



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



# L'anaphylaxie et les vaccins COVID-19

## Anaphylaxis and COVID-19 vaccines

M. Castells<sup>a</sup>, P. Demoly<sup>b,c,d</sup>, L.K. Tanno<sup>b,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Division of Allergy and Clinical Immunology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, États-Unis

<sup>b</sup> Department of Allergy, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

<sup>c</sup> Institut Desbrest d'épidémiologie et de santé publique, IDESP, University of Montpellier – INSERM, France

<sup>d</sup> WHO Collaborating Centre on Scientific Classification Support, Montpellier, France

### R É S U M É

#### Mot clés :

Allergie  
Anaphylaxie  
Effet indésirable  
COVID-19  
Polyéthylène-glycol  
Vaccin SARS-COVID  
Vaccin

Les vaccins contre le COVID-19 sont une intervention essentielle pour contrôler la situation pandémique mondiale actuelle. Des réactions anaphylactiques ont été rapidement rapportées après les vaccins à ARN du SARS-CoV2. Ce risque est maintenant mesuré à 2,5-11/1 000 000 dans le cadre des programmes de surveillance de la sécurité des vaccins et un seul cas a été documenté comme étant dû au polyéthylène glycol. Les suggestions pour son rôle sont indirectes. La vaccination contre le COVID-19 est en cours de déploiement et les programmes de surveillance sont essentiels pour observer les effets indésirables graves, tels que l'anaphylaxie. Il est important de restaurer la confiance dans la vaccination avec l'ARNm du COVID-19 et d'autres vaccins et les données actuelles confirment leur innocuité sans plus de mortalité que les vaccins précédents. L'anaphylaxie est une condition qui doit être reconnue immédiatement, être traitée par épinéphrine et qui n'est pas limitative et permet la revaccination de certains patients avec prémédication. Il est important de reconnaître les populations à risque telles que les femmes, les patients ayant des antécédents d'allergies et d'anaphylaxie et de reconnaître les rares patients atteints de maladies activant les mastocytes. L'anaphylaxie due au vaccin est extrêmement rare et les cas spécifiques doivent faire l'objet d'une investigation et d'une prise en charge individualisées, soulignant le rôle clé des allergologues dans les programmes de vaccination.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Allergy  
Anaphylaxis  
Adverse reaction  
COVID-19  
Polyethylene-glycol  
SARS-COVID vaccine  
Vaccine

Vaccines against COVID-19 are an essential global intervention to control the current pandemic situation. Anaphylactic reactions have rapidly been reported after SARS-CoV2 RNA vaccines. This risk is now measured at 2.5-11/1,000,000 in the context of vaccine safety surveillance programs and only one case was documented to be due to polyethylene glycol. Suggestions for its role are indirect. The COVID-19 vaccination is rolling out vastly and surveillance programs are key to monitor severe adverse reactions, such as anaphylaxis. It is important to restore confidence about vaccination with COVID-19 mRNA and other vaccines and current data confirm their safety with no greater mortality than previous vaccines. Anaphylaxis is a complication that should be recognized immediately, be treated with epinephrine and which is not limiting and allows re-vaccination of some patients with pre-medication. It is important to recognize populations at risk such as women, patients with a history of allergies and anaphylaxis and to recognize the rare patients who have mast cell activating diseases. Anaphylaxis due to vaccine is extremely rare and specific cases should receive individualized investigation and care, highlighting the key role of allergists in the vaccination programmes.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : luciana.tanno@gmail.com (L.K. Tanno).

## 1. Introduction

L'anaphylaxie est un syndrome de causes multiples, qui se manifeste de forme subite et qui progresse sans traitement à un collapse cardiovasculaire et à l'occasion à la mort. L'épinéphrine est le traitement non controversé, mais son usage continue d'être limité et tardif. Les cas d'anaphylaxie due aux vaccins sont une occurrence rare, moins d'un cas par million de vaccinations sont d'accord aux données du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américain, et la perception publique est que les vaccins COVID-19 ont apparemment un taux supérieur de réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie qui est à la base de la peur et le refus à la vaccination. Pas de décès d'anaphylaxie attribuée aux vaccins COVID-19 ont été reportées. Nous présentons ici la définition et classement ainsi que les symptômes et la clinique de l'anaphylaxie et nous en décrivons les découvertes récentes sur les bases moléculaires et les mécanismes. Nous décrivons la fréquence et association de l'anaphylaxie avec les nouveaux vaccins COVID-19 ainsi que le traitement des réactions d'hypersensibilité qui permet de continuer avec sécurité une vaccination de toute la population, inclus les malades allergiques et à risque présentant des maladies d'activation de mastocytes.

La vaccination initiale par vaccins COVID-2019 approuvés d'émergence commence en décembre 2020, moins d'un an après la connaissance de la séquence de RNA du virus SARS-CoV-2. L'alarme mondiale est donnée avec les deux premiers cas d'anaphylaxie subie par deux femmes travailleuses de la santé de 40 et 49 ans après avoir reçu le vaccin de mRNA de Pfizer-BioNTech [1], 24 heures après le début de la vaccination massive au Royaume-Uni. Les deux sujets avaient une histoire d'allergies alimentaires et aux médicaments et portaient de l'épinéphrine auto-injectable. Les deux cas sont suivis d'un autre en Alaska d'une femme sans histoire d'allergies qui présenta 10 minutes après avoir reçu le même vaccin un épisode d'anaphylaxie. Juste une semaine après l'approbation d'émergence du deuxième vaccin mRNA de Moderna le 24 décembre 2020, un médecin oncologue avec une histoire d'allergies alimentaires graves présenta à Boston, États-Unis, 15 minutes après avoir reçu le vaccin, une réaction de fermeture de gorge avec hypotension et presque syncope, qui nécessita 2 injections d'épinéphrine. Ces cas furent suivis de réactions d'hypersensibilité moins sévères mais qui furent déterminantes pour créer la perception générale d'une sécurité basse pour les vaccins COVID-19. Néanmoins, une analyse historique des réactions aux vaccins indique que les réactions aiguës les plus communes sont les épisodes vasovagaux et que les réactions immunitaires inclue l'anaphylaxie sont excessivement rares [2]. Les réactions tardives les plus communes sont les réactions locales, la fièvre, les réactions dermatologiques bénignes et rarement les réactions dermatologiques sévères, les réactions spécifiques d'organes et les réactions neurologiques avec des effets chroniques. Reconnaître les symptômes des réactions, faire une histoire détaillée des antécédents allergiques ou autres, faire un examen physique complet permettant de reconnaître soit des lésions d'urticaire comme des lésions de mastocyte, soit l'association de biomarqueurs comme la tryptase, les preuves cutanées, le BAT (*Basophil Activation Test*) ou l'IgE spécifique, nous permettent de faire un diagnostic précis et de proposer un traitement personnalisé. Serait-il donc certain que les vaccins COVID-19 sont plus allergéniques que tous les vaccins antérieurs ? Des données récentes indiquent que l'anaphylaxie est en hausse,

et en particulier l'anaphylaxie par médicaments. Une étude récente de 100 millions de patients aux États-Unis indique que les admissions d'émergence associées à l'anaphylaxie ont augmenté de 37 % (13,2 % en 2005 à 18,2 % en 2014). L'admission dans l'unité de soins critiques a augmenté de 27,4 % et les intubations endotrachéales ont augmenté de 145 %. Les nouveaux vaccins COVID-19 sont le produit d'une technologie d'avant-garde permettant l'introduction d'une quantité de mRNA suffisante pour la génération de protéines virales capables de l'initiation d'une réponse immunitaire protectrice. Le mRNA introduit est de 30 ou 100 µg et a une vie moyenne de 48 heures, et les excipients comme le polyéthylène glycol (PEG) sont utilisés pour sa stabilisation et pourraient augmenter l'allergénicité.

Dans la classification de Gell et Coombs, l'anaphylaxie fait partie des réactions aiguës de type I qui impliquent les mastocytes et les basophiles, et les médiateurs comme la tryptase, l'histamine, les prostaglandines et leucotriènes (Fig. 1) [3]. Ces médiateurs sont responsables des symptômes décrits ci-dessus et capables d'induire un collapse cardiovasculaire et rarement la mort du patient. L'anaphylaxie est classifiée en IgE et non-IgE, les réactions anaphylactoïdes ayant été remplacées par non-IgE. De nouveaux récepteurs ont été décrits récemment avec les nouvelles façons d'activer les mastocytes et les basophiles. MRGPRX2 (*Mas-related G Protein-coupled Receptor X2*) est un récepteur transmembranaire accouplé à la protéine G, capable d'être active par des substances cationiques chargées positivement et avec une centaine de ligands comme la vancomycine, les antibiotiques quinolones, les anesthésiques comme l'atracurium et le produit dérivé des abeilles, mastoparan entre autres. Des molécules petites, des peptides et des protéines chargées positivement sont capables d'activer ce récepteur et les données sur les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie contre les vaccins mRNA COVID-19 ne permettent pas encore de déterminer une possible activation de ce récepteur. La stabilisation du mRNA avec le PEG génère une charge positive qui permet au complexe de rentrer dans les cellules humaines et il serait possible en certains patients sensibles d'activer le récepteur et induire une réaction d'hypersensibilité et d'anaphylaxie. D'autres symptômes aigus et non classiques comme la fièvre, des frissons, du malaise général et du mal de poitrine ou de dos sont décrits sur des patients qui présentent des réactions de libération de cytokines et des réactions mixtes, qui sont considérées par des réactions d'hypersensibilité et qui peuvent aboutir à un collapse cardiovasculaire. L'activation directe ou à travers des fragments du complément, les anaphylatoxines C3a et C5a, peut aussi aboutir à l'anaphylaxie.

Il est donc important dans les réactions aux vaccins, inclus les vaccins mRNA COVID-19, de connaître la composition et d'éviter l'administration aux patients qui sont allergiques à l'un ou plusieurs de leurs composants (Fig. 2 et Tableau 1).

## 2. Facteurs de risque en anaphylaxie : maladies de mastocytes et hypertension artérielle

La tryptase est un biomarqueur de l'anaphylaxie qui indique l'activation des mastocytes. Son élévation plasmatique indique une libération aiguë de médiateurs des granules et est associée à l'hypotension. Récemment, un trait génétique a été découvert avec la duplication des gènes de la tryptase au chromosome 16, au

Les voies de l'anaphylaxie

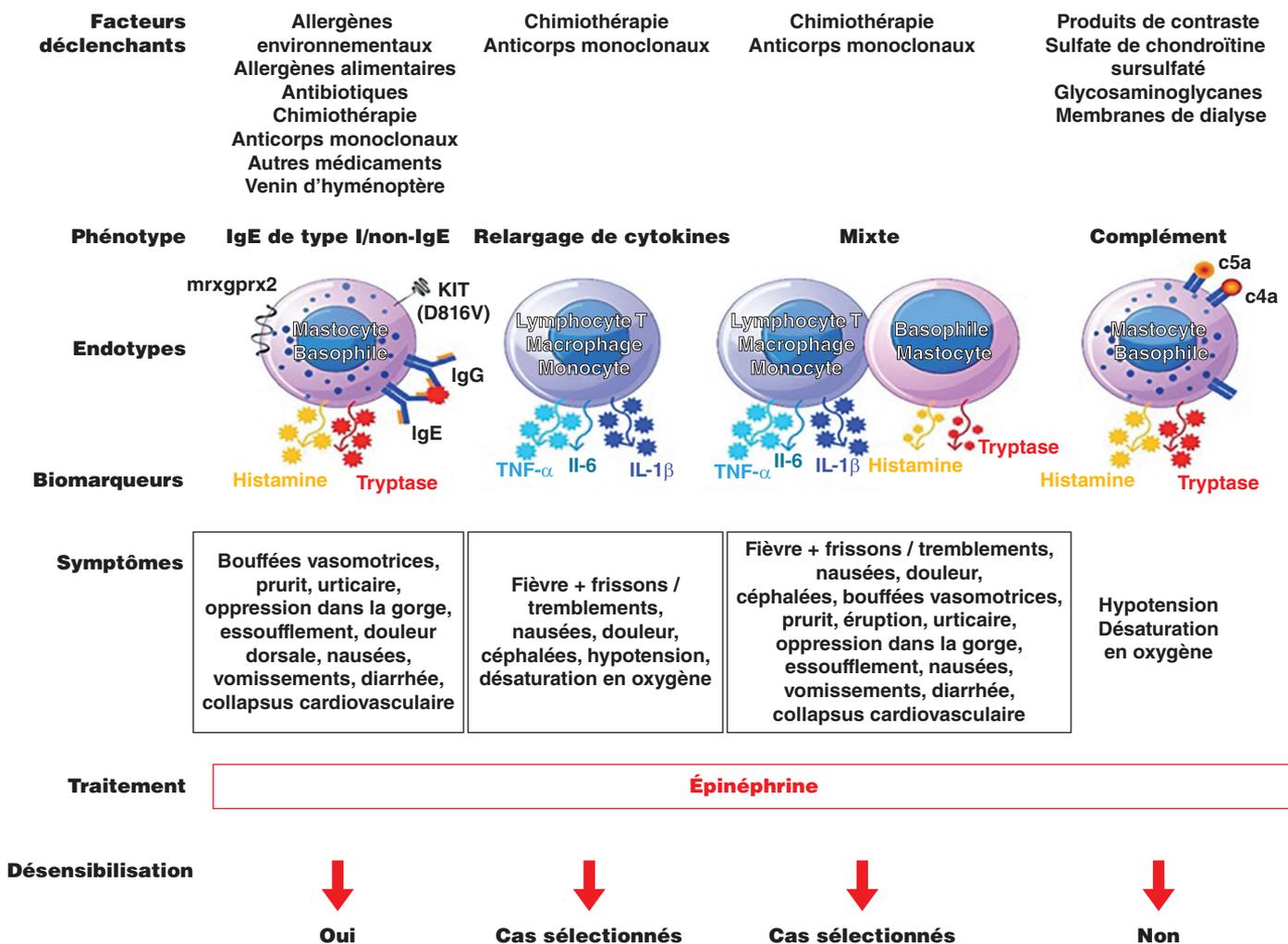


Fig. 1. Hypersensibilité et anaphylaxie en médecine de précision, phénotype, endotype, biomarqueurs et traitement. Reproduit/traduit avec permission de Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. © 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [3].

locus TPSAB1 (tryptase alpha/bêta 1), qui se trouve exprimé par 4-6 % de la population générale. Son expression est augmentée aux patients avec un mastocyte systémique clonal, les patients avec l'allergie et l'anaphylaxie aux venins d'hyménoptères, et aux patients avec de l'anaphylaxie idiopathique. Il est possible de génotyper les patients et de connaître la duplication des gènes de tryptase et de mesurer le risque à l'anaphylaxie. Il serait possible que certains patients présentant l'anaphylaxie après l'inoculation des vaccins COVID-19 soient en fait des patients avec duplication des gènes de tryptase (Fig. 3).

### 3. Codification universelle de l'anaphylaxie ICD-11 (International Classification of Diseases-11)

#### 3.1. Expérience mondiale au sujet de l'anaphylaxie et vaccins COVID-19

Un article récent a décrit 189 patients (86 % de femmes et âgées de 43 ans en moyenne) qui avaient reçu soit une première dose de vaccin mRNA COVID-1, 130 (69 %) avec Moderna et 59 (31 %) avec Pfizer-BioNTech, qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité

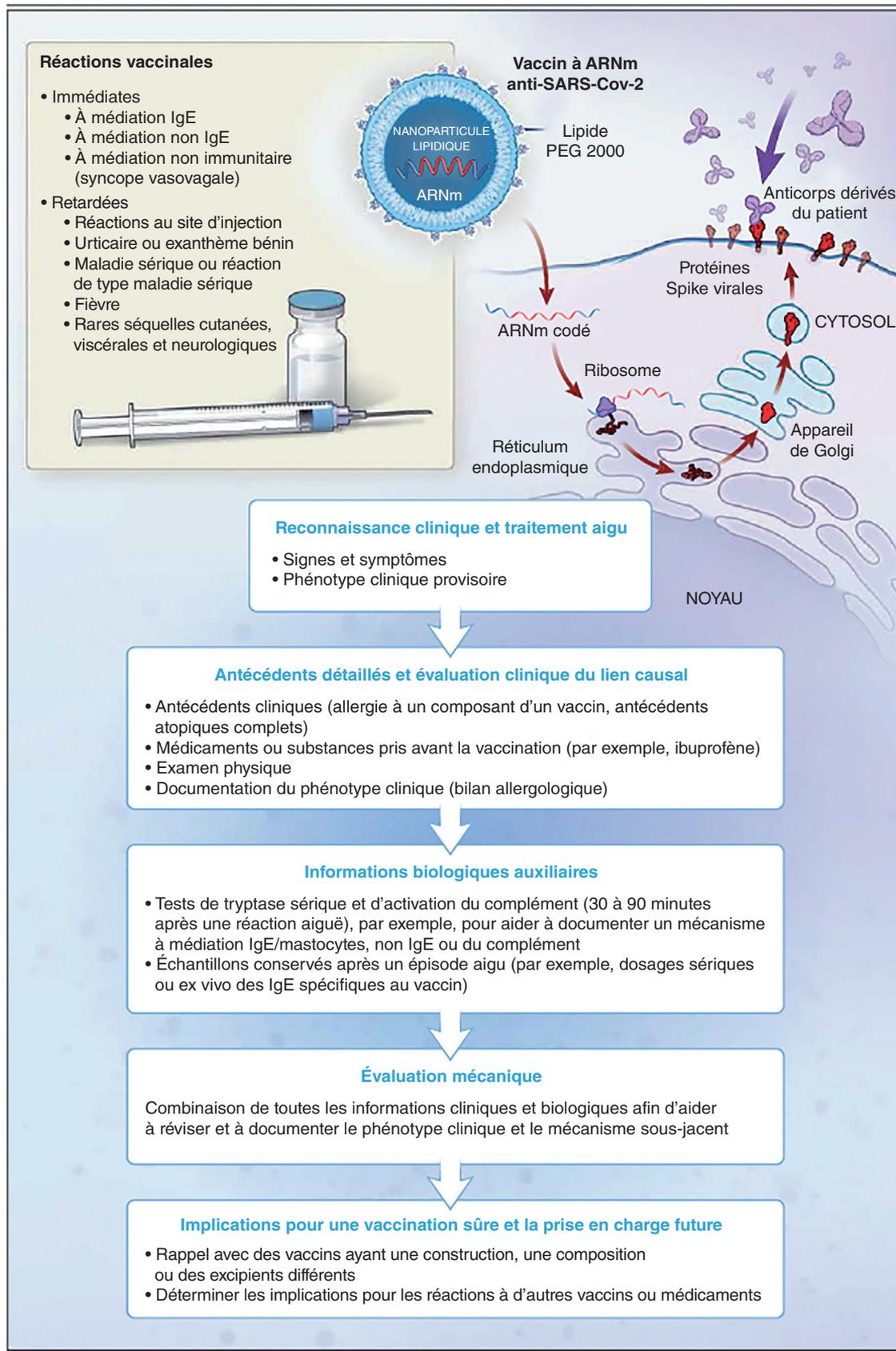


Fig. 2. Reproduit/traduit avec permission de Castells MJ et Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. New England Journal of Medicine © 2020 Massachusetts Medical Society [1].

Tableau 1.

Plateforme vaccinale	Type de vaccin et d'immunogène	Développeur (nom du vaccin)	Posologie et mode d'administration	Phase*	Excipients†
Vaccin à ARN	ARNm codant la protéine spike (30 µg)	BioNTech-Pfizer (BNT162b2)	Deux doses (J0, J21) Intramusculaire	Post-EUA	0,43 mg de ((4-hydroxybutyl)azanediyl) bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate), 0,05 mg de 2-[( <b>polyéthylène glycol</b> )-2000]-N,N-ditétradécylacétamide, 0,09 mg de 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et 0,2 mg de cholestérol, 0,01 mg de chlorure de potassium, 0,01 mg de phosphate monopotassique, 0,36 mg de chlorure de sodium, 0,07 mg de phosphate disodique dihydraté et 6 mg de saccharose. Le diluant (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %) apporte 2,16 mg de chlorure de sodium supplémentaires par dose
Vaccin à ARN	ARNm codant la protéine spike (100 µg)	Moderna (mRNA-1273)	Deux doses (J0, J28) Intramusculaire	Post-EUA	Lipides (SM-102 ; 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 [ <b>PEG-2000-DMG</b> ] ; cholestérol ; et 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC]), trométhamol, chlorhydrate de trométhamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté et saccharose
Vecteur adénoviral (non réplicatif)	ChAdOx1-Sn Cov-19 Adénovirus de chimpanzé non réplicatif exprimant la protéine spike	AstraZeneca et Université d'Oxford (AZD1222)	Une (J0) ou deux (J0, J28) doses Intramusculaire	Phase III	10 mM d'histidine, 7,5 % (p/v) de saccharose, 35 mM de chlorure de sodium, 1 mM de chlorure de magnésium, 0,1 % (p/v) de <b>polysorbate 80</b> , 0,1 mM d'édétate disodique, 0,5 % (p/v) d'éthanol, à pH 6,6
Vecteur adénoviral (non réplicatif)	Ad26.COV2.S Vaccin à vecteur adénovirus 26 utilisant la technologie AdVac et PER.C6	Janssen	Une (J0) ou deux (J0, J56) doses Intramusculaire	Phase III	Chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, <b>polysorbate 80</b> , 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD), éthanol (absolu), hydroxyde de sodium
Sous-unité protéique	Nanoparticule de glycoprotéine SARS-CoV-2 recombinante pleine longueur, avec adjuvant Matrix M Protéine de préfusion Spike	Novavax	Deux doses (J0, J21) Intramusculaire	Phase III	Adjuvant Matrix-M1 Protéine spike pleine longueur formulée dans un détergent <b>polysorbate 80</b> et un adjuvant Matrix M1
Sous-unité protéique	Formulation vaccinale contre le SRAS-CoV-2 avec adjuvant (protéine S) (production de baculovirus Protéine spike	Sanofi Pasteur et GSK	Deux doses (J0, J21) Intramusculaire	Phase I-II	Phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique, chlorure de sodium, <b>polysorbate 20</b> , hydrogénophosphate de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de potassium

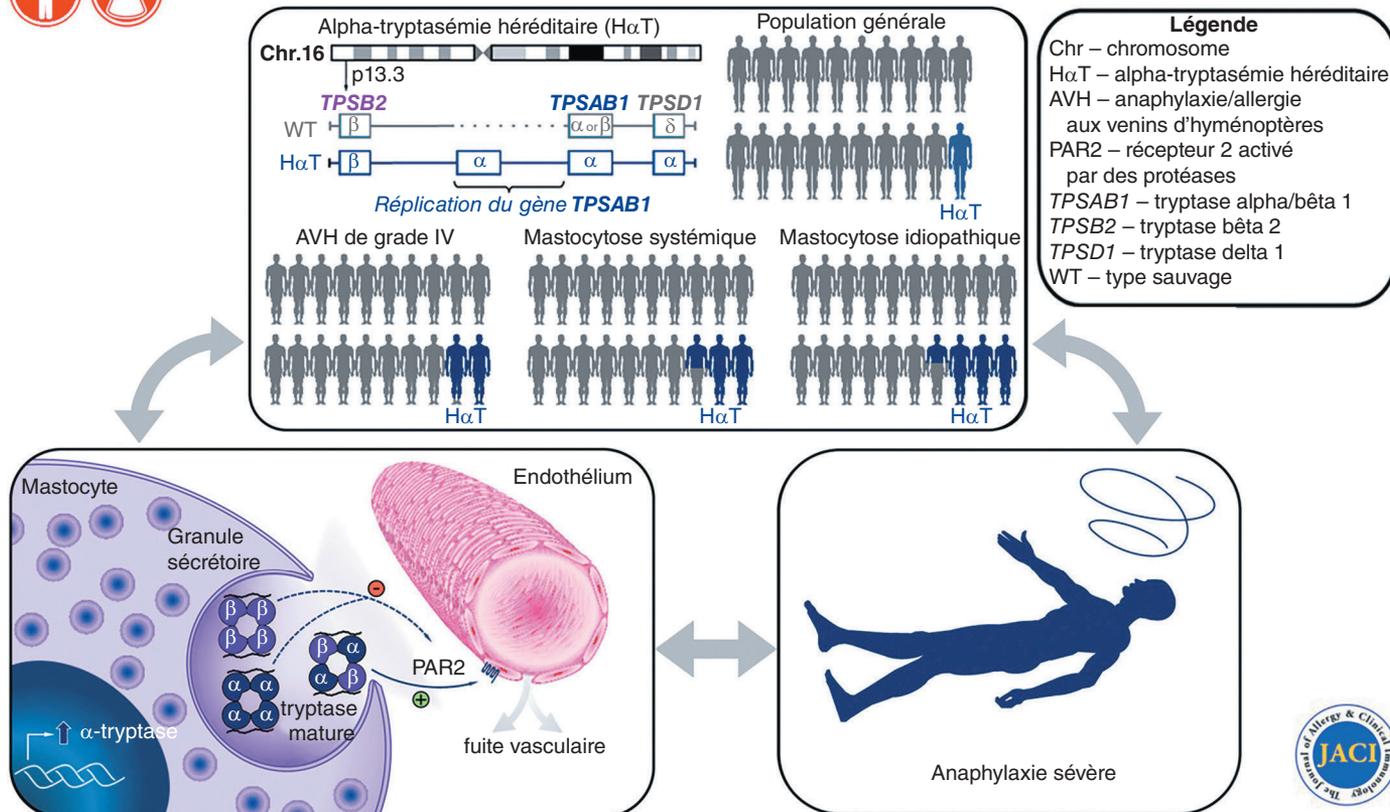
\* Information sur la phase étaient à jour au 21 décembre 2020. Dans tous les cas, le placebo était une solution saline normale.

† Les entrées en gras indiquent les excipients potentiellement liés à une réaction vaccinale qui peuvent avoir une réaction croisée avec d'autres excipients (par exemple, PEG 2000 et polysorbate 80). SM-102, un composant du vaccin Moderna, est un lipide ionisable exclusif.

Reproduit/traduit avec permission de Castells MJ et Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. New England Journal of Medicine © 2020 Massachusetts Medical Society [1].

comme bouffées vasomotrices et érythème (53 [28 %]), sensation de syncope (49 [26 %]), fourmillements (46 [24 %]), oppression dans la gorge (41 [22 %]), urticaire (39 [21 %]), et respiration sifflante ou essoufflement (39 [21 %]). Trente-deux (17 %) ont présenté des critères certains d'anaphylaxie. Un total de 159 patients d'entre lesquels 19 avaient eu des réactions anaphylactiques ont reçu

la deuxième dose avec prémédication d'antihistaminiques en 47 patients (30 %). Trente-deux (20 %) ont présenté des symptômes immédiats et caractéristiques d'allergie qui ont été limités et ont été résolus avec des antihistaminiques et qui ont permis la vaccination de ces patients avec sécurité et permettant de recevoir ces mêmes vaccins dans le futur avec prémédication.



**Fig. 3.** Risque augmenté d'anaphylaxie en patient porteur d'alpha-tryptasémie héréditaire. Reproduit/traduit avec permission de Lyons J. et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. Journal of Allergy and Clinical Immunology © American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [4].

#### 4. Conclusion

Il est important de rétablir la confiance au sujet de la vaccination avec les vaccins COVID-19 mRNA et autres, et les données actuelles permettent de confirmer leur sécurité avec une mortalité pas supérieure aux vaccins antérieurs. L'anaphylaxie est une complication qui doit se reconnaître immédiatement, se faire traiter avec épinéphrine et qui n'est pas limitante, et permet avec prémédication la revaccination de certains patients. Il est important de reconnaître les populations à risque comme les femmes, les patients avec une histoire d'allergies et d'anaphylaxie, et de reconnaître les rares patients qui ont des maladies d'activation de mastocytes.

#### Abréviations

CDC : Centers for Disease Control and Prevention  
 COVID-19 : maladie à coronavirus 2019  
 MRGPRX2 : Mas-related G Protein-coupled Receptor X2  
 PEG : polyéthylène glycol  
 RNA : ribonucléic acid  
 SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2  
 TPSAB1 : tryptase alpha/bêta 1

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec le contenu de cet article.

Cet article fait partie du numéro supplément *Focus sur la Semaine Mondiale de l'Anaphylaxie 2021* réalisé avec le soutien institutionnel du laboratoire ALK.

#### Références

- [1] Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. N Engl J Med 2021;384:643-9.
- [2] Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA vaccine is well tolerated in patients with mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 2021;147:877-8.
- [3] Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. J Allergy Clin Immunol 2017;140:321-33.
- [4] Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, Bai Y, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. J Allergy Clin Immunol 2021;147:622-32.
- [5] Krantz MS, Kwah JH, Stone CA Jr, Phillips EJ, Ortega G, Banerji A, et al. Safety Evaluation of the Second Dose of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Patients With Immediate Reactions to the First Dose. JAMA Intern Med 2021;e213779.
- [6] Tanno LK, Castells M, Caminati M, Senna G, Demoly P. Anaphylaxis and Coronavirus Disease 2019 vaccine: a danger relationship? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2021;21:411-7.
- [7] McNeil BD. MRGPRX2 and adverse drug reactions. Front Immunol 2021;12:676354.