



## Le laboratoire STALLERGENES a 50 ans ! Visite de ses unités R&D et Production à Antony

**Le laboratoire STALLERGENES a fêté ses 50 ans en 2012. 50 ans d'expertise et d'innovation dans le domaine de l'immunothérapie allergénique ! A cette occasion, nous avons été invités à visiter les installations du Groupe à Antony (92). Sièges social de l'Entreprise, les lieux constituent également un site scientifique et technologique majeur intégrant des unités R&D et Production stratégiques pour le Groupe. Gros plan !**

**Un laboratoire biopharmaceutique expert et leader sur son marché, de 1962 à 2012**

En 1962, STALLERGENES voyait le jour au sein de l'Institut Mérieux, leader mondial des vaccins. Dès sa création, l'entité est spécialisée dans l'immunothérapie allergénique, avec pour objectif de faire progresser la prise en charge de l'allergie respiratoire (rhino-conjonctivite, rhinite et asthme allergiques) et d'améliorer durablement la qualité de vie des patients, aux côtés des professionnels de santé.

Devenu un groupe international réunissant plus de 1000 salariés et distribuant ses produits dans plus de 50 pays, STALLERGENES poursuit ses investigations dans la recherche, le développement, la production et la commercialisation de traitements d'immunothérapie allergénique, en conformité avec les normes internationales les plus strictes. La clé de son savoir-faire réside dans une parfaite connaissance de l'allergène appliquée tant au développement des produits, qu'à la qualité des matières premières ou aux processus d'extraction et de fabrication. Fort de cette expertise, le laboratoire biopharmaceutique travaille constamment à l'amélioration de ses solutions thérapeutiques.

**De la voie sous-cutanée à la voie sublinguale : la nouvelle ère de l'immunothérapie allergénique**

L'immunothérapie allergénique, plus communément appelée désensibilisation, est le seul traitement de fond susceptible de modifier l'évolution naturelle de la maladie allergique. Elle consiste à réduire le système immunitaire en administrant des doses croissantes d'allergènes et à induire de ce fait une tolérance sur le long terme. Depuis son introduction par Leonard NOON et John FREEMAN il y a un siècle, jusque dans les années 90, l'immunothérapie allergénique était administrée par injection sous-cutanée. Dans les années 80, les recherches se sont intensifiées pour trouver des voies alternatives non-invasives, et ont permis une innovation majeure au service du patient : la voie sublinguale ! STALLERGENES compte parmi les précurseurs de cette approche ; ses nombreuses études en ont montré à la fois l'efficacité et la sécurité, et ont largement contribué à sa reconnaissance internationale.

Dès 1992, le Groupe s'est démarqué sur le marché de l'immunothérapie allergénique en proposant une solution en gouttes à déposer sous la langue. Il a lancé en 2003 le programme de développement clinique et pharmaceutique Stalair® dédié au développement de spécialités pharmaceutiques d'immunothérapie sublinguale. Les principaux allergènes (pollens de graminées, acariens, pollens de bouleau, d'ambrosie et de cèdre du Japon), responsables de 80 % des rhinites allergiques sévères, sont visés par ce programme. Oralair®, indiqué dans le traitement de la rhinite allergique aux pollens de graminées, est le premier comprimé à en être issu ; il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Allemagne dès 2008, puis son enregistrement en 2009 dans 23 pays européens. L'enregistrement en Europe

de la forme comprimé d'immunothérapie allergénique en tant que spécialité pharmaceutique a permis l'émergence d'une nouvelle classe thérapeutique. Récemment lancé en Australie, en Nouvelle Zélande, en Russie et depuis le 22 novembre dernier en France, Oralair®, grâce à son récent lancement au Canada, est également devenu le premier comprimé d'immunothérapie sublinguale à être lancé en Amérique du Nord.

**Gros plan sur le site STALLERGENES d'Antony**

Le groupe STALLERGENES réalise une activité de R&D intense et l'ensemble de sa production en France, où il dispose de deux sites :

- à Amilly en région Centre (45) : le site inauguré en 2011 est dédié à la récolte et au traitement de pollens de graminées pour la fabrication des traitements d'immunothérapie allergénique.

- à Antony en région parisienne (92) : les installations réunissent depuis 1996 le siège du Laboratoire, le département R&D du Groupe, le site de production consacrée aux APSI et depuis 2008 une nouvelle unité de production dédiée à la fabrication du principe actif des comprimés sublinguaux.

Fort d'une solide croissance, STALLERGENES a plus que doublé ses effectifs ces dix dernières années, passant de 400 à 1000 salariés à l'échelle du Groupe et notamment, de 300 à 750 collaborateurs à Antony. Sur le site francilien, 220 personnes se consacrent à la R&D et 200 travaillent en production.

**→ R&D et innovation, au cœur de l'identité de STALLERGENES**

Depuis huit ans, STALLERGENES a confirmé son engagement en R&D et multiplié par huit ses investissements dans le domaine, en y consacrant aujourd'hui environ 20 % de son chiffre d'affaires annuel. Depuis 2006, le total de ses investissements en matière de R&D représente pas moins de 200 millions d'Euros (en plus des 30 millions d'Euros investis depuis 2008 dans les innovations industrielles).

STALLERGENES travaille désormais sur le développement de spécialités pharmaceutiques ciblant les allergies aux acariens, mais aussi d'autres, telles que les allergies au cèdre du Japon. D'autres travaux de recherche portant sur les réponses immunitaires ainsi que sur l'identification des biomarqueurs sont actuellement en cours. Cette approche permettra demain, après un traitement de plusieurs années, de déterminer combien de temps un patient pourra bénéficier des effets du traitement, un fois celui-ci terminé. De même, STALLERGENES cherche à développer des produits d'immunothérapie allergénique de deuxième génération utilisant la formulation et/ou l'adjuvantation, voire les allergènes recombinants, qui permettraient de booster l'efficacité des traitements.

Le Département R&D pharmaceutique, basé à Antony, est doté d'équipements de haute technologie. La spectrométrie de masse, notamment, est au cœur de ses investigations et de son parc instrumental, avec actuellement trois systèmes différents et complémentaires. Deux spectromètres de masse sont utilisés essentiellement à des fins de recherche, un MALDI-ToF et un ESI-Qq-ToF couplé à de la chromatographie ultra-haute performance (UHPLC) micro-débit ou nano-débit. Un spectromètre de masse triple quadripole LC-MS/MS est quant à lui employé pour la validation et la mise en œuvre de méthodes destinées au contrôle qualité des produits. Enfin, l'acquisition de



deux autres instruments est envisagée à court terme.

**→ Un site unique au monde pour la production des APSI**

D'une superficie de 6 000 m<sup>2</sup>, le centre de production d'Antony compte aujourd'hui parmi les plus importants sites de production de traitements d'immunothérapie allergénique au monde. Son extension réalisée en 2008 a nécessité un investissement de 20 millions d'euros, et a permis de multiplier par 10 les capacités de production de STALLERGENES. L'ensemble des matières premières est soumis à un contrôle chimique, bactériologique et immunologique rigoureux. La chaîne de production y est entièrement automatisée ; elle permet de gérer la prescription de 3,8 millions d'APSI chaque année en provenance du monde entier, de leur réception à l'expédition.

Le Laboratoire est pionnier et, encore aujourd'hui, premier producteur pharmaceutique d'acariens au monde avec un volume d'environ 900 kg par an. Débutée en 1991, cette activité bénéficie depuis 2003 de son propre système d'élevage et d'un milieu de culture des acariens spécifique et breveté : Stalmite APF® (*Animal Protein Free*). Composé d'un mélange d'acides aminés et de substrat végétal entièrement calibré, ce milieu est conçu sans produit d'origine animale ou humaine. Particulièrement stable, il est adapté aux conditions de développement des acariens, et offre toute la sécurité et la qualité pharmaceutique requises pour permettre la validation des colonies primaires et garantir l'éviction du risque de transmission de virus et prion, et l'absence d'allergénicité résiduelle.

Les espèces d'acariens sélectionnées par STALLERGENES pour la réalisation des extraits allergéniques correspondent à l'épidémiologie et à la réalité clinique des allergies respiratoires aux acariens. A Antony, sont élevés des acariens de stockage et des acariens de la poussière dans des armoires de plusieurs mètres de large. Après environ 2 à 3 mois de culture selon les espèces, les acariens sont récoltés puis soumis plus tard à une radiostérilisation par rayons Gamma afin d'éviter tout développement microbien. La matière première obtenue est alors

conditionnée et stockée entre +2°C et +8°C, conditions optimales de température pour assurer une bonne conservation. S'en suit une étape de contrôle qualité par plusieurs techniques immunologiques standards conditionnant l'acceptation du lot. Enfin, la matière première subit diverses étapes de transformation dans un respect des Bonnes Pratiques de Fabrication avant l'obtention du produit fini.

Plus récemment, STALLERGENES a inauguré une unité de production dédiée à la récolte et au traitement de pollens de 5 graminées à Amilly dans le Loiret. La production de matières premières permet à STALLERGENES de contrôler toute la chaîne de valeur de ses traitements.

STALLERGENES a mis en place un plan de qualité basé sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPL), qui couvre à la fois les laboratoires de contrôle, les opérations industrielles et les activités R&D encadrées par les bonnes pratiques et les normes. Le Groupe respecte également les exigences de la Pharmacopée européenne et de l'EMA (Agence Européenne du Médicament).

Depuis le début des années 90, STALLERGENES a établi de nombreux accords commerciaux et inauguré plusieurs filiales en Europe, et plus récemment en Australie / Nouvelle-Zélande, Pologne, Turquie, Russie, et aux Etats-Unis. Conclu en septembre 2010, un accord de partenariat avec Shionogi & Co. Ltd. - l'un des plus importants groupes pharmaceutiques au Japon - prévoit le développement et la commercialisation de deux comprimés d'immunothérapie pour les allergies aux acariens et au pollen de cèdre du Japon. Autres pays à fort potentiel de croissance désormais pour STALLERGENES : les Etats-Unis, ainsi que les marchés émergents.

**Contact :**

Caroline Pelicot-Peyronnet  
Tél. : 01 41 43 02 26  
Cpelicot-peyronnet@ccapr.com