

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

POLLINEX<sup>MD</sup> -R

EXTRAIT MODIFIÉ D'HERBE À POUX ADSORBÉ SUR TYROSINE

Norme pharmaceutique reconnue

VACCIN

Allergy Therapeutics (UK) Limited  
Worthing, BN14 8SA, UK

Date de rédaction :

20 mars 1998

Date de révision :

3 avril 2005

Numéro de contrôle : 063362

## NOM DU MÉDICAMENT

POLLINEX-R

Extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine

## CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Vaccin

Norme pharmaceutique

Reconnue

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mode d'action thérapeutique précis de POLLINEX-R (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine), tout comme celui des autres vaccins contre les allergies, est inconnu. On a émis l'hypothèse que l'élévation des taux d'anticorps bloquants IgG entrave la réaction d'hypersensibilité immédiate des patients exposés au pollen de l'herbe à poux. De plus, les patients recevant POLLINEX-R présentent une élévation postsaisonnière moindre des anticorps IgE spécifiques à l'herbe à poux comparativement aux patients recevant le placebo. Il est possible que la suppression des anticorps IgE par POLLINEX-R pendant la saison de l'herbe à poux influe sur la réaction au pollen présent dans l'environnement, des patients allergiques à l'herbe à poux.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

POLLINEX-R (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine) est indiqué en immunothérapie administrée avant la saison de l'herbe à poux chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 8 ans ayant une rhinite allergique avérée provoquée par l'herbe à poux, dont le diagnostic a été posé par un médecin à la suite d'un examen physique et de l'examen attentif des antécédents du patient auxquels se sont ajoutés des tests d'allergie cutanés et (ou) un dosage immunologique.

En général, POLLINEX-R n'est pas censé éliminer complètement les divers symptômes d'allergie, mais il devrait en diminuer la gravité. Chez de nombreux patients, POLLINEX-R devrait aussi diminuer la nécessité de recourir à d'autres médicaments, comme les antihistaminiques et les médicaments contre la toux ou le rhume en vente libre, qui sont utilisés pendant la saison de l'herbe à poux pour soulager les symptômes de rhinite. Il semble également que le recours à des traitements plus puissants, comme les corticostéroïdes administrés par voie nasale ou orale, soit moins important chez les patients traités à POLLINEX-R.

## CONTRE-INDICATIONS

POLLINEX-R (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine) ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà eu une réaction anaphylactique grave à la suite d'une immunothérapie par un vaccin à base d'herbe à poux.

L'immunothérapie à Pollinex-R est contre-indiquée chez les patients qui ne présentent aucune réaction aux tests d'allergie cutanés ni de sensibilité clinique à l'herbe à poux.

Il faut éviter de donner des injections, y compris une immunothérapie à POLLINEX-R, aux patients atteints d'affections caractérisées par une diathèse hémorragique.

### MISE EN GARDE

Les patients qui présentent un état fébrile ou une crise d'asthme aiguë doivent attendre vingt-quatre (24) heures après leur rétablissement avant de recevoir POLLINEX-R (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine). Des réactions anaphylactiques aiguës immédiates, caractérisées par des difficultés respiratoires, une cyanose et un état de choc, surviennent rarement au cours d'un traitement à POLLINEX-R, mais si une telle réaction devait se produire, les mesures d'urgence habituelles doivent être prises, dont l'installation d'un garrot au-dessus du point d'injection, l'administration d'épinéphrine, d'oxygène et de corticostéroïdes par voie intraveineuse et le maintien de la ventilation pulmonaire, y compris l'intubation, au besoin. Par ailleurs, une réaction anaphylactique retardée a rarement été signalée après l'administration de POLLINEX-R. Cependant, on doit conseiller au patient de consulter immédiatement son médecin s'il manifeste des symptômes d'une telle réaction.

Des données récentes semblent indiquer que les patients qui prennent des bêta-bloquants peuvent être plus susceptibles de faire une réaction anaphylactique au cours d'une immunothérapie et, chez ces patients, le traitement conventionnel de l'anaphylaxie peut être moins efficace.

Par conséquent, il faut évaluer attentivement la nécessité d'une immunothérapie par rapport à l'utilisation continue des bêta-bloquants chez ces patients.

On ne doit pas administrer POLLINEX-R pendant la saison de l'herbe à poux, qui commence habituellement au milieu du mois d'août et dure jusqu'à la fin septembre, ou jusqu'aux premières gelées meurtrières.

Étant donné que l'immunisation systématique peut exacerber les maladies auto-immunes, il faut administrer l'immunothérapie à POLLINEX-R avec prudence chez ces patients.

Les patients atteints d'asthme instable ou traité par des corticostéroïdes et les patients ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente sont exposés à un risque supplémentaire lorsqu'ils manifestent une réaction générale. Il faut déterminer si les avantages escomptés l'emportent sur les risques.

### PRÉCAUTIONS

Toutes les injections de POLLINEX-R (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine) doivent être administrées par voie sous-cutanée, par un médecin ou sous la surveillance d'un médecin. Il faut faire attention de ne jamais injecter POLLINEX-R directement dans un vaisseau sanguin.

Tous les patients doivent demeurer en observation, au cabinet du médecin ou à la clinique pendant 20 à 30 minutes après chaque injection du vaccin et ils doivent également éviter toute activité physique intense pendant au moins vingt-quatre (24) heures.

Il faut aviser les patients de ne pas manger un repas copieux immédiatement avant de recevoir l'injection de POLLINEX-R. Il est conseillé d'administrer un antihistaminique environ une heure avant une injection de POLLINEX-R. On doit toujours avoir à portée de la main une solution de chlorhydrate d'épinéphrine à 1:1000 dans le cas très peu probable d'une réaction immédiate grave.

Il est extrêmement important d'agiter la seringue contenant le vaccin avant l'injection afin de diminuer le risque d'obstruction de l'aiguille.

Utilisation pendant la grossesse : L'innocuité de POLLINEX-R pendant la grossesse n'a pas été établie.

Utilisation pendant l'allaitement : L'innocuité de POLLINEX-R pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Utilisation chez les personnes âgées : L'innocuité de POLLINEX-R chez les personnes âgées n'a pas été établie. Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent présenter un risque accru d'atteinte des fonctions cardiovasculaires ou pulmonaires.

Utilisation chez les enfants : L'innocuité de POLLINEX-R chez les enfants n'a pas été établie. POLLINEX-R ne doit pas être administré aux patients âgés de moins de 8 ans.

L'innocuité de POLLINEX-R utilisé en association avec d'autres allergènes n'a pas été établie.

L'immunothérapie à POLLINEX-R ne doit pas être instaurée à moins que l'on ait mis fin à tout autre traitement par un extrait de pollen d'herbe à poux.

### EFFETS INDÉSIRABLES

Le traitement à POLLINEX-R peut causer les effets indésirables suivants :

Réactions d'hypersensibilité : érythème, œdème, prurit, papule ortiée, papule, urticaire bénigne, réaction anaphylactoïde.

Autres réactions : on a signalé des réactions localisées, comme de la douleur et une induration au point d'injection, une respiration sifflante, une congestion ou un écoulement nasal et une sensation d'oppression dans la poitrine.

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'y a aucun risque de surdosage par POLLINEX-R si au plus 0,5 mL du vaccin est administré en commençant par la seringue ou la fiole n° 1 et en poursuivant avec les seringues ou les fioles n<sup>os</sup> 2, 3 et 4, dans l'ordre.

Dans le cas des patients présentant une réaction allergique grave, il faut recourir aux mesures thérapeutiques d'appoint habituelles (si le patient est en état de choc) ou à un traitement visant à soulager les symptômes semblable à celui instauré dans tous les cas d'hypersensibilité. On doit avoir à portée de la main des médicaments comme des amines pressives, des antihistaminiques et des corticostéroïdes. POLLINEX-R ne convient pas aux patients qui font des réactions allergiques graves.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POLLINEX-R (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine) doit être administré avant la saison de l'herbe à poux qui débute habituellement au milieu du mois d'août. La vaccinothérapie devrait commencer vers la fin du mois de juin et se poursuivre de façon à ce que la dernière injection soit donnée aux environs de la première semaine du mois d'août.

#### Seringues préremplies

Le schéma posologique est indiqué ci-dessous. Chaque traitement à POLLINEX-R consiste en une trousse de 4 seringues préremplies stériles clairement étiquetées 1, 2, 3 et 4 et contenant les concentrations suivantes de POLLINEX-R dans un volume de 0,5 mL.

<u>Numéro de la seringue</u>	<u>Concentration en unités d'azote protéique / 0,5 mL</u>	<u>Concentration en unités Noon / 0,5 mL</u>
1	105	300
2	250	700
3	700	2 000
4	2 150	6 000

Le schéma thérapeutique de la vaccinothérapie consiste à administrer POLLINEX-R par injection sous-cutanée. Pour la première injection, on utilise la seringue n°1 et, par la suite, on procède dans l'ordre avec les seringues n<sup>os</sup> 2, 3 et 4, chaque injection étant donnée à un intervalle recommandé d'environ 7 jours.

Le mode d'emploi de la seringue est le suivant :

1. Retirer la seringue du lieu d'entreposage frigorifique bien avant le moment de l'injection et la laisser atteindre la température ambiante. Ne pas la chauffer.
2. NE PAS ENLEVER LA GAINÉ DE L'AIGUILLE AVANT D'ÊTRE PRÊT À UTILISER LA SERINGUE.
3. Tirer légèrement sur le piston de la seringue et bien agiter la seringue pour assurer l'homogénéité de la suspension.
4. Diminuer la pression dans la seringue en tirant légèrement sur le piston.
5. Agiter de nouveau la seringue vigoureusement, retirer la gaine de l'aiguille, puis exprimer l'air de la seringue en pointant l'aiguille vers le haut afin de réduire au minimum la perte du contenu.

6. Injecter lentement la suspension par voie sous-cutanée profonde.
7. NE PAS INJECTER DANS UN VAISSEAU SANGUIN.

### Fioles

Chaque trousse destinée au patient comprend 4 fioles stériles clairement étiquetées 1, 2, 3 et 4 et contenant les concentrations suivantes de POLLINEX-R dans un volume de 1,0 mL.

Numéro de la <u>fiole</u>	Concentration en unités <u>d'azote protéique / 1,0 mL</u>	Concentration en <u>unités Noon / 1,0 mL</u>
1	210	600
2	500	1 400
3	1 400	4 000
4	4 300	12 000

Le schéma thérapeutique de la vaccinothérapie consiste à administrer POLLINEX-R par injection sous-cutanée. Au moment de la première injection, 0,5 mL du contenu de la fiole n°1 est administré, puis 0,5 mL du contenu des fioles n<sup>os</sup> 2, 3 et 4, dans l'ordre, chaque injection étant donnée à un intervalle recommandé d'environ 7 jours.

#### Mode d'emploi de la fiole :

1. Retirer la fiole du lieu d'entreposage frigorifique bien avant le moment de l'injection et la laisser atteindre la température ambiante. Ne pas la chauffer.
2. Bien agiter la fiole pour assurer l'homogénéité de la suspension.
3. À l'aide d'une seringue stérile jetable, aspirer 0,5 mL de suspension.
4. Exprimer soigneusement l'air de la seringue en pointant l'aiguille vers le haut afin de réduire au minimum la perte du contenu.
5. Injecter lentement la suspension par voie sous-cutanée profonde.
6. NE PAS INJECTER DANS UN VAISSEAU SANGUIN.

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine

#### Composition :

POLLINEX-R (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine) est un extrait aqueux de pollen de petite herbe à poux (*Ambrosia elatior*) modifié chimiquement par le glutaraldéhyde adsorbé sur tyrosine, puis mis en suspension dans une solution

physiologique salée. Les seringues préremplies (0,5 mL) et les fioles (1,0 mL) contiennent du phénol à 0,5 % (p/v) comme agent de conservation.

Entreposage et stabilité :

POLLINEX-R doit être entreposé à une température comprise entre 2° et 8°C.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Seringues pré-remplies stériles

Chaque trousse de traitement destinée au patient comprend 4 seringues préremplies stériles contenant chacune 0,5 mL de suspension. Chaque seringue porte une étiquette sur laquelle sont clairement indiqués le numéro de la seringue et la concentration en unités d'azote protéique. Le numéro de la seringue et la concentration sont indiqués ci-dessous :

<u>Numéro de la seringue</u>	<u>Concentration en unités d'azote protéique / 0,5 mL</u>
1	105
2	250
3	700
4	2 150

Fioles

Chaque trousse de traitement destinée au patient comprend quatre fioles stériles contenant 1,0 mL de suspension. Le numéro de la fiole ainsi que sa concentration en unités d'azote protéique sont clairement indiqués sur chaque fiole et sont reproduits ci-dessous :

<u>Numéro de la fiole</u>	<u>Concentration en unités d'azote protéique / 1,0 mL</u>
1	210
2	500
3	1 400
4	4 300

## PHARMACOLOGIE

L'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine intègre deux principes visant à diminuer la biodisponibilité immédiate de l'allergène au moment de l'injection, et donc à améliorer l'innocuité du produit :

1. la modification chimique par le glutaraldéhyde;
2. l'adsorption sur une suspension de tyrosine.

L'extrait de pollen d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine traité par le glutaraldéhyde qui est obtenu présente les caractéristiques d'une préparation-retard; comme la tyrosine demeure plusieurs jours au point d'injection, l'allergène modifié adsorbé est libéré lentement. L'anticorps induit par l'adsorbat injecté conserve sa spécificité pour l'allergène non modifié.

1. **Persistance de la tyrosine au point d'injection**  
Il a été démontré que la tyrosine injectée par voie sous-cutanée à des cobayes en aliquots de 40, 20 ou 10 mg est éliminée en grande partie du point d'injection sur une période de sept jours.
2. **Libération lente de l'antigène adsorbé**  
L'extrait d'herbe à poux injecté par voie sous-cutanée à des cobayes préalablement sensibilisés par injection intradermique d'antisérum pollinique de cobaye anti-herbe à poux provoque une réponse anaphylactique cutanée passive, ce qui démontre l'existence d'une relation dose-réponse. L'extrait d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine ne provoquait pas une réponse plus importante que celle induite par la substance non adsorbée n'ayant que 4 % de sa teneur normale.
3. **Effet adjuvant de la tyrosine**  
Chez le rat, la réponse immunitaire aux extraits de pollen de graminées était accrue par l'adsorption sur la tyrosine à un niveau se situant entre celui observé dans le cas des extraits aqueux et celui observé dans le cas des extraits combinés avec l'adjuvant complet de Freund. Chez le cobaye, l'extrait d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine entraînait une augmentation de la réponse aux anticorps.
4. **Effet du glutaraldéhyde sur l'allergénicité**  
Au moment du test allergique cutané chez les patients allergiques, la réactivité de l'extrait d'herbe à poux traité par le glutaraldéhyde chute à un niveau qui dépend de la concentration de glutaraldéhyde utilisée. Cette chute s'accompagne d'une chute à peu près correspondante du nombre de groupes amines primaires.
5. **Allergénicité de l'adsorbat**  
L'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine présente une faible allergénicité par rapport à sa teneur nominale, comme le montrent les résultats des tests allergiques cutanés effectués chez des volontaires présentant une allergie atopique à l'herbe à poux.

6. Réponse aux anticorps  
 Chez le cobaye, l'injection d'un extrait modifié de pollen d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine induit la production d'anticorps ayant une spécificité pour l'extrait non modifié.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La toxicité aiguë ainsi que la dose létale médiane de la L-tyrosine et de l'extrait modifié de pollen d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine ont été déterminées chez des souris ayant reçu le médicament par voie sous-cutanée et intramusculaire et chez des rats après l'administration du médicament par voie intramusculaire. Les tableaux 1 et 2 présentent les DL<sub>50</sub>.

TABLEAU 1  
L-tyrosine

Voie d'administration	Souris	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Rats
sous-cutanée	> 5 000		> 5 000
intra-musculaire	> 5 000		> 5 000

TABLEAU 2  
Extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine

Voie d'administration	Souris	DL <sub>50</sub> (unités Noon/kg)	Rats
sous-cutanée	> 280 000		> 280 000

### Toxicité animale subaiguë

#### Toxicité de la base tyrosinique

Des études de toxicité parentérale d'une durée de quatre semaines ont été menées chez des rats et des chiens beagle. Des doses de 10, 25 et 50 mg/kg/jour, chacune répartie de manière à être administrée de façon égale par voie sous-cutanée et intramusculaire, ont été administrées à des groupes de vingt rats, chaque groupe étant composé d'un nombre égal de mâles et de femelles. En outre, trois groupes de chiens beagle (2 mâles et 2 femelles par groupe) ont reçu des doses de 10 ou de 25 mg/kg/jour ou un diluant par injection parentérale (0,5 ou 1,0 mL était administré par voie intramusculaire et le reste, par voie sous-cutanée).

À part quelques réactions locales, aucune modification morphologique indiquant une lésion tissulaire d'origine médicamenteuse n'a été observée.

### Étude sur l'administration de doses répétées pendant 20 jours chez le rat (extrait modifié de pollen d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine)

La toxicité générale a été étudiée chez deux groupes de 24 rats (12 mâles et 12 femelles par groupe). Une dose de 0,2 mL/rat d'une solution d'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine contenant 14 000 unités Noon/mL était administrée par injection intramusculaire un jour sur deux, l'injection étant donnée dans le muscle de la cuisse gauche et de la cuisse droite, en alternance. Les animaux témoins recevaient une dose similaire de solution physiologique salée stérile.

Aucun animal n'est mort. La perte ou l'arrêt pondéral initial a été rapidement remplacé par un gain pondéral normal. Chez les rats mâles recevant l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine, le gain pondéral global observé était légèrement inférieur à celui noté chez les témoins.

Chez les rates ayant reçu l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine, on a constaté une légère diminution de l'ingestion de nourriture. L'efficacité initiale de la conversion alimentaire était moins bonne chez les rats recevant l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine mais, par la suite, elle s'est révélée similaire, voire meilleure que celle observée chez les témoins.

Aucun changement indésirable n'a été observé dans les résultats des analyses biochimiques et urinaires, ceux-ci étant considérés comme se situant dans les limites de la normale.

Des études terminales ont été menées sur les rats. À l'examen macroscopique et microscopique, les seules lésions considérées comme liées au traitement ont été observées au point d'injection.

L'examen macroscopique post-mortem a révélé quelques petits foyers de matière blanche dans la musculature des rats ayant reçu l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine et seulement un léger rougissement du muscle chez les animaux témoins. Le poids de tous les organes était considéré comme se situant dans les limites de la normale.

L'examen histopathologique a révélé des changements réactifs modérés — une nécrose focale accompagnée d'œdème étant souvent observée — au point d'injection après l'administration de l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine. Aucune modification n'a été notée au point d'injection chez les animaux recevant la solution physiologique salée.

### Toxicité à la suite de l'administration de doses répétées pendant 20 jours chez le chien (extrait modifié de pollen d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine)

La toxicité générale a été étudiée chez le chien beagle. Huit chiens beagle ont été répartis en deux groupes, chacun comprenant deux mâles et deux femelles. Le composé (0,5 mL d'une solution contenant 14 000 unités Noon/mL) a été administré par injection sous-cutanée au premier groupe d'animaux tandis que le deuxième groupe a reçu une solution physiologique salée stérile (utilisée comme témoin). Des

injections uniques de 0,5 mL ont été administrées un jour sur deux à des endroits distincts pendant une période de 20 jours.

Aucun animal n'est mort. De petites enflures sous-cutanées ne durant pas plus de 48 heures ont été observées après les injections d'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine. Une enflure minime de courte durée s'est manifestée après l'injection de la solution physiologique salée. On n'a constaté aucune différence en ce qui a trait au gain pondéral entre les chiens ayant reçu l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine et ceux ayant reçu la solution physiologique salée. L'administration du médicament n'a pas nui à l'ingestion de nourriture.

Chez les chiens ayant reçu l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine, on a constaté une légère diminution de l'ingestion d'eau. On n'a observé aucun autre changement pouvant être attribué à l'administration de l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine.

Des études terminales ont été menées sur les chiens. Les observations macroscopiques se limitaient au point d'injection. Un épaissement et un laminage localisés du tissu sous-cutané accompagnés d'une hémorragie diffuse associée ont été notés jusqu'à cinq jours après l'injection. De plus, des foyers de matière blanche (probablement le composé à l'étude) ont été observés jusqu'à trois jours après l'injection. La présence d'une hémorragie sous-cutanée occasionnelle a été constatée jusqu'à trois jours après l'injection de la solution physiologique salée. Le poids de tous les organes était considéré comme se situant dans les limites de la normale.

Voici les principaux résultats de l'examen histopathologique :

Un œdème modéré à marqué, une inflammation et des foyers de nécrose ont été observés dans le tissu conjonctif sous-cutané jusqu'à trois jours après l'injection de l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine. Par la suite, une régénération rapide du tissu s'est produite.

Une hémorragie occasionnelle et des foyers inflammatoires minimes ont été notés jusqu'à cinq jours après les injections de solution physiologique salée.

On n'a observé aucune autre anomalie pouvant être attribuée à l'administration de l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine.

#### Étude sur le potentiel d'irritation locale d'une durée de 20 jours menée chez le rat (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine)

Cette étude a été conçue pour évaluer le potentiel d'irritation locale de l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine lorsque celui-ci est injecté par voie intramusculaire chez le rat (6 groupes de 3 mâles et de 3 femelles chacun et 1 groupe de 9 mâles et de 9 femelles). Les rats recevaient des injections uniques ou multiples (0,2 mL d'une solution contenant 14 000 unités Noon/mL), jusqu'à un maximum de 10, suivies de périodes de récupération différentes variant de 24 heures à 14 jours. Les examens effectués sur ces animaux se limitaient à l'examen clinique et aux examens macroscopique et microscopique du point d'injection.

Les injections uniques ont provoqué une légère inflammation aiguë dans la musculature au point d'injection.

Les injections multiples administrées au même endroit dans le muscle ont causé une nécrose focale, particulièrement dans le tissu conjonctif intermusculaire. Une inflammation chronique est rapidement apparue, mais aucun abcès véritable ne s'est formé. L'inflammation chronique n'a pas évolué et elle était complètement disparue de 7 à 14 jours après la dernière injection.

Étude sur le potentiel d'irritation locale d'une durée de 20 jours menée chez le chien (extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine)

Le potentiel d'irritation locale a été étudié chez le chien beagle. Quatre chiens beagle ont été répartis en deux groupes, chacun comprenant un mâle et une femelle. Le composé (0,5 mL d'une solution contenant 14 000 unités Noon/mL) a été administré par injection sous-cutanée tandis qu'une solution physiologique salée stérile était utilisée comme témoin. Des injections uniques ou multiples ont été administrées à chaque endroit pendant une période maximale de 20 jours. Le schéma posologique permettait d'évaluer le potentiel d'irritation locale jusqu'à 13 jours après l'administration des injections multiples.

Aucun animal n'est mort. Une petite enflure sous-cutanée ne durant pas plus de 48 heures a été observée après l'administration de doses uniques ou de doses multiples. Une enflure minime de courte durée s'est manifestée après l'injection de la solution physiologique salée. On n'a constaté aucune différence en ce qui a trait au gain pondéral entre les chiens ayant reçu des injections uniques et ceux ayant reçu des injections multiples.

Aucun changement indésirable n'a été noté en ce qui concerne l'ingestion de nourriture et d'eau.

Des études terminales ont été menées sur les chiens. Les observations macroscopiques se limitaient au point d'injection. Un épaissement et un laminage localisés du tissu sous-cutané accompagnés d'une hémorragie diffuse associée ont été notés un jour après l'injection unique et jusqu'à trois jours après les injections multiples. De plus, des foyers de matière blanche (probablement le composé à l'étude) ont également été observés dans les tissus épaissis un jour après l'administration des doses uniques ou des doses multiples. La présence d'une hémorragie sous-cutanée occasionnelle a été constatée un jour après les injections de solution physiologique salée.

Voici les principaux résultats de l'examen histopathologique :

Un œdème modéré à marqué, une inflammation et des foyers de nécrose ont été observés dans le tissu conjonctif sous-cutané jusqu'à trois jours après l'injection de doses uniques ou multiples de l'extrait modifié d'herbe à poux adsorbé sur tyrosine. Par la suite, une régénération rapide du tissu s'est produite. Une hémorragie occasionnelle et des foyers inflammatoires minimes ont été notés jusqu'à cinq jours après les injections de solution physiologique salée.

## RÉFÉRENCES

1. Marsh, D.G., Lichtenstein, L.M. et Norman, P.S. : Induction of IgE mediated hypersensitivity to group I rye grass pollen allergen and allergoids in non-allergic man. Immunology, 1972, 22:1013-1028.
2. Haddad, Z.N., Marsh, D.G. et Campbell, D.H. : Studies on “allergoids” prepared from naturally occurring allergens II. – Evaluation of allergenicity and assay of antigenicity of formalinized mixed grass pollen extracts. J. Allergy and Clin. Immunol., 1972, 49:197-209.
3. Patterson, R., Suszko, I.M. et McIntire, F.C. : Polymerized ragweed antigen E: I. Preparation and immunological studies. J.Immunol., 1973, 110:1402-1412.
4. Patterson, R., Suszko, I.M., Pruzansky, J.J. et Zeiss, C.R. : Polymerized ragweed antigen E: II. In vivo elimination studies and reactivity with IgE antibody systems. J. Immunol., 1973, 110:1413-1418.
5. Miller, A.C.M.L. et Tees, E.C. : A metabolisable adjuvant: Clinical trial of grass pollen-tyrosine adsorbate. Clinical Allergy., 1974, 4:49-55.
6. Johansson, S.G.O., Miller, A.C.M.L., Overell, B.G., Wheeler, A.W. : Changes in serum antibody levels during treatment with grass pollen-tyrosine adsorbate, Clinical Allergy., 1974., 4:57-70.
7. Johansson, S.G.O., Miller, A.C.M.L, Mullan, N., Overell, B.G., Tees, E.C. et Wheeler, A. : Glutaraldehyde-pollen-tyrosine: Clinical and Immunological studies. Clinical Allergy., 1974, 4:225-263.
8. Girard, J.P. et Huguenin- Dumittan, S. : Traitement de la rhinite saisonnière au moyen de complexes pollen-L-tyrosine. 1974 Praxis 63 Nr. 51, 1554.
9. Norman, P.S., Marsh, O.G., Lichtenstein, L.W. et Ischizaka, K.I. : Immunological and clinical responses to ragweed extract and its allergoid. J. Allergy and Clin. Immunol., 1975 55:78.
10. a) Moran, D.M. et Wheeler, A.W. : Chemical modification of crude Timothy grass pollen extract I. Antigenicity and immunogenicity changes following amino group modification. Int. Archs. Allergy appl. Immun., 1976, 50:693-708.  
  
b) Wheeler, A.W., Jenkins, P.M. et Moran, D.M. : Chemical modification of crude Timothy grass pollen extract II. Class and specificity of antibodies induced by chemically modified Timothy grass pollen extract. Int. Archs. Allergy appl. Immun., 1976, 50:709-728.

11. Verstraeten, J.W., Bal, J., Vaerenberg, C., Robience, Y., Spinoit, C., Mampuy, R. et Deschepper, P. : Expérience clinique en Belgique pendant la saison pollinique 1973 avec un extrait de pollen adsorbé sur tyrosine. Rev. Franç. Allergol., 1975, 15: (N°3) 173-174.
12. Foucard, T. et Johansson, S.G.O. : Immunological studies *in vitro* and *in vivo* of children with pollenosis given immunotherapy with an aqueous and glutaraldehyde-treated tyrosine adsorbed grass pollen extract. Clinical Allergy., 1976, 6:429-439
13. Metzger, W.J., Patterson, R., Zeiss, C.R., Irons, J.S., Pruzansky, J.J., Suszko, I.M. et Levitz, D. : Comparison of polymerised and unpolymerized antigen E for immunotherapy of ragweed allergy. N. Engl.J.Med. 1976, 295:1160-1164.
14. Miller, A.C.M.L. : A comparative trial of hyposensitization in 1973 in the treatment of hay fever using Pollinex and Alavac-P. Clinical Allergy., 1976, 6:557-561.
15. Miller, A.C.M.L. :A trial of hyposensitization in 1974/5 in the treatment of hay fever using glutaraldehyde-pollen-tyrosine adsorbate. Clinical Allergy., 1976, 6:557-561
16. Palmer, W.R. et Balacescu, A. : A multi-centre trial of pollen tyrosine adsorbate. Acta Allergologica, 1977, 32:44-57.
17. Sychlowy, A. : Use of a grass pollen vaccine adsorbed onto tyrosine ('Pollinex') in the treatment of pollenosis. Pharmatherapeutica, 1976, 1:378-380.
18. Symington, I.S., O'Neill, D. et Kerr, J.W. : Comparison of a glutaraldehyde-modified pollen-tyrosine adsorbate with an alum-precipitated pollen vaccine in the treatment of hay fever. Clinical Allergy., 1977, 7:189-194.
19. Cockcroft, D.W., Cuff. M.T., Tarlo, S.M., Dolovich, J. et Hargreave F.E. : Allergen injection therapy with glutaraldehyde-modified- ragweed pollen-tyrosine adsorbate – A double blind trial. J. Allergy Clin. Immunol., 1977, 60:56-62.