



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



ÉDITORIAL

Le vaccin à ARN pour la COVID-19 – quel risque allergique ?[☆]

The COVID-19 RNA vaccine – what allergic risk?

MOTS CLÉS

Anaphylaxie ;
Vaccins ;
Infections à coronavirus ;
Virus du SRAS

KEYWORDS

Anaphylaxis;
Vaccines;
Coronavirus Infections;
SARS Virus

Avec plus d'un quart de la population générale souffrant d'allergies et bientôt la moitié selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les industries agro-alimentaires et des médicaments en général et des vaccins en particulier voient leurs produits accessibles à une population dont la prédisposition vis-à-vis des allergies pourrait privilégier l'apparition de manifestations allergiques à leurs produits, non décelées pendant la phase de développement, parfois documentées et confirmées mais loin s'en faut. Elles doivent également faire face à de fausses réactions, des craintes fondées ou non, mais dont l'impact peut être considérable médicalement et économiquement. Cette augmentation de fréquence des maladies allergiques est réelle et concerne toutes les formes cliniques, notamment la plus grave, celle qui engage le pronostic vital : l'anaphylaxie. Tel est donc le contexte de l'anaphylaxie induite par les

vaccins. L'introduction d'une vaccination nouvelle fait toujours l'objet de débats, voire induit des réactions de crainte et de rejet. Ce problème fait écho à la défiance importante du public vis-à-vis du programme vaccinal pour des maladies réputées bénignes, défiance amplifiée par l'internet, les fausses rumeurs et les emballements médiatiques délétères, auquel s'ajoute la méfiance vis-à-vis des excipients (principales sources d'allergies aux vaccins). Plus que jamais la science des données réelles doit prévaloir et la communication doit être maîtrisée et scientifique.

L'anaphylaxie est définie comme une réaction d'hypersensibilité systémique, d'apparition rapide et engageant le pronostic vital en compromettant les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. L'activation mastocytaire qui sous-tend sa physiopathologie procède souvent de mécanismes immunologiques (IgE dépendant) mais pas toujours. Il est en effet des anaphylaxies à l'effort ou spontanée (dans le cadre du syndrome d'activation mastocytaire). Cette maladie aux multiples facettes peut se manifester à tout âge et à des degrés de sévérité différents [1]. Des données européennes ont indiqué des taux d'incidence de l'anaphylaxie toutes causes confondues allant de 0,3 à 7,9/10⁵ personnes/an, avec une estimation selon laquelle 0,3 % (IC à 95 % 0,1–0,5) de la population souffrira d'anaphylaxie à un moment donné de sa vie, ce qu'on appelle « le risque anaphylactique vie entière ». Le calcul fait au centre hospitalo-universitaire de Montpellier est de 0,32/10⁵ (IC à 95 % 0,28–0,65). Bien qu'elle soit une cause de décès bien connue des médecins, l'anaphylaxie n'a jamais fait l'objet d'un suivi approprié dans les différentes versions de la Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'OMS et n'a donc jamais été considérée comme une cause de décès dans les certificats de décès jusqu'à récemment à la faveur de la construction et de l'implémentation de sa 11^e version (CIM-11) par le Centre

[☆] Séance du 26 janvier 2021.

Collaborateur de l'OMS de Montpellier avec la gouvernance de l'OMS pour les classifications internationales [1]. Elle est par contre répertoriée de longue date dans les programmes de surveillance de la sécurité vaccinale.

L'OMS a publié sur son site une introduction à la sécurité des vaccins en 5 phases reprenant Chen et al. [2]. Dans la phase avant l'introduction des vaccins, la morbidité et la mortalité dues aux maladies infectieuses aujourd'hui évitables sont élevées. Étant donné que les vaccins n'existaient pas, il n'y avait pas d'événements indésirables. Après l'introduction d'un vaccin efficace, l'incidence de cas nouveaux baisse, mais parallèlement des effets indésirables, réels ou perçus, apparaissent et peuvent devenir problématiques. C'est lorsque les bénéfices du vaccin sont les plus évidents et la couverture vaccinale la plus élevée que les préoccupations concernant la sécurité des vaccins ont plus de risque d'augmenter chez le grand public. Cette attention accrue pour les effets indésirables autour de quelques cas seulement est intensifiée par les médias et entraîne une perte de confiance dans le vaccin auprès du public, puis une baisse de la couverture vaccinale et enfin une réapparition de la maladie parfois à des niveaux épidémiques. Face à la réapparition de la maladie ou la disponibilité d'un nouveau vaccin, le public reprend confiance et accepte de nouveau la vaccination, ce qui se traduit par des couvertures vaccinales de nouveau élevées et la réduction de la maladie aux niveaux faibles précédents. C'est le cas de la coqueluche par exemple. Pour les maladies éradiquées par la vaccination, l'usage de vaccins peut être interrompu, éliminant ainsi le risque d'événement indésirable. Tel est le cas de la variole.

Afin d'assurer la sécurité des vaccins, il convient de détecter rapidement les effets indésirables, de les évaluer et d'agir de façon à conserver la confiance du public. Le système de surveillance passive soutenu par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) et la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis est le *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). Il utilise le terme « grave » pour inclure le décès, l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, l'incapacité persistante ou importante, ou la mise en danger de la vie. En France les effets secondaires des médicaments sont remontés par les professionnels de santé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) via les Centres régionaux de Pharmacovigilance. Les industries pharmaceutiques ont également cette obligation. L'ANSM déclare les cas à l'EMA, agence européenne du médicament (EudraVigilance) et à l'OMS (VigiBase).

Ces programmes fournissent des données d'incidence, ils considèrent l'association temporelle comme causale, or les exemples contraires en allergies médicamenteuses [3] et vaccinales [4] sont nombreux. Les études ancillaires pour confirmer (ou pas) et comprendre les mécanismes impliqués ne font malheureusement pas partie de ces programmes nationaux. Or, les plaintes cliniques survenant immédiatement après l'administration d'un vaccin, compatibles ou non avec une réaction allergique, ont un impact significatif sur la perception des vaccins par le public et sa volonté de se faire vacciner davantage.

Les manifestations allergiques immédiates (jusqu'à 4 heures après l'injection) aux vaccins sont extrêmement rares, estimées entre 1/50 000 et 1/1 000 000 (10). Les

symptômes et signes sont le plus souvent cutanés, limités au site d'injection et relativement mineurs (érythème, prurit) mais parfois multi-systémiques (anaphylactiques). L'anaphylaxie postvaccinale, forme clinique la plus inquiétante est estimée à 1/1 000 000. Il s'agit d'estimations car la plupart ne sont pas explorées, ni décrites avec précision, voire même déclarées. Les diagnostics différentiels sont nombreux, avec surtout les malaises vagues, les réactions de panique à la vue des aiguilles ou suite à des réactions normales ou exagérées au site d'injection (chez des sujets déjà immunisés). Ils doivent être éliminés. Ces réactions peuvent (rarement) être dépendantes d'IgE spécifiques dirigées contre un constituant du vaccin (antigènes vaccinaux, contaminants résiduels utilisés pour la culture de l'agent infectieux, additifs ou excipients) ou non allergiques par histaminolibération non spécifique [5].

La fréquence des anaphylaxies [5] varie d'un vaccin à l'autre comme suit : DTP (0,36/100 000, en général dû à l'agent vaccinal), grippe (0,08/100 000, exceptionnellement dû à l'ovalbumine), ROR (0,18/100 000, de moins en moins dû à la gélatine porcine le stabilisant, jamais aux protéines de l'œuf en général absentes). Des cas anecdotiques liés à certains autres composants de vaccins ont été décrits avec les produits de *Saccharomyces cerevisiae*, le latex (plus maintenant), le sucre galactose- α 1,3 galactose (alpha-gal) contenu dans la gélatine, les protéines de poulet (pour les vaccins cultivés sur fibroblastes de poulet). Aucun conservateur, ni adjuvant, ni antibiotique non filtré des cultures cellulaires, n'a été impliqué de façon directe et documentée dans ces cas anaphylactiques [5].

Les polyéthylène glycols (PEG) ou macrogols (et leurs dérivés tels que les polysorbates) ont récemment fait leur entrée dans les vaccins, à l'exemple du vaccin de Pfizer vis-à-vis du SARS-CoV2. Ils sont présents dans l'industrie textile, du papier, du cuir, l'alimentation, certains cosmétiques comme épaississants ou solvants [6]. Ils sont également présents dans de nombreux médicaments dont ils stabilisent la forme galénique, augmentent la solubilité dans l'eau, la pénétration cutanée ou allongent la demi-vie plasmatisque. Ils sont également utilisés comme principe actif (un laxatif osmotique). Ce sont des polymères hydrophiles de numéro CAS 25 322-68-3 produits par polymérisation de l'oxyde d'éthylène ($H(OCH_2CH_2)_nOH$), de poids moléculaires variables (de 200 à 35 000 g/mol) en fonction du nombre d'unités d'oxyde éthylène présentes. Plus le poids moléculaire est élevé moins l'absorption digestive est possible (complète pour ceux de faible poids moléculaire < 400 g/mol à moins de 10 % pour ceux > 3300 g/mol). De même, seuls ceux < 3300 g/mol sont absorbés par la peau saine. Ils sont considérés comme biologiquement inertes, aucune documentation n'existe par exemple concernant une possible activation non spécifique des basophiles sanguins ; en d'autres termes, ils ne sont pas histaminolibérateurs. Ils peuvent par contre induire des réactions immunologiques et croiser avec les polysorbates [7]. Si des IgG anti-PEG sont souvent présentes (3 % à 9 % des témoins, notamment donneurs de sang) [7] et considérées sans impact clinique, la présence d'IgE anti-PEG est exceptionnelle (1‰) dans la population générale. Une revue systématique de la littérature retrouvait 74 réactions chez 37 patients, documentés entre 1977 et 2016 [6], tous adultes, trois quarts ayant

présenté des réactions anaphylactiques, 8 fois sur 10 après absorption orale, une fois sur deux d'un laxatif mais jamais au décours d'une vaccination dans cette série, puisque le vaccin BNT162b2 de Pfizer est le premier à en contenir. Les 6 cas après injections (intra-articulaire, intramusculaire, intraveineuse) étaient tous anaphylactiques. Il semblerait à la lecture de ces cas que le poids moléculaire importe vraiment mais qu'aucune concentration déclenchante ne se dégage et que chaque patient réagit à des doses et concentrations variables. Dans une publication plus récente, Stone et al. [8] ont interrogé la base des effets secondaires médicamenteux de la FDA de 1989 à 2017 et retrouvé 53 cas d'anaphylaxies au PEG 3350 utilisé comme laxatif. Ils ont par ailleurs exploré 2 de leurs patients ayant réagi tous les deux à la fois lors d'une préparation pour coloscopie et après infiltration d'acétate de méthylprednisolone contenant toutes du PEG 3350, ainsi que 6 témoins exposés et montré l'intérêt des *prick tests* aux différents PEG ainsi que la possibilité de sensibilisation croisée avec le polysorbate 80. Des IgG et des IgE anti-PEG ont été retrouvées chez ces 2 patients (et pas chez les témoins) et par la suite chez 6 autres patients ayant présenté une anaphylaxie lors de la première utilisation d'un médicament contenant du PEG, dans le but de développer un test biologique commercial [7]. Des IgG étaient présentes chez 5–9 % de plus de 1700 sérums témoins testés, des IgM chez 6 % de presque 1000 sérums testés et des IgE chez moins de 1% de plus de 2000 sérums testés.

Le besoin d'exploration de façon à affirmer ou infirmer et de contrôle scientifique de l'information est majeur, au risque de voir de fausses rumeurs naître et compromettre un programme vaccinal. Les 2 cas récents survenant en Angleterre le 2^e jour du démarrage du programme vaccinal de ce pays d'une réaction anaphylactique suite à la première injection d'un vaccin à ARN (acide ribonucléique) dirigé contre le SARS-CoV2 est pédagogique. Les deux professionnels de santé visés avaient des antécédents d'allergie sévère (hors vaccin). Les *tabloids* anglais s'en sont emparés et l'annonce des pouvoirs publics n'a pas été à la mesure de calmer les esprits ; il en va de même pour les recommandations du 24 décembre 2020 de la Haute Autorité de santé en France. En effet, il n'y a aucun support scientifique à l'interdiction d'un vaccin à toute personne qui a souffert d'anaphylaxie, quelle que soit la cause dans sa vie, contrairement aux allergies vraies à un des composés d'un vaccin [5], comme le rappelle la Société française d'allergologie de même que la Haute Autorité de santé en 2018 : « Un antécédent d'allergie, même grave, n'est pas en soi une contre-indication vaccinale sauf si le produit incriminé est un vaccin. De même, une allergie grave à un vaccin ne contre-indique pas les vaccinations mais seulement le vaccin incriminé et éventuellement les vaccins contenant le composant responsable de l'allergie ». L'allergie IgE-dépendante est due à la reconnaissance fine d'une structure chimique et/ou d'une forme dans l'espace. « Le bilan allergologique permet d'identifier les patients présentant un risque réel de développer une réaction anaphylactique en cas de nouvelle exposition. La revaccination dépendra alors de ce bilan allergologique ».

Le vaccin de Pfizer contient la substance active BNT162b2 (ARN messenger simple brin hautement purifié,

coiffé en 5', généré par transcription *in vitro* dans des conditions acellulaires à partir de l'ADN correspondant codant pour la protéine *spike* du SARS-CoV-2), aucun adjuvant, 4 lipides (ALC-0315 ou bis(2-hexyldecanoate) de (4-hydroxybutyl)azanédiyl), ALC-0159 2[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine, cholestérol) et plusieurs électrolytes et autres composés (chlorure de potassium, phosphate monobasique de potassium, chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium dihydraté, saccharose). Les essais cliniques ayant permis l'enregistrement de ce vaccin ont exclu les personnes ayant des antécédents d'allergies à un vaccin. Les personnes ayant déjà eu des réactions allergiques à des aliments ou à des médicaments n'ont pas été exclues, mais peuvent avoir été sous-représentées. Cependant, rien ne confirme à ce jour les causes des réactions des 2 cas anglais et 33 autres cas américains décrits depuis au 3 janvier 2021 [9]. Trente de ces 35 personnes avaient des antécédents de maladie atopique, en particulier d'asthme, mais aussi d'allergies autres ou d'anaphylaxie. Le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) met en place une cohorte sur trois ans. La prudence s'impose donc et il convient de renforcer la surveillance afin de mesurer ce risque, de comprendre les mécanismes impliqués, de mettre en place les mesures de prévention nécessaires (30 minutes de surveillance en cas d'antécédents anaphylactiques quelle que soit la cause au lieu des 15 minutes habituelles, documentation de toute réaction) et d'accompagner l'information scientifique qui en sera faite auprès du grand public.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare avoir les liens d'intérêt suivants : versements au budget de leurs institutions de grants éducatifs provenant des laboratoires ALK, AstraZeneca, Bausch & Lomb, GSK, Hycor, Ménarini, Sanofi, Stallergenes Greer, ThermoFisher Scientific.

Références

- [1] Demoly P, Tanno L. Le modèle de l'anaphylaxie : une nouvelle version de la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé pour 2019. The model of anaphylaxis: A new version of the International Classification of Diseases from the World Health Organization. *Bull Acad Natl Med* 2020;1:97–101.
- [2] Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, Hayes SW, Cochi SL, Danton JA, Wassilak SG. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 1994;12:542–50.
- [3] Benahmed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1500–5.
- [4] Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:205–14.
- [5] Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016;9:32.
- [6] Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907–22.
- [7] Zhou ZH, Stone Jr CA, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J, Hoang U, Kirshner SL, Levin R, Kozlowski

- S. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.011>. S2213-2198(20)31231-9.
- [8] Stone Jr CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, Hemler JA, Phillips EJ. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1533–40.
- [9] Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr2035343>.

Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine
P. Demoly^{a,*,b}

^a *Département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve—CHU de Montpellier, Univ Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France*

^b *IDESP UA11, UMR Inserm—Univ Montpellier, bâtiment IURC, 641 avenue du Doyen-Gaston Giraud, 34093 Montpellier cedex 5, France*

* Correspondance.
Adresse e-mail : pascal.demoly@inserm.fr

Reçu le 7 janvier 2021
Accepté le 18 janvier 2021
Disponible sur Internet le 9 février 2021