



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

L'immunothérapie allergénique par APSI : place et perspectives pour le traitement et la prévention des allergies respiratoires ; le cas des pollinoses



Allergen immunotherapy using NPP: Perspectives for the treatment and prevention of respiratory allergies; the case of pollinosis

D. Caimmi*, P. Demoly

Exploration des allergies, département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 16 juillet 2019

Accepté le 25 juillet 2019

Disponible sur Internet le 30 août 2019

Mots clés :

Allergologie

Allergènes préparés spécialement pour un individu (APSI)

Asthme allergique

Immunothérapie allergénique

Pollinose

Rhinite allergique

RÉSUMÉ

Les allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI) permettent le diagnostic et le traitement (immunothérapie allergénique [ITA]) des maladies allergiques respiratoires. Les APSI concernent 300 000 patients en France avec 100 000 nouveaux patients par an. Depuis 2 ans, ils ne sont disponibles que pour une administration par voie sublinguale (ITSL) gouttes et comprimés. L'ITA traite les symptômes de la maladie et prévient également l'évolution de la rhinite vers l'asthme allergique ainsi que l'apparition de nouvelles sensibilisations. De nombreuses études cliniques ont démontré la bonne tolérance de l'ITA et son efficacité dans la réduction des symptômes et du recours à l'utilisation de médicaments, dans l'amélioration de la qualité de vie, et la réduction de l'absentéisme et du présentéisme scolaire et au travail. L'ITA est toujours efficace après arrêt, contrairement aux traitements symptomatiques et peut entraîner des économies de santé. La communauté allergologique dans son ensemble a exprimé sa grande inquiétude quant au possible déremboursement des APSI : le décret n°2018-445 du 4 juin 2018 confirme la décision de l'HAS de dérembourser les APSI injectables, de passer à 30 % le remboursement des APSI sublinguaux, et d'augmenter à 30 % le remboursement des comprimés, avec une réévaluation dans 5 ans. Le groupe de travail APSI, mandaté par le nouveau Conseil national professionnel d'allergologie sous couvert de la Société française d'allergologie (SFA) a posé les bases des actions à mener avant la réévaluation programmée de l'ITA.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Named-Patient Products (NPP) are used for both diagnosis and treatment (Allergen Immunotherapy, or AIT) of allergic respiratory diseases. Every year, 300,000 patients in France undergo AIT treatment, with 100,000 new patients per year. These products are available as sublingual (SLIT) drops and tablets. AIT not only treats disease symptoms but also prevents the progression of rhinitis to allergic asthma, as well as the appearance of further sensitizations. Several clinical studies have demonstrated the good safety of AIT as well as its efficacy in reducing symptoms and reducing recourse to relief therapies, and in enhancing quality of life, resulting in reduced absenteeism and presenteeism. Unlike symptomatic treatments, AIT remains effective after discontinuation and may thus be associated with reduced healthcare costs. The French allergy community expressed its great concern about the possible removal of reimbursable status for NPPs: French decree 2018-445 of June 4th, 2018 confirms the government's decision to withdraw reimbursement for injectable NPPs, to reimburse sublingual NPPs at a level of 30%, and to increase the reimbursement level for tablets to 30%, with reassessment scheduled in 5 years' time. The French NPP

Keywords:

Allergen immunotherapy

Allergic asthma

Allergic rhinitis

Allergology

Named-patient products (NPP)

Pollinosis

* Auteur correspondant. Unité d'allergologie, département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France.

Adresse e-mail : davide.caimmi@gmail.com (D. Caimmi).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.07.007>

1877-0320/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

working group (Groupe APSI), mandated by the new National Professional College of Allergy and the French Allergy Society (SFA), has set out the basis for actions to be carried out before the scheduled reassessment of AIT.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Maladies allergiques respiratoires sévères et immunothérapie allergénique

Les Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu (APSI) ont un statut juridique particulier ; ils sont autorisés selon l'article L. 4211-6 du Code de la Santé Publique. Ils permettent le diagnostic (prick tests) et le traitement (immunothérapie allergénique, ITA) des maladies allergiques respiratoires. Avec les comprimés d'ITA disponibles au pollen de graminées et aux acariens, les APSI constituent une offre équilibrée pour diagnostiquer et traiter les patients souffrant d'allergies respiratoires [1,2].

La preuve de l'intérêt thérapeutique de l'administration d'APSI sous formes sublinguales ou injectables dans la rhinite allergique sévère et l'asthme allergique chez l'enfant et chez l'adulte est étayée par des méta-analyses, des recommandations académiques (internationales et nationales) et par des données d'utilisation en vie réelle. Le suivi de pharmacovigilance annuel instauré depuis le décret du 28 février 2004, permet de mettre en avant le rapport favorable bénéfice/risque de cette approche thérapeutique.

La rhinoconjonctivite allergique est la maladie chronique la plus fréquente (affectant un français sur 5), souvent sans conséquences majeures dans ses formes légères et quand elle est prise en charge par les traitements pharmacologiques [1]. Pour d'autres patients, par contre, elle est sévère, résiste au traitement pharmacologique et retentit sur la qualité du sommeil, source de fatigue intense, de troubles de la concentration, de difficultés scolaires et d'apprentissage, de fatigue au volant et d'un risque accru d'accidents de la route, avec détérioration de la vie sociale et professionnelle. Elle survient le plus souvent brutalement, au contact des pollens, des acariens ou encore des poils d'animaux, allergènes de l'environnement dont il est, le plus souvent, impossible de se soustraire. Il faut alors envisager un traitement de la cause. La rhinoconjonctivite débute tôt dans l'enfance et se complexifie avec l'âge au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles sensibilisations ; elle s'associe fréquemment (une fois sur trois) à de l'asthme (dont les exacerbations après contact allergique sont fréquentes notamment lors de conditions météorologiques extrêmes comme lors des orages et des pics de pollution) et une prise en charge précoce est recommandée dans tous les guides. En effet, si elle n'est pas diagnostiquée tôt ni traitée correctement, elle peut s'aggraver et prédispose à l'apparition d'une forme sévère invalidante associée à un asthme plus ou moins sévère. Dans 50 % à 80 % des cas, les asthmes sont d'origine allergique [1].

Contrairement aux idées reçues, les allergies respiratoires (rhinite, conjonctivite et asthme) ne se limitent pas exclusivement à un nez qui coule ou à des éternuements à l'arrivée des beaux jours. Au cours des dernières décennies, les professionnels de santé et associations de patients ont manifesté une inquiétude croissante face à l'émergence de nouvelles formes d'allergies respiratoires, plus complexes et multifactorielles. Le nombre de patients souffrant de poly-allergie, c'est-à-dire allergiques à plusieurs allergènes, a considérablement augmenté, entraînant *de facto* une complexification de leur profil allergique. La multiplication des poly-allergies génère l'apparition de formes sévères d'asthme, caractérisées par une aggravation des symptômes classiques non seulement de la pathologie respiratoire (pouvant mener jusqu'à l'hospitalisation) mais aussi d'une allergie alimentaire associée (le risque de choc

anaphylactique alimentaire chez les patients asthmatiques est en effet nettement plus élevé). Bien qu'il n'existe que peu d'études françaises sur le poids sociétal des formes sévères des allergies respiratoires, quelques travaux internationaux révèlent cependant une donnée essentielle souvent oubliée : le coût économique des formes non contrôlées (symptomatiques) des allergies respiratoires écrase celui des formes contrôlées (sans symptômes) par une prise en charge adaptée [1].

Si la prise en charge tardive d'une allergie respiratoire prédispose indéniablement à son aggravation, c'est l'influence de notre environnement dans le développement des formes sévères des allergies respiratoires qui est centrale dans leur genèse [1]. L'évolution de nos modes de vie, caractérisés par une urbanisation massive, des changements dans nos habitudes alimentaires, la perte de la biodiversité, le réchauffement climatique (s'accompagnant entre autre d'un allongement des périodes de pollinisation des bouleaux et des cyprès, de l'extension géographique de plantes nuisibles telles que l'ambroisie et de variations soudaines des conditions météorologiques), et aussi la pollution atmosphérique, sont autant de causes qui peuvent expliquer ce phénomène. Certaines formes sévères d'allergies respiratoires ne peuvent être traitées par des médicaments symptomatiques. La prescription d'un traitement étiologique, qui traite durablement les causes de l'allergie, est alors de rigueur : c'est toute la place de l'ITA. Les traitements d'immunothérapie allergénique sont de deux ordres : les comprimés - médicaments bénéficiant depuis une dizaine d'années d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) - et les APSI, utilisés depuis plus de 50 ans. Comme leur nom l'indique et des décennies avant les premières notions de médecine de précision, les APSI sont les seuls traitements étiologiques personnalisés et individualisés susceptibles d'enrayer la « marche allergique » grâce à leur action curative et préventive sur les allergies et l'asthme. Si les mécanismes moléculaires doivent encore être affinés, le mécanisme immunologique cellulaire de l'ITA est parfaitement connu, permettant une réorientation du système immunitaire vers une réponse tolérante adaptée vis-à-vis des allergènes, ces produits normalement anodins de notre environnement. Une étape précoce de l'ITA est la désensibilisation des mastocytes et des basophiles portant le récepteur FcεR1 de forte affinité aux immunoglobulines E, suivie par une *réponse* accrue des *lymphocytes T régulateurs*, étape cruciale pour obtenir des bénéfices durables. Ainsi, les APSI traitent les symptômes de la maladie et préviennent également l'évolution de la rhinite vers l'asthme allergique ainsi que l'apparition de nouvelles sensibilisations et donc de futures allergies respiratoires complexes et alors souvent irréversibles. Initier un traitement d'ITA n'est pas une question de confort. Ainsi, l'accès des patients à ces traitements, notamment enfants et jeunes adultes, doit être garanti.

2. État actuel de l'immunothérapie allergénique par APSI

2.1. Efficacité de l'immunothérapie allergénique

Une soixantaine d'extraits allergéniques sont actuellement disponibles pour le diagnostic (prick tests) et le traitement (ITA) des allergies respiratoires en France. Ils sont commercialisés par deux entreprises : ALK et Stallergènes Greer. Leur production,

hautement contrôlée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), suit les recommandations pour la préparation et la délivrance des APSI [3]. Tous les extraits allergéniques n'ont pas atteint le même niveau de preuve clinique [2]. Le choix entre les voies sous-cutanée (ITSC) et sublinguale (ITSL) varie considérablement en fonction de différents facteurs, parmi lesquels la disponibilité des extraits, le lieu géographique (préférée en France, l'ITSL l'est moins dans le reste du monde), le coût, les caractéristiques des patients et enfin les préférences du médecin et du patient. En France, la question ne se pose plus depuis le déremboursement en 2018 de l'ITSC qui s'est accompagné de sa disparition pure et simple.

Dans le cas de l'asthme et de la rhinite allergiques (aux acariens pyroglyphides et à plusieurs pollens), de nombreuses études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo ont démontré l'efficacité de l'ITSC et de l'ITSL dans la réduction des scores de symptômes et du recours à l'utilisation de médicaments [4–9], dans l'amélioration de la qualité de vie et dans l'induction de modifications favorables des biomarqueurs spécifiques. La taille de l'effet obtenu pour le pollen de graminées par exemple, à la fois avec l'ITSC [10] et l'ITSL [11] est au moins égale à celle obtenue avec un corticoïde local et nettement supérieure à celle d'un antihistaminique H1. Plus de 20 méta-analyses ont été publiées sur le sujet [2,4–9]. Parmi les reproches que l'on peut faire à celles-ci, c'est justement de mélanger des études de méthodologie variable, des extraits allergéniques de sources (pollens, acariens...) et de producteurs différents (2 en France mais plus de 10 en Europe), des voies d'abord différentes, des tranches d'âges différents et à des posologies variables et notamment des publications anciennes avec une méthodologie et une posologie incorrectes (appries depuis grâce au développement des comprimés d'ITA) ; en outre, elles agrègent souvent les données d'ITA avec comprimé et ITA avec APSI (en ce qui concerne les graminées et dans une moindre mesure les acariens pour lesquels les publications sont plus tardives et donc pas encore intégrées). Malgré ces sources énormes d'hétérogénéité, les résultats témoignent globalement de l'efficacité de l'ITA personnalisée avec APSI administrée par voie sublinguale ou sous-cutanée, dans la rhinite et dans l'asthme allergique et sont la base des recommandations des sociétés savantes. L'efficacité de 2–4 ans de traitement par ITSC ou ITSL perdure de 7 à 12 ans après son arrêt [6,12,13]. Les résultats comparés des études cliniques suggèrent que l'ITSL a sensiblement le même impact clinique relatif que l'ITSC. Outre le traitement des symptômes, l'ITSC et l'ITSL empêchent l'évolution de la rhinite allergique en asthme et le développement de sensibilisations à de nouveaux allergènes chez des sujets monosensibilisés dans certaines études [6] mais pas dans toutes [14], et là encore il faut noter que la méthodologie d'anciennes études n'était pas ce qui se pratique actuellement (grâce aux leçons apprises du développement des comprimés d'ITA). Des études comparant le rapport coût/efficacité entre les patients traités pendant 3 ans par ITA versus un traitement pharmacologique seul ont montré que l'ITA peut entraîner des économies pouvant atteindre 80 % 3 ans après la fin du traitement [15,16]. Même s'il est possible de mettre en évidence certains grands groupes de patients allergiques et donc de mettre en place des études en double aveugle contre placebo, il y a en pratique autant d'APSI que d'allergènes et de combinaison de sensibilisations : soit plusieurs centaines. Son efficacité ne peut donc pas être démontrée pour tous les extraits allergéniques et toutes les tranches d'âges par des « études pharmacologiques classiques », randomisées en double aveugle contre placebo. Les études cliniques publiées ne sont pas le reflet de la réalité : elles sont de durée courte et surtout incluent des patients très différents (source d'hétérogénéité forte démontrées dans les méta-analyses et ainsi non recevables pour les autorités de santé), d'où l'intérêt des études en vie réelle.

Plusieurs études observationnelles ont été menées en France (et dans le monde) afin d'évaluer le parcours de soins du patient allergique et l'utilisation en vie réelle des APSI [17,18]. Le parcours de soins est souvent long et compliqué, accédant à l'allergologue après 9 ± 8 ans en moyenne. La sensibilisation aux acariens est la plus fréquente (60–70 %), suivie des pollens de graminées (50–60 %), des pollens d'arbres (40–45 %) et des phanères d'animaux (25–30 %) puis des herbacées (10–15 %) et des moisissures (8–10 %). Ces patients sont dans l'ensemble poly-sensibilisés (60–70 %). L'ITA est prescrite pour 50 % des patients consultant et le plus souvent insuffisamment contrôlés par les traitements symptomatiques. 65–75 % des nouveaux patients traités par ITA reçoivent des APSI par voie sublinguale, 5–10 % des APSI par voie sous cutanée (études publiées avant 2018) et 15–20 % sont traités par comprimés d'ITA. La plupart des traitements par APSI sont des mélanges (en général homologues). La durée totale de traitement observée est de 3 à 5 ans. À l'issue d'une première année de suivi, plus de 85 % des patients souhaitent continuer leur ITA du fait d'une amélioration symptomatique globale de leur rhinite, conjonctivite et asthme, avec forte amélioration de leur qualité de vie, réduction du recours aux traitements symptomatiques (arrêt complet ou diminution dans 44 % des cas) et baisse conséquente de l'absentéisme scolaire et au travail. On a pu observer sur les bases de données de dispensation en pharmacie en Allemagne que l'ITA aux pollens de graminées (comprimés) et de bouleau (toutes formes galéniques) diminuait la prescription de traitement symptomatique et l'initiation de traitement antiasthmatique [19,20].

2.2. Sécurité de l'immunothérapie allergénique

Les réactions indésirables de l'ITSC peuvent être locales ou systémiques, pouvant conduire à des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital voire conduire au décès [2,6], ce qui a motivé son déremboursement par la sécurité sociale en France en 2018. Dans une enquête de 3 ans effectuée entre 2007 et 2009, ayant inclus environ 8 millions de visites par an au cours desquelles une injection était pratiquée, le taux rapporté de réactions systémiques après ITSC était d'environ 0,1 % des injections, sans aucun décès observé [21]. La majorité des réactions systémiques (86 %) surviennent dans les 30 minutes après l'administration. Des réactions systémiques retardées sévères ont été rapportées. Sur la base des problèmes posés par les réactions systémiques, les consensus recommandent d'effectuer l'ITSC dans un établissement sous surveillance médicale et de surveiller le patient au cours des 30 minutes suivant l'injection [6,10,11]. L'ITSL possède un meilleur profil de tolérance que l'ITSC, permettant ainsi une administration à domicile [22]. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ITSL sont des réactions locales (prurit des muqueuses buccales ou léger œdème local) survenant généralement au cours des premiers jours du traitement et disparaissant ensuite sans intervention médicale au fur et à mesure de la poursuite du traitement sur une semaine maximum [2,6]. Les réactions systémiques après ITSL sont peu fréquentes et aucun décès lié à un tel traitement n'a été rapporté [2,6].

Les nombreuses études observationnelles réalisées par les deux laboratoires confirment la bonne tolérance de l'ITSL (plus de 90 % des prescriptions) et de l'ITSC dans les mains des allergologues.

2.3. Recommandations pour le traitement des allergies respiratoires

Les guides académiques pour la prise en charge des rhinites [25] et asthmes allergiques [26] considèrent en général les deux maladies séparément alors qu'elles coexistent le plus souvent. Ils sont très nombreux, issus des sociétés de pédiatrie, pneumologie,

ou d'allergologie, nationaux, régionaux ou internationaux [23,24]. Jusqu'en 2017 (avec l'asthme aux acariens) [24], ils ne considéraient pas les sources d'allergènes [25]. Il s'agit pour eux d'un traitement de deuxième intention, réservé aux formes sévères résistantes à un traitement pharmacologique. Les guides issus des sociétés d'allergologie insistent sur le caractère préventif de l'ITA et l'introduisent plus tôt dans la stratégie thérapeutique [6,26–28].

3. Produits d'immunothérapie allergénique avec Autorisations de Mise sur le Marché et en cours de développement

3.1. Les comprimés d'immunothérapie allergénique sublinguale

L'avancée majeure ces dernières années a été le développement sans précédent des formes sublinguales comprimés, avec phases I, II et III, aboutissant à l'obtention des premières AMM pour deux comprimés de pollen de graminées (Grazax® et Oralair®) en 2007 et 2010, un comprimé d'acariens (Acarizax®) qui sera prochainement suivie par les comprimés de pollen d'ambrosie puis pollen de bouleau, pollen de cèdre du Japon et d'un 2^e comprimé d'acariens.

Contrairement aux APSI, il existe des guides (de l'EMA) pour ce développement clinique. La complexité des différentes allergies ne permettra jamais le développement de comprimés d'ITA pour toutes les allergies ; les grandes études de phase III ne peuvent en fait concerner que les allergies fréquentes comme nous l'avons démontré plus haut.

3.2. Les besoins en immunothérapie allergénique

L'efficacité de l'ITA aux principales sources d'allergènes a atteint un bon niveau de preuves [2,4–11]. Il existe cependant des besoins encore non satisfaits en termes d'administration et d'évaluation aussi bien des traitements existants que des nouveaux traitements. Pour certaines sources d'allergènes, les doses efficaces ne sont pas connues avec certitude pour tous les extraits [29]. Par ailleurs, presque toutes les études cliniques sur l'efficacité de l'ITA ont évalué le traitement avec un seul allergène et non pas avec un mélange de plusieurs allergènes. Or, les patients sont très souvent polysensibilisés et parfois polyallergiques et en pratique quotidienne dans certains cabinets d'allergologues européens et chez pratiquement tous les autres allergologues dans le monde, notamment aux USA, l'ITA est réalisée avec un mélange de plusieurs allergènes, pratique qui s'appuie sur peu ou pas d'études [30,31]. Enfin, et comme pour toute maladie chronique, l'observance des schémas actuels de l'ITA n'est pas satisfaisante [32], sans doute en raison du nombre nécessaire d'administrations (tous les mois pour l'ITSC et tous les jours pour l'ITSL) et de la durée (3 ans en général) du traitement. Les problèmes de développement sont aggravés par la nature biologique variable des sources de matériaux, par des procédures strictement encadrées de production, par des mesures lourdes et parfois peu cohérentes d'enregistrement (notamment pédiatrique) et par l'absence de phénotypes cliniques prédictifs ou de biomarqueurs mesurables pouvant caractériser les patients répondeurs des patients non répondeurs. La recherche doit donc se poursuivre. Plusieurs approches visent actuellement à améliorer l'immunogénicité de l'ITA sans augmenter les effets secondaires et font l'objet de nouveaux développements (utilisation de peptides notamment) [2]. La France a une expertise clinique forte et participe à ce développement.

4. Problématiques de l'immunothérapie allergénique par APSI

4.1. Problématique du statut juridique des APSI

La réglementation APSI a été mise en place en France en 1959 (article L. 513 du Code de Santé Publique) pour apporter une réponse étiologique personnalisée aux allergies sévères puis modifiée (article L. 4211-6) par le décret 2004-188 du 23 février 2004 afin d'assurer la sécurité des personnes testées et/ou traitées par des extraits allergéniques. Ce décret encadre l'autorisation pour la préparation et la délivrance des APSI diagnostiques et thérapeutiques mais pas leur évaluation ni leur remboursement. Le décret 2014-1022 du 8 septembre 2014 légifère sur la fixation des prix par le Comité Économique des Produits de Santé et les conditions de remboursement des APSI. Les APSI ne sont pas soumis à une AMM comme prévue à l'article L. 5121-8 du Code de la Santé Publique et, par conséquent ne bénéficient d'aucune indication thérapeutique, ni posologie validée au sens réglementaire du terme.

Compte tenu de cet historique, il paraît impossible de demander à la communauté allergologique et aux laboratoires concernés un développement complet par extrait allergénique et par tranche d'âges comme cela est indispensable pour un médicament développé dans les années 2010, tels que les comprimés d'ITA ou les médicaments pharmacologiques des allergies respiratoires. Nous reconnaissons par contre parfaitement la nécessité de mieux appréhender l'intérêt de santé publique par des moyens adaptés et innovants. La présence de longue date des APSI sur le marché, leurs spécificités, leur mode de dispensation, l'absence de guides officiels pour une telle évaluation amènent à la situation actuelle et nécessitent une collaboration de tous les acteurs et des actions étalées dans le temps pour y remédier.

4.2. Problématique du déremboursement des APSI et solutions

Les APSI étaient remboursés à un taux de 65 % jusqu'en juin 2018. Ils n'ont ni code CIP (Club Inter Pharmaceutique) ni AMM, et ne peuvent donc pas être évalués par la Commission de la Transparence. Les comprimés d'ITA ont une AMM et sont remboursés à 15 %. Le décret 2014-1022 du 8 septembre 2014 permet au Comité Économique des Produits de Santé de fixer les prix de ces médicaments et de conclure les conventions avec les laboratoires concernés. C'est dans ce cadre-là que la Direction de la Sécurité Sociale a saisi la Haute Autorité de Santé le 27 mai 2016.

La communauté allergologique dans son ensemble a exprimé sa grande inquiétude quant au possible déremboursement *ex abrupto* des APSI et a listé les conséquences dramatiques immédiates que cela aura pour les millions de patients souffrant d'allergies (avec en cascade le retrait des APSI diagnostiques et le déplacement du diagnostic, donc des coûts, vers la biologie, le renoncement probable aux soins spécialisés de nombreux patients, la perte de chance pour les patients les plus sévères et les plus démunis, la mise en place d'une médecine à deux vitesses) et pour l'allergologie en France (avec le démantèlement de la spécialité d'allergologie à peine créée en 2017, la perte du réseau sentinelle qu'elle représente pour les autres allergies, notamment les allergies alimentaires de l'enfant qui augmentent en sévérité et complexité, les allergies médicamenteuses sources d'importantes iatrogénies et coûts, les anaphylaxies aux venins d'hyménoptères, la mise en évidence et prise en charge des allergènes spéciaux émergents et enfin les patients polyallergiques de plus en plus nombreux). L'appauvrissement de l'arsenal thérapeutique à la disposition des allergologues et des patients français placerait par ailleurs la France à contrecourant des standards internationaux de prise en charge. Elle le fait savoir à travers des rencontres et la publication de son Plan d'Action Allergies Respiratoires Sévères 2017/2020 [33]. Nous avons toujours été

favorables à la mise en place de solutions à travers un programme engageant les laboratoires concernés, la communauté allergologique et les agences. Nous l'avons notifié à la Haute Autorité de Santé (HAS) dans un argumentaire écrit et présenté oralement devant la Commission de la Transparence le 11 octobre 2017. Cet argumentaire, qui est largement repris dans cet article de la Revue Française d'Allergologie, n'a pas permis de convaincre la Commission qui a mis en ligne le 13 décembre 2017 un projet de décision par le Collège de la HAS associant un déremboursement des APSI injectables et un passage à 15 % du remboursement des APSI sublinguaux. Après les 3 mois de consultation publique et de mobilisation de la communauté allergologique et de toutes les sociétés savantes concernées, le Collège de la HAS ne change pas sa décision (n° 2018.0028/DC/SEM du 21 février 2018). La Fédération Française d'Allergologie a relancé la discussion avec le Ministère des Solidarités et de la Santé, mettant en avant la destruction d'une spécialité qui vient pourtant juste d'être créée et a obtenu la promesse de passage à 30 % de l'ITA sublinguale (avec rehaussement des comprimés de 15 à 30 %). Le décret n° 2018-445 du 4 juin 2018 confirme que les APSI injectables sont déremboursés, le passage à 30 % du remboursement des APSI sublinguaux, et la réévaluation dans 5 ans. Nous attendons actuellement le rehaussement du taux de remboursement des comprimés.

Alors que les laboratoires préparent la réévaluation de leur côté, le groupe de travail APSI, mandaté par le nouveau Conseil National Professionnel d'Allergologie sous couvert de la Société Française d'Allergologie (SFA) a posé les bases des actions à mener avant la réévaluation programmée de l'ITA (réunion du 11 janvier 2019). Il a alors été décidé de :

- participer à une étude internationale d'analyse des modalités de prescription en vraie vie de l'ITA par les médecins allergologues (étude CHOICE) ;
- promouvoir une très large étude sur le ressenti des patients (étude ERAPP) ;
- rédiger des Recommandations pour la Pratique Cliniques (RPC) pour la prescription et le suivi des patients sous ITA, avec un focus net sur les APSI.

La SFA a validé les 3 projets au cours de son conseil d'administration du 17 janvier 2019, les noms des porteurs de projet (Pascal Demoly, Davide Caimmi), le calendrier et la méthodologie proposée. Nous comptons fortement sur l'engagement de la communauté allergologique pour ces trois études.

4.3. Problématique du développement clinique de l'ITA et solutions

Les études en ITA se heurtent à des difficultés de méthode que n'affrontent pas les produits habituels. En effet, en ce qui concerne les allergènes saisonniers, les patients sont recrutés 4 mois avant la saison pollinique alors qu'ils ne sont pas encore symptomatiques, la sévérité est basée sur l'histoire clinique des symptômes de la (des) saison(s) précédente(s), contrairement aux traitements pharmacologiques pour lesquels les patients sont recrutés au pic de la saison pollinique et la sévérité mesurée au moment de l'inclusion. Dans le premier cas, les patients sont suivis 6 mois en double aveugle contre placebo et dans le deuxième cas 2 à 4 semaines seulement. Il est impossible de prédire l'intensité de la saison pollinique à venir et si celle-ci est faible, l'impact sur la taille de l'effet sera important. L'effet que l'on observe avec l'ITA est étalé sur une bien plus longue période que celui retenu dans les études avec des traitements uniquement symptomatiques. Pendant ce long temps d'observation, l'intensité des symptômes des patients fluctue beaucoup plus et cela atténue donc la différence absolue observée ce qui là encore pénalise l'ITA par rapport aux traitements des symptômes.

Le bras placebo pour les études d'ITA n'est jamais un placebo strict, contrairement aux études pharmacologiques ; en effet, les comités de protection des personnes l'interdisent, même pour les études de courts termes et un traitement symptomatique de secours est prescrit (et monitoré dans les 2 bras). L'utilisation de ce bras placebo dans les études longs termes (5 ans) des enfants de 5–11 ans rend leur faisabilité pratique quasi impossible.

Par ailleurs, les effets locaux de l'ITA sont fréquents, les reproduire parfaitement dans le bras placebo pour assurer l'aveugle n'est pas techniquement faisable.

Enfin, recruter des patients dans des études en double aveugle contre placebo avec des produits qui existent déjà sur le marché et sont remboursés est impossible.

Il s'agit certes de problématiques identiques à celles du développement des comprimés d'ITA, mais ces derniers s'adressent à des populations cibles potentiellement plus importantes ; ainsi, bien que plus complexes, des études ont été réalisées aboutissant à des AMM européennes. Pour des allergènes régionaux ou atteignant moins de patients que les pollens de graminées, de bouleau ou les acariens par exemple, un développement complet classique (phases II et III de terrain) n'est pas faisable. Des études en chambre d'exposition ou d'évaluation post-commercialisation avec des marqueurs modernes d'intérêt public (comme la réduction des prescriptions et autres coûts directs pour asthme, de l'absentéisme au travail, des baisses de performance à l'école/l'université) devraient être évaluées par les agences mais elles ne sont pas acceptées pour l'enregistrement ANSM.

4.4. Problématique de la place des APSI à côté des spécialités pharmaceutiques ayant une AMM

Les APSI concernent 300000 patients en France avec 100000 nouveaux patients par an, 40 % enfants et 60 % adultes avec des différences selon les allergènes, 50 % pour une allergie aux acariens, 30 % pour une allergie aux graminées, 15 % pour une allergie aux arbres (principalement cyprès et bouleau) et 15 % pour toutes les autres situations. La durée du traitement est de 3 à 5 ans selon les allergies et les habitudes du médecin. Le taux de persistance est environ 0,70 à la fin de la première année, 0,40 à la fin de la seconde année et 0,30 les années suivantes. La prescription est réservée à environ 2000 médecins : allergologues, pneumo-allergologues, pneumo-pédiatres allergologues et quelques ORL. Une prescription via un ordonnancier délivré par le laboratoire. L'ordonnance est adressée au laboratoire qui, en retour, adresse le traitement directement au patient sans passer par la pharmacie. L'arrivée des comprimés d'ITA s'est accompagnée d'une diminution progressive liée avec l'arrivée des formes comprimés mais celles-ci restent d'usage relativement limité du fait de leur plus faible taux de remboursement (15 %).

Les questions que les agences se posent certainement et pour lesquelles nous engageons une discussion sont les suivantes :

- quel doit être le niveau de remboursement des APSI alors que ce dossier est de « qualité moindre » que celui des comprimés d'ITA ? Nous pensons que si des améliorations sont encore possibles, elles doivent s'échelonner dans le temps et intégrer les problématiques suscitées ; un remboursement de toutes les ITA (APSI et comprimés) qui permettent à tous les patients un accès au traitement en attendant ces données, nous semble cohérent ;
- faut-il garder les APSI gouttes sublinguales lorsque la forme comprimé est commercialisée avec une AMM ? Nous le pensons, de façon à permettre une adaptation des doses en cas d'effets secondaires importants (locaux, digestifs) passagers et de très fortes histoires cliniques, notamment chez le petit enfant. Par ailleurs

la problématique croissante des poly allergies nécessite le recours à des combinaisons d'allergènes ;

- faut-il garder les APSI par injections sous-cutanées sachant qu'elles sont la cause de tous les effets secondaires sévères lorsque les formes sublinguales existent ? Nous le pensons, de façon à prendre en charge certains patients sévères, dans un cadre défini, avant la mise en place de biothérapie coûteuse ou encore d'avoir une alternative à l'ITA sublinguale.

5. Conclusion

Les APSI sont des outils indispensables pour le diagnostic clinique des patients allergiques, la prévention et le traitement des allergies respiratoires. Compte tenu de l'efficacité établie (et particulièrement pour les pollinoses), du profil de tolérance observé, de la place claire et indispensable dans la stratégie thérapeutique, de l'effet préventif et curatif et de leur caractère personnalisé, la communauté allergologique s'est mobilisée en 2017–2018 pour la conservation d'un niveau de remboursement des APSI permettant l'accès de ces traitements à tous les patients souffrant d'allergies respiratoires sévères. Nous comprenons les interrogations des pouvoirs publics et avons mis en place une discussion constructive nous engageant au côté des laboratoires concernés, des agences et directions concernées du Ministère des Solidarités et de la Santé.

Déclaration de liens d'intérêts

P. D. Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal pour ALK et Stallergenes Greer.

P. D. Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude pour ALK et Stallergenes Greer, ASIT Biotech.

P. D. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour ALK et Stallergenes Greer, AstraZeneca, Sanofi-Genzyme, ThermoFisher Scientific, Ménarini, Chiesi, Bausch & Lomb, Regeneron.

P. D. Conférences : invitations en qualité d'intervenant pour ALK et Stallergenes Greer, AstraZeneca, Novartis, Bausch & Lomb, Mylan.

D. C. Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal pour ALK.

D. C. Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude pour ALK et Stallergenes Greer.

D. C. Conférences : invitations en qualité d'intervenant pour ALK, AstraZeneca, Ménarini, Chiesi.

D. C. Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) pour ALK, Stallergenes Greer, Novartis, Zambon.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les membres du bureau 2016–2018 de la Fédération Française d'Allergologie pour leur relecture minutieuse du document source de cet article, envoyé en juin 2017 au Collège de la Haute Autorité de Santé dans le cadre des actions de soutien à l'ITA.

Références

- [1] Fédération Française d'Allergologie. Pour un plan d'action allergies respiratoires sévères. 2017/2002 [cité 2019 July 12]. Disponible sur : URL: <http://sfa.lesallergies.fr/sites/default/files/20170420.livreblancallergiesrespiratoiressevere-resder-1.pdf>.
- [2] Demoly P, Chiriac AM, Michel FB. Immunothérapies innovantes des maladies allergiques respiratoires. *Bull Acad Natle Med* 2016;200:545–59.
- [3] de Blay F, Doyen V, Bloch-Morot E, Caillot D, Gayraud J, de Laval A, et al. APSI group. French application of the European guidelines for regulation of allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1435–7.

- [4] Calderon MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30–8.
- [5] Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, Lawton S, Calderon MA. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:256–66.
- [6] Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: american academy of allergy, asthma & immunology/European academy of allergy and clinical immunology/practall consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288–96.
- [7] Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Agarwal A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597–631.
- [8] Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825–48.
- [9] Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278–88.
- [10] Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:791–9.
- [11] Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med* 2014;12:71.
- [12] Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–75.
- [13] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–8.
- [14] Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:18–29.
- [15] Cox L, Calderon MA, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012;4:601–16.
- [16] Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergen-specific immunotherapy: reduced healthcare costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1084–91.
- [17] Miguères M, Fontaine JF, Haddad T, Grosclaude M, Saint-Martin F, Bem David D, et al. Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study (REALIS). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:387–400.
- [18] Didier A, Chartier A, Démonet G. Immunothérapie spécifique sublinguale: ODISSEE un an après. Résultats préliminaires d'ODISSEE (Observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par Immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire–rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique). *Rev Fr Allergol* 2011;51:476–84.
- [19] Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018;73:165–77.
- [20] Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2019;74:594–604.
- [21] Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berends K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426–31.
- [22] Calderon MA, Simons FER, Malling HJ, Lockett RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302–11.
- [23] Brožek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466–76.
- [24] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017 [cited 2019 July 12]. Disponible sur: URL: <http://www.ginasthma.org>.
- [25] Calderón MA, Bousquet J, Canonica GW, Cardell LO, Fernandez de Rojas GH, Kleine-Tabbe J, et al. Guideline recommendations on the use of allergen immunotherapy in house dust mite allergy: time for a change? *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:41–52.
- [26] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica GW, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525–30.
- [27] Papadopoulos N, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976–97.
- [28] Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kündig T, Larenas-Linnemann D, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation – a WAO statement. *World Allergy Organ J* 2015;8:29.
- [29] Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tabbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et al. European academy of allergy and clinical immunology task force report

- on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy* 2011;66:1345–59.
- [30] Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:451–9.
- [31] Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929–34.
- [32] Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:668–9.
- [33] Fédération Française d'Allergologie. Pour un plan d'action allergies respiratoires sévères. 2017/2002 [cited 2019 July 12]. Disponible sur: URL: http://sfa.lesallergies.fr/sites/default/files/20170420_livreblancallergiesrespiratoiresseveresder-1.pdf.