

# INFORMATION POSOLOGIQUE

## Extraits allergéniques

### Extraits de pollens de plantes herbacées standardisés

Phléole des prés, standardisé  
Dactyle pelotonné, standardisé  
Pâturin des prés, standardisé  
Agrostide blanche, standardisé  
Flouve odorante, standardisé  
Ivraie vivace, standardisé  
Fétuque des prés, standardisé

Mélange de quatre plantes herbacées standardisées  
(Phléole des prés, Dactyle pelotonné, Pâturin des prés, Agrostide blanche)

Mélange de cinq plantes herbacées standardisées  
(Phléole des prés, Dactyle pelotonné, Pâturin des prés, Agrostide blanche,  
Flouve odorante)

Liquide, 100 000 BAU/mL

Immunothérapie



Date de rédaction :  
8 mai 2009

ALK-Abelló, Inc.

35 Channel Drive  
Port Washington  
New York, États-Unis 11050

Distribué au Canada par :

ALK-Abelló Pharmaceuticals, Inc.  
N° 35-151 Brunel Road  
Mississauga (ON)  
Canada, L4Z 2H6

Numéro de contrôle de la présentation : 123862

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>4</b>
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....</b>	<b>6</b>
<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>16</b>
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>18</b>
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>19</b>
<b>SURDOSAGE .....</b>	<b>25</b>
<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....</b>	<b>29</b>
<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>29</b>
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>29</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....</b>	<b>32</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>33</b>

### Mises en garde et précautions

- Les extraits allergéniques standardisés sont conçus pour être utilisés par des médecins expérimentés dans l'administration d'extraits allergéniques standardisés (BAU/mL) dans le cadre d'une immunothérapie et en ce qui concerne les soins d'urgence d'une réaction anaphylactique ou pour être utilisés sous la direction d'un spécialiste des allergies. **Les extraits de pollens de plantes herbacées standardisés étiquetés en BAU/mL ne sont pas interchangeables avec les extraits de pollens de plantes herbacées non standardisés étiquetés en AU/mL. Les extraits allergéniques standardisés ne sont pas directement interchangeables avec des extraits allergéniques étiquetés comme étant de la même puissance, mais provenant de différents fabricants.** Pour les patients non préalablement traités ou en cas de substitution d'extraits non standardisés pour des extraits standardisés, consultez la section **MISE EN GARDE et PRÉCAUTIONS**. Pour les patients non préalablement traités, la dose initiale d'extrait standardisé doit être basée sur des tests cutanés comme décrit dans la section Mises en garde, posologie et administration. Les patients doivent recevoir l'instruction de surveiller l'apparition des symptômes d'effets indésirables et de contacter le cabinet du médecin si les symptômes d'une réaction se produisent. **Comme c'est le cas pour tous les extraits allergéniques, des réactions systémiques graves peuvent survenir. Chez certains individus, ces réactions potentiellement mortelles peuvent être fatales.** Les patients doivent être surveillés pendant au moins 20 à 30 minutes après le traitement et des mesures d'urgence ainsi que le personnel formé à leur utilisation doit être immédiatement disponible en cas d'une réaction potentiellement mortelle. Les patients souffrant d'asthme instable ou les asthmatiques dépendant aux stéroïdes et les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente sont plus à risque de décéder suite à une réaction allergique systémique.
- Ce produit ne doit pas être injecté par voie intraveineuse. Les voies d'administration sous-cutanée profonde se sont avérées être sécuritaires.
- Les patients sensibles peuvent éprouver des réactions anaphylactiques graves causant une obstruction des voies respiratoires, un choc, un coma ou la mort. Les effets indésirables doivent être signalés à Santé Canada par

## Extraits allergéniques, pollen

### Extraits de pollens de plantes herbacées standardisés

#### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

##### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intradermique, percutanée, sous-cutanée	Liquide 100 000 BAU/mL	Phénol, glycérine, chlorure de sodium, bicarbonate de sodium <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

##### DESCRIPTION

Les extraits allergéniques de pollens de plantes herbacées standardisés de la phléole des prés (*Phleum pratense*), du dactyle pelotonné (*Dactylis glomerata*), du pâturin des prés (*Poa pratensis*), de l'agrostide blanche (*Agrostis alba*), de la flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum*), de la féтуque des prés (*Festuca elatior*) et de l'ivraie vivace (*Lolium perenne*) ainsi que le mélange de quatre pollens de plantes herbacées standards (phléole des prés, dactyle pelotonné, pâturin des prés et agrostide blanche) et le mélange de cinq pollens de plantes herbacées standards (phléole des prés, dactyle pelotonné, pâturin des prés, agrostide blanche et flouve odorante) sont fournis dans des fioles stériles et contiennent de la glycérine à une concentration de 50 % v/v et du phénol à une concentration de 0,4 % (agent de conservation). Les ingrédients inertes peuvent comprendre du chlorure de sodium isotonique et un tampon de bicarbonate de sodium.

Les extraits de pollen glycérimé pour injection sous-cutanée à des fins d'immunothérapie ou de tests percutanées ou intradermique (voir la section **Posologie et administration**) sont préparés à partir d'extrait de pollen sec et dégraissé dans du liquide de Coca glycérimé, filtrés stérilement et distribués dans des fioles multidoses. La stérilité, l'innocuité et la puissance de ces extraits sont ensuite testées.

Les produits de base sont les pollens spécifiques recueillis sur les plantes qui les produisent. Les extraits allergéniques sont des mélanges de substances allergènes et non allergènes extractibles provenant du pollen naturel. La fraction allergène varie, qualitativement et quantitativement, d'une espèce à l'autre et peut être une petite ou une grande partie de la matière extractible. En raison de la complexité de la solution et des propriétés physico-chimiques des différentes entités moléculaires, des composés insolubles peuvent se former. Pour cette raison, les extraits peuvent présenter différents degrés d'opacité et contenir des particules amorphes ou cristallines ou des sédiments.

**Les extraits de pollens de plantes herbacées standardisés étiquetés en BAU/mL ne sont pas directement interchangeables avec les extraits de pollens de plantes herbacées étiquetés en AU/mL ou avec les extraits de pollens de plantes herbacées non standardisés.**

Pour faciliter l'utilisation et la cohérence de lot à lot, la puissance est exprimée en unités de bioéquivalence allergique (BAU) par millilitre. Une valeur de 10 000 BAU/mL est affectée à l'étalon de référence du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la Food and Drug Administration des États-Unis, qui peut être dilué à 1:500 000 pour produire une  $\Sigma E$  intradermique (somme de l'érythème) de 50 mm chez les sujets très réactifs à la piqûre<sup>1</sup>. Une valeur de 100 000 BAU/mL est affectée à l'étalon de référence CBER qui peut être dilué à 1:5 millions pour produire une  $\Sigma E$  intradermique (somme de l'érythème) de 50 mm chez les sujets très réactifs à la piqûre. La puissance relative de chaque lot d'extraits standardisés a été comparée à l'étalon de référence CBER officiel par une méthode de dosage acceptable comme l'inhibition ELISA.<sup>2</sup> Le produit se voit affecté une valeur de 10 000 BAU/mL ou de 100 000 BAU/mL lorsque la puissance est équivalente à celle de l'étalon de référence par inhibition ELISA.

Dans le dosage par inhibition ELISA, un test de liaison compétitive,

les puits des plaques de microtitration sont recouverts d'un extrait allergénique caractérisé. Le sérum allergique est ajouté à chaque puits. La liaison à l'IgE spécifique à l'allergène recouvrant la paroi est inhibée par les concentrations d'un échantillon test d'un extrait du même allergène. La quantité d'IgE liée à la phase solide de l'allergène (et par la suite le degré d'inhibition) est déterminée en utilisant des anticorps anti-IgE humains marqués avec une enzyme et le substrat approprié. L'activité par rapport à une solution de référence est déterminée en utilisant une méthode de dosage biologique en parallèle.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les extraits de pollens de plantes herbacées standardisés sont indiqués pour :

- Le diagnostic et le traitement (thérapie de désensibilisation) des patients qui présentent des symptômes allergiques dus à une exposition aux pollens de plantes herbacées et qui présentent une sensibilité de la peau de type I lors des tests pour ces allergènes spécifiques.

La désensibilisation (injection) est un traitement pour les patients présentant des réactions allergiques aux pollens saisonniers, aux acariens, aux moisissures, aux squames d'animaux et à diverses autres substances inhalées dans les situations où l'allergène en cause ne peut être évité.

Pour les patients non préalablement traités, avant le début du traitement, la sensibilité clinique à l'extrait de pollens de plantes herbacées standardisés devrait être établie par une évaluation minutieuse des antécédents du patient avec une confirmation par des tests cutanés diagnostiques. La désensibilisation ne doit pas être prescrite pour des sensibilités aux allergènes qui peuvent facilement être évités.

**Les extraits de pollens de plantes herbacées standardisés étiquetés en BAU/mL ne sont pas directement interchangeables avec les extraits de pollens de plantes herbacées étiquetés en AU/mL ou avec les extraits de pollens de plantes herbacées non standardisés.**

Les concentrations de 100 000 BAU/mL peuvent être particulièrement utiles lorsque les patients sont hyposensibilisés à de nombreux allergènes. Le mélange des extraits allergéniques dilue la puissance de chaque constituant. L'utilisation de concentrations comme 100 000 BAU/mL permet une dilution avec d'autres extraits sans sacrifice des propriétés immunitaires.

**ATTENTION** : La puissance finale de chaque composant individuel dans un mélange fait pour un patient ne doit jamais dépasser 10 000 BAU/mL. Consultez aussi la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour une discussion sur l'étiquetage du mélange.

**Gériatrie :**

Les extraits allergéniques n'ont pas été étudiés systématiquement dans différents groupes d'âge (consultez la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières).

**Pédiatrie (< 5 ans) :**

Les extraits allergéniques n'ont pas été étudiés systématiquement dans différents groupes d'âge (consultez la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières).

L'utilisation de l'extrait chez les enfants doit suivre les mêmes précautions que chez les adultes.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Il n'y a pas de contre-indications absolues connues à l'utilisation d'extraits de pollens de plantes herbacées standardisés pour l'immunothérapie. L'immunothérapie avec des antigènes spécifiques est contre-indiquée chez les personnes qui ne présentent pas de sensibilité au test cutané ou clinique aux antigènes particuliers. (Consultez la section **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Les injections d'extrait allergénique ne doivent pas être administrées en présence de maladies caractérisées par une diathèse hémorragique.

Les enfants atteints d'un syndrome néphrotique (immunisation, peut provoquer une exacerbation de leur maladie néphrotique).

Un patient ne doit pas être vacciné avec des préparations d'allergènes contre lesquelles le patient n'a pas démontré de symptômes et ne présente pas d'anticorps IgE, de tests cutanés positifs ou de tests de provocation correctement contrôlés positifs. Dans la plupart des cas, l'immunothérapie n'est pas indiquée pour les allergènes qui peuvent être éliminés ou minimisés par des contrôles environnementaux.

Les patients prenant des bêta-bloquants ne sont pas des candidats pour une immunothérapie, car ils peuvent être non sensibles aux bêta agonistes qui peuvent être nécessaires pour inverser une réaction systémique (consultez aussi les sections **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). En présence de symptômes actifs comme une rhinite, une respiration sifflante, une dyspnée, etc., les indications pour une immunothérapie doivent être soigneusement soupesées contre le risque d'aggraver temporairement les symptômes par l'injection elle-même.



Les contre-indications générales comprennent :

**UNE EXTRÊME SENSIBILITÉ À L'ALLERGÈNE SPÉCIFIQUE –**  
Déterminée à partir de réactions anaphylactiques suite à une exposition.

**MALADIE AUTO-IMMUNE –** Les personnes atteintes de maladies auto-immunes peuvent être à risque en raison de la possibilité d'exacerbation des symptômes de la maladie sous-jacente par les vaccins de routine<sup>6,7,8</sup>. La désensibilisation doit être administrée avec prudence aux patients atteints de cette prédisposition. Les patients présentant des symptômes cardiorespiratoires graves sont exposés à un risque supplémentaire lors d'une réaction systémique. Le médecin doit soupeser les risques et les bienfaits dans ces cas.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Les extraits standardisés peuvent être plus, moins ou aussi puissants que des extraits non standardisés (consultez le Tableau 3 dans la section **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Conversion des extraits de pollens de plantes herbacées non standardisés en extraits de pollens de plantes herbacées standardisés :**

Il n'existe pas de formule spécifique pour la conversion des patients suivant une immunothérapie avec des extraits non standardisés à des extraits standardisés. Vous voudrez cependant peut-être envisager les mesures suivantes dans le cadre de votre plan global :

A. Planifiez votre conversion en dehors de la haute saison des pollens de plantes herbacées.

B. Le Tableau 3 décrivant la puissance d'extraits non standardisés dans la section **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** peut être utilisé comme un guide de sélection de la dose.

**ATTENTION : De par leur nature même, les lots individuels d'extraits non standardisés peuvent présenter une variation par un facteur supérieur à 10 de la valeur moyenne exprimée dans ces tableaux. En outre, vous devez tenir compte de la baisse rapide de la puissance des concentrés non glycélinés ou des dilutions aqueuses de concentrés d'extrait de pollen de plantes herbacées glycélinés. Les valeurs de BAU/mL exprimées dans les tableaux peuvent par conséquent être surestimées en comparaison des extraits réels utilisés pour le traitement des patients.**

1. Reportez-vous au tableau de section **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et sur la base du p/v ou du PNU actuel, déterminez une concentration approximative en BAU qui serait d'environ un dixième de la dose non standardisée que le patient reçoit actuellement. Pour comparer la sélection d'une dose avec un test par ponction ou intradermique, comparez leurs réponses en matière de papule et d'érythème. Si la réaction à l'extrait

standardisé est égale ou inférieure à la réaction à l'extrait non standardisé, procédez à une immunothérapie avec à partir de 0,05 mL de la concentration de l'extrait standardisé testé et procédez à la maintenance comme décrit dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

2. Si la réaction intradermique à l'extrait standardisé est supérieure à la réaction obtenue pour la dose non standardisée, diluez 10 fois et répétez jusqu'à ce que la réponse cutanée à la dose standardisée soit inférieure ou égale à celle obtenue pour la dose non standardisée puis procédez avec l'immunothérapie.

C. À partir d'extraits précipités ou modifiés à l'alun vers des extraits standardisés : Il est recommandé que le traitement ne soit instauré que si le patient n'a pas été traité précédemment.

Les patients doivent toujours être surveillés pendant au moins 20 à 30 minutes après une injection. Dans le cas d'une réaction systémique marquée (pour une description des réactions systémiques, consultez la section **EFFETS INDÉSIRABLES**), l'application d'un garrot au-dessus du point d'injection et l'administration intramusculaire de 0,2 mL à 1,0 mL (0,01 mg/kg) d'épinéphrine pour injection (1:1000) sont recommandées. L'administration de cette dose peut être répétée après 15 minutes, au besoin. La dose maximale recommandée chez les enfants âgés de 2 à 12 ans est de 0,5 mL. Le garrot doit ensuite être desserré progressivement à des intervalles de 15 minutes. Les patients suivant un traitement par bêta-bloquants peuvent être réfractaires à une dose habituelle d'épinéphrine. **NE DONNEZ PAS D'EXTRAITS ALLERGÉNIQUES PAR VOIE INTRAVEINEUSE.**

Des extenseurs de volume et des vasopresseurs peuvent être nécessaires pour inverser une hypotension. Des bronchodilatateurs par inhalation et de l'aminophylline par voie parentérale peuvent être nécessaires pour inverser un bronchospasme. De l'oxygène et une intubation peuvent être nécessaires en cas d'obstruction des voies respiratoires. Des réactions potentiellement mortelles qui ne répondent pas aux mesures ci-dessus peuvent nécessiter une réanimation cardio-pulmonaire.

Suspendez temporairement la prise d'extraits allergéniques ou réduisez la dose chez les patients atteints d'une quelconque des conditions suivantes :

- symptômes de rhinite ou d'asthme grave;
- infection ou grippe accompagnée de fièvre;

- exposition à des quantités excessives d'allergène cliniquement pertinentes avant le traitement;
- signe d'une réaction locale ou systémique à l'injection d'extrait précédente lors d'un traitement d'immunothérapie.

Les patients souffrant d'asthme instable ou les asthmatiques dépendants aux stéroïdes et les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente sont plus à risque de décéder suite à une réaction allergique systémique<sup>12</sup>. Consultez aussi la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Les patients doivent recevoir l'instruction de décrire les symptômes allergiques actifs comme une rhinite, une respiration sifflante, une dyspnée, etc. avant l'injection, y compris les réactions tardives liées à l'administration précédente. Les patients doivent recevoir l'instruction de rester au cabinet pendant de 20 à 30 minutes après l'injection pour une surveillance des effets indésirables.

Le médecin doit être prêt à traiter une anaphylaxie si elle se produit et avoir les médicaments et le matériel nécessaires à portée de main pour le faire. Les extraits ne doivent pas être administrés par le patient ou d'autres personnes qui ne sont pas prêtes à traiter une anaphylaxie si elle se produit.

Vérifiez la prescription ou le numéro de lot, le numéro de fiole et la puissance puis vérifiez la posologie de l'ordonnance pour un patient spécifique. Ce n'est qu'une fois cette vérification faite qu'une injection devrait être donnée.

Une seringue et une aiguille stérile séparée ou une aiguille montée stérile à usage unique doivent être utilisées pour chaque patient afin d'empêcher la transmission de l'hépatite ou d'autres agents infectieux d'une personne à l'autre. Tirez toujours légèrement sur le piston après l'insertion de l'aiguille sous la peau mais avant l'injection. Si du sang apparaît dans la seringue, changez d'aiguille et procédez à l'injection dans un autre site. Le capuchon de l'aiguille ne doit pas être remis en place et celle-ci doit être éliminée correctement.

N'utilisez pas la même seringue pour différents extraits ni pour le diluant après l'avoir utilisée pour un extrait.

**Précautions :**

1. En présence de symptômes actifs comme une rhinite, une respiration sifflante, une dyspnée, etc., les indications pour une immunothérapie doivent être soigneusement soupesées contre le risque d'aggraver temporairement les symptômes par l'injection elle-même. Une évaluation objective de la fonction pulmonaire comme le débit expiratoire de pointe (DEP) avant l'administration de l'allergène et avant le congé peut être utile chez les asthmatiques instables afin de réduire les risques d'exacerbation de l'asthme du patient. Si l'action protectrice des injections d'extraits allergéniques est considérée comme essentielle pour le bien-être du patient, un traitement symptomatique approprié avec des antihistaminiques, des bêta adrénergiques ou d'autres médicaments peuvent être nécessaires avant ou en même temps que les injections d'extraits allergéniques.
2. Rangez les extraits allergéniques entre 2 et 8 °C en tout temps, même pendant l'utilisation.
3. Les injections doivent être données par voie sous-cutanée avec les précautions habituelles en matière de stérilité à l'aide d'une seringue à tuberculine.
4. Il faut prendre soin d'éviter l'injection dans un vaisseau sanguin. Tirez doucement sur le piston de la seringue afin de déterminer si un vaisseau sanguin a été atteint (consultez les mises en garde encadrées).
5. Les extraits allergéniques deviennent lentement moins puissants avec le temps. Au cours du traitement, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement avec une fiole d'extrait portant une date d'expiration ultérieure. La première dose de l'extrait ayant la date d'expiration la plus éloignée doit être réduite par au moins 75 % de la quantité de la dose de l'extrait précédent.
6. Utilisez les précautions d'asepsie standards pour préparer les dilutions.
7. Les extraits dans une solution contenant 50 % de glycérine peuvent provoquer une gêne au niveau du site d'injection pendant l'injection. Les extraits glycinés dilués pour le test intradermique doivent être dilués au moins vingt-cinq fois afin de contenir moins de 2 % de glycérine (en volume) étant donné que les taux de glycérine supérieurs à ce niveau peuvent entraîner des tests cutanés

intradermiques faussement positifs. L'utilisation des tests cutanés de contrôle négatif contenant une concentration de glycérine égale à celle de l'allergène lors de l'évaluation des tests intradermiques est recommandée.

8. Les concentrés d'extraits allergéniques standardisés doivent être dilués avant le début de l'immunothérapie.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Il n'existe aucun signe de cancérogénicité, de mutagénicité ou d'altération de la fertilité causée par les extraits de pollens de plantes herbacées standardisés. Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec les extraits allergéniques. On ignore également si les extraits allergéniques peuvent être nocifs pour le fœtus s'ils sont administrés à une femme enceinte ou s'ils peuvent affecter la capacité de reproduction.

Des études de désensibilisation contrôlées avec des doses modérées à élevées d'extraits allergéniques lors de la conception et de tous les trimestres de la grossesse n'ont pas réussi à démontrer un risque pour le fœtus ou la mère<sup>13</sup>. Cependant, étant donné la capacité connue de provocation de contractions de l'utérus de l'histamine, la libération de quantités importantes d'histamine suite à une exposition à des allergènes lors d'un surdosage de désensibilisation doit être évitée pour des raisons théoriques. Par conséquent, les extraits allergéniques doivent être utilisés avec prudence chez la femme enceinte, et seulement si nettement nécessaire.

#### **Femmes qui allaitent :**

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lors de l'administration d'extraits allergéniques à une femme qui allaite.

#### **Pédiatrie (< 5 ans) :**

Bien que les extraits n'aient pas été étudiés systématiquement dans divers groupes d'âge, les enfants plus âgés semblent bien tolérer les injections d'extraits allergéniques. Les enfants de moins de cinq ans

suivant une immunothérapie avec des extraits peuvent avoir un risque accru de réaction grave, mais bien répondre à l'épreuve diagnostique cutanée. Des études sur la pollinose et l'asthme ont été menées chez les enfants<sup>15-17</sup>.

L'utilisation des extraits chez les enfants doit suivre les mêmes précautions que chez les adultes. Toutefois, pour minimiser l'inconfort associé au volume de la dose, il peut être souhaitable de réduire le volume de la dose de moitié et d'administrer l'injection à deux sites différents.

### **Gériatrie :**

Bien que les extraits n'aient pas été étudiés systématiquement dans divers groupes d'âge, les patients âgés semblent bien tolérer les injections d'extraits allergéniques. Les patients âgés sont plus susceptibles de prendre des médicaments qui pourraient bloquer l'effet de l'épinéphrine ou ils pourraient être plus sensibles à l'effet secondaire cardiovasculaire de l'épinéphrine à cause d'une maladie cardiovasculaire préexistante.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Les patients recevant des extraits allergéniques doivent être maintenus en observation un minimum de vingt minutes pour que tout effet indésirable puisse être observé et correctement traité. Cette période devrait être étendue à au moins trente minutes pour les patients à haut risque tels que les personnes souffrant d'asthme labile ou stéroïde-dépendant ou souffrant d'une exacerbation de leurs symptômes. L'obstruction des voies aériennes chez les patients à haut risque peut être surveillée par la mesure du débit de pointe avant et après l'administration d'allergènes.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables au médicament

**Local** : Les réactions au site d'injection peuvent être immédiates ou différées. Les réactions immédiates prenant la forme d'une papule et d'un érythème sont ordinairement sans grande conséquence; elles peuvent être la première manifestation d'une réaction systémique si elles sont très importantes. Si des réactions locales importantes surviennent, le patient devrait être observé pour l'apparition de symptômes systémiques pour lesquelles un traitement est indiqué ci-dessous. Des réactions systémiques peuvent cependant se produire en l'absence de grandes réactions locales.

Les réactions retardées commencent plusieurs heures après l'injection avec un œdème local, un érythème, des démangeaisons ou de la douleur. Elles sont généralement à leur pic après 24 heures et ne nécessitent généralement pas de traitement. Les médicaments antihistaminiques peuvent être administrés par voie orale.

La dose thérapeutique suivante doit être réduite à la dose qui n'a pas provoqué de réaction et les doses ultérieures augmentées plus lentement (c.-à-d., en utilisant des dilutions intermédiaires).

**Systémique** : Il est à noter qu'une anaphylaxie et des décès ont été rapportés après l'injection d'extraits d'acarien et d'autres extraits, y compris des extraits de pollen de plantes herbacées, par le British Committee on Safety in Medicine.<sup>10</sup> Les décès suivant une immunothérapie ayant eu lieu aux États-Unis depuis 1945 ont été examinés en détail par Lockey, RF et coll.<sup>11</sup> et aussi, plus récemment, par Reid, MJ et coll.<sup>12</sup> Lorsqu'une attention particulière est portée à la posologie et l'administration, de telles réactions se produisent rarement, mais il faut se rappeler que les extraits allergéniques sont très puissants pour les individus sensibles et qu'un SURDOSAGE peut entraîner des symptômes anaphylactiques. Par conséquent, il est impératif que les médecins administrant les extraits allergéniques comprennent et soient préparés pour le traitement des réactions graves.

Les réactions systémiques se caractérisent par un ou plusieurs des symptômes suivants : éternuements, urticaire généralisée légère à grave, démangeaisons ailleurs que sur le site d'injection, œdème important ou généralisé, respiration sifflante, asthme, dyspnée, cyanose, hypotension, syncope et obstruction des voies aériennes supérieures. Les symptômes peuvent évoluer vers un choc et la mort. Les patients doivent toujours



être surveillés pendant au moins 20 à 30 minutes après une injection. Des extenseurs de volume et des vasopresseurs peuvent être nécessaires pour inverser une hypotension. Des bronchodilatateurs par inhalation et de l'aminophylline par voie parentérale peuvent être nécessaires pour inverser un bronchospasme. Une obstruction grave des voies aériennes qui ne répond pas à un bronchodilatateur peut nécessiter une intubation de la trachée et l'utilisation d'oxygène. Dans le cas d'une réaction systémique marquée, l'application d'un garrot au-dessus du point d'injection et l'administration de 0,2 mL à 1,0 mL d'épinéphrine pour injection (1:1000) par voie intramusculaire est recommandée. La dose maximale recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans est de 0,3 mL. La dose maximale recommandée chez les enfants âgés de 2 à 12 ans est de 0,5 mL. Le garrot ne doit pas être laissé en place sans être desserré pendant 90 secondes toutes les 15 minutes.

L'injection suivante d'extrait thérapeutique doit être réduite à la dose qui n'a pas provoqué de réaction et les doses ultérieures augmentées plus lentement (c.-à-d., en utilisant des dilutions intermédiaires).

Les effets indésirables doivent être signalés à Santé Canada par téléphone au 1 866 234-2345 ou par télécopieur au 1 866 678-6789.

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Fréquent

Peu fréquent : Nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée et contractions utérines. Les réactions systémiques se produisent avec une fréquence variable dans différentes cliniques qui est généralement inférieure à 1 %.

Rarement : Les réactions graves ont causé un choc et une perte de conscience ainsi que des décès.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Les médicaments peuvent nuire avec la réalisation de tests cutanés.<sup>9</sup>

**Antihistaminiques :** La réponse au médiateur (histamine) libéré par les allergènes est supprimée par les antihistaminiques. La durée de suppression est variable et dépend de chaque patient, du type d'antihistaminique et de la durée au cours de laquelle le patient a pris des antihistaminiques. La durée de cette suppression peut être aussi courte que 24 heures (chlorphéniramine) et aussi longue que 40 jours (astémizole).

**Antidépresseurs tricycliques :** Ceux-ci exercent une diminution puissante et durable de la réactivité de la peau à l'histamine, qui peut durer quelques semaines.

**Agonistes bêta<sub>2</sub> :** La terbutaline par voie orale et l'éphédrine par voie parentérale en général se sont avérées diminuer la taille de la papule induite par un allergène.

**Dopamine :** Une perfusion intraveineuse de dopamine peut inhiber les réponses au test cutané.

**Bêta-bloquants :** Le propranolol peut augmenter considérablement la réactivité aux tests cutanés (consultez les mises en garde encadrées).

**Autres médicaments :** Les stéroïdes à action rapide, les agonistes bêta<sub>2</sub> inhalés, la théophylline et le cromolyn ne semblent pas affecter la réponse au test cutané.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction n'a été établie avec la prise concomitante d'aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction n'a été établie avec la prise concomitante d'herbes médicinales.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

Aucune interaction n'a été établie avec les essais en laboratoire.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Les médicaments parentéraux doivent être visuellement inspectés pour déceler toute particule ou décoloration avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

Les extraits doivent être préparés par dilution de l'extrait concentré avec un diluant stérile avant une utilisation pour le test intradermique et l'immunothérapie. Les dilutions doivent être préparées avec précision, en utilisant des techniques aseptiques et en procédant à un mélange complet et en douceur de l'extrait et du diluant par inversion ou agitation de la fiole. Après dilution, la fiole doit être inspectée visuellement pour vérifier la présence de matières particulières dans la solution et jetée si des particules sont observées.

### Posologie recommandée et modification posologique

**Diagnostic** – Les antécédents de symptômes doivent être associés à l'exposition à l'allergène lors du diagnostic de l'individu sensible. Les tests cutanés sont utilisés en conjonction avec des antécédents définitifs pour diagnostiquer les sensibilités individuelles.

**Pour le patient avec un diagnostic présumé d'allergie à plus d'un antigène, un test cutané de dépistage initial devrait inclure des extraits individuels. Si un test cutané de dépistage est effectué avec un mélange, une réponse positive doit être suivie par des tests avec des extraits individuels pour déterminer le degré de sensibilité à chacun d'eux et guider dans le choix des extraits et leur concentration pour l'immunothérapie, si elle est indiquée. Les extraits contenus dans les mélanges sont plus dilués que les allergènes individuels utilisés séparément; des tests cutanés faussement négatifs peuvent par conséquent se produire.**

Une excellente méthode pour consigner les résultats est de couvrir la réaction cutanée avec un morceau de ruban adhésif transparent, de délimiter l'érythème puis la papule avec un stylo indélébile puis de retirer le ruban adhésif et de le coller dans le dossier permanent du patient. Pour de meilleurs résultats, il est recommandé que la mesure réelle de l'étendue des deux réponses soit consignée. Ceci peut être réalisé en mesurant le diamètre le plus long de l'érythème, puis en sélectionnant le point milieu de cette ligne et en mesurant à un angle de 90° par rapport à cette ligne afin de déterminer le diamètre

orthogonal. La somme de ces deux mesures est la somme de l'érythème ( $\Sigma E$ ); la somme du diamètre de la papule est déterminée d'une manière similaire.

La réponse du patient est évaluée sur la base de la taille de l'érythème ou de la papule.

Test percutané (piqûre/égratignure/perforation) :

Les tests cutanés de type piqûre, égratignure ou perforation doivent d'abord être réalisés en utilisant un extrait de 100 000 BAU/mL glycéринé dilué à 10 000 BAU/mL.

Voici des lignes directrices générales pour les tests percutanés<sup>14</sup>. Les différents dispositifs et les différentes techniques influencent la taille de la réaction; il est donc important de se référer aux instructions du fabricant de l'appareil ou du distributeur pour le classement des réactions. Comme contrôle négatif, le diluant doit être testé et inclus dans l'interprétation pour les réactions des tests cutanés. Un contrôle positif comme de l'histamine base à une concentration de 1 mg/mL doit être utilisé pour évaluer la réactivité lors du test cutané.

- 0      Aucune réaction ou moins que le témoin
- +      Érythème d'une taille supérieure au témoin, inférieure à une pièce de cinq cents (diamètre de 21 mm)
- ++     Érythème d'un diamètre supérieur à une pièce de cinq cents, pas de papule
- +++    Papule et érythème sans pseudopodes
- ++++   Papule et érythème avec pseudopodes

Un dispositif de ponction stérile, une aiguille, une lame de scalpel ou un scarificateur est utilisé. Un dispositif stérile séparé doit être utilisé pour chaque patient afin d'empêcher la transmission d'agents infectieux. Si le dispositif entre en contact avec les extraits, utilisez un dispositif distinct pour chaque antigène afin d'éviter toute contamination croisée.

La peau est écorchée juste assez pour atteindre le derme sans prélever de sang. Suivez les instructions du dispositif utilisé. L'antigène peut être appliqué directement avec un dispositif de perforation ou introduit en appliquant une goutte d'extrait sur le site de l'égratignure ou piqûre, en prenant soin de ne pas toucher la peau avec le compte-

gouttes.

Test intradermique :

Le test intradermique doit commencer avec une solution diluée, habituellement dans la gamme de 0,1 BAU/mL ou moins.

Les extraits glycinés dilués pour le test intradermique peuvent être dilués 25 fois jusqu'à contenir moins de 2 % de glycérine (en volume) étant donné qu'une concentration de glycérine supérieure à ce taux peut entraîner des tests cutanés intradermiques faussement positifs. Utilisez un test témoin cutané négatif ayant une teneur en glycérine égale à la teneur en glycérine de la dose d'allergène utilisée pour le test intradermique. Un contrôle positif à base d'histamine à 0,1 mg/mL ou 0,01 mg/mL doit être utilisé pour tester la réactivité.

Sur l'avant-bras ou la face externe supérieure du bras, en utilisant une aiguille biseautée courte de calibre 26 ou 27, injectez 0,05 mL de la solution de test intradermique par voie intradermique. Les réponses prenant la forme de papule doivent être observées 10 à 20 minutes après l'administration du test.

Un test cutané négatif est un test où la somme de l'érythème est de 0 ou est égale à la somme de la papule. Le diluant doit être testé en tant que témoin négatif et inclus dans l'interprétation des réactions cutanées. Voici les lignes directrices générales pour les tests intradermiques<sup>14</sup>.

0	Aucune réaction ou moins que de témoin négatif
+	Papule de 3 à 4 mm avec un érythème ou un érythème seul d'une taille supérieure à une pièce de cinq cents (21 mm de diamètre)
++	Papule de 4 à 8 mm et érythème sans pseudopodes
+++	Papule de plus de 8 mm et érythème sans pseudopodes
++++	Papule et érythème avec pseudopodes

**Immunothérapie** – La dose de départ pour l'immunothérapie est directement liée à la sensibilité d'un patient, comme déterminé par un test cutané exécuté avec soin. Le degré de sensibilité peut être établi par dosage de la  $D_{50}$  (la dose intradermique, en base trois, qui produit une  $\Sigma E = 50$  mm).<sup>1</sup>

Une règle générale est de commencer avec le dixième de la dose qui

produit une somme de l'érythème de 50 mm (un test cutané positif avec une réaction d'approximativement 2+). Par exemple, si un patient présente une réaction intradermique 2+ à 1 BAU/mL, la première dose ne doit pas être supérieure à 0,05 mL d'une concentration de 0,1 BAU/mL. La posologie peut être augmentée par 0,05 mL chaque fois jusqu'à ce qu'une dose de 0,5 mL soit atteinte, après quoi la prochaine dilution 10 fois plus concentrée peut être utilisée, en commençant avec une dose de 0,05 mL, si aucune réaction indésirable n'est observée.

Si une dose tolérée de l'extrait allergénique a été établie, la dose initiale du nouvel extrait doit être réduite à 25 % de la dose précédemment bien tolérée (consultez également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'intervalle entre les doses dans les premiers stades de l'immunothérapie n'est pas supérieur à une fois ou deux fois par semaine; il peut être allongé progressivement jusqu'à une fois toutes les deux semaines. En général, les injections d'entretien peuvent être données aussi peu souvent qu'une fois toutes les deux semaines ou une fois par mois.

Les injections sont effectuées par voie sous-cutanée, de préférence dans le bras. Il est avantageux de faire des injections dans les deux bras et systématiquement dans la même zone. Une tolérance locale à l'allergène peut se développer chez certains patients, évitant ainsi une possible réaction locale sévère.

Tirez légèrement sur le piston de la seringue après l'insertion de l'aiguille, mais avant l'injection de la dose. Si du sang remonte dans la seringue, jetez la seringue et son contenu et répétez l'injection à un autre site.

Les extraits concentrés en vrac doivent être dilués pour le traitement initial et le test intradermique. Pour le diluant recommandé, reportez-vous à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Les extraits allergéniques deviennent lentement moins puissants avec l'âge. Au cours du traitement, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement avec une fiole d'extrait portant une date d'expiration ultérieure. La dose initiale de l'extrait portant la date d'expiration la plus éloignée devrait être abaissée à un niveau sécuritaire ne déclenchant pas de réaction. Une autre réduction d'au moins 75 % de la dose est

recommandée lors du passage d'un extrait standardisé à un autre.

Utilisez les précautions d'asepsie standards pour préparer les dilutions. La première dose du nouvel extrait doit être au moins 75 % inférieure à la dose de l'extrait précédent.

Les études de stabilité pour les formes diluées de ce produit ne sont pas terminées. Le produit non dilué conserve son activité dans les conditions d'entreposage recommandées au moins jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'étiquette de la fiole. Il est recommandé que la quantité minimale du concentré soit diluée afin que le produit dilué soit utilisé au cours d'une courte période de temps, c.-à-d., de préférence pas plus de quatre semaines.

### **Administration**

Les extraits allergéniques de pollens de plantes herbacées standardisés sont fournis sous forme de solutions stériles pour administration intradermique ou sous-cutanée.

Lors de la dilution des extraits en vrac, l'utilisation d'un diluant stérile pour les extraits allergéniques ou d'un diluant stérile pour les extraits allergéniques en solution saline normale avec HSA est recommandée. Les dilutions doivent être faites avec des seringues jetables stériles en utilisant une technique aseptique. Habituellement, 10 dilutions sont utilisées pour obtenir la concentration désirée pour le test intradermique ou l'instauration et la poursuite d'une immunothérapie. Par exemple, le transfert de 0,5 mL d'un extrait de 100 000 BAU/mL dans 4,5 mL de diluant va donner 5 mL d'extrait à une concentration de 10 000 BAU/mL. Préparez autant des dilutions en série supplémentaires que nécessaire pour atteindre la concentration appropriée.

**TABLEAU II**

<u>Dilution</u>	Série de dilutions par un facteur de 10		<u>BAU/mL</u>
	<u>Extrait</u>	<u>Diluant</u>	
0	Concentré		<u>100 000</u>
1	0,5 mL du concentré	4,5 mL	10 000
2	0,5 mL de la dilution 1	4,5 mL	1 000
3	0,5 mL de la dilution 2	4,5 mL	100
4	0,5 mL de la dilution 3	4,5 mL	10
5	0,5 mL de la dilution 4	4,5 mL	1
6	0,5 mL de la dilution 5	4,5 mL	0.1

\* En raison de différences au niveau des sources de produits, des agents de conservation, des dilutions, des conditions de stockage et des durées de stockage, il n'y a pas de rapport de corrélation de l'activité entre les extraits standardisés en unités allergiques bioéquivalentes (BAU) et les :

- 1) extraits standardisés précédemment étiquetés en unités d'allergie (AU);
- 2) extraits non standardisés étiquetés en poids sur volume (p/v);
- 3) extraits non standardisés étiquetés en unités d'azote protéique (PNU); ou
- 4) extraits précipités à l'alun.

**Les mélanges mères d'extraits de pollen de plantes herbacées sont composés d'extraits de pollen de plantes herbacées individuels. La puissance totale par millilitre (mL) de ces mélanges est décrite dans la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.**



## **SURDOSAGE**

Les signes et symptômes d'un surdosage sont généralement des réactions locales et systémiques. Pour une description et la prise en charge des réactions suite à un surdosage, consultez la section « Effets indésirables » ci-dessus.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Pour le diagnostic (pour le test cutané), l'allergène se combine avec les anticorps IgE fixés aux mastocytes dans la peau.<sup>3</sup> La création de ce complexe provoque une augmentation de la perméabilité cellulaire et la dégranulation des mastocytes, qui libère des médiateurs chimiques. Ces médiateurs (comme l'histamine) sont responsables d'une réponse inflammatoire locale prenant la forme d'une papule et d'un érythème qui est typique d'une réaction positive au test cutané ainsi que les symptômes communément associés aux allergies. Plus la quantité de médiateurs libérée est importante, plus la réaction (papule et un érythème) est grosse.

Le traitement consiste en l'injection sous-cutanée de doses progressivement croissantes des allergènes auxquels le patient est allergique. Il a été démontré que cette méthode de traitement induit une tolérance accrue aux allergènes responsables des symptômes d'une exposition ultérieure. Bien que les relations exactes entre l'allergène, l'anticorps sensibilisant la peau (IgE) et l'anticorps de blocage (IgG) n'aient pas été précisément établies, des études immunologiques cliniquement confirmées ont apporté la preuve de l'efficacité de la thérapie de désensibilisation.

De nombreuses études contrôlées ont démontré l'efficacité clinique de l'immunothérapie avec des extraits de chat, d'acariens et de pollens, y compris des extraits de pollen de plantes herbacées.<sup>4</sup> Les réponses sont néanmoins variables; les patients n'ont rapporté aucun avantage appréciable dans quelques études.

Les données d'un test de perforation avec des préparations d'extrait de pollens de plantes herbacées de référence CBER à 10 000 BAU/mL chez 15 patients allergiques à ces plantes herbacées ont donné les dimensions suivantes pour la papule et l'érythème ( $\Sigma$  = somme du plus grand diamètre et du diamètre orthogonal en croix).<sup>5</sup>

### **Tableau 1 : Données pour une ponction à l'aiguille courbée avec**

**10 000 BAU/mL d'extrait de pollens de plantes herbacées de référence CBER.**

Référence Pollen	FDA N° de lot	n	PΣ Érythème (mm)		PΣ Papule (mm)	
			Moyenne	Étendue	Moyenne	Étendue
Chiendent pied-de-poule	E4-Ber	15	90,3	43 – 123	15,7	7 – 31
Pâturin des prés	E3-Jkb	15	77,3	47 – 107	15,9	6 – 28
Fétuque des prés	E4-MF	15	81,1	57 – 115	11,9	7 – 22
Dactyle pelotonné	E4-Or	15	84,3	57 – 111	14,1	9 – 19
Ivraie vivace	E10-Rye	15	92,3	73 – 135	17,5	6 – 36
Agrostide blanche	E4-Rt	15	77,1	42 – 98	14,1	8 – 19
Flouve odorante	E4-SV	15	81,2	28 – 123	15,7	8 – 30
Phléole des prés	E6-Ti	15	88,3	51 – 109	16,9	8 – 40

La dose intradermique (BAU<sub>50</sub>) de la préparation d'extrait de pollens de plantes herbacées de référence CBER (FDA) nécessaire pour produire une somme de l'érythème de 50 mm a été calculée sur la base d'un titrage chez les personnes sensibles.

**TABLEAU 2 : Dose intradermique d'extrait de pollens de plantes herbacées de référence CBER pour un diamètre de la somme de l'érythème de 50 mm (BAU<sub>50</sub>)<sup>5</sup>.**

Référence Pollen	FDA N° de lot	BAU <sub>50</sub> /mL	
		Moyenne	Étendue
Chiendent pied-de-poule	E4-Ber	0,02	0,4 – 0,0003
Pâturin des prés	E3-Jkb	0,02	0,1 – 0,004
Fétuque des prés	E4-MF	0,02	0,9 – 0,002
Dactyle pelotonné	E4-Or	0,02	1,9 – 0,002
Ivraie vivace	E10-Rye	0,02	0,7 – 0,002
Agrostide blanche	E4-Rt	0,02	0,8 – 0,004
Flouve odorante	E4-SV	0,02	1,0 – 0,002
Phléole des prés	E6-Ti	0,02	0,6 – 0,002

Une analyse de la puissance relative d'extraits de pollen de plantes

herbacées non standardisés 1:10 p/v en utilisant la méthode par inhibition ELISA a donnée les puissances relatives en BAU/mL présentées dans le tableau suivant. **ATTENTION** : De par leur nature même, les valeurs des lots individuels des extraits non standardisés peuvent varier de plus de 1 log par rapport à la valeur moyenne exprimée dans ces tableaux.

**TABLEAU 3 : Estimation de la puissance en BAU/mL par inhibition ELISA des extraits de pollen de plantes herbacées non standardisés 1:10 p/v d'ALK Abello, Inc., fabriqués et distribués par ALK-Abello, Inc. (anciennement Center Laboratories, Inc.)**

Extrait 1:10 p/v	Nombre de lots titrés	Moyenne, PNU/mL	Étendue, PNU/mL	Estimation, BAU/mL	Étendue* BAU/mL	RAPPORT BAU/PNU
Phléole des prés	17	118.000	(89.000 – 142.000)	<b>271.000</b>	(154.000 – 449.000)	2,29
Dactyle pelotonné	7	134.000	(116.000 – 159.000)	<b>137.000</b>	(24.000 – 225.000)	1,05
Pâturin des prés (Kentucky Blue)	15	104.000	(73.000 – 154.000)	<b>209.000</b>	(59.000 – 449.000)	2,00
Agrostide blanche	9	112.000	(30.000 – 154.000)	<b>747.000</b>	(243.000- 1.502.000)	7,37
Flouve odorante	3	159.000	(121.000 – 192.000)	<b>216.000</b>	(184.000 – 256.000)	1,37
Ivraie vivace	9	164.000	(122.000 – 180.000)	<b>146.000</b>	(89.000 – 213.000)	0,92
Fétuque des prés	5	179.000	(148.000 – 221.000)	<b>698.000</b>	(238.000 – 1.132.000)	4,25
Chiendent pied-de-poule	4	83.000	(76.000 – 89.000)	<b>11.000</b>	(10.000 – 20.000)	0,13

\* L'étendue en BAU/mL pour une équivalence avec le standard de

100 000 BAU/mL de la FDA est 69 900 à 143 100.

\* L'étendue en BAU/mL pour une équivalence avec le standard de 10 000 BAU/mL de la FDA est 6 990 à 14 310.

\*ATTENTION : Seuls quelques lots de chaque espèce de pollen non standardisés ont été testés par inhibition ELISA. Les lots testés ont varié d'extraits frais à d'extraits vieux de plus de trois ans. Ne présumez pas que ces valeurs s'appliquent à des lots spécifiques qui sont en distribution. En plus de l'âge, les températures d'entreposage ont une influence sur la puissance.

Les médecins doivent faire preuve de prudence en faisant passer les patients d'extraits non standardisés à des extraits standardisés. Comme dans le cas des extraits non standardisés, le dosage des extraits étiquetés en BAU doit être basé sur la sensibilité du patient au pollen spécifique. Le changement à partir d'un extrait qui n'a pas été standardisé en BAU ne peut être fait en utilisant un rapport numérique calculé, mais le TABLEAU 3 peut être utilisé comme un guide. La sélection de la dose peut être confirmée par des tests simultanés sur les extraits non standardisés et standardisés à des doses égales estimés. Consultez la section **MISES EN GARDE**. Les patients que l'on fait passer d'extraits non standardisés d'un autre fabricant à des extraits standardisés en BAU peuvent être ré-évalués par des tests diagnostiques cutanés visant à estimer la dose nécessaire pour commencer une immunothérapie ou l'intensifier jusqu'à de nouvelles doses d'entretien.

### **Durée de l'effet**

La durée habituelle du traitement n'a pas été établie. Une période de deux ou trois ans de traitement par injection constitue un traitement moyen minimum. Les patients doivent recevoir des traitements suffisants avant chaque saison pollinique.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Des conditions d'entreposage adéquates sont essentielles pour maintenir la stabilité des extraits allergéniques. Les concentrés en vrac et les extraits dilués doivent être entreposés entre 2 et 8 °C, même pendant l'utilisation. Les extraits en vrac ou dilués ne doivent pas être congelés. N'utilisez pas le produit après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette de la fiole.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Les cliniciens doivent être conscients du fait que les extraits dilués sont intrinsèquement moins stables que les concentrés. Les dilutions des extraits glycinés qui se traduisent par un taux de glycérine inférieur à 50 % peuvent aussi être moins stables. La puissance d'une dilution particulière peut être vérifiée par un test cutané de comparaison avec une nouvelle dilution de l'extrait chez un individu connu pour être allergique à l'antigène spécifique.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Pour les tests percutanés, fiole de 5 mL, 100 000 BAU/mL dans de la glycérine à une concentration de 50 % (v/v).

Pour l'immunothérapie, fioles de 10 mL et de 50 mL, 100 000 BAU/mL dans de la glycérine à une concentration de 50 % (v/v).

Composition en plantes herbacées standardisées de chaque produit :

**Pollens de plantes herbacées standardisés individuels** contiennent 100 000 BAU/mL de l'une des plantes herbacées suivantes : Pâturin des prés (*Poa pratensis*), Fétuque des prés (*Festuca elatior*), Dactyle pelotonné (*Dactylis glomerata*), Ivraie vivace (*Lolium perenne*), Agrostide blanche (*Agrostis alba*), Flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum*) et Phléole des prés (*Phleum pratense*).

### **Mélange de quatre pollens de plantes herbacées standardisés :**

Pâturin des prés ( <i>Poa pratensis</i> )	25 000 BAU/mL
Dactyle pelotonné ( <i>Dactylis glomerata</i> )	25 000 BAU/mL
Agrostide blanche ( <i>Agrostis alba</i> )	25 000 BAU/mL
Phléole des prés ( <i>Phleum pratense</i> )	25 000 BAU/mL

### **Mélange de cinq pollens de plantes herbacées standardisés :**

Pâturin des prés ( <i>Poa pratensis</i> )	20 000 BAU/mL
---	---------------

Dactyle pelotonné ( <i>Dactylis glomerata</i> )	20 000 BAU/mL
Agrostide blanche ( <i>Agrostis alba</i> )	20 000 BAU/mL
Flouve odorante ( <i>Anthoxanthum odoratum</i> )	20,000 BAU/mL
Phléole des prés ( <i>Phleum pratense</i> ).	20 000 BAU/mL

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre :	Phléole des prés, standardisé
	Dactyle pelotonné, standardisé
	Pâturin des prés, standardisé
	Agrostide blanche, standardisé
	Flouve odorante, standardisé
	Ivraie vivace, standardisé
	Fétuque des prés, standardisé

#### **Caractéristiques du produit**

Les extraits allergéniques de pollens de plantes herbacées standardisés de la phléole des prés (*Phleum pratense*), du dactyle pelotonné (*Dactylis glomerata*), du pâturin des prés (*Poa pratensis*), de l'agrostide blanche (*Agrostis alba*), de la flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum*), de la fétuque des prés (*Festuca elatior*) et de l'ivraie vivace (*Lolium perenne*) ainsi que le mélange de quatre pollens de plantes herbacées standards (phléole des prés, dactyle pelotonné, pâturin des prés et agrostide blanche) et le mélange de cinq pollens de plantes herbacées standards (phléole des prés, dactyle pelotonné, pâturin des prés, agrostide blanche et flouve odorante) sont fournis dans des fioles stériles et contiennent de la glycérine à une concentration de 50 % v/v et du phénol à une concentration de 0,4 % (agent de conservation). Les ingrédients inertes peuvent comprendre du chlorure de sodium isotonique et un tampon de bicarbonate de sodium.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

La réaction allergique est dépendante de la présence d'anticorps spécifiques à l'antigène de type immunoglobuline E (IgE) liés à des récepteurs spécifiques sur les mastocytes et les basophiles. La présence d'anticorps IgE sur les mastocytes et les basophiles sensibilise ces cellules et permet la libération d'histamine et d'autres médiateurs lors de l'interaction avec l'allergène approprié. La présence d'anticorps de type IgE s'est avérée présenter une corrélation avec des maladies atopiques comme la rhinite allergique et l'asthme allergique. Dans la peau, ces médiateurs sont responsables des réactions de papule et d'irritation (érythème) caractéristique des tests cutanés sur des extraits allergéniques chez les personnes ayant des allergies spécifiques.

Une immunothérapie spécifique avec des extraits de pollen, comme elle se fait depuis de nombreuses années, est utile pour réduire les symptômes associés à l'exposition aux allergènes en cause. Un résumé de l'efficacité par le Panel on Review of Allergenic Extracts, un comité consultatif de la Food and Drug Administration des États-Unis, a été publié. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'efficacité de l'immunothérapie : une augmentation du taux d'anticorps IgG spécifiques à l'antigène est fréquemment associée à une efficacité clinique, bien que la corrélation ne soit pas constante dans toutes les études; il existe une diminution du taux d'IgE spécifique; et la production d'IgE est supprimée pendant les périodes d'exposition antigénique saisonnières ou élevées. D'autres modifications suivant l'immunothérapie ont été notées, y compris le développement d'anticorps auto-anti-idiotype, une diminution de la sensibilité à un allergène des basophiles dans le sang, une diminution de la production de lymphokines et de la prolifération des lymphocytes par les cellules exposées à l'allergène et le développement de cellules suppressives spécifiques à l'allergène. Les mécanismes de l'immunothérapie ne sont pas tous connus et font toujours l'objet d'investigations.



## RÉFÉRENCES

	Référence
1	Turkeltaub, P. C. <i>et coll.</i> Office of Biologics Research and Review skin test method for evaluation of subject sensitivity to standardized allergenic extracts and for assignment of allergy units to reference preparations using the ID50EAL method. FDA CBER Methods of the Allergenic Products Testing Laboratory. 1993.
2	Miller, CA; Boyle, KT; and Braun, M. ELISA Competition Assay – Quantitative Determination of Relative Potency of Allergenic Extracts. FDA CBER Methods of the Allergenic Products Testing Laboratory. 1993.
3	Norman, P. S. The clinical significance of IgE. <i>Hosp. Prac.</i> 1975; 10:41-49
4	VanMetre, T. E. and Adkinson, N. F. Immunotherapy for aeroallergen disease. In: Middleton <i>et coll.</i> Allergy Principles and Practice 3rd Ed. St. Louis: CV Mosby, 1988:1327.
5	Données disponibles, FDA.
6	Umetsu, D. T. <i>et coll.</i> Serum sickness triggered by anaphylaxis: a complication of immunotherapy. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 1985; 76:713.
7	Phannphak, P. and Kohler, P. F. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. <i>Am. J. Med.</i> 1980; 68:479.
8	Kohler, P. F. Immune complexes and allergic disease. In: Middleton <i>et coll.</i> : Allergy Principles and Practice 3rd Ed. St. Louis: CV Mosby, 1988:167.
9	Bousquet, J. In vivo methods for the study of allergy: skin test, techniques, and interpretation. In: Middleton <i>et coll.</i> : Allergy Principles and Practice 3rd Ed. St. Louis: CV Mosby, 1988:167.
10	Committee on the Safety of Medicines. CSM update: desensitizing vaccines. <i>Brit. Med. J.</i> 1986; 293:948.
11	Lockey, R. F. <i>et coll.</i> Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 1987; 79:660.
12	Reid, M. J. <i>et coll.</i> Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. 1985-1989. <i>J. Allergy Clin Immunol.</i> 1993; 92:6.
13	DuBuske L. M. <i>et coll.</i> Special problems regarding Allergen Immunotherapy in Immunology and Allergy Clinics of North America, Greenburger, P.A. Ed. Février 1992; 145-149.
14	Freedman, SO; Asthma and Allergic Rhinitis II Clinical Aspects. In Freedman and Gold Clinical Immunology, 2nd Ed. Hagerstown, MD: Harper & Row, 1976; 131.

15	Sadan N, Rhyne MB, Mellits ED, et coll.: Immunotherapy of pollenosis in children: investigation of the immunologic basis of clinical improvement. N Eng J Med 1969;280:623.
16	Johnstone DE: Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. Pediatrics 1961;27:39.
17	VanAsperin PP, Kemp AS, Mellis CM: Skin test reactivity and clinical allergen sensitivity in infancy. J Allergy Clin Immunol 1994;73:381-6.