laboratoire ALK pour répondre en priorité aux ISTL aux pollens, a eu pour conséquence la rupture de traitement pour les patients désensibilisés aux acariens. Pour tous les patients traités par les extraits Phostal (extraits adsorbés sur phosphate de calcium), il n'y a pas de traitement équivalent chez ALK. Une reprise de traitement avec un produit adsorbé sur aluminium (IRIS) reste la seule alternative.

### **Les conséquences pour les médecins**

Stallergènes a peu communiqué sur cette crise sous prétexte que sa communication était sous le contrôle de l'ANSM. Les médecins se sont souvent trouvés désemparés devant leurs patients, n'ayant pas d'information à jour à leur fournir. Certains ont même continué à renouveler les traitements, voire en prescrire à de nouveaux patients, dans l'espoir d'une prochaine reprise, mais en vain. Ceci a grandement contribué à la colère de certains prescripteurs. Le président de la FFAL et le président du SYFAL ont adressé des courriers au Directeur Général de Stallergènes France pour lui exprimer les inquiétudes de la communauté allergologique. Une crise de confiance est née du fait que Stallergènes qui a identifié plusieurs erreurs apparues suite au changement de son système informatique n'a pas pris de décision pour rappeler immédiatement les produits concernés, ni informer les médecins.

Depuis août 2015, les allergologues se sont trouvés confrontés à la non délivrance par Stallergènes de certains APSI comportant des extraits allergéniques peu courants. Les lettres d'information de Stallergènes et les visiteurs médicaux ont tenté de rassurer les prescripteurs tout en leur présentant leurs excuses. Le dernier courrier adressé aux médecins leur proposait une liste actualisée des préparations allergéniques disponibles, mais restreinte à 17 références. Au 10 novembre 2015 Stallergènes assurait la préparation et la délivrance d'environ 75% des ordonnances avec un délai de 3-4 semaines. En revanche, les extraits allergéniques pour prick tests n'étaient toujours pas disponibles. Dans les hôpitaux et les centres de santé, après plus de 3 mois d'attente, certaines commandes ont dû être redirigées vers le laboratoire ALK. Certains extraits pour prick tests ne sont pas disponibles (latex, blatte, cheval) car produits uniquement par Stallergènes. Les ophtamologistes et allergologues qui pratiquent les tests de provocation conjonctivale, ne pourront plus en pratiquer faute d'extraits allergéniques fabriqués uniquement par le laboratoire Stallergènes.

Outre la difficulté d'approvisionnement en outils de travail, les allergologues ont eu à gérer leurs patients souvent angoissés par le risque d'effets indésirables et l'idée d'avoir à recommencer une immunothérapie injectable interrompue. La prescription d'une immunothérapie de substitution chez le laboratoire ALK est rapidement devenue une gymnastique difficile. En effet, submergé par les demandes, le laboratoire ALK a été contraint de mettre en place une stratégie pour gérer le flux abondant de prescriptions, et a demandé aux allergologues de retarder l'initiation de traitement APSI pour les nouveaux patients. Pour optimiser les outils de production, ce laboratoire a informé les prescripteurs que seuls les traitements de pollens seraient honorés pour les nouveaux patients

(patients n'ayant pas déjà commandé chez ALK), ceci afin de privilégier les initiations de traitement aux pollens notamment d'arbres. Les autres préparations pourront être honorées à partir de février 2016. Malgré ces dispositions, les délais de délivrance ont atteint 8 à 12 semaines. Le 21 janvier dernier ALK a diffusé auprès des prescripteurs un catalogue temporaire validé par l'ANSM, comportant seulement 21 références pour la voie sublinguale et limité à 2 concentrations (10-300 IR, sauf pour le chat et chien 10-100 IR). Seules 6 références sont disponibles pour l'ITA par voie sous-cutanée (IRIS) avec 3 concentrations (0,1, 1 et 10 IR).

### **Les conséquences pour l'allergologie française**

Sur le plan de la pratique médicale, cette crise a montré la fragilité du système de fabrication et de délivrance des APSI, qui peut entraîner des répercussions sur plusieurs patients en cas d'erreur, en cas de retrait de lot(s) et sur l'ensemble des patients en cas de rappel de tous les lots fabriqués. Ce type d'incident est la conséquence même du concept d'APSI qui n'est plus préparé pour un seul individu, mais le plus souvent pour des ensembles de patients nécessitant le même type de préparation allergénique. La gestion très lourde de milliers de compositions différentes pour les patients incite de plus en plus les laboratoires à promouvoir les produits de désensibilisation en comprimés, dont la production et la commercialisation avec une AMM est plus aisée. Ceci paraît d'autant plus logique que cette évolution est souhaitée par l'ANSM.

Outre ses aspects négatifs pour le patient et médecin, cette crise aura pour conséquence une limitation de la prescription de certains mélanges d'extraits allergéniques parfois superflus, ou non scientifiquement fondés, voire non recommandés. Cette restriction des prescriptions va dans le sens des recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique concernant les mélanges. Elle permettrait un réel « dépoussiérage » de nos pratiques de prescription, que je considère personnellement comme une retombée positive. Il ne faudrait cependant pas qu'en contrepartie des extraits allergéniques disparaissent des catalogues, comme ce fut le cas pour les extraits de cheval annoncé par Stallergènes qui était le seul à le commercialiser. C'est une réelle perte de chance pour ces patients, dont l'allergie deviendrait une maladie orpheline dans le cas où ces catalogues réduits seraient maintenus. Devant les difficultés qu'ont les laboratoires à documenter les dossiers de nombreux allergènes (classe 3a et 3b), la disparition progressive semble inéluctable. Les laboratoires préparant des APSI étaient au départ des « super-officines » qui délivraient des préparations magistrales nominatives sont devenus au fil des ans de vrais laboratoires de l'industrie pharmaceutique avec des marchés internationaux. Il serait logique de penser que cette mutation privilégie à terme la fabrication et la promotion des produits avec AMM au détriment des APSI.

D'autres risques sont inhérents au récent regroupement Stallergènes-Greer et à la nouvelle politique de management. Le nouveau siège de l'entreprise est maintenant à Londres. Il est à craindre une délocalisation de certaines activités (R&D, marketing...) pour des raisons d'efficacité économique et opérationnelle.

Cette crise nous aura appris à travailler autrement. Elle laissera sans aucun doute une empreinte dans l'histoire de l'allergologie française.