

Focus sur les vaccins: allergie aux vaccins ? Mythe ou réalité



Dr Priscille BIERME

PH pneumo-allergologie pédiatrique

HFME

Master class allergologie 26/05/2023

Calendrier vaccinal 2023

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2023
calendrier simplifié
des vaccinations

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons								6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois						
BCG														
DTP														Tous les 10 ans
Coqueluche														
Hib														
Hépatite B														
Pneumocoque														
ROR														
Méningocoque C														
Rotavirus														
Méningocoque B														
HPV														
Grippe														Tous les ans
Zona														



Composants non antigéniques des vaccins

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine

(Excipient)

2-hydroxypropyl-béta-cyclodextrine (HBCD)

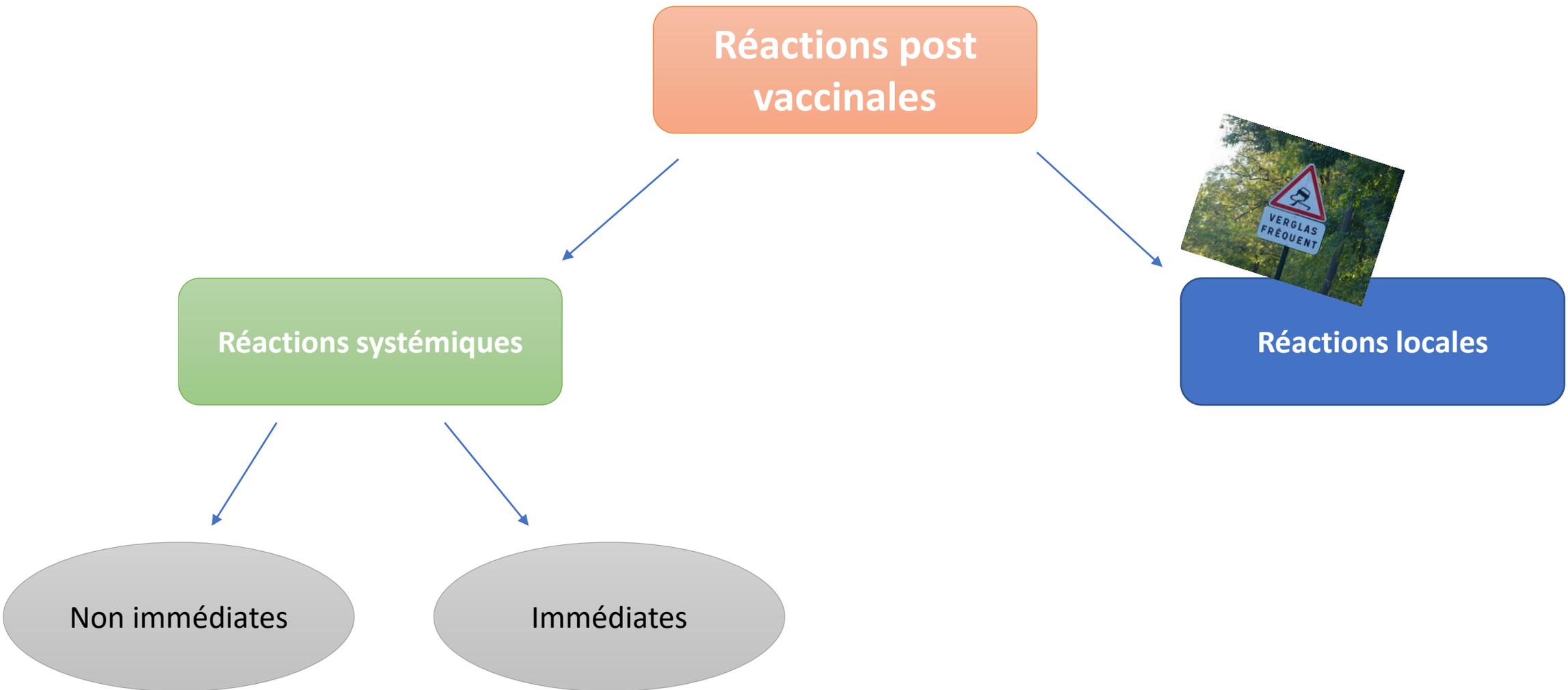
(Excipient)

3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)

(Adjuvant)

Acétate de sodium trihydraté

(Excipient)



*++ avec injections de vaccins contenant des anatoxines ou vaccin anti HBV
Le + svt bénignes
Activation non spécifique du système inflammatoire*

➔ +++ réaction d'inflammation non spécifique qui ne justifie pas de contre indication vaccinale

Hypersensibilités : immédiates **versus** retardées (allergiques ou non allergiques)

IMMÉDIATE = activation mastocytes & basophiles

Délais = minutes / heures

Peau = Urticaire / angioedème

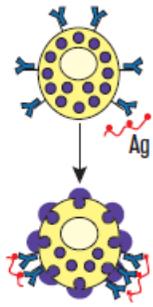
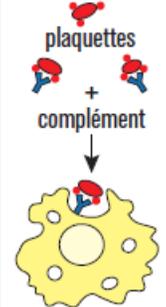
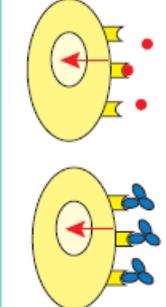
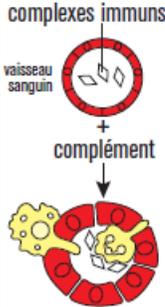
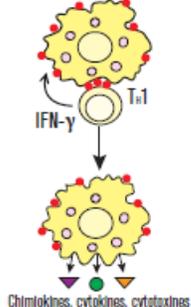
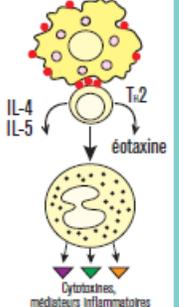
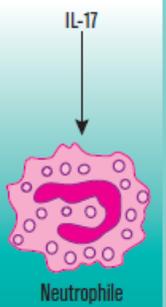
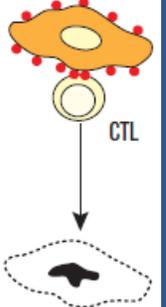
⚡ sp respiratoires, digestifs, CV

RETARDÉE = TOXIDERMIE = LT, PNN, PNE

Délais : jours / semaines

Peau = Erythème fixe, pustules, desquamation

⚡ décollement cutané ou muqueux
atteinte d'autres organes possible...

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

Réactions post vaccinales

Réactions systémiques

Maladie atténuée

Réactions locales

Allergique
IgE médiées:
Urticaire
Angio-œdème
Anaphylaxie

Type I
(rares)

Maladie sérique
Vascularite

Type III
(rares)

Erythème polymorphe, érythème noueux, lupus vulgaris, fièvre maligne

HS non spécifique

Nodules persistants

Type IV

eczéma

Type IV
(induit par hydroxyde d'aluminium rares)

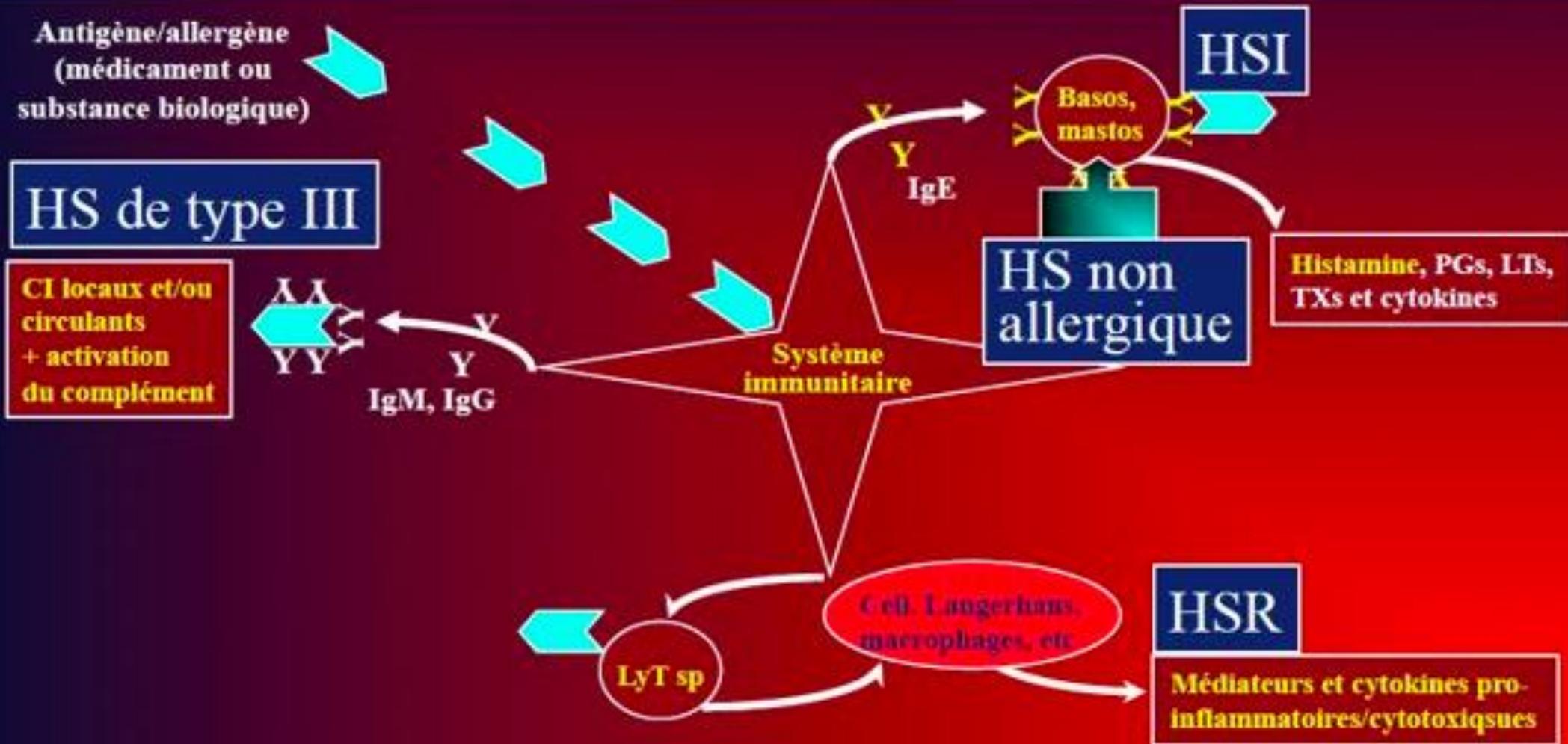
Réaction inflammatoire importante:
Phénomène Arthus

Type III

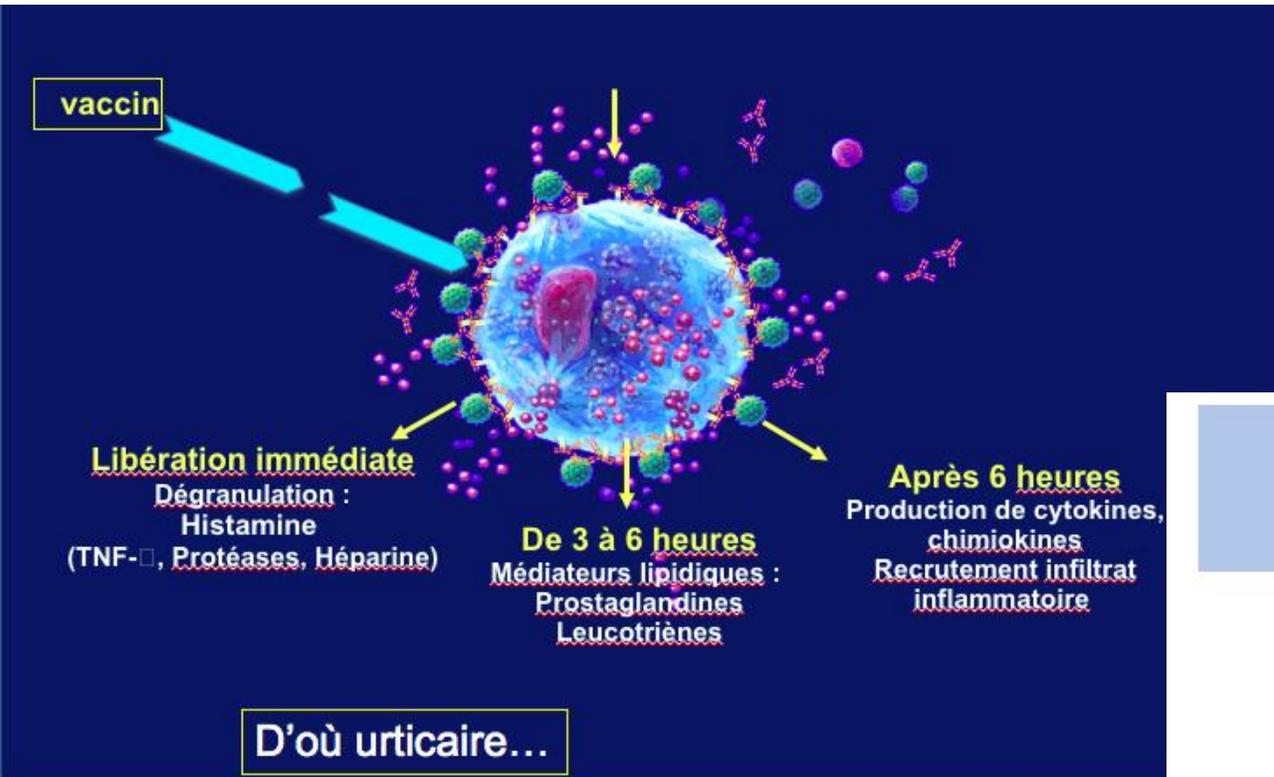
Abcès stériles ou suppurés

(induit par anatoxines, rares)

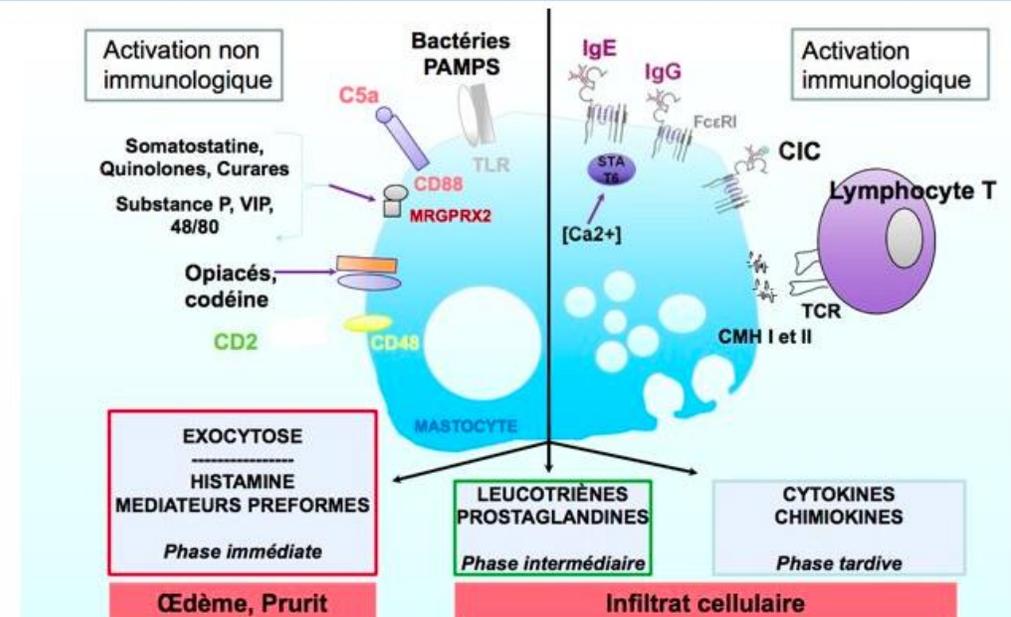
Quelques rappels immunopathogéniques ???



Activation du mastocyte



Mastocytes : récepteurs et activation



Quel est pour vous une probabilité d'un truc très rare?

Réactions post vaccinales

- Réactions alléguées fréquentes

3-83 / 10 000 doses vaccinales

- Réactions **locales fréquentes +++**

++ avec vaccins anti HBV ou anatoxines

- Réactions d'HS au vaccin: très rare: 1 à 3 / 1 000 000 de doses vaccinales (Zent 2002, et Bohlke 2003)

- **Anaphylaxie rare**

1.31 / 1 000 000 de doses

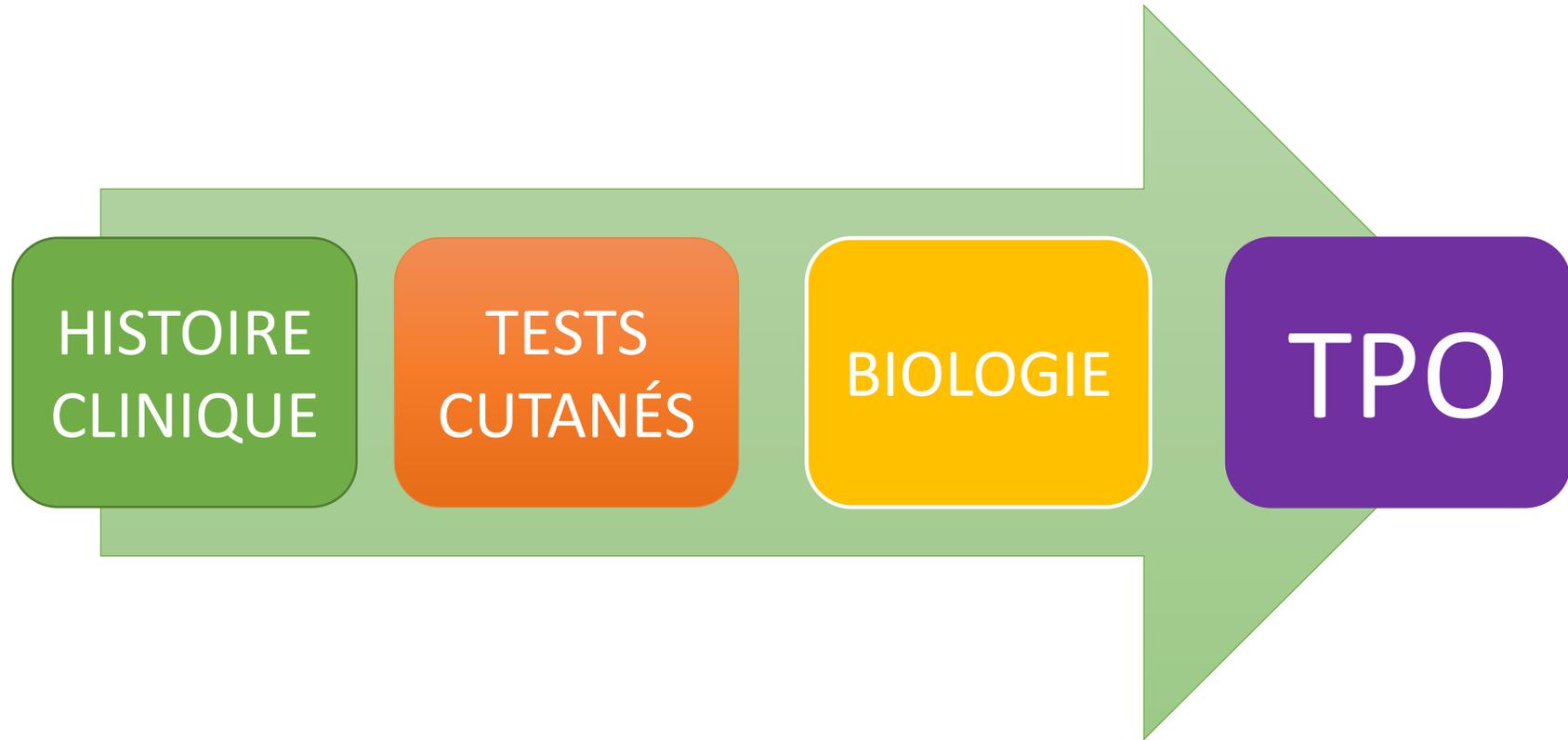
En population pédiatrique: 0.65/ 1000 000 de dose (Bohkle 2003, Pediatrics)

TABLE 3 Anaphylaxis after vaccination, rates; adapted from McNeil et al., 2016.²⁰ Brighton Collaboration case definition

Vaccine	Rate/Million doses	Total doses administered (in millions)
Hib	0	1.14
Hepatitis B	0	1.29
Influenza (TIV)	1.59	8.83
MMR	5.14	0.58
Pertussis (Tdap)	2.89	3.12
Pertussis (DTaP)	2.07	1.45
Pneumococcal (PCV13)	0	0.74
IPV	1.65	1.22
All vaccines*	1.31	25.17

*All vaccines described in the McNeil paper

Explorer une réaction vaccinale: analyse précise



Explorer une réaction vaccinale: analyse précise



Explorer une réaction vaccinale: analyse précise

- Nature des symptômes présentés, localisation (avec photos), évolution
 - Locaux
 - Généraux: signes associés? Anaphylaxie ? fièvre
- Noms du/des vaccin(s)
- **Délai d'apparition** des symptômes après exposition allergénique
 - Réaction immédiate
 - Réaction +/- retardée
- Recherche de **signes de gravités**
- **Lecture du carnet de santé: vaccinations antérieures?**
- **Lecture attentive des composants, additifs (fiche VIDAL)**



HISTOIRE CLINIQUE:

- Symptomatologie
- Chronologie
- Antécédents

+

littérature

Imputabilité intrinsèque

Critères d'imputabilité

Imputabilité extrinsèque

Démonstration

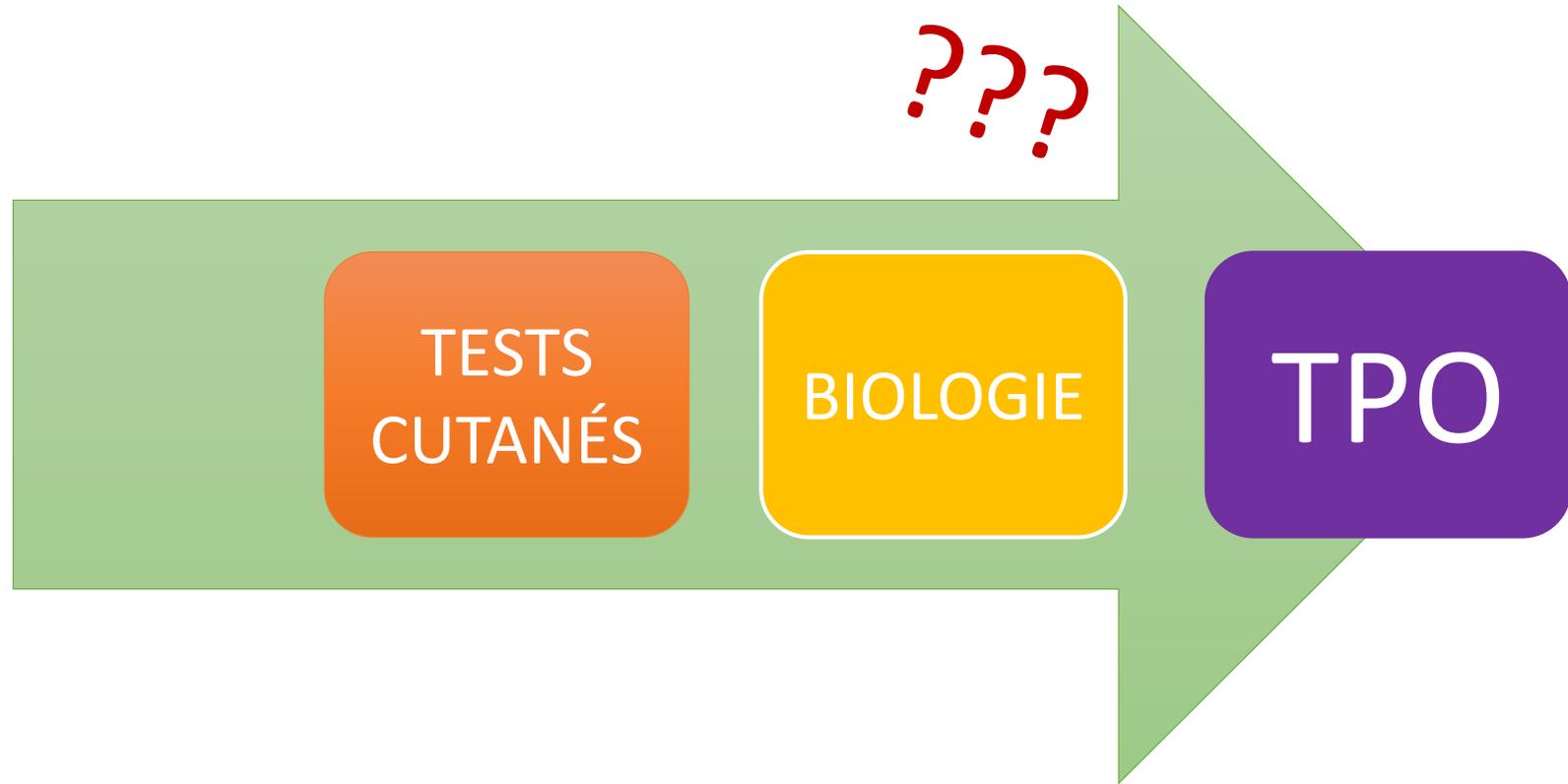
(tests cutanés, tests biologiques, TPO)

Déclaration

Eviction

Désensibilisation

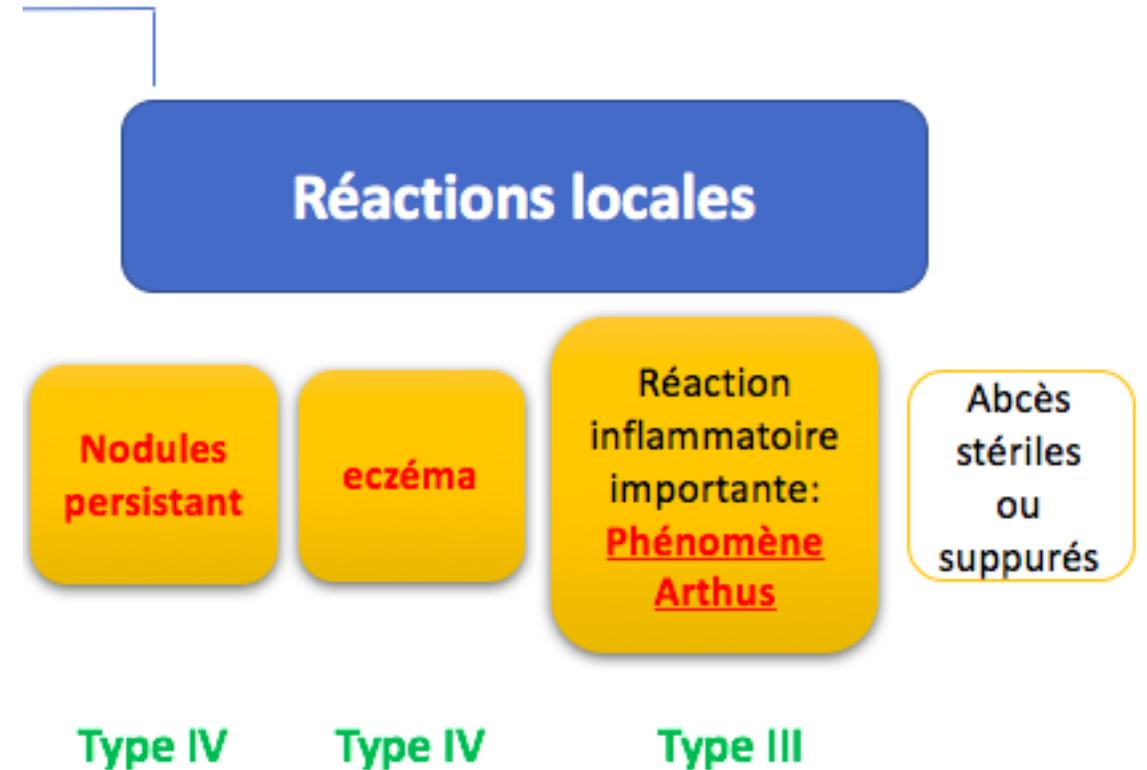
Explorer une réaction vaccinale ?



Explorer une réaction vaccinale ?

- Réactions locales: pas d'exploration
- **Réactions d'HS immédiates (anaphylaxie):
EXPLORATION INDISPENSABLE !**
 - Délai de réaction
 - Nécessité d'une vaccination ultérieure +++
 - Signes associés
 - Pas de fièvre
- **Autres réactions: explorer ou pas ?**
 - Réactions non spécifiques
 - Par activation mastocytaire
 - Maladie atténuée
 - ...

Réactions locales



Réactions locales

Réactions légères:

dlr, erythème,
œdème au point
d'injection

=> Liées à une inflammation non spécifique liée à l'injection elle-même et/ou contenu du vaccin (contenant des anatoxines)



Réactions locales étendues:

- Inflammation non spécifique
- **Réaction de type Arthus, type III (activation complément + complexes immuns)**
- Réponse inflammation ag/TLR
- Présence Ac résiduel (Rennels, 2000; Siegrist 2007)



Nodules sous-cutanés: prurit, eczéma

=> Réactions de type III ou inflammation non spécifique

Eczéma:

Réaction type IV

+++ bras / cuisse
Rôle de l'aluminium mais aussi de traces d'antibiotiques, formaldéhyde, thiomersal

Réactions locales minimales

Réactions locales étendues :

Vaccine	Local adverse events (pain, swelling, redness)
Measles/MR/MMR	1 of 20 (mild rash)
Pertussis (DTaP)	Up to 1 of 4 [§] (redness or swelling)
Pneumococcal conjugate (PCV 13)	1 of 3 (swelling)
Pneumococcal unconjugated	1 of 2 (redness or pain)
Tdap	1 of 5 (redness or swelling) (3 of 4 pain)
Varicella	1 of 5 (soreness or swelling)
HPV (quadrivalent)	1 of 3 (redness or swelling)

[§]More often after the 4th and 5th dose.

Source: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>

Réactions locales étendues

- Le + souvent **après un rappel**
- Légères à modérées, peu de récurrences
- **+ fréquents lors des revaccinations avec plusieurs valences avec intervalles courts** (Talbot 2010; Beytout 2009)
- **Réaction locale étendue** le + souvent secondaire au vaccin antioquelucheux avec érythème 24%, œdème 16% (Skowronsky, pediatrics 2003), 3/1000 injections de rappel (Gold 2003)
- Parfois après DTCP et DTCP-Hemophilus influenzae, lors d'un 1^{er} vaccin
 - **si concentration élevée d'anatoxine diphtérique ou hydroxyde d'aluminium**
- Lié à **HS non spécifique ou HS type III** (phénomène d'Arthus)

Rennels MB, Pediatrics 2000

Rennels MB, Vaccine 2002



Phénomène D'Arthus Type III

- Réaction inflammatoire locale importante non spécifique, se développant dans les 6-12h post injection, régressant en 2-3 jours
- **Réaction nécrotique d'HS semi-retardée type III**, provoquée par des PNN attirés et activés par des complexes immuns formés localement qui activent le complément
- Phénomène dû à la **réaction d'un antigène injecté de façon répétée sous la peau** d'animaux produisant des Ac précipitants
- **→ Donc phénomène survenant chez des patients hyper immunisés par des injections antérieures de vaccins (lié au taux élevé d'Ac spécifiques IgG/IgM)**
- Relativement fréquent après 4-5 doses de vaccin DTPC acellulaire



Réactions locales étendues

- Ne sont **pas des facteurs de risque d'une réaction généralisée ou systémique**
- Exploration?
 - Dosage des Ac vaccinaux (IgG/IgM spécifiques)
 - Différer la revaccination si hyperimmunisation
- CAT: revacciner
 - En IM profonde (*Cook 2005, Diggle 2006*)
 - Vaccination séquentielles de vaccins monovalents ou les – multivalents possibles (*Ponvert, RFA 2012*)
 - Dans le quadriceps
 - Pansement alcoolisé

Nodules sous-cutanés

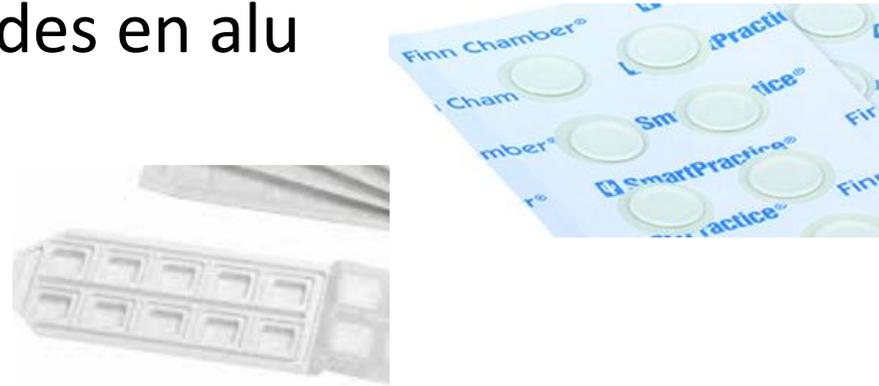
Nodules sous-
cutanés:
prurit, eczéma

=> Réactions de type
III ou inflammation
non spécifique

- **Délai retardé d'apparition** (jours à semaines après la vaccination)
- Réaction **non spécifique inflammatoire à corps étranger +/- allergie LT médiée**
- Souvent associé à un prurit voire eczéma
- Durée transitoire: mois- années
- Corrélée à la concentration in situ en **hydroxyde d'aluminium**
- Plainte très fréquente et grande angoisse des familles quand à la présence d'aluminium...
- Motif fréquent de consultation

Explorer les nodules sous-cutanés

- Discuter atopy patch test lecture 20', 48 heures et 72 h
- Technique patch avec cupules vides en alu ou hydroxyde d'aluminium à 10%



- **Patch test avec aluminium???**
 - Positif dans 77% des cas si nodules (Bergfors, Vaccine 2003)
 - La plupart du temps négatif (Ponvert, RFA 2004) = **Réaction inflammatoire non spécifique à corps étranger**
- CAT: **En IM profonde** (Cook 2005, Diggle 2006)

Eczéma

Eczéma:

Réaction type
IV

- + fréquent chez l'adulte (*Caubet, PAI 2014*) / exceptionnelle chez l'enfant
- Secondaire à
 - Aluminium
 - Formaldéhyde
 - Néomycine
 - Mercuriothiolate (quasiment disparu de la composition des vaccins monodoses)
- Discuter **APT lecture 20', 48h, 72h**
 - **Sels d'aluminium standardisés: bonne sensibilité, spécificité, VPP VPN ou cupules (non standardisé)**
 - formaldéhyde
- **CAT: revaccination en IM profonde**

Böhler-Sommereger, Contact derm 1986

Réactions locales

- **Une réaction locale même importante n'est pas une contre indication à la revaccination!**
- **Possibilité de retarder la revaccination si hyper immunisation**

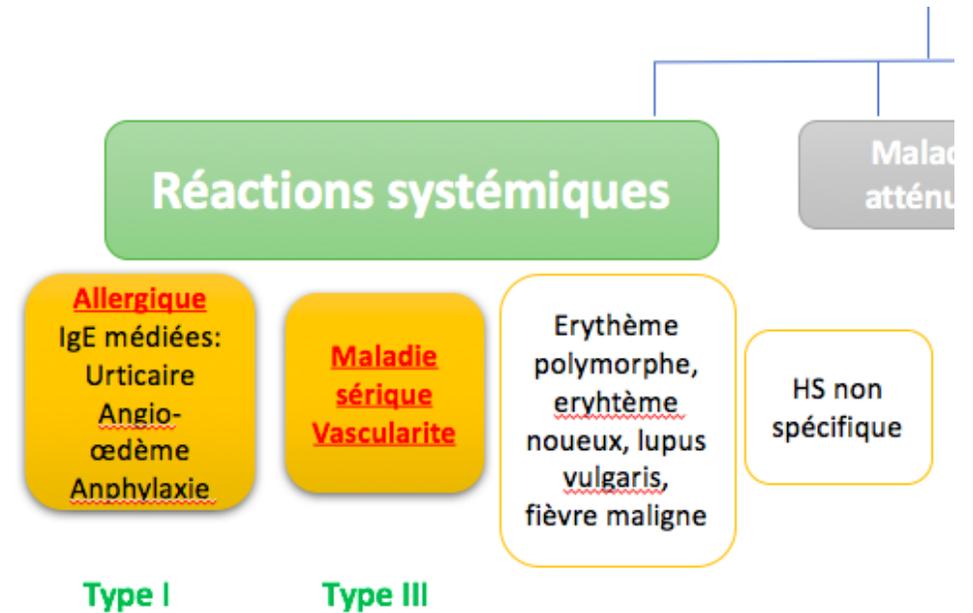
Réactions systémiques

++ avec injections de vaccins contenant des anatoxines ou HBV

Le + svt bénignes

Activation non spécifique du système inflammatoire

Mais l'HS allergique existe, immédiate ou semi-retardée



Réactions systémiques

- 5-13% rapportent des réactions généralisées post vaccinales de chronologie diverse
- La majorité des réactions ne récidivent pas lors des rappels Pichler WJ. Drug hypersensitivity. Basel: Karger, 2007
- **Immédiates: suspicion IgE médiée: à explorer!!!**
 - **Délai: dans l'heure suivant l'injection**
 - 3-6 h → possible **réaction IgE médiée retardée à l'alpha-gal** contenue dans la gélatine (vaccin MMR, varicelle Zona aux USA)
 - Modérées à sévères (anaphylaxie): 0,68/1000000 de doses
 - **CAT: cf diagramme final** Pichler WJ. Drug hypersensitivity. Basel: Karger, 2007
- **Retardées : fréquentes , qqs h/j après la vaccination**
 - Fièvre, rash cutané, irritabilité, malaise, céphalées, douleurs musculaires : « **maladie atténuée** »
 - **Urticaire retardée et/ou angio oedème ou rash maculopapuleux**: activation non spécifique du SI (dégranulation mastocytes)
 - NE PAS EXPLORER
 - → **revacciner +/- sous couverture d'anti histaminique pour le confort du patient**

Diagnostic d'une réaction systémique immédiate, IgE médiée

- Importance du délai d'apparition des symptômes (<1h; <4h)
- S'aider du **VIDAL(composants et adjuvants) / mesvaccins.net**
- S'aider du **carnet de santé (vaccinations antérieures)**
- **Dosage de tryptasémie au moment de l'accident et 48h après...**
- Réaction liée aux composants vaccinaux (anatoxines, protéine CRM 197): *rarissime depuis que les anatoxines sont hautement purifiées: 1/100000*
- Réaction liée aux autres composants :
 - Protéines d'œuf ou du lait (?)
 - Levures :Saccharomyces cerevisiae
 - Néomycine, streptomycine et polymyxine
 - Formaldéhyde, phénoxy-éthanol, thiomersal
 - Gélatine ? = stabilisateurs (ROR, varicelle, encéphalite japonnaise)
 - Dextran (BCG)

Vaccins responsables de réactions systémiques

DTCP
MMR, MMRV
Priorix
Hépatite B/papilloma V
Grippe
Varicelle, zona
Hépatite A
Méningocoque
rage

Anatoxine, formaldéhyde, antibiotique
Gélatine, œuf ?
Œuf ?
Saccharomyces cerevisiae

Virus grippal, œuf

McNeil, JACI 2018

TABLE III. Vaccine-specific incidence of anaphylaxis⁴⁴

Vaccine (administered alone)	No. of cases (n = 18)	Doses given alone*	Rate (/10 ⁶ doses)
TIV	10	7,434,628	1.35
MIV	2	1,090,279	1.83
Tdap	1	1,951,153	0.51
PPSV23	1	403,803	2.48
HAV	1	296,271	3.38
HZV	2	208,407	9.60
Rabies	1	11,619	86.1

HAV, Hepatitis A vaccine; HZV, herpes zoster vaccine; MIV, influenza A(H1N1)pdm09 monovalent vaccine; PPSV23, pneumococcal

*Doses of specified vaccine administered without any other concomitant vaccines.

Dia empruntée à Dominique Sabouraud

Vaccins responsables de réactions systémiques

Différents composants peuvent être à l'origine de réactions anaphylactiques



LA GÉLATINE

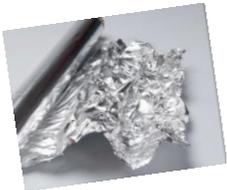


Tableau 1. Risque d'anaphylaxie lors d'une vaccination (nombres de doses pour un rash observé)

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	+	(+)	(+)	-	(+)	-

Quelques particularités

- Présence de lactose dans les vaccins DTCP (Infanrix Hexa et quinta)
- **Œuf dans Priorix, MMR? NON** quantités négligeables // traces d'ovalbumine, depuis 1990-2000 (fibroblastes de poulet)
- **Œuf** dans vaccins antigrippaux = traces d'ovalbumine ne déclenchant pas de réaction
composition connue chaque année, au cas par cas:
 - 0 = produit par génie génétique
 - <0,12 µg/ml (qn très faibles d'ovalbumine) = **aucun risque**
 - <1,2 µg/ml (qn faibles d'ovalbumine) = **possible de vacciner les allergiques modérés à l'oeuf en 1 dose au cabinet, pour les allergiques sévères à l'oeuf (anaphylaxie sévère): vacciner en 2 doses 10% puis 90% en milieu H à 30min d'intervalle**
 - >1,2 µg/ml (qn importantes) = **contre indication**
- **Œuf dans vaccins fièvre jaune et encéphalite liée aux piqûres de tiques : faire TC au vaccins au préalable si allergie grave à l'oeuf (bonne VPN et VPP)**
- MMR : contient de la **gelatine**
- Vaccins anti- pneumocoque et méningocoques :
contient toxines D (ou CRM 197) ou T
- Polyomyélite : traces de streptomycine, néomycine, and polymyxine B
- Latex dans dispositifs d'injection...

Bilan allergologique

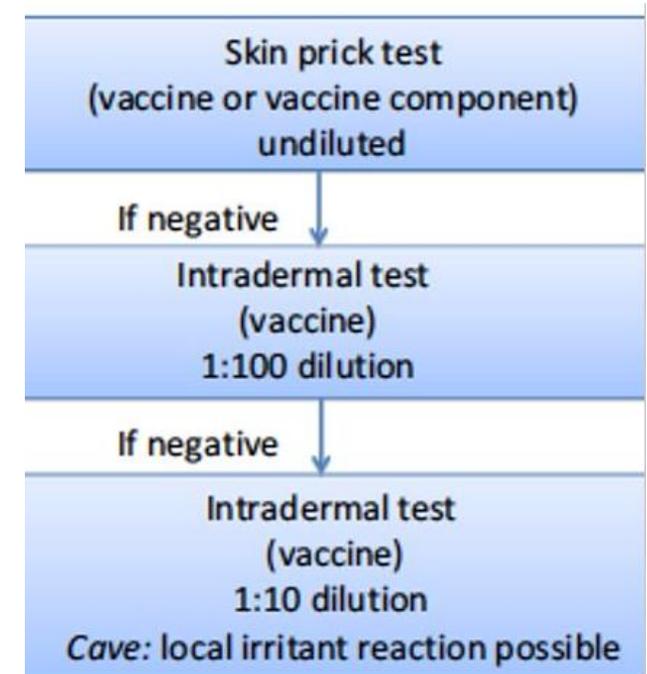
TESTS CUTANÉS

- **Tests cutanés +++:**

- **Vaccin : PT (1/10) et IDR (1/100 max!):** (Ponvert RFA 2013)
 - **bonne valeur diag dans réactions immédiates** surtout pour les vaccins contenant des anatoxines, Ag pneumococciques, ovalbumine et gélatine
 - Valeur diag des TC à lecture retardée incertaine dans les réactions généralisées semi retardées
- +/- prick et IDR aux différents composants (Valences D ou T , gélatine, levure , latex, œuf, ...)

- **+/- IgE spécifiques si disponibles**

- **IgE anti anatoxine tétanique Rc208,**
- Aliments (œuf lait) ,
- *saccharomyces cerevisiae* (f45),
- formaldéhyde (k80),
- latex (k82),
- gélatine bovine (c74),
- **alpha gal (o215)**



Faibles valeurs des IgE spécifiques

- Après primovaccination, 50% des nourrisson auraient des IgE sp détectables contre les anatoxines diphtériques et tétaniques
- Après les rappels: 90% des nourrisson ont des IgE sp

Réaction systémique immédiate: CAT

- **Si bilan négatif:**
 - → **revacciner en 1 fois par le MT** selon les recommandation et surveillance 30 min
- **Si bilan positif: => dosage des AC vaccinaux**
 - Si taux protecteurs: attendre pour revacciner
 - **Si taux non protecteurs: revaccination en doses successives selon le schéma en 5 injections IM/15 min en des lieux différents pour une dose vaccinale = 0.5 ml**
 - 0.05 ml dilué à 1/10
 - 0.05 ml non dilué
 - 0.10 ml
 - 0.15ml
 - 0.20ml
 - **Surveillance 2 en HDJ**

Réaction systémique immédiate: CAT

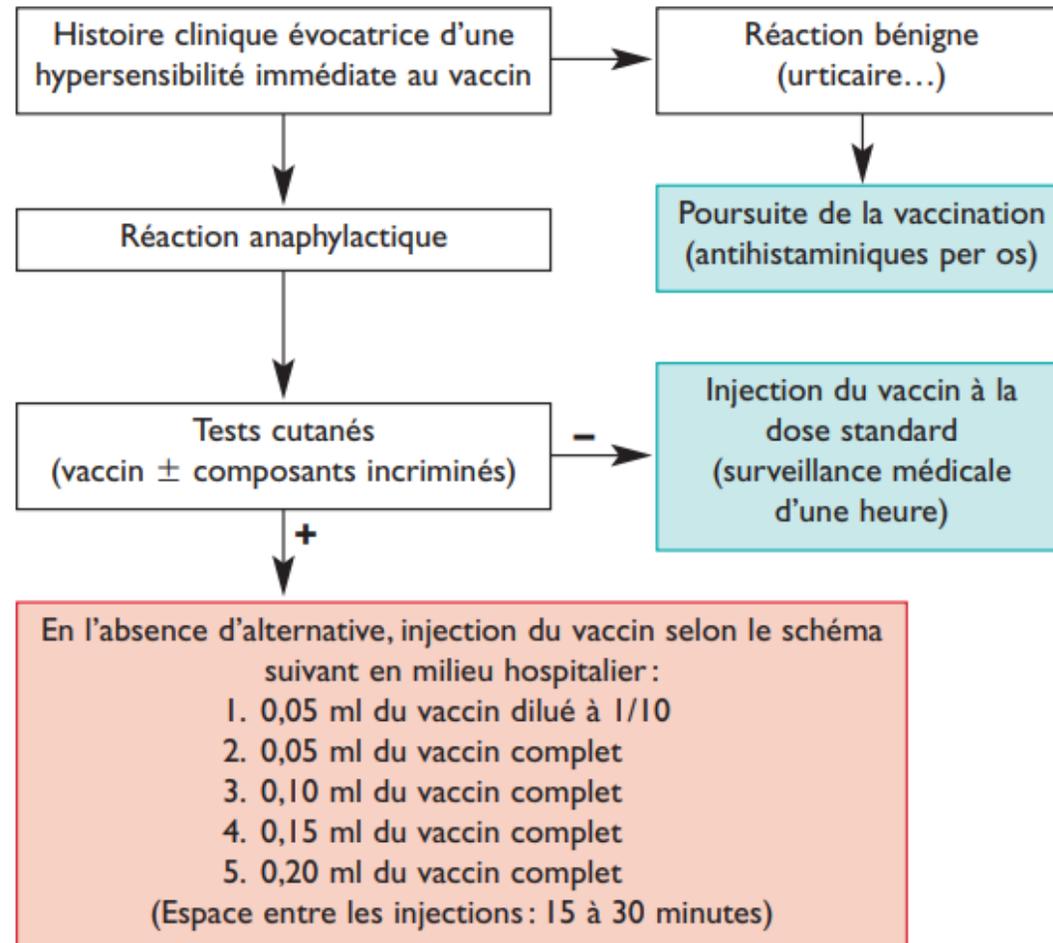
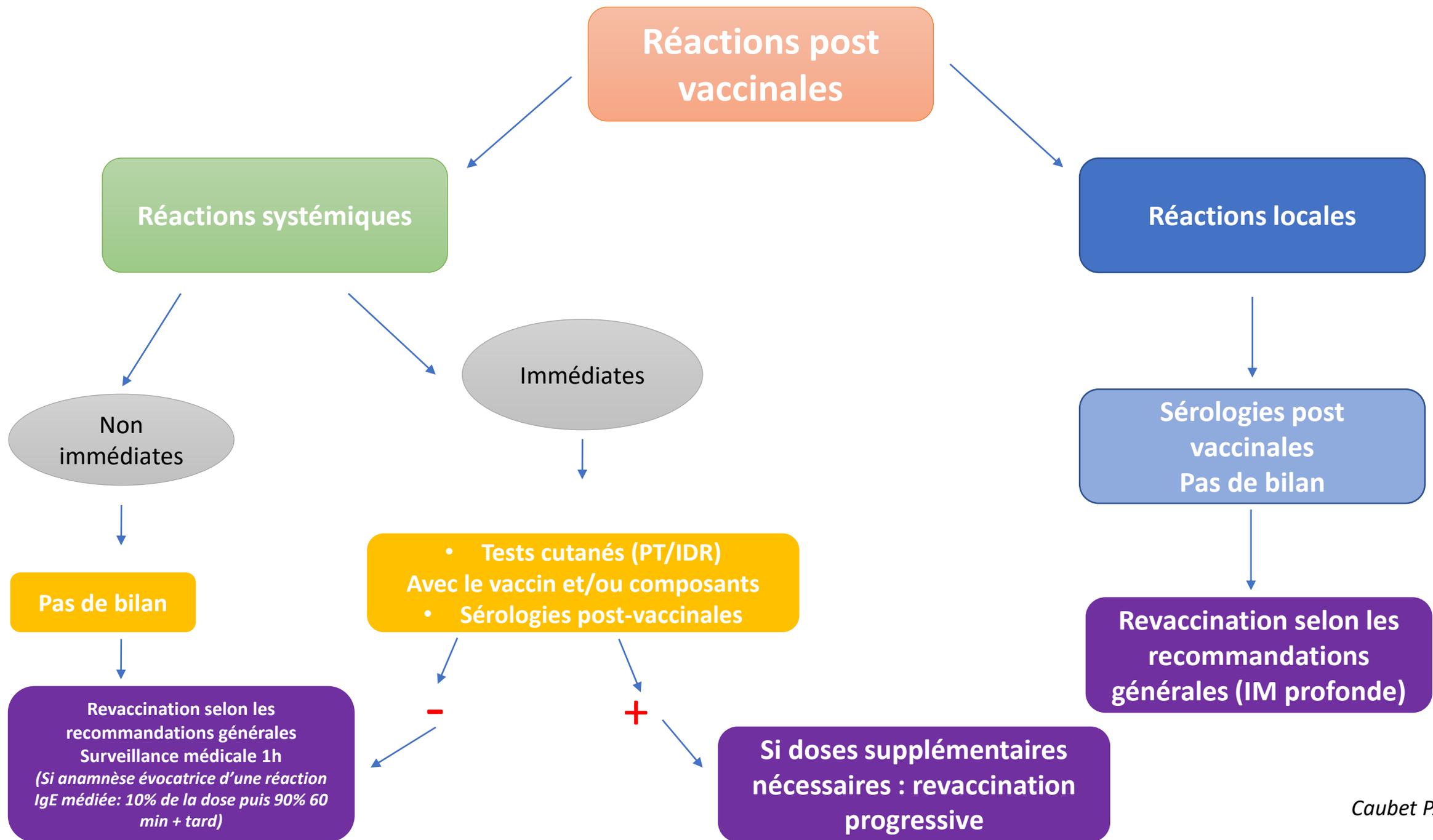


Figure 1. Prise en charge des patients avec une réelle suspicion d'allergie IgE médiée à un vaccin
(Adaptée de Wood RA et al, Pediatrics 2008).¹⁴



Les messages clés

- Réactions post vaccinales fréquentes
- Diagnostic d'allergie au vaccin retenu par excès ++
- **Distinguer le vrai du faux pour NE PAS PRIVER LES PATIENTS D'UNE VACCINATION NECESSAIRE**
- Pas d'exploration nécessaire
 - en cas de **réaction locale vaccinale**
 - en cas de **réaction non immédiate**
- Une urticaire bénigne post-vaccinale ne contre-indique pas une revaccination
- **Bilan allergologique impératif si anamnèse en faveur d'une réaction immédiate!**
 - → Tests cutanés +++

Bibliographie: les indispensables

- J- C. Caubet: Managing a child with possible allergy to vaccine, PAI 2014, 394-403
- J-C.Caubet, C.Ponvert: Vaccine Allergy, Immunol. Allergy Clin N Am, 2014, 597-613
- S. Dreskin: International Consensus: allergic reactions to vaccine, WAO 2016
- L. Nilsson : Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects; PAI 2018, 628-640