



Allergies et vaccins, distinguer le vrai du faux



Rev Med Suisse 2009; 5: 416-9

J.-C. Caubet
C.-A. Siegrist
P. A. Eigenmann

Drs Jean-Christoph Caubet
et Philippe A. Eigenmann
Pr Claire-Anne Siegrist
Département de l'enfant
et de l'adolescent
HUG, 1211 Genève 14
Jean-Christoph.Caubet@hcuge.ch
Claire-Anne.Siegrist@hcuge.ch
Philippe.Eigenmann@hcuge.ch

Allergic reactions and vaccines: distinguish truth from falsehood

Similarly to other medications, vaccines may be responsible of allergic reactions. However, IgE-mediated allergies are extremely rare. The diagnosis of allergies to a vaccine is complex and these allergies are often over-diagnosis due to fear of severe anaphylaxis. Indeed, most of the patients labelled as «allergic to a vaccine» may tolerate a subsequent injection of the vaccine without clinical reaction. The economic impact and the impact on health, both from an individual point of view but also in terms of public health, are very important. Before this diagnosis can accurately be made, a complete work up is essential. If an allergy workup is necessary, it will be primarily based on skin tests.

Comme tout autre médicament, les vaccins peuvent être responsables de réactions allergiques. Toutefois, les allergies immédiates de type IgE médiées sont extrêmement rares. Le diagnostic d'allergie vaccinale est souvent posé par excès de prudence en raison de la crainte d'une anaphylaxie sévère. En effet, la grande majorité des patients qui se disent «allergiques à un vaccin», pourraient bénéficier à nouveau d'une vaccination sans réaction clinique. L'impact économique et sur la santé des patients, à la fois d'un point de vue individuel mais également sur le plan de la santé publique, est très important. Avant de retenir le diagnostic d'allergie à un vaccin, une enquête approfondie est donc indispensable. Si un bilan allergologique est nécessaire, il sera basé principalement sur les tests cutanés.

INTRODUCTION

Comme tout médicament, les vaccins peuvent être responsables de réactions allergiques. Toutefois, les réelles réactions anaphylactiques postvaccinales sont rares.¹ Le diagnostic d'allergie vaccinale est souvent posé sur la base d'une anamnèse suggestive, par excès de prudence, essentiellement en raison de la crainte d'une anaphylaxie sévère. En effet, la grande ma-

majorité des patients qui se disent «allergiques aux vaccins», pourraient bénéficier à nouveau d'une vaccination sans réaction clinique.² Les conséquences sont importantes à la fois d'un point de vue individuel mais également sur le plan de la santé publique. Ainsi, une enquête approfondie est indispensable afin de déterminer s'il s'agit d'une réelle allergie ou d'une réaction d'une autre origine.

DIFFÉRENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES

De nombreuses manifestations cliniques postvaccinales peuvent évoquer une allergie. Il est donc utile de distinguer les réactions locales et les réactions systémiques, qui peuvent être subdivisées en immédiates et non immédiates.

Réaction locale

Il s'agit du type de réaction le plus fréquemment rapporté. Les réactions locales douloureuses surviennent principalement après administration de vaccin contenant des anatoxines. Du point de vue physiopathologique, il s'agit de réaction de type III (Arthus) selon la classification Gell et Coombs. Les phénomènes d'Arthus surviennent chez les sujets hyperimmunisés par des vaccinations antérieures. D'autres réactions locales restant indolores sont le reflet de mécanismes d'extravasation encore mal compris. Elles sont relativement fréquentes après 4-5 doses de vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire.^{3,4} Ainsi, la majorité des réactions locales résulte d'une inflammation non spécifique et non d'une réaction allergique.

Des eczémas sont également décrits chez l'adulte après l'injection de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium,⁶ du thiomersal⁷ ou du formaldéhyde.⁸



Ces réactions sont exceptionnelles chez l'enfant. L'hydroxyde d'aluminium peut aussi être responsable de nodules sous-cutanés, généralement transitoires, et une hypersensibilité retardée peut être observée chez les patients sensibilisés au thiomersal – actuellement absent de la majorité des vaccins. Les réactions locales, même importantes, ne sont donc pas une contre-indication à l'administration d'une nouvelle dose de vaccin – celle-ci devant parfois être repoussée (hyperimmunisation).²

Réactions généralisées

Cinq à 13% des sujets vaccinés rapportent des réactions généralisées de chronologie diverse.⁹ La majorité des réactions résultent de mécanismes non spécifiques et ne récidivent pas lors des rappels. D'un point de vue clinique, on peut différencier les réactions immédiates (IgE médiées) qui surviennent généralement dans les heures qui suivent immédiatement la vaccination, et les réactions non immédiates (non IgE médiées) dont le délai d'apparition se situe entre quelques heures et plusieurs jours. Lors d'une réaction immédiate, on retrouve les manifestations classiques de l'anaphylaxie (urticaire, angioœdème, rhinite et/ou asthme aigu et pour les plus graves, choc anaphylactique). Les réactions anaphylactiques sont extrêmement rares, en moyenne 0,65 par million d'injections (tableau 1),⁹ l'ob-

servation d'une réaction bénigne (urticaire isolée) étant plus fréquente. S'agissant des réactions non immédiates, les manifestations cliniques les plus fréquemment retrouvées sont le rash maculo-papuleux, l'érythème polymorphe ou une urticaire/angioœdème d'apparition tardive.

Les autres réactions immunologiques (arthralgies, maladies sériques, purpura d'Henoch Schonlein, atteintes d'organes) sont encore plus rares et ne sont pas traitées dans cet article.

DIFFÉRENTS COMPOSANTS POUVANT ÊTRE À L'ORIGINE DE RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES

Outre les antigènes microbiens eux-mêmes, de nombreux composants du vaccin peuvent être à l'origine d'une réaction allergique. Il peut s'agir en particulier des composants résiduels du milieu de culture, des conservateurs ou des stabilisateurs (tableau 2).

Œuf

Certains vaccins peuvent contenir de faibles quantités de protéines aviaires et induire des réactions anaphylactiques chez les patients allergiques à l'œuf. Actuellement, le problème de l'allergie aux protéines aviaires ne se pose

Tableau 1. Risque d'anaphylaxie lors d'une vaccination (nombres de doses pour un rash observé)

Vaccins	Risque d'anaphylaxie	Références
Diphtérie-tétanos-poliomyélite	8,6/million de doses	Bohlke et coll., Pediatrics 2003
Rougeole-oreillons-rubéole	3,5-14,4/million de doses	Bohlke et coll., Pediatrics 2003
Hépatite B	1,1/million de doses	Bohlke et coll., Pediatrics 2003
Fièvre jaune	4,2/million de doses	Kelson et coll., J Allergy Clin Immunol 1999
Influenza	0,24/million de doses	MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999
Encéphalite à tique	0,8-2,4/million de doses	Zent et coll., Vaccine 2004

Tableau 2. Différents allergènes potentiels contenus dans les vaccins

Vaccins	Aluminium	Antibiotiques	Gélatine	Formaldéhyde Levures	Protéines de l'œuf	Autres dérivés
Diphtérie-tétanos	+	-	-	+	-	-
Pertussis	+	(+)	-	+	-	-
Polio (IPV)	-	+	-	-	-	-
Polio (Sabin)	-	+	+	-	-	-
Rougeole-oreillons-rubéole	-	+	+	-	(+)	+
<i>Haemophilus influenzae B</i>	(+)	-	-	-	-	-
Hépatite B	+	-	-	(+)	-	+
Hépatite A	+	+	-	+	-	-
Influenza	-	+	-	+	+	(+)
Encéphalite à tiques	+	+	(+)	+	(+)	(+)
Fièvre jaune	-	-	+	-	+	+
Rage	+	(+)	(+)	-	(+)	-

plus que pour les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune et l'encéphalite liée aux piqûres de tiques, produits sur des œufs embryonnés. Les vaccins du type rougeole-oreillons-rubéole (ROR), produits sur des fibroblastes embryonnaires de poulet, sont quasiment dénués de protéines aviaires. Il n'y a donc pas de contre-indication à vacciner les enfants allergiques aux œufs avec un vaccin ROR.¹⁰ Le risque du vaccin antigrippal semble faible, même avec les vaccins actuels.¹¹ Toutefois, le problème de ce vaccin est la fabrication d'un nouveau lot chaque année en fonction de la souche pathogène, avec un contenu en protéines d'œuf potentiellement variable. Des vaccins contre la grippe produits sur culture cellulaire devraient être bientôt disponibles en Suisse (2009 ?) pour les rares patients avec une anaphylaxie à l'œuf.

Gélatine

La gélatine, qui est ajoutée comme stabilisateur à de nombreux vaccins, peut être responsable de réactions anaphylactiques après administration de vaccins ROR, varicelle et encéphalite japonaise chez des enfants sensibilisés par la gélatine alimentaire. Des antécédents d'allergie alimentaire à la gélatine ont en effet été retrouvés a posteriori chez plusieurs patients et une allergie alimentaire à la gélatine s'est développée secondairement chez 20-25% des patients.¹² A noter que les vaccins adsorbés sur gélatine peuvent induire également des réactions non immédiates. Les personnes ayant développé une réaction anaphylactique après ingestion de gélatine doivent donc être évaluées par un allergologue avant de recevoir un vaccin contenant de la gélatine.

Autres composants potentiellement incriminables

Des traces d'antibiotiques (néomycine, polymyxine B et streptomycine) utilisés pendant la culture virale peuvent être présentes dans certains vaccins (poliomyélite, ROR et les vaccins antigrippaux). Ainsi, les patients ayant une anaphylaxie démontrée à ces médicaments ne doivent pas recevoir les vaccins qui en contiennent. Des protéines de latex peuvent être présentes dans l'environnement lors de l'administration d'un vaccin (gants, bouchon du flacon, etc.). Cela pose le risque potentiel d'une réaction anaphylactique chez les patients connus pour une allergie au latex. En conséquence, les mesures de précaution nécessaires doivent être prises en cas d'allergie au latex démontrée. On peut également mentionner les protéines de poulet qui peuvent être retrouvées dans le vaccin contre la fièvre jaune et peuvent être responsables de réactions chez des sujets ayant une réelle allergie au poulet. Par ailleurs, le dextran peut être à l'origine de réactions immédiates graves lors d'administration du BCG, en particulier lors d'immunisation néonatale.¹³

ATTITUDE FACE À UN ENFANT AVEC SUSPICION D'ALLERGIE À UN VACCIN¹⁴ (figure 1)

Evaluation clinique

La première étape, basée sur l'anamnèse et l'examen clinique, est de déterminer si la nature et la chronologie

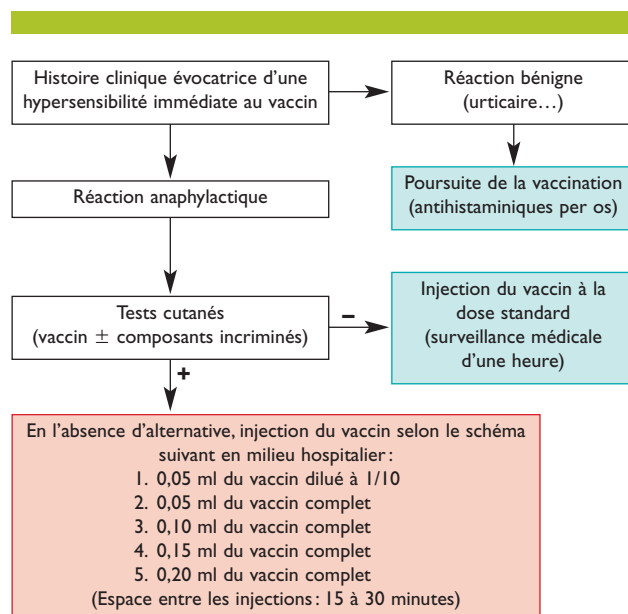


Figure 1. Prise en charge des patients avec une réelle suspicion d'allergie IgE médiée à un vaccin (Adaptée de Wood RA et al, Pediatrics 2008).¹⁴

de la réaction sont compatibles avec une réaction anaphylactique et son degré de gravité. Ainsi, il est important de déterminer le caractère immédiat ou non immédiat de la réaction, puisqu'il suggère les mécanismes immunologiques en cause et oriente donc la prise en charge diagnostique. La distinction entre une réaction aspécifique et une réelle allergie est souvent difficile, surtout concernant les réactions retardées. En effet, la plupart des manifestations cliniques des réactions retardées sont non spécifiques et peuvent être causées par des cofacteurs, en particulier une infection intercurrente. Le critère de gravité (anaphylaxie ?) est donc plus essentiel que celui du délai depuis la vaccination. Un malaise vaso-vagal lié à l'injection est fréquent et doit bien sûr être distingué d'une anaphylaxie. La mesure de la tryptase sérique 2 à 8 h après une suspicion d'anaphylaxie peut être utile, la tryptase étant augmentée lors d'une réaction anaphylactique. La présentation classique d'une réaction locale étendue et douloureuse doit faire suspecter une réaction d'Arthus et conduire à un dosage des anticorps de vaccination avant un éventuel rappel. Il est également fondamental de rechercher une éventuelle allergie alimentaire et un antécédent de réaction antérieure à un vaccin ou à un constituant du vaccin.

Bilan allergologique

Suite à une réaction locale importante, le diagnostic «d'allergie» est souvent retenu de façon abusive («j'ai fait une allergie au vaccin»). Or, ces réactions ne sont pas des allergies IgE médiées associées à un risque plus élevé de réaction anaphylactique lors d'une prochaine vaccination. Suite à une réaction uniquement locale, aucun bilan allergologique n'est donc nécessaire avant une nouvelle administration du vaccin. De même, en cas de réaction non immédiate (hypersensibilité locale par exemple), la décision d'administrer une dose supplémentaire de vaccin sera ba-



sée sur le jugement clinique, sans investigations allergologiques complémentaires. En effet, bien que les réactions retardées non IgE médiées puissent être inconfortables, elles ne sont pas dangereuses. Les complications sont rares et la survenue d'une réaction retardée à un vaccin ne prédispose pas à une hypersensibilité immédiate lors d'une prochaine exposition. Les réactions urticariennes bénignes résultent souvent d'une dégranulation aspécifique des mastocytes et ne contre-indiquent pas une nouvelle vaccination, qui peut se faire sous couverture antihistaminique orale durant 48 h afin d'assurer le confort du patient et la tranquillité du médecin (!).

Par contre, dans les rares cas où l'anamnèse suggère une réaction anaphylactique de type immédiat, un bilan allergologique est impératif. En effet, même si le patient ne devait plus nécessiter de vaccin (par exemple, après avoir reçu deux doses de vaccin ROR), il persiste le risque d'une exposition à un composant du vaccin, comme la gélatine ou un antibiotique.

Le bilan allergologique sera réalisé avec des tests cutanés. Leur but essentiel est de détecter les patients qui présentent un risque réel de développer une réaction anaphylactique, potentiellement grave, en cas de nouvelle exposition. Ces tests peuvent être faits à tout âge et doivent être réalisés lorsque le patient est en bonne santé, idéalement 6-8 semaines après la réaction. On testera bien sûr le vaccin lui-même et si nécessaire les différents composants susceptibles d'être à l'origine de la réaction (œuf, poulet, gélatine).

(Re)vaccination en fonction du bilan allergologique

L'administration du vaccin se fera en fonction du résultat des tests cutanés et de l'anamnèse.¹⁴

- Si le test cutané avec le vaccin est négatif, une allergie IgE médiée est très peu probable. Ainsi, le vaccin sera administré à la dose standard, sous surveillance médicale durant une heure.
- En cas de test cutané négatif mais avec une anamnèse fortement évocatrice d'une allergie IgE médiée, le vaccin sera injecté en deux doses (1/10 de la dose puis le reste 30 à 60 minutes plus tard).

- Si le test cutané est positif, un vaccin alternatif ne contenant pas la substance incriminée pourra parfois être utilisé. Si ce n'est pas le cas, l'administration du vaccin sera effectuée de manière fractionnée selon un schéma pré-établi (figure 1). Dans ce cas, le risque de réaction anaphylactique est réel et l'administration d'un vaccin dans de telles conditions ne doit être effectuée que dans un milieu sécurisé (personnel formé et médicaments d'urgence à disposition). Ces conditions peuvent permettre l'administration sécuritaire d'un vaccin contre la fièvre jaune, par exemple, à une personne ayant une anaphylaxie aux œufs.

A noter que dans le cas particulier du vaccin antigrippal pour les patients allergiques à l'œuf, il existe un schéma simplifié en cas de test positif, avec une vaccination séquentielle (1/10 de la dose puis 9/10 de la dose 30 minutes plus tard lorsque le vaccin contient < 1,2 g/ml de protéines d'œuf).¹⁵

CONCLUSION

Les réactions présumées allergiques aux vaccins ne sont pas exceptionnelles. Toutefois, les réelles allergies aux vaccins sont extrêmement rares. Le diagnostic d'allergie à un vaccin est souvent retenu par excès, en général par crainte d'une réaction anaphylactique sévère. Afin de ne pas priver un patient d'une vaccination nécessaire, il est important de distinguer le vrai du faux et d'effectuer un bilan allergologique en cas de suspicion d'anaphylaxie. ■

Implications pratiques

- Lors d'une réaction locale postvaccinale, aucun bilan allergologique n'est nécessaire avant une nouvelle administration du vaccin. Il en est de même en cas de réaction non immédiate
- Une urticaire bénigne postvaccinale ne contre-indique pas à une nouvelle vaccination
- Dans les rares cas où l'anamnèse suggère une réaction anaphylactique de type immédiat, un bilan allergologique est impératif

Bibliographie

- 1 *** Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
- 2 Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, et al. Advisory committee on immunization practices centers for disease control and P general recommendations on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-48.
- 3 Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000;105:e12.
- 4 Rennels MR, Deloria MA, Pichichero ME, et al. Lack of consistent relationship between quantity of aluminum in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions. *Vaccines* 2002;20 (Suppl. 3):S44-S7.
- 5 Gold M, Goodwin H, Botham S, et al. Revaccination of 421 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000;83:128-31.
- 6 Cox NH, Moss C, Forsyth A. Allergy to non-toxic constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Derm* 1988;18:143-6.
- 7 Rietschels MR, Adams RM. Reactions to thimerosal in hepatitis B vaccine. *Contact Derm* 1990;8:161-4.
- 8 Ring J. Exacerbation of eczema to formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet* 1986;2:522-3.
- 9 * Pichler WJ (ed). *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger, 2007;331-5.
- 10 * James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
- 11 Esposito S, Gasparini C, Principi N, et al. Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine* 2008;26:4664-8.
- 12 Sakaguchi M, Nakayama H, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058-61.
- 13 Rudin C, Günthard J, Hlatzer C, et al. Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. *Eur J Pediatr* 1995;154:941-2.
- 14 *** Wood Robert A, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;122:e771-e7.
- 15 * Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:834-40.

* à lire

** à lire absolument