

# 100 ans d'immunothérapie allergénique

Des premières investigations cliniques  
à la spécialité pharmaceutique

*Docteur Tarik YALAOUI  
Global Medical Affairs  
Stallergenes*

# L'allergie, une maladie rare en 1900

## ● Evolution de la prévalence des allergies respiratoires

### Maladie rare en 1900, problème de santé publique aujourd'hui

- La prévalence des allergies respiratoires à doublé durant les 20 dernières années
- Aujourd'hui, dans les pays développés, 1 personne sur 4 souffre d'allergies respiratoires

### Les allergies, une maladie de civilisation

- Une maladie héréditaire
- Une maladie à la croisée des gènes, de notre mode de vie et de l'environnement

# Une histoire faite d'étapes contrastées

- **L'histoire de l'immunothérapie allergénique (ITA)**
  - **Un développement non linéaire, en plusieurs phases très contrastées :**
    - Une découverte à l'époque sans base scientifique (1911)
    - La période des interrogations (années 1950 à 1980)
    - Le renouveau de l'ITA avec la voie sublinguale (années 1980)
    - Accélération et reconnaissance dans les 10 dernières années
  - **Aujourd'hui crédible et validée : une nouvelle classe thérapeutique pour les patients souffrant de rhinite allergique sévère.**

# 1911: La découverte

## ● Leonard Noon et John Freeman : les fondateurs

### ● Ils démontrent pour la première fois l'efficacité de l'immunothérapie allergénique sur la rhinite allergique saisonnière

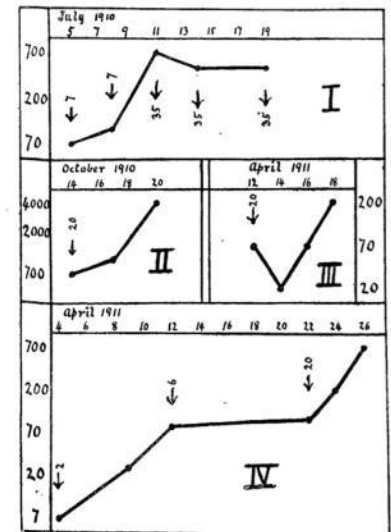
- Publication le 10 juin 1911 dans The Lancet
- Les injections d'allergènes induisent une résistance : l'idée inspirera un siècle de recherches



Leonard Noon

### ● Les questions soulevées par Leonard Noon :

- Hétérogénéité des symptômes allergiques d'un patient à l'autre
- Définition des unités allergéniques
- Relation dose-réponse



# Les développements entre 1911 et 1950

## ● Une meilleure compréhension des mécanismes

### ● Un début de compréhension des mécanismes

L'allergie est transmissible avec le sérum : Prausnitz et Küstner (1921)

### ● Les premiers essais cliniques en immunothérapie

- Emergence de la « désensibilisation en rush » : Freeman (1930)
- Augmentation des populations de patients dans les études et la pratique, mais mise en évidence de l'anaphylaxie : Vander Veer, Cooke, Black (années 1930)
- Première étude contrôlée de l'immunothérapie dans la rhinite allergique : Tests d'efficacité en conditions contrôlées, mais avec des préparations non standardisées (1949)

### ● Exploration de l'éradication des allergènes

- Tentative ratée de débarrasser New York de l'ambroisie (1946) : la recherche se concentre sur le traitement



*Robert Cooke*

# Les interrogations : les années 1950-1980

## ● L'immunothérapie allergénique se cherche

### ● **Première étude contrôlée contre placebo**

Efficacité étonnamment élevée mais une meilleure purification n'élimine pas les effets secondaires : Frankland et Augustin (1954)

### ● **Des tâtonnements dans les modes d'administration et les extraits administrés**

- Des tentatives à des doses très faibles par peur de l'anaphylaxie
- Plusieurs essais avec des mélanges qui s'avèrent inefficaces
- Des extraits multiples et variés y compris microbiens
- Des tentatives pour définir des règles de standardisation

### ● **Premier essai contrôlé d'immunothérapie au venin d'abeille**

Le venin s'avère plus efficace que l'extrait de l'insecte entier : Hunt (1978)

### ● **L'âge d'or des médicaments symptomatiques**

# 1980 – 2000: Développement de l'immunothérapie sublinguale

- Remise en question du rapport bénéfice-risque de l'ITA sous-cutanée par le CSM\* au Royaume-Uni (1986)
- L'émergence de l'immunothérapie sublinguale
  - Démonstration de l'efficacité et de la tolérance de la voie sublinguale dans un essai contrôlé randomisé (Brostoff & Scadding, 1986)
- L'immunothérapie sublinguale intégrée dans les principales recommandations internationales 10 ans plus tard
  - Recommandations de l'EAACI (1993, 1994, 1997), et de l'OMS (1998)



\* CSM: British Committee for the safety of medicines

# Depuis 2000 : Harmonisation de la réglementation

- **Harmonisation des processus d'évaluation clinique dans toute l'Europe**
  - **Manque de réglementation à l'échelle paneuropéenne :**
    - Grande diversité de produits non enregistrés
    - Produits non standardisés → Manque de crédibilité
  - **Les autorités allemandes puis françaises créent un nouveau cadre pour la préparation des APSI\*, suivies par d'autres pays.**
    - Normes définies pour les méthodes de fabrication
    - Allergènes répertoriés : un pas vers l'enregistrement des produits

\* : APSI: allergènes préparés spécialement pour un seul individu



# Depuis 2000 : Confirmation de l'efficacité de la voie sublinguale

- **L'efficacité des comprimés est prouvée par des études cliniques rigoureuses multinationales**
- **Amélioration significative des scores d'efficacité pendant le pic pollinique Étude de Durham (2006)**
- **Amélioration significative des scores d'efficacité : score total de symptômes de rhinoconjonctivite, scores médicamenteux, nombre de jours sans médicaments : Didier (2007)**
- **Efficacité et tolérance confirmées chez l'enfant : Wahn (2009), Bufe (2009)**
- **Efficacité confirmée en chambre à pollens dès le premier mois de traitement : Devillier (2011)**

# Depuis 2000 : meilleure reconnaissance de voie sublinguale

- **Recommandations plus assurées, meilleure place accordée à l'immunothérapie sublinguale**
- **Actualisation du consensus ARIA\* (2010)**  
L'immunothérapie sublinguale peut être utilisée chez l'adulte et l'enfant souffrant de rhinite allergique saisonnière
- **Position paper de la WAO\*\* sur l'immunothérapie sublinguale (2009)**  
Insiste sur les avantages d'enregistrer l'ITA en tant que classe thérapeutique
- **Recommandations de l'EMA\*\*\* (2009)**  
Exigent la démonstration d'une efficacité et de la tolérance cliniquement pertinente  
→ vers la crédibilité de l'immunothérapie allergénique en tant que « véritable » médicament



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

\* : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

\*\* : World Allergy organization

\*\*\* : European Medicines Agency

# Depuis 2000 : L'ITA atteint sa maturité

- **Enregistrement des comprimés d'immunothérapie sublinguale en tant que spécialité pharmaceutique**
- **Les comprimés sublinguaux aux pollens de graminées, conçus selon les règles de la médecine basée sur les preuves, sont considérés comme des médicaments**
  - Programme de développement clinique conçu pour satisfaire les exigences de l'EMA
  - Enregistrement en Europe du comprimé (Procédure de reconnaissance mutuelle) (2006, 2009)



# La nouvelle ère de l'ITA

- **L'immunothérapie allergénique a beaucoup évolué depuis 1911, surtout ces 10 dernières années....**
  - Longtemps peu reconnue, l'ITA a gagné en crédibilité grâce à des études cliniques rigoureuses
  - Les patients sont au cœur de l'évolution de l'ITA : la forme comprimés répond aux besoins des patients
- **... mais il reste encore du chemin à parcourir**
  - Pour que l'allergie respiratoire soit considérée comme un sujet de santé publique
  - Pour que l'ITA soit considérée comme la réponse adéquate aux besoins non satisfaits des patients souffrant de rhinite allergique sévère mal contrôlée par les traitements symptomatiques
- **... et d'autres voies à explorer**
  - Le développement des comprimés pour les allergènes les plus fréquents
  - La recherche de biomarqueurs
  - L'efficacité de l'ITA dans le contrôle de l'asthme