VACCINATION COVID ET REACTION D'HYPERSENSIBILITE

Dr Marion Gouitaa
Clinique des bronches, Allergies et Sommeil
CHU NORD

Journée de la Société de Santé au travail

23 Novembre 2021

Hôpitaux Universitaires de Marseille | ap hm

PLAN

1. INTRODUCTION
    - Objectifs de la vaccination en terme de santé publique
    - Le lien avec l'allergie

2. VACCIN ET ALLERGIE

- Vaccination responsable de l'allergie ?
    - Rappel sur les mécanismes d'hypersensibilité et vaccination
    - Diagnostic de l'anaphylaxie, diagnostic différentiel et traitement
    - Sensibilisation aux composants des vaccins responsables de manifestations cliniques
- Vaccination et Aggravation pathologie immuno allergique pré existante?
- Vaccination et Cause d'augmentation de la prévalence des maladies allergiques?

3. VACCIN COVID ET ALLERGIE

- Anaphylaxie aux vaccins ARNm
- Réactions retardées
- Quel Bilan allergologique

Objectifs de la vaccination en terme de santé publique :

- **Diminuer la mortalité et les formes graves de la maladie**

- **Maintenir les capacités du système de santé** (protéger les soignants et le système de soins)

- **Garantir la sécurité** des vaccins et de la vaccination

- **Retrouver une vie normale** (réduction des conséquences sanitaires, psychiques, sociales, économiques)

Vaccination et allergologie

- INTERVENTION SANTE PUBLIQUE EFFICACE +++
  - 23,3 millions de décès dans le monde évités grâce à la vaccination entre 2011 et 2020 (1)

- PROBLEMATIQUE :

  Induire une immunité efficace

  Sans engendrer d'effet secondaires d'ordre immuno-allergiques

  - Sensibilisation aux composants des vaccins responsables de manifestations cliniques
  - Aggravation pathologie immuno allergique pré existante
  - Cause d'augmentation de la prévalence des maladies allergiques

- Selon les données de l'OMS : 3 % des réactions déclarées sont imputées de façon certaine à la vaccination

1 : CDC. Infographic: The Global Impact of Vaccines in Reducing Vaccine-Preventable Disease Morbidity and Mortality; 2017

2 : Loughlin Aet al. Causality assessment of adverse events reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). Vaccine. 2012;30

VACCIN ET ALLERGIE

VACCINATION COMME CAUSE D'ALLERGIE

Rappel sur l'Hypersensibilité

- **Expression clinique** de la **sensibilisation immunitaire** contre un antigène
- **Réaction d'hypersensibilité SPECIFIQUE** dirigée contre cet antigène
- **Immunogénicité augmente avec les molécules de hauts poids moléculaires et la complexité de leur structure en 3D**
- **Médiation:**
  - Par des **anticorps** (principalement Ig E, parfois Ig G) :
    - **Hypersensibilité immédiate**, symptômes **dans l'heure après le contact**
  - Par des **lymphocytes T** (CD4+ ou CD8+) :
    - **Hypersensibilité retardée**, symptômes **plusieurs heures après le contact**

HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE AUX VACCINS

ANAPHYLAXIE ET VACCIN

Incidence très faible : 1-20 /1,000,000 de doses

Variable d'un vaccin à l'autre, correction rapide par l'industrie si agent identifié

vigilance et surveillance majeure: FDA-CDC (VAERS), CRPV-ANSM, EMA (EudraVigilance) et OMS (VigiBase) mais souvent non explorées en allergologie

	incidence par million de dose injectées	agent responsable
DTP	3,6	anatoxine/ agent vaccinal
Grippe	0,8	ovalbumine (exceptionnel)
ROR	1,8	Gélatine porcine
Sars Cov 2	11,1	PEG PS ?

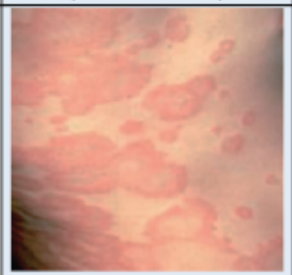
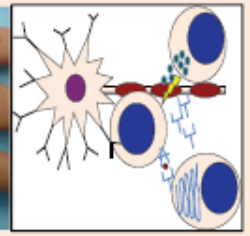
Pour le Sars cov 2 à la date du 6 janvier 2021
1 893 360 vaccinations

21 cas d'anaphylaxie

Soit 11.1 par million de doses injectées

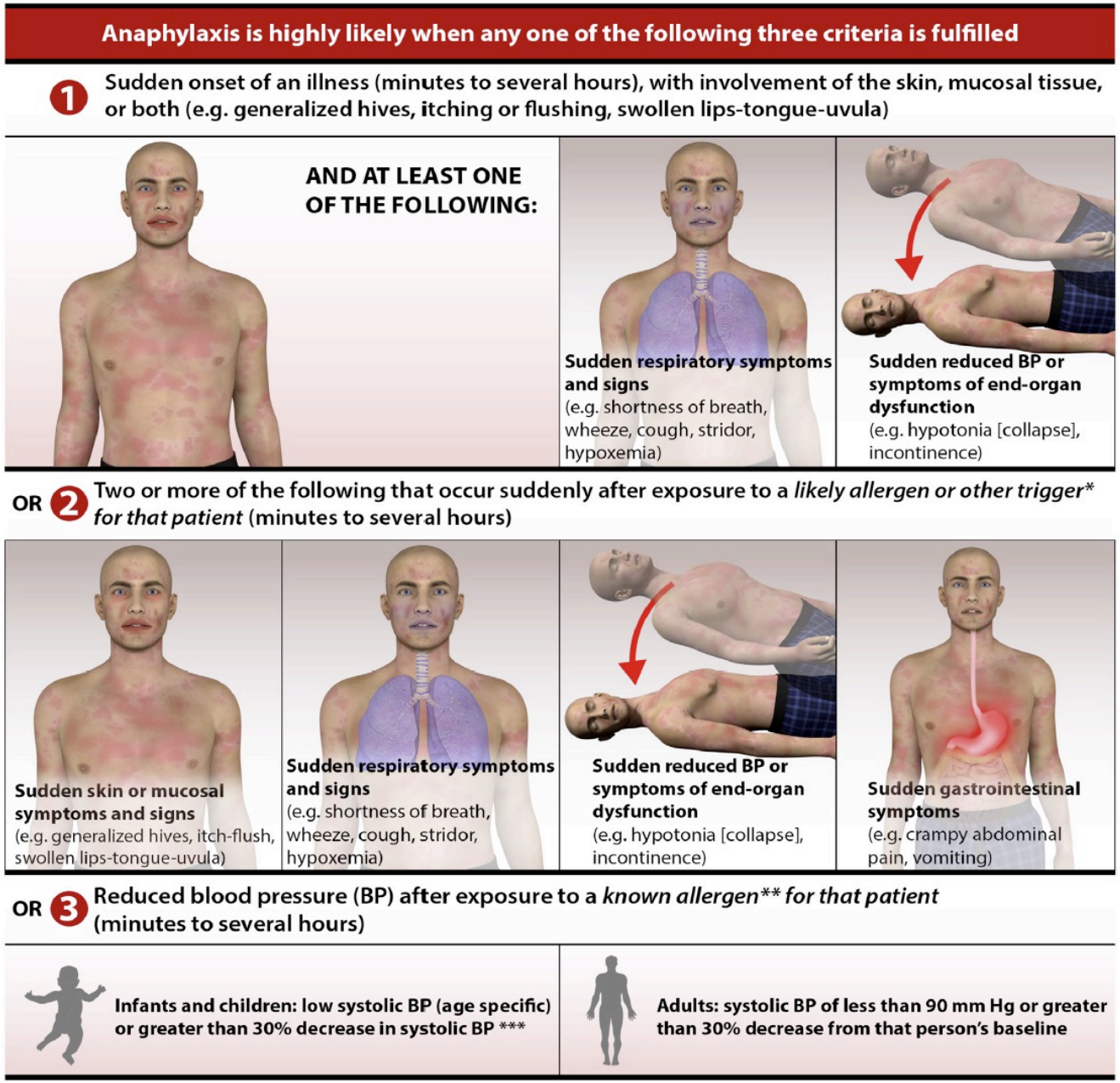
Demoly P et al. BANM 2021
Castells MC et al. NEJM 2021
CDC 6 janvier 2021

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPERSENSIBILITE AUX VACCINS

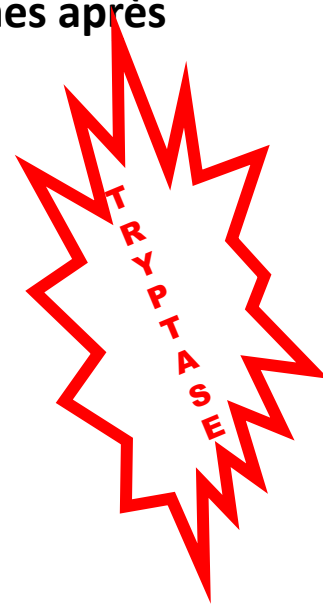
	Off Target						On Target
Mechanism Category	Antibody mediated		T cell mediated or mixed			Immune deficiency	Normal Response
Antigen	excipient / vaccine	vaccine	excipient	vaccine	vaccine	Failed immune control of live vaccine strain	vaccine
Adverse event (mechanism)	 Immediate hypersensitivity (IgE mediated)	Local vasculitis (IgG immune complexes)	Delayed hypersensitivity	Delayed hypersensitivity	 Mixed - CD4+, CD8+ T & B cell mediated inflammation	Infection due to live vaccine strain	Local tenderness, warmth, fever, irritability
Examples	Egg, gelatin, or alpha-gal immediate hypersensitivity	Arthus Reaction	Metal, antimicrobial contact allergy	Delayed smallpox reaction	Guillain- Barré syndrome, other demyelinating conditions	Disseminated rotavirus, varicella	Large local reaction
Predisposing factors	Pre-existing allergy to component of vaccine (see table 3)	Previous receipt of certain vaccines, shallow injection technique	Pre-existing allergy to component of vaccine (see table 3)	Possible genetic variation in antigen presentation/processing		Pre-existing primary or secondary immunodeficiency	Normal response

Immune-mediated adverse reactions to vaccines Cosby A et al Br J Clin Pharmacol. 2019;85:2694–2706.

RECONNAITRE L' ANAPHYLAXIE



Brutalité d'apparition des symptômes après exposition à un allergène



SITUATION 1
Signes cutanés et ou muqueux et
Des symptômes respiratoires
et/ou une chute de la TA

SITUATION 2 : au moins 2 ou plus des signes suivants :

- Signes cutanés et ou muqueux
- Symptômes respiratoires
- Chute TA
- Symptômes digestifs

SITUATION 3
Chute TA 30 % par rapport baseline ou < 90 mmHg

SHAKER ET AL **1089**

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 145, NUMBER 4

SE SOUVENIR QUE LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL EST LA REACTION VAGALE

Tableau des symptômes comparés de l'anaphylaxie et de la réaction vagale.

	Anaphylaxie	Réaction vagale
Délai (après l'injection)	Dans les quinze minutes suivant l'injection	Pendant ou immédiatement après l'injection
Signes cutanés	Urticaire, prurit, œdème	Pâleur Pas d'urticaire ni de prurit
Signes respiratoires	Difficultés respiratoires : Toux, dyspnée, stridor, bronchospasme Œdème des lèvres, de la langue, du larynx	Bradypnée éventuelle, sans signes de lutte Pas de bronchospasme
Hémodynamique	Tachycardie Hypotension Perte de conscience en relation avec un collapsus cardio-vasculaire	Bradycardie, pouls régulier Hypotension transitoire, se corrigeant en position couchée Perte de conscience résolutive avec la position couchée, jambes surélevées
Signes neurologiques	Anxiété initiale	Etourdissement, sensation de perte de connaissance
Signes digestifs	Nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée	Nausée, vomissement

TRYPTASE

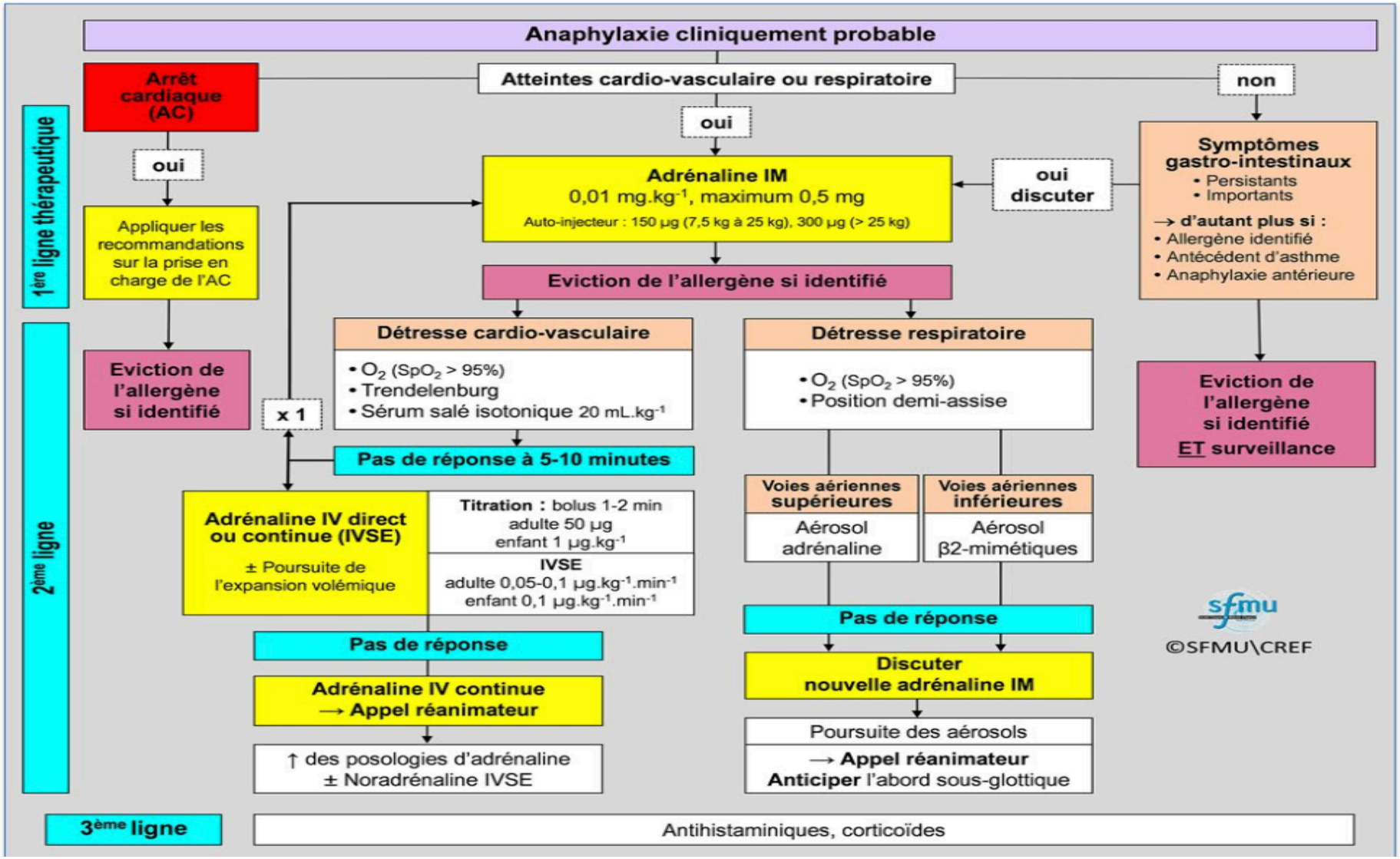
AUTRES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

- ATTAQUE DE PANIQUE (Activation du sympathique)
  - sensation de mort imminente
  - dyspnée
  - flush
  - Tachycardie
  - symptômes gastro-intestinaux
  - Sans trouble hemodynamique ni signes cutaneo muqueux

- SPASME DU SANGLOT
  - chez le nourrisson entre 6 mois et 2 ans.
  - Pendant les pleurs, l'enfant devient soudainement silencieux, avec une rougeur du visage et une cyanose péribuccale.
  - Parfois brève perte de conscience.
  - L'absence d'urticaire, de prurit, d'œdème et le caractère rapidement et spontanément réversible de l'épisode permettent de le différencier d'une anaphylaxie.

SAVOIR TRAITER L'ANAPHYLAXIE

Ann. Fr. Med. Urgence (2016) 6:342-364 349



LE GESTE QUI SAUVE : ADRENALINE EN IM

Prise en charge initiale de l'anaphylaxie par le vaccinateur
(adapté des Recommandations 2016 de la Société française de médecine d'urgence).

Administration du vaccin
15 minutes d'observation systématique

↓

Apparition brutale d'une symptomatologie rapidement progressive
Respiration sifflante, toux invalidante, voix rauque, difficultés à avaler/parler
Hypotension artérielle, malaise, hypotonie
Eruption cutanée, œdème
Vomissements, diarrhée, douleurs abdominales

↓

Appeler le 15

↓

Position adaptée : respecter la position de confort du patient
Position demi-assise si dyspnée prépondérante
OU décubitus dorsal avec jambes surélevées si malaise
OU position latérale de sécurité si trouble de conscience

↓

Adrénaline IM face antéro externe du 1/3 moyen de la cuisse
Répéter l'administration d'adrénaline après 5 à 10 mn
en l'absence d'amélioration clinique

↓

Tout patient présentant une anaphylaxie doit être hospitalisé pour surveillance
<u>même en cas de régression rapide des symptômes.</u>

Sensibilisation aux composants des vaccins responsables de manifestations cliniques
qui sont ces composants ?

- **Adjuvant vaccinal**
  - substance ajoutée à la préparation antigénique d'un vaccin afin d'augmenter l'immunogénicité de celui-ci.
- **Excipient**
  - composant qui ne confère aucune propriétés thérapeutiques ou préventives,
  - rôle dans l’absorption et stabilité du médicament
  - conditionnant son aspect, couleur et goût
- **Conservateurs**
  - substances chimiques ajoutées aux vaccins inactivés ou sous-unitaires afin d’inactiver les virus, neutraliser les toxines bactériennes et prévenir les infections secondaires graves en lien avec une contamination bactérienne ou fongique lors de l’utilisation de flacons multidoses.
- **Contaminants sont des matériaux de culture cellulaire résiduels**

AGENTS RESPONSABLES DE REACTIONS HS

AGENTS INFECTIEUX	ANATOXINE
ADJUVANTS	ALUMINIUM AS03 MF59
EXCIPIENTS	GELATINE ALPHA GAL DEXTRAN **PEG** **POLYSORBATE** TROMETAMOL
CONTAMINANTS	PROTEINE ŒUF, LAIT, POULET SACCHAROMYCES ANTIBIOTIQUES LATEX FORMALDEHYDE
CONSERVATEUR	THIOMERSAL PHENOXYETHANOL

DEGRE IMPUTABILITE

AGENT CAUSAL	HSI DEGRE IMPUTABILITE	HSR DEGRE IMPUTABILITE	VACCIN
GELATINE	OUI	NON	ROR/RORV VARICELLE FIEVRE JAUNE ZOSTAVAX
ALPHA GAL	OUI CO PRESENT AVEC GELATINE	NON	ROR/RORV VARICELLE ZOSTAVAX FIEVRE JAUNE (incertain)
PROTEINE OEUF	OUI	NON	ANTIRABBIQUE FIEVRE JAUNE
PROTEINE LDV	POSSIBLE	NON	DTCoq
PROTEINE DE POULET	POSSIBLE	NON	FIEVRE HJAUNE
LEVURE (SACCHAROMYCES)	POSSIBLE	NON	HEPATITE B

AUTRE AGENT CAUSAL

AGENT CAUSAL	HSI DEGRE IMPUTABILITE	HSR DEGRE IMPUTABILITE	VACCIN
ADJUVANT/CONSERVATEUR Thiomersal Aluminium Phenoxyethanol	OUI POUR LE THIOMERSAL POSSIBLE POUR ALUMINIUM PHENOXYETHANOL	REACTION LOCALE +/- ETENDUE GRANULOME ABCES STERILE RASH DIFFUS	Vaccin combinés contenant des sels l'alu comme adjuvant ou du thiomersal ou phenoxyethanol comme conservateur
ANTIMICROBIEN Néomycine, polymycine B, kanamycine, gentamycine, streptomycine, chlorotetracycline et amphotericine B	POSSIBLE	REACTION LOCALE ETENDUE	variable
LATEX	OUI	NON	
DEXTRAN	OUI (NON IgE dependant)	NON	AUCUN VACCIN ACTUEL
PEG/POLYSORBATE	OUI	NON	VACCIN HPV VACCIN ARN m COVID

VACCIN COVID

VACCIN	EXCIPIENT EFFET NOTOIRE
PFIZER-BIONTECH = COMIRNATY®	**PEG 2000** ➔ Diminuer la dégradation enzymatique de l'ARNm Augmenter la solubilité et la biodisponibilité de ces vaccins
MODERNA	**Trométhamine ou trometamol** **PEG 2000**
ASTRAZENECA = VAXZEVRIA®	**Polysorbate 80**
CORONAVAC® = SOCIÉTÉ CHINOISE SINOVAC	**Hydroxyde d'aluminium**
JANSSEN®	**Polysorbate 80**
NOVAVAX®	Adjuvant appelé Matrix M : 2 nanoparticules Matrix-A et -C sont formées en formulant de la saponine purifiée à partir de l'arbre quillaja saponaria molina avec du cholestérol et du phospholipide

Efficacy and Safety of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

VACCINATION ET AGGRAVATION PATHOLOGIE IMMUNO ALLERGIQUE PRÉ EXISTANTE

ASTHME ET DERMATITE ATOPIQUE

Mécanismes mal connus

- Activation du complément par la voie alterne
- Facteurs pro-inflammatoires libérés et hyperréactivités (cutanée, bronchique) (tous les vaccins)
- Augmentation de la réactivité à l'histamine

Conseils pour vacciner les allergiques :

- A distance de toute poussée évolutive de la DA
- En dehors des périodes d'exposition maximale aux allergènes
- Traitement d'appoint éventuel anti-allergique (AH1)
- Asthme contrôlé

VACCINATION FACTEUR CAUSAL DES MALADIES ALLERGIQUES

- Croyance ancienne sur lien entre vaccination et développement atopie

- Propos revisité sur ces dernières années

- étude prospective de 30 000 enfants suivis de la naissance à l'âge de 11 ans *(Mc Keever, Am J Pub Hlth 2004)* montre :
  - pas de relation entre les vaccinations courantes de l'enfant et risque d'asthme et d'atopie

Take home message

ATOPIE N’EST PAS UNE CONTRE INDICATION A LA VACCINATION

LA VACCINATION N’EST PAS UN FACTEUR FAVORISANT LA SURVENUE DE MALADIE ALLERGIQUE

HYPERSENSIBILITE IMMUNO ALLERGIQUE AUX VACCINS COVID 19

VACCIN COVID ET REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

- **Premier cas décrit d' Anaphylaxie au vaccin Pfizer aux Royaumes Unis le lendemain du début de la campagne vaccinale :**
  - 2 femmes, professionnelles de santé, allergiques, utilisation d'adrénaline, pas de séquelle
  - Décision du National Health Service **:** exclusion des allergiques
  - Position de la SFA : « prudence, mécanisme inconnu, ne pas CI, explorer »
- aux **USA :**
  - 21 personnes, 17 avec des ATCD d'allergies (7 anaphylaxies), 19 adrénaline
  - Anaphylaxie survenue entre 2-150 min après vaccination (13 min en moyenne)
  - pas de séquelles
  - CDC : « ne pas exclure, dépister, équiper/former les centres de vaccination, continuer le monitoring VAERS, surveiller 30 min »

- *Castells MC et al. NEJM 2021*
- *CDC 6 janvier 2021*

VACCIN COVID ET REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

- incidence est actuellement évaluée :
  - un cas pour 100 000 doses administrées
  - un risque 10 fois plus élevé en comparaison avec l'incidence associée à l'ensemble des autres vaccins, évaluée à 1 cas pour 1 000 000
  - FDR d'anaphylaxie aux vaccin Comirnaty mal identifiés

    Pour certains , ATCD d'HSI
    Pour les autres aucun ATCD
    Hypothèse proposée :

    risque plus élevé d'activation des mastocytes non médiée par les IgE

    activation du complément liée soit au composant lipidique soit au composant PEG-lipide

Castells MC., et al. N Engl J Med. 2021. 384 : 643-649.0 .

LES ALLERGIQUES AUX VACCINS COVID SONT ALLERGIQUES A UN EXCIPIENT DU VACCIN

- Les 3 allergènes possiblement responsables d'HSI
  - PEG (polyethylène glycol) : vaccin Pfizer et Moderna
    - entre dans la composition des nanoparticules lipidiques protégeant l'ARNm et permettant son entrée dans la cellule
  - Polysorbate 80 : vaccin AZ, Janssen
  - Trometamol : vaccin Moderna

PEG

Polymères de l'oxyde d'éthylène :

- Présents dans de nombreux médicaments
  - stabilisent la forme galénique
  - augmentent la solubilité dans l'eau
  - Améliore la pénétration cutanée
  - Ils allongent la demi-vie plasmatique, principe actif des laxatifs osmotiques

- Présents dans l'industrie textile, du papier, du cuir, l'alimentation, certains cosmétiques (comme épaississants ou solvants)

- Nombreuses formes (selon PM, de 200 à 35000 g/mol) et dérivés (croisement possible)

Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review E. Wenande and L. H. Garvey
Clinical & Experimental Allergy, 46, 907–922

PEG

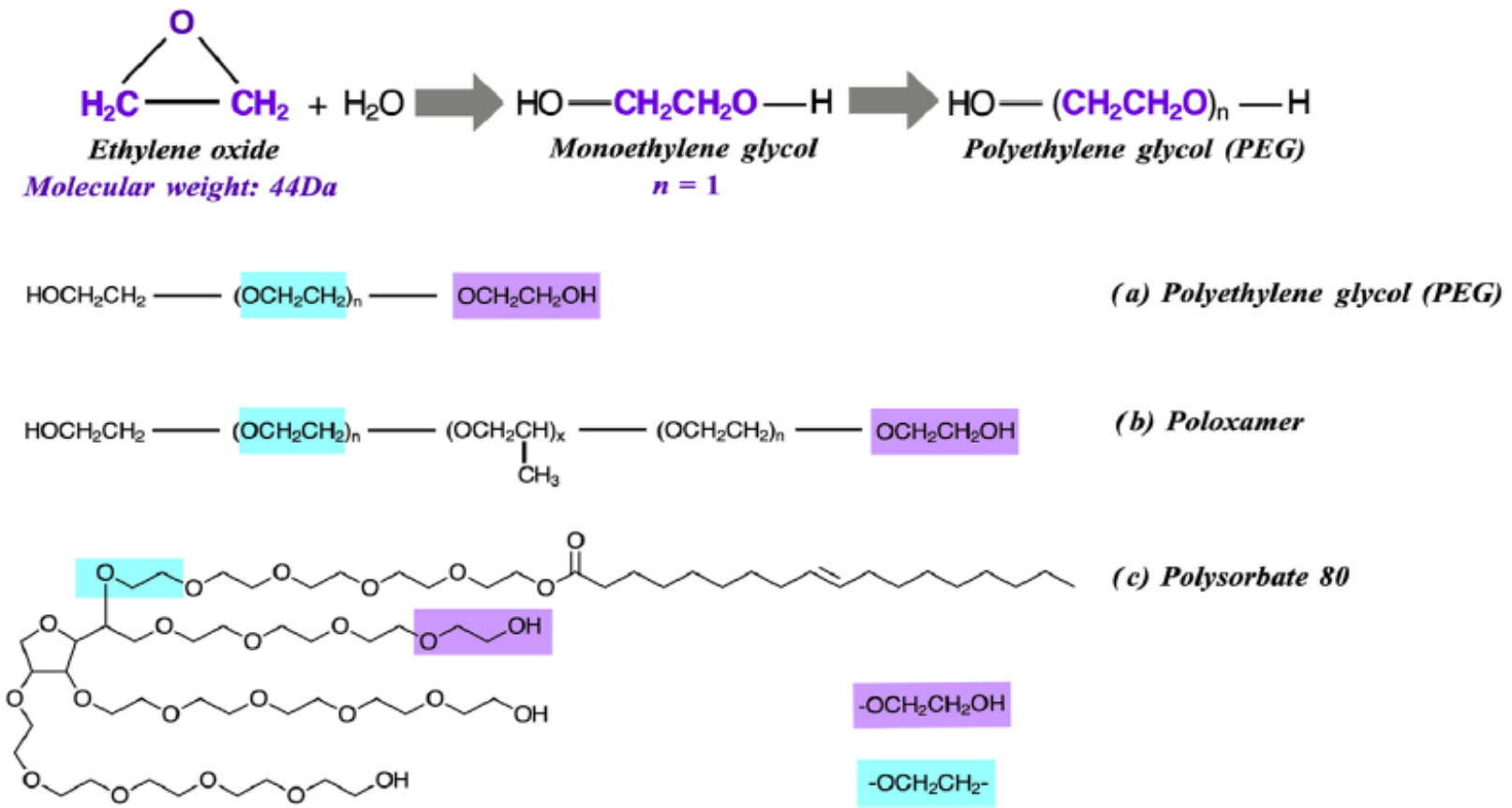


Fig. 1 Polymerization and molecular structure of polyethylene glycol (PEG) and PEG derivatives. Two chemical moieties are common to both PEGs and the PEG derivatives poloxamer and polysorbate; thus cross-reactivity is, in theory, possible. Reproduced from 11 with permission

Turner et al. World Allergy Organization Journal (2021) 14:100517
http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100517

PEG et anaphylaxie

- Les anaphylaxies par sensibilisation aux PEG sont exceptionnellement rapportées avec les médicaments per os
  - Absorption augmentée pour les PEG de petite taille PM < 400
  - Absorption possible par les muqueuses mais reste limitée
  - Les PEG associés aux manif allergiques sont de haut PM (3350, 4000,6000..)
    - préparation pour coloscopie (colopeg®) (série bien documentée dans la littérature)
    - Infiltration corticoïdes (Depo medrol ®
- urticaire de contact possible à diverses crèmes, cosmétiques, gels (ex. : électrodes ECG)

Wenande E et al. Clin Exp Allergy 2016

Polysorbate 80 et anaphylaxie

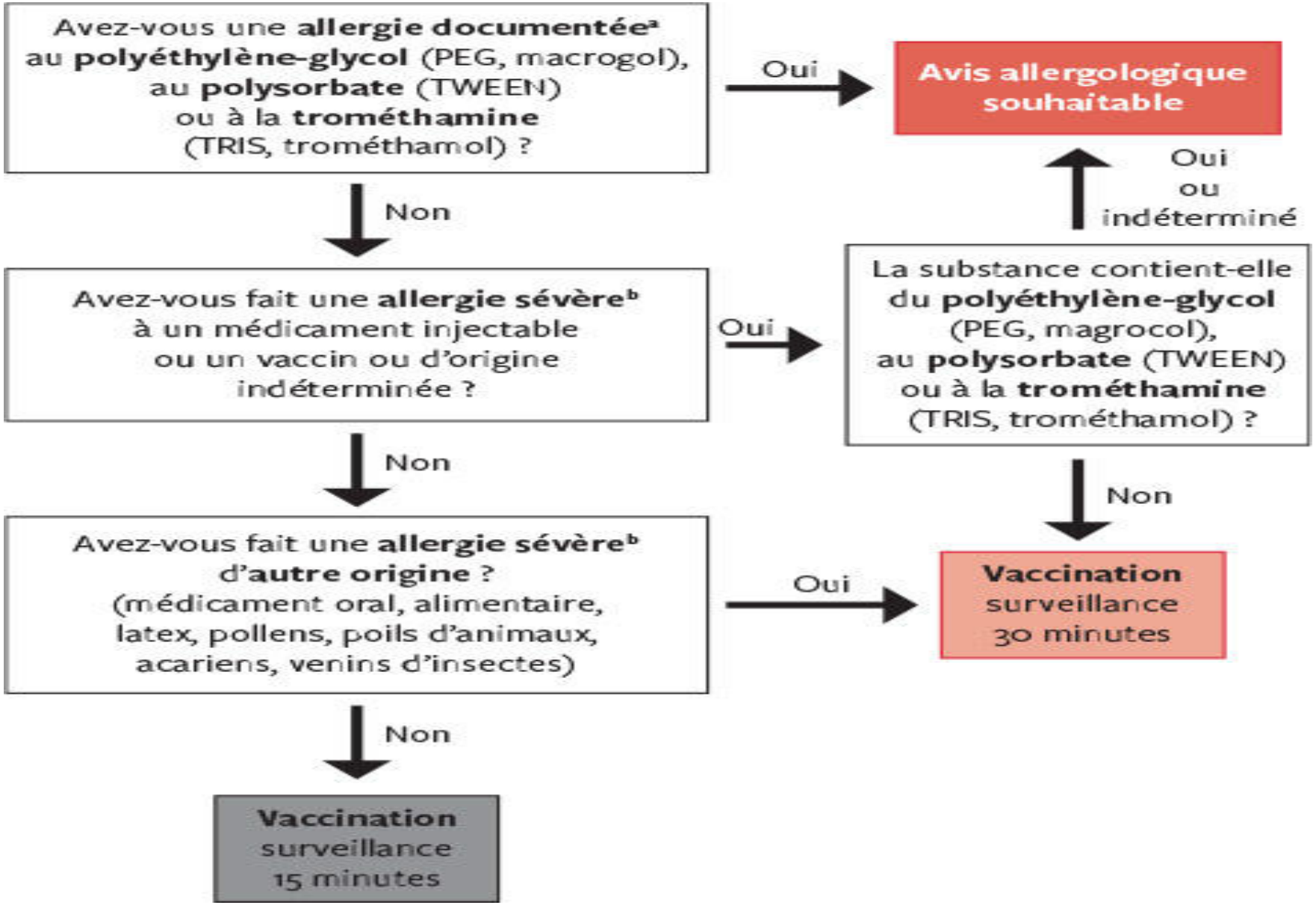
- Omniprésent
  - Plus de 70 % des biothérapies (anti TNF, anti IL….)
  - Nombreux vaccins (grippe, …)

  - Réaction croisée avec PEG demontrée mais rare cas dans la littérature

Diagnostic de l’allergie au PEG et polysorbate

- Histoire clinique évocatrice d’anaphylaxie en lien avec un médicament injectable dont le bilan allergologique ne permet pas d’imputer ce médicament ou en l’absence de bilan allergolgique
- Anaphylaxie inexpliquée
- Y penser si HSI biothérapie, chimiothérapie, préparation coloscopie, infiltration corticoïdes, Produit contraste

QUI ORIENTER VERS L'ALLERGOLOGUE



Les explorations allergologiques

- Interrogatoire +++++
- Tests cutanés
  - Limites des test cutanés
    - Disponibilité des molécules
    - Cout des molécules à tester
    - Sensibilité/spécificité non déterminées
- Protocole de vaccination fractionnée

Tests cutanés pour exploration HSI PEG et PS80

Histamine	**PRICK**	**IDR 1/100 PI/PO**	**IDR 1/10 PI/PO**
BETAMETHASONE Diprostene® (macrogol 4000, PS 80, carmellose)	4 mg/ml	0,04 mg/ml	0,4mg/ml
METHYLPREDNISOLONE ACETATE Depo Medrol ® 40 mg/1 ml (macrogol 4000)	40 mg/ml	0.4 mg/ml	4 mg/ml
PREDNISOLONE ACETATE Hydrocortancyl 2.5 % ® (PS 80)	25 mg/ml	0.25 mg/ml	2.5 mg/ml
TRIAMCINOLONE Kenacort (PS 80)	40 mg/ml	0,4 mg/ml	4 mg/ml
FORLAX® 4 g (macrogol 4000)			
COLOPEG (macrogol 3350)			
PRORHINEL rhume (polysorbate 80) Solution nasale			

Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of coronavirus disease 2019 vaccine reactions

Ann Allergy Asthma Immunol 126 (2021) 722e741 737

Table 1
Characteristics and Skin Test Results of Patients With Reaction to First COVID-19 Vaccine Dose and Previous PEG/Polysorbate Allergy[a]

Patient	Age/ sex	Previous allergic disease	Culprit agents	Symptoms	Anaphy-laxis[b]	Time to onset	Treatment	ED	Time to resolution	Skin test performed	Time from reaction to the skin test	Skin test result	Time between vaccine doses	Vaccine outcome[c]
1	24F	None	Pfizer-BioNTech vaccine	Urticaria	No	3 h	Antihistamines	No	4 d	PEG	12 d	Negative	23 d	No reaction
2	54F	Drug allergy	Pfizer-BioNTech vaccine	Tachycardia, rhinorrhea	No	10 min	None	No	10 min	PEG, MP acetate	7 d	Negative	18 d	No reaction
3	36F	None	Pfizer-BioNTech vaccine	Facial flushing	No	5 min	Antihistamines	No	1 h	PEG, MP acetate, TC acetonide	20 d	Negative	21 d	No reaction
4	52M	Venom anaphylaxis	Pfizer-BioNTech vaccine	Oral pruritus, throat fullness	No	Immediate	None	No	5 min	PEG	10 d	Negative	21 d	No reaction
5	45F	Food allergy	Pfizer-BioNTech vaccine	Urticaria, throat tightness	No	8 h	None	No	Unknown	PEG	20 d	Negative	29 d	No reaction
6	33F	Asthma, venom anaphylaxis	Pfizer-BioNTech vaccine	Urticaria, tachycardia	No	15 min	Antihistamines	No	12-24 h	PEG	20 d	Negative	23 d	No reaction
7	20M	Vaccine allergy (flu)	Moderna vaccine	Angioedema	No	3 h	Steroids, antihistamines	Yes	24 h	Expanded[d]	20 d	Negative	N/A	Not given
8	22F	Allergic rhinitis	Moderna vaccine	Angioedema, wheezing, throat pruritus	Level 1	20 min	Antihistamines, steroids	Yes	6 h	Expanded[d]	21 d	Negative	51 d	Minor lip/ tongue tingling
9	69M	Drug allergy	Moviprep (PEG)	Rash, flushing	No	During prep	Antihistamines	No	1 h	PEG	2 y	Negative	N/A	No reaction (Pfizer)
10	73F	Asthma, drug allergy	Moviprep (PEG)	Headache, nausea	No	Unknown	Unknown	No	Unknown	PEG	5 y	Negative	N/A	No reaction (Moderna)
11	46F	Vaccine allergy (flu)	Methylpre-dnisolone acetate (PEG)	Urticaria, dizzy, flushing	No	15 min	Epinephrine, steroids, antihistamines	No	12 h	Expanded[d]	3 mo	Positive (PEG and MP acetate)[e]	N/A	Not given
12	74M	Drug allergy	Triamcinolone acetonide (polysorbate 80)	Urticaria, wheezing	Level 1	1 h	Steroids, antihistamines	Yes	Unknown	PEG, MP acetate, TC acetonide	3 y	Negative	N/A	No reaction (Pfizer)
13	55F	Anaphylaxis	Influenza vaccines[f] (polysorbate 20/ 80)	Flushing, wheezing, cough, throat tightness	Level 1	20 min	Epinephrine, steroids, antihistamines	Yes	Unknown	PEG, Polysorbate 20	7 y	Negative	N/A	No reaction (Pfizer)
14	67F	Food allergy, anaphylaxis	MiraLAX (PEG)	Oral urticaria	No	2 h	Unknown	No	Unknown	Expanded[d]	Unknown	Negative	N/A	No reaction (Moderna)
15	60M	Vaccine allergy (Shingrix)	Shingrix (polysorbate 80)	Flushing, urticaria	No	2 h	Antihistamines, steroids	Yes	2 d	Expanded[d]	3 mo	Negative	N/A	No reaction (Moderna)

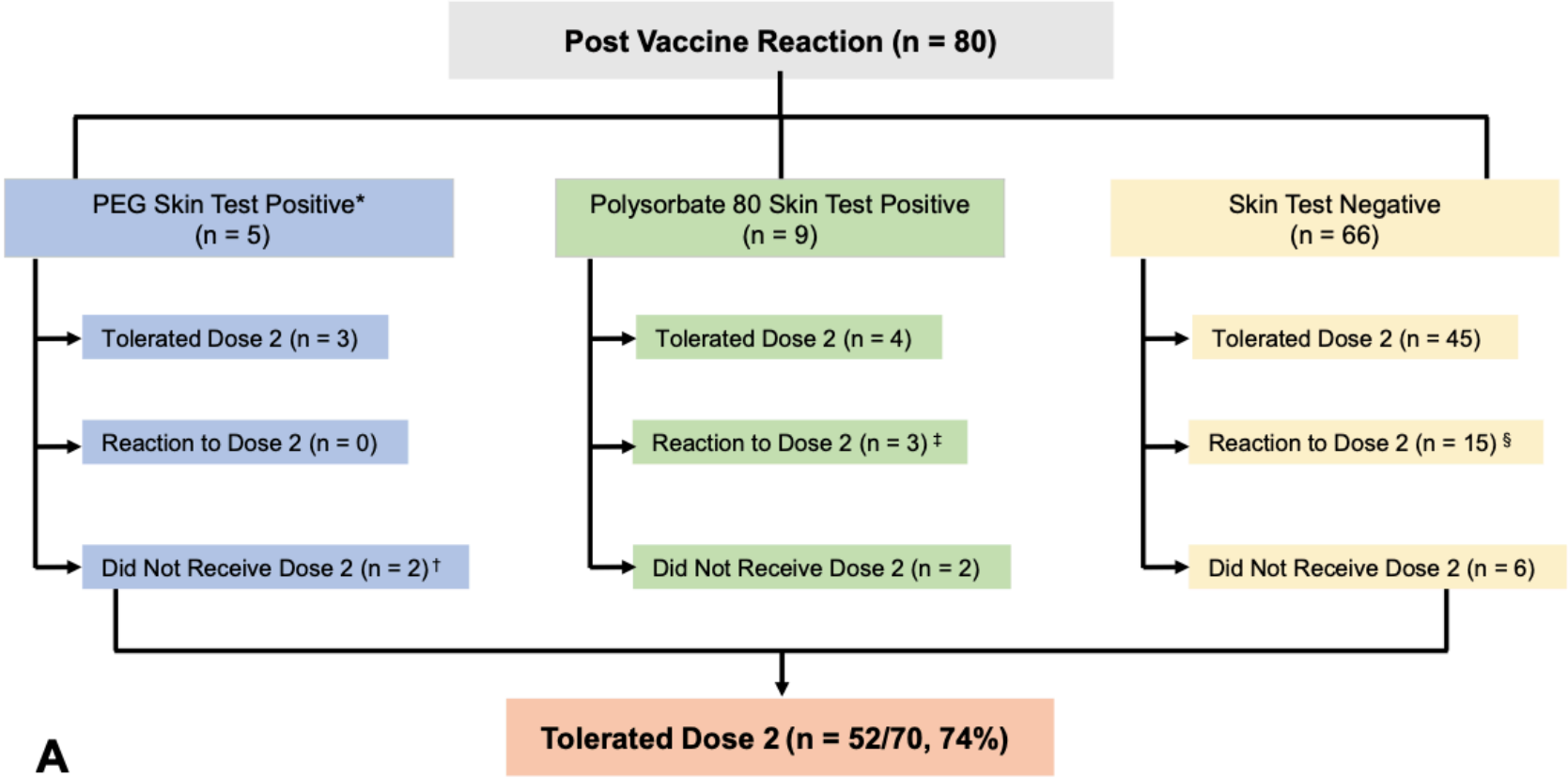
Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; ED, emergency department; F, female; M, male; MP, methylprednisolone; PEG, polyethylene glycol; TC, triamcinolone.
[a]Patients 1 to 8: reaction to first COVID vaccine dose; patients 9 to 15: no previous vaccine dose, reported previous PEG or polysorbate allergy.
[b]Determined by using the Brighton criteria.[9]
[c]Refers to second vaccine dose in patients 1 to 8 or first vaccine dose in patients 9 to 15. All doses were given with a 30-minute observation period.
[d]Expanded skin testing included PEG, methylprednisolone acetate, methylprednisolone sodium, triamcinolone acetonide, and polysorbate 20.
[e]PEG 1:1 skin prick: 5 × 5 wheal, 10 × 10 flare; methylprednisolone acetate 0.1 mg/mL intradermal: 6 × 6 wheal, 8 × 8 flare (all measurements in mm).
[f]H1N1 vaccines FluBlok and Fluxrix.

15 réactions imputables au PEG
1 patient avec TC positifs
13 patients reçoivent la seconde dose
1 réaction grade 1

Original Article

First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing

WOLFSON ET AL J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT VOLUME 9, NUMBER 9

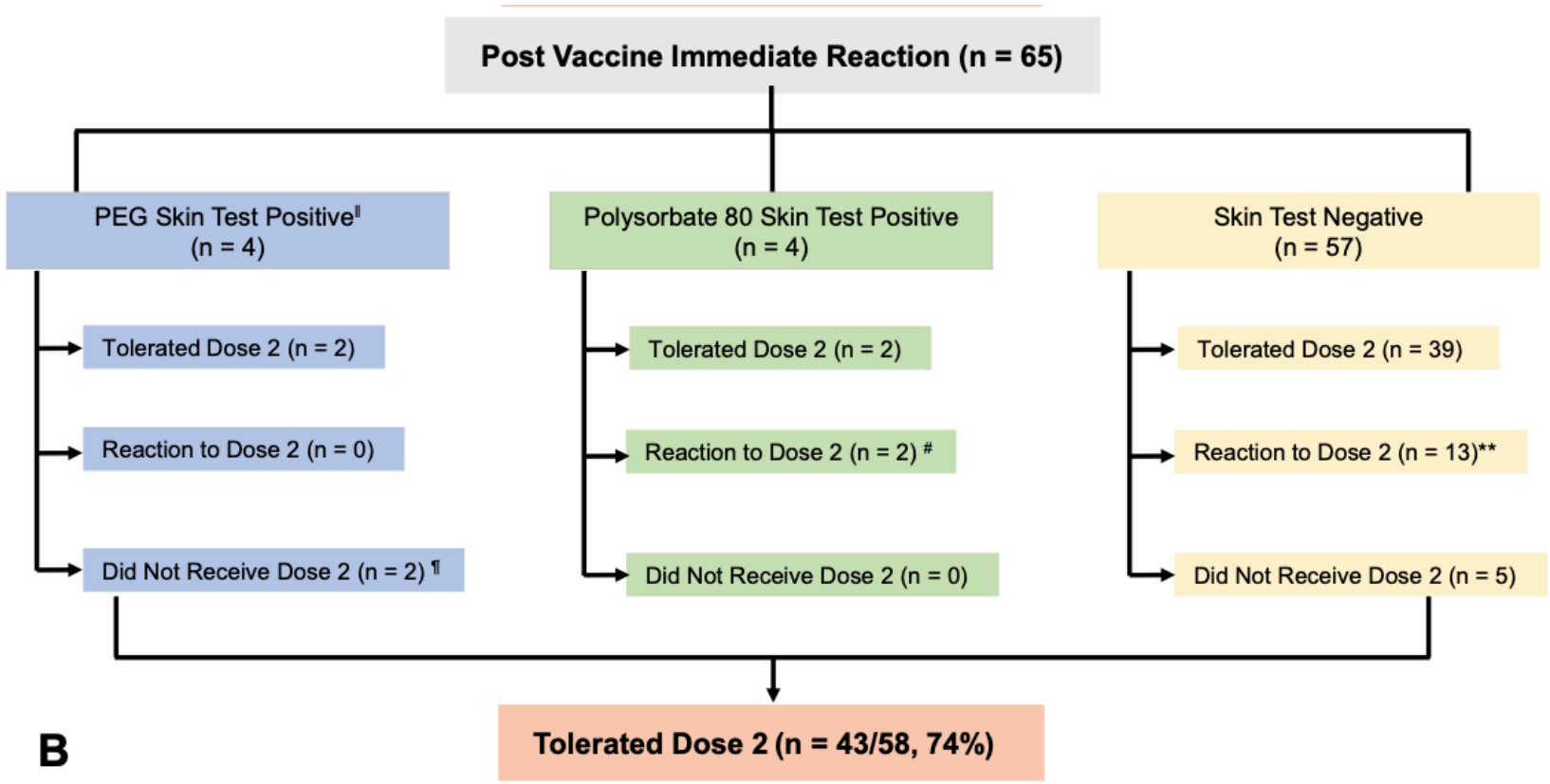


74 % des patients ayant présenté une réaction à la première dose tolèrent la seconde dose avec pour cetains patients des TC positifs

Original Article

First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing

WOLFSON ET AL J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT VOLUME 9, NUMBER 9



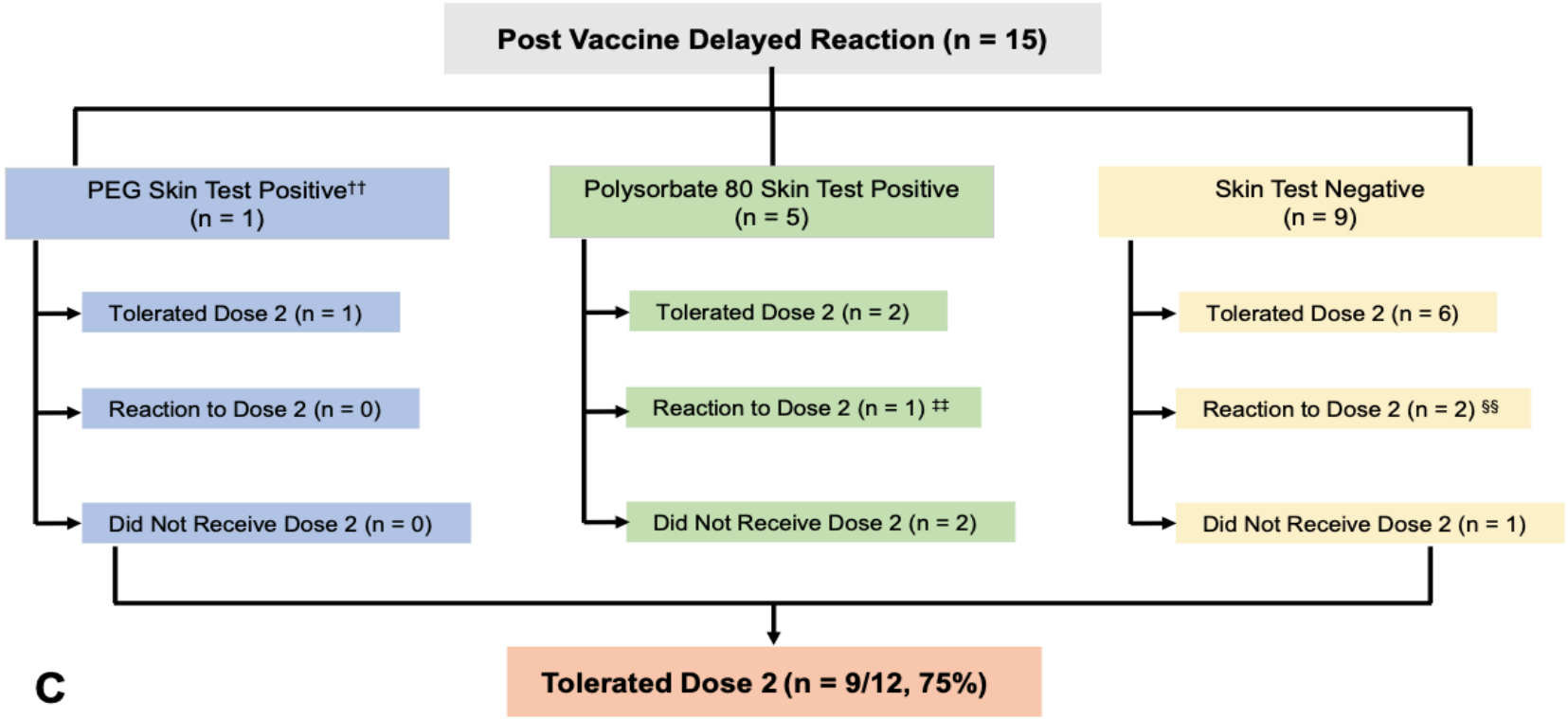
74 % des patients ayant présenté une réaction immédiate à la première dose tolèrent la seconde dose avec pour 4 patients des TC positifs

2 patients avec des TC positifs pur le PS 80 ont présenté une réaction à la seconde dose

Original Article

First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing

WOLFSON ET AL J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT VOLUME 9, NUMBER 9

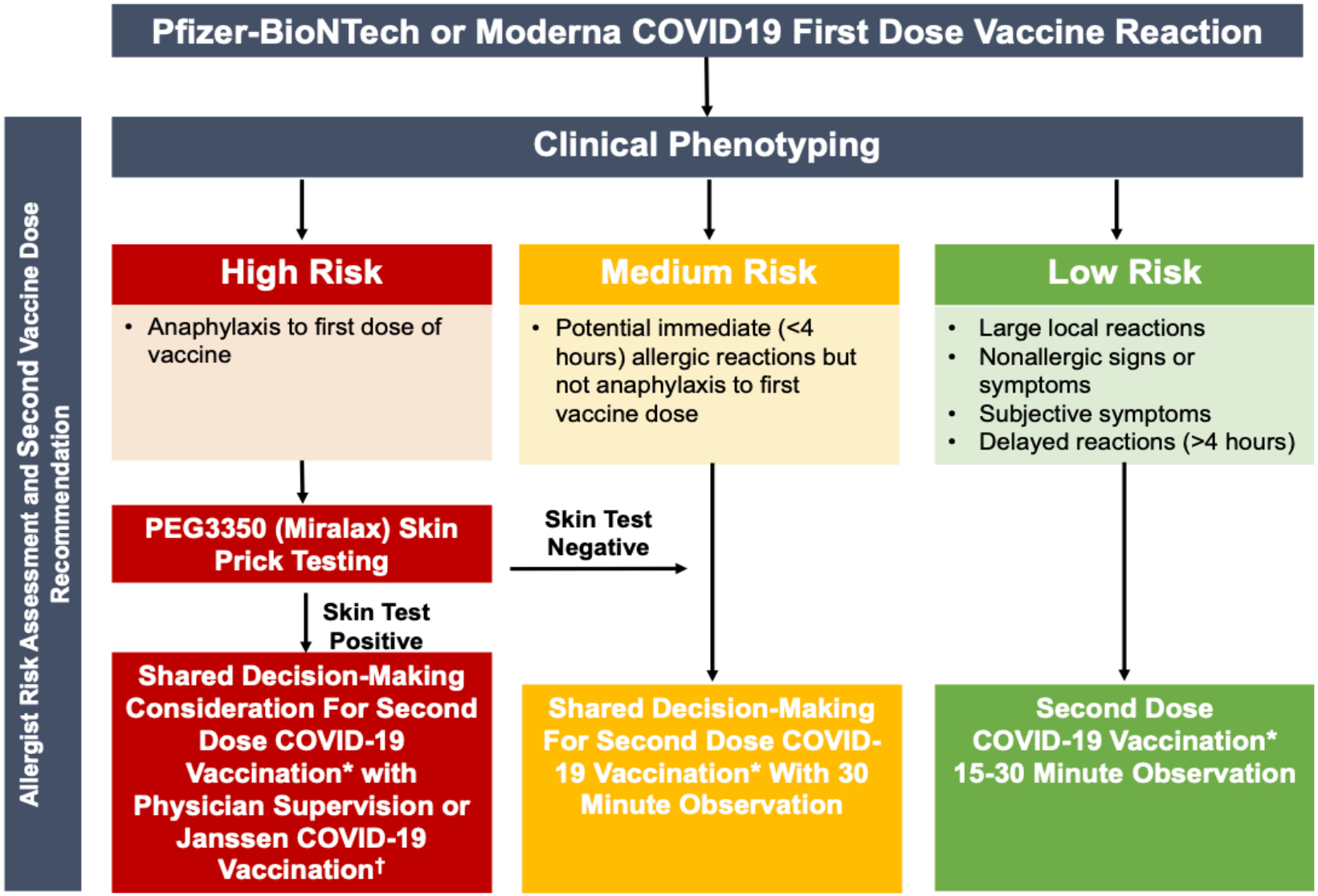


75 % des patients ayant présenté une réaction retardée à la première dose tolèrent la seconde dose avec pour 6 patients des TC positifs

1 patients avec des TC positifs pour le PEG a toléré la seconde dose

2 patients avec des TC positifs pour le PS 80 ont toléré la seconde dose

First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing



LIMITE DES TC

- Expérience Marseillaise
  - 600 avis allergo
  - 350 cs allergo
  - 18 vaccinations réalisées sous surveillance en HDJ
  - Une réaction immédiate de grade 2 avec TC négatifs
  - Une réaction retardée type urticaire
  - Aucun certificat de contre indication

- TC vaccins :
  - Problème éthique
  - Concentration non déterminée
  - Spec et sensibilité inconnues
  - La positivité des tests n’exclue pas de facto la possibilité d’être vacciné

CAT DEVANT DES TC POSITIFS POUR LE PEG

Fait clinique

Induction de tolérance au vaccin à ARN COMIRNATY chez un patient avec une hypersensibilité allergique sévère au PEG

ARN COVID-19 COMIRNATY Vaccine desensitization in a case of PEG Severe Immediate Hypersensitivity

V.A. Huynh [a,*], C. Janssen [b], L. Beaumier [c]

Revue française d'allergologie

Fig. 1. Tests cutanés ; Prick Histamine 6/20 mm ; Lantus® négatif ; Forlax® 3/40 mm ; vaccin COMIRNATY® 5/20 mm.

Tableau 1
Protocole d'induction de tolérance en 5 étapes – Vaccin COMIRNATY® [a].

Palier	Dose et concentration	% dose habituelle (0,3 mL)
1	0,05 mL de dilution à 1/100 du vaccin [b]	0,17 %
2	0,05 mL de dilution à 1/10 du vaccin [b]	1,67 %
3	0,05 mL du vaccin pur	16,67 %
4	0,10 mL du vaccin pur	33,33 %
5	0,15 mL du vaccin pur	50 %
		Total = 101,84 %

[a] Injection en intramusculaire/15 min.
[b] Dans eau stérile pour préparation injectable (ppi).

VACCIN COVID ET REACTION D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE

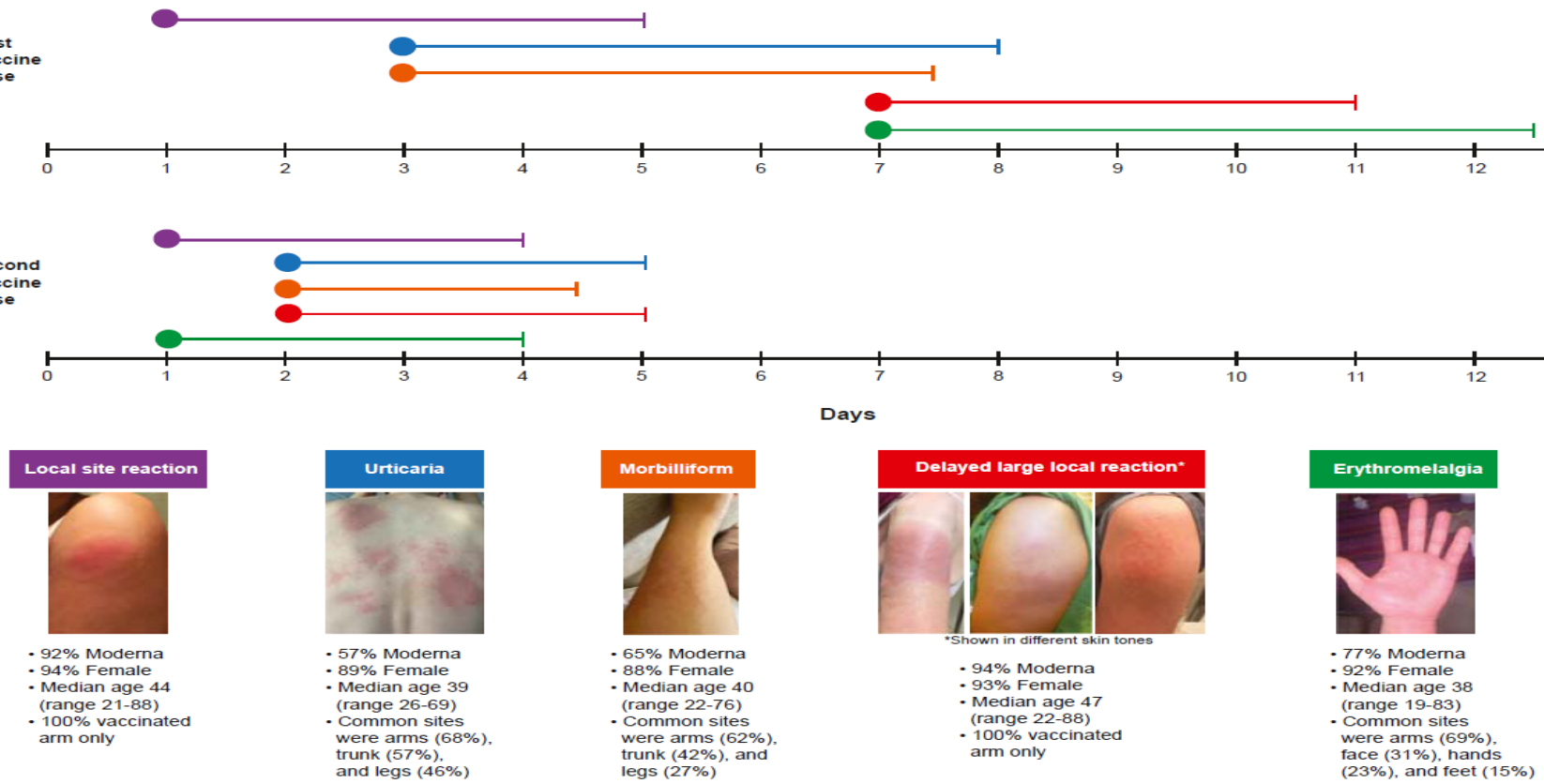
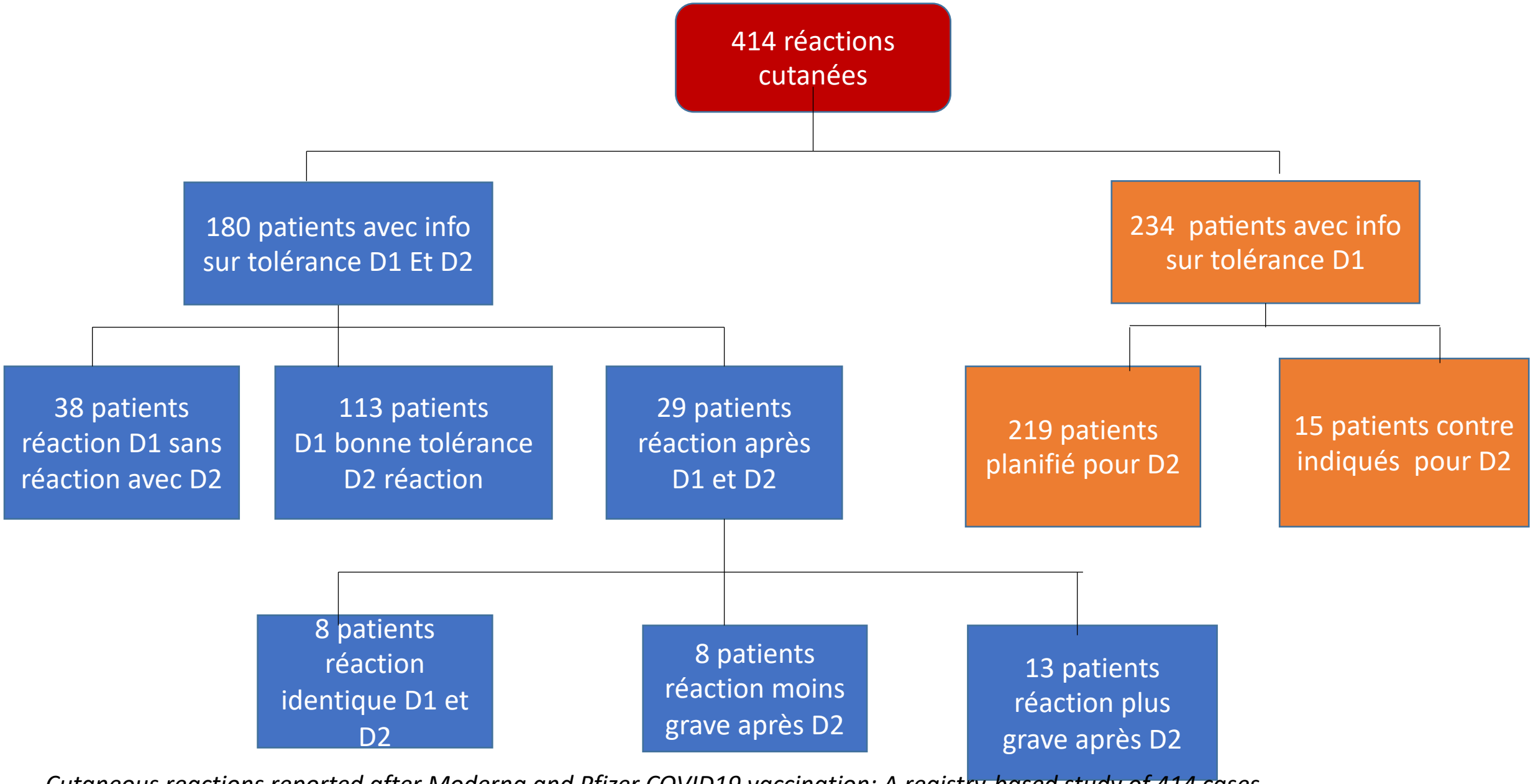


Fig 1. Timeline representing the time to onset and duration of the top 5 most common dermatologic findings reported after the Moderna and Pfizer COVID-19 vaccines. The *circles* represent median time to onset of the cutaneous reaction and *lines* represent median duration of the cutaneous reaction. Supplemental Table I (available via Mendeley) provides detailed information about the timing of vaccine reactions.

Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID19 vaccination: A registry-based study of 414 cases
J Am Acad Dermatol 2021;85:46-55.

VACCIN COVID ET REACTION D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE : reproductibilité



Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID19 vaccination: A registry-based study of 414 cases
J Am Acad Dermatol 2021;85:46-55.

VACCIN COVID ET REACTION D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE

Table II. Dermatologic findings reported after the Pfizer or Moderna COVID-19 vaccines. Patients who reported dermatologic findings after both vaccine doses are counted in both the first-dose and second-dose columns (n = 29)

Characteristic	Moderna first dose (n = 267) n (%)	Moderna second dose (n = 102) n (%)	Pfizer first dose (n = 34) n (%)	Pfizer second dose (n = 40) n (%)
Cutaneous reactions*,†				
Delayed large local reaction	175 (66)	31 (30)	5 (15)	7 (18)
Local injection site reaction	143 (54)	71 (70)	8 (24)	10 (25)
Swelling	117 (44)	69 (68)	6 (18)	6 (15)
Erythema	132 (49)	68 (67)	6 (18)	8 (20)
Pain	94 (35)	60 (59)	8 (24)	7 (18)
Urticaria within 24 hours	0	2 (2.0)	0	1 (2.5)
Urticaria after 24 hours	13 (4.8)	5 (4.9)	9 (26)	7 (18)
Urticaria unknown timing	3 (1.1)	0	0	0
Morbilliform	11 (4.1)	7 (6.9)	6 (18)	3 (7.5)
Erythromelalgia	5 (1.9)	6 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.0)
Flare of existing dermatologic condition‡	3 (1.1)	1 (1.0)	8 (24)	3 (7.5)
Vesicular	4 (1.5)	1 (1.0)	3 (8.8)	2 (5.0)
Pernio/chilblains	3 (1.1)	0	3 (8.8)	2 (5.0)
Zoster (VZV)	5 (1.9)	0	1 (2.9)	4 (10)
Angioedema	5 (1.9)	0	0	1 (2.5)
Pityriasis rosea	1 (0.4)	0	2 (5.9)	1 (2.5)
Erythema multiforme	3 (1.1)	0	0	0
Filler reaction	3 (1.1)	5 (4.9)	0	1 (2.5)
Vasculitis	2 (0.7)	0	1 (2.9)	0
Contact dermatitis	3 (1.1)	1 (1.0)	0	2 (5.0)
Reaction in breastfed infant	0	1 (1.0)	2 (5.9)	1 (2.5)
Onset of new dermatologic condition§	2 (0.7)	0	0	2 (5.0)
Petechiae	1 (0.4)	2 (2.0)	1 (2.9)	0
Other‖	7 (2.6)	8 (7.8)	2 (5.9)	3 (7.5)

Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID19 vaccination: A registry-based study of 414 cases
J Am Acad Dermatol 2021;85:46-55.

RÉACTION LOCALE ETENDUE
- Dans les 3 jours après l'injection

REACTION AU POINT D'INJECTION
- A partir de J4 après injection

URTICAIRE
- Lésions papuleuses en dehors du site d'injection

ERUPTION MORBILIFORME

Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis

Alhumaid et al Allergy Asthma Clin Immunol (2021) 17:109 https://doi.org/10.1186/s13223-021-00613-7

1734 publications. 26 études analysées.
26,337,421 vaccinations :
Pfizer-BioNTech (n = 14,505,399)
Moderna (n = 11,831,488)]

Prévalence groupée anaphylaxie = 5.0 (95% CI 2.9 - 7.2, p = < 0.0001)

Prévalence groupée réactions non anaphylactiques = 53.9 (95% CI 0.0 -116.1, p = < 0.0001).

Anaphylaxie avec Pfizer-BioNTech > Moderna (8.0, 95% CI 0.0 to 11.3, $I2$ = 85% versus 2.8, 95% CI 0.0 to 5.7, $I2$ = 59%).

Réactions non anaphylactiques Moderna > Pfizer-BioNTech (43.9, 95% CI 0.0 to 131.9, $I2$ = 99% versus 63.8, 95% CI 0.0 to 151.8, $I2$ = 98%).

FDR sexe féminin et atcd atopie et HS médicament aliment urticaire

Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis

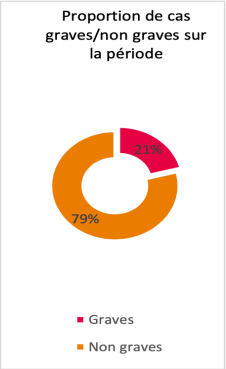
Conclusion:

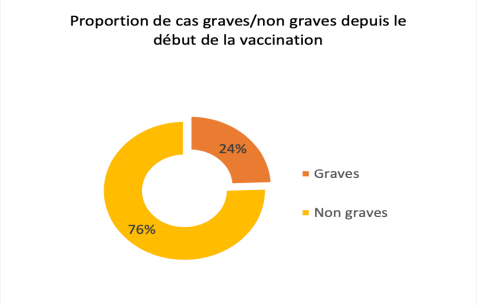
The prevalence of COVID-19 mRNA vaccine-associated anaphylaxis is very low; and nonanaphylactic reactions occur at higher rate, however, cutaneous reactions are largely self-limited. Both anaphylactic and non anaphylactic reactions should not discourage vaccination.

Alhumaid et al Allergy Asthma Clin Immunol (2021) 17:109 https://doi.org/10.1186/s13223-021-00613-7

TAKE HOME MESSAGE

- Le risque d'anaphylaxie des vaccins anti COVID-19 est surveillé mais reste très faible





- Risque maîtrisable par un interrogatoire adapté
- L'allergie au PEG est également très rare
- Les réactions retardées sont fréquentes mais sans critère de gravité dans la majorités des cas et ne doivent pas faire contre indiquer la vaccination
- Balance bénéfice risque entre une infection SARS-CoV-2 et ses conséquences possibles (hospitalisation, décès, forme longue de COVID-19 plaide en faveur de la vaccination