

Fait clinique

Mystérieux effet adverse chez deux nourrissons après injection du premier vaccin pentavalent

Mysterious adverse reaction in two infants following the first injection of pentavalent vaccine

D. Attou ^{a,*}, B. Faverge ^a, S. Bensékhria ^a, P. Dookna ^a, C. Fourré-Jullian ^b, L.A. Gratecos ^a

^a Service de pédiatrie, centre hospitalier de Martigues, 3, boulevard des Rayettes, BP 248, 13695 Martigues cedex, France

^b Service de pneumologie, centre hospitalier de Martigues, 3, boulevard des Rayettes, BP 248, 13695 Martigues cedex, France

Reçu le 12 septembre 2003 ; accepté le 25 novembre 2003

Résumé

Nous rapportons deux observations rares de réaction œdémateuse des membres inférieurs chez deux nourrissons au décours d'une injection de premier vaccin pentavalent ¹. Cette réaction, de physiopathologie obscure, est secondaire à l'administration de vaccins associés contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. La poursuite de la vaccination reste cependant possible et sans incident si l'on préconise une vaccination dissociée en deux sites d'injections séparés et sur deux jours différents.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

We report two rare observations of edematous reactions of the inferior extremities in two infants that occurred after their first injection of pentavalent vaccine. This reaction, whose pathophysiology is unknown, is secondary to the administration of other vaccines containing *Haemophilus influenzae* type b. Follow-up vaccination can probably be given without incident if the injections are made on two different days, each in a different site.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Vaccins associés ; Valence *Haemophilus* type b ; Réaction œdémateuse

Keywords : Vaccination; Adverse reaction; *Haemophilus influenzae* type b

1. Introduction

Les réactions aux vaccins associés sont loin d'être exceptionnelles chez l'enfant. Elles sont le plus souvent bénignes et transitoires. Certaines de ces réactions locales ou générales (d'allure allergique) peuvent évoquer une hypersensibilité

incitant le médecin et parfois les parents à refuser la revaccination.

Selon la classification de Drucker [1], on distingue : les *réactions simples*, fréquentes mais bénignes (inflammation locale, hyperthermie, éruption cutanée). Les *réactions mineures*, moins fréquentes reproduisent une forme frustre de la maladie contre laquelle le vaccin est utilisé (exemple la rougeole). Les *réactions plus ou moins sévères* (locales ou générales) sont plus rares, dominées par les *réactions locales étendues*. Le *phénomène d'Arthus* est le plus fréquent, survenant chez des sujets hyperimmunisés dont le taux d'anticorps est élevé. Les anticorps (complexes immuns circulants) sont dirigés contre l'agent vaccinant. Chez les patients non

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : djeff32@caramail.com (D. Attou).

¹ vaccins associés :

- Pentacoq : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche à germe entier et *Haemophilus* type b.
- Infanrixquinta : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire et *Haemophilus* type b.

hyperimmunisés, il s'agit de réactions inflammatoires non spécifiques dont les mécanismes sont discutés : activation du complément suite à l'injection simultanée d'un « cocktail » d'agents microbiens, taux élevés d'anatoxines diphtériques [2] et/ou d'hydroxyde d'aluminium [3]. Les réactions générales (anaphylactiques, anaphylactoïdes, urticaires ou œdèmes de Quincke...) sont plus exceptionnelles. Quelques rares études documentées ont suggéré que certaines réactions générales étaient liées à une allergie à l'un des constituants des vaccins associés, notamment aux anatoxines diphtérique et tétanique. Dans la majorité des cas, il s'agit donc de réactions pseudo-allergiques [4,5].

2. Première observation

Un nourrisson âgé de trois mois a été adressé en urgence par le médecin traitant pour exploration d'un œdème avec cyanose des membres inférieurs apparu brutalement quatre heures après la première injection IM, au niveau de la cuisse droite du vaccin pentavalent (Pentacoq¹). L'examen clinique de l'enfant retrouvait un œdème important avec cyanose des deux membres, prédominant à droite (côté vacciné). Les pouls fémoraux ont été bien perçus. Le reste de l'examen était normal. La résolution des symptômes a été spontanée et sans séquelle au bout de trois heures d'angoisse ! Cet enfant n'a pas bénéficié d'exploration allergologique. On ne trouve pas d'atopie familiale.

3. Deuxième observation

Un nourrisson âgé de six mois a été adressé en hôpital de jour par un médecin allergologue pour exploration d'une suspicion d'allergie au premier vaccin pentavalent (Infanrix-quinta¹) posant donc le problème de la poursuite de la vaccination. À l'âge de quatre mois, l'enfant avait présenté une réaction œdémateuse des membres inférieurs, sans cyanose, cinq heures après l'injection IM du vaccin au niveau de la cuisse gauche. La résolution des signes avait été également spontanée et sans séquelle au bout de deux heures et demi d'évolution.

Les prick-tests au vaccin en cause aux dilutions 10^{-2} , 10^{-1} et pur se sont révélés négatifs. Le critère de positivité a été défini par la présence d'une papule supérieure ou égale à 3 mm par rapport au témoin négatif. La mère atopique est suivie pour un asthme allergique aux acariens.

4. Diagnostic et conduite à tenir

Il s'agit de deux observations de réaction œdémateuse des membres inférieurs secondaire à l'administration d'un vaccin contenant la valence *Haemophilus* type b conjugué (Hib). Ce tableau connu des laboratoires pharmaceutiques reste peu familier des médecins. La poursuite de la vaccination reste

cependant possible et sans risque de récurrence de la symptomatologie si l'on préconise une vaccination dissociée, l'administration du vaccin tétravalent (diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite) et du vaccin monovalent *Haemophilus influenzae* type b conjugué étant effectuée en deux sites d'injection séparés et sur deux jours différents.

La poursuite de la vaccination chez nos deux nourrissons a été possible avec le protocole indiqué ci-dessus, et sans aucun incident.

À la deuxième injection, les deux nourrissons ont reçu respectivement les vaccins tétravalents (Tétravac) et (Infanrix-tetra) le premier jour à un site d'injection, et le vaccin monovalent *H. influenzae* type b (Act-Hib), le deuxième jour, sur un autre site d'injection.

5. Le vaccin contre l'*Haemophilus* type b conjugué

Il s'agit, actuellement, du seul vaccin permettant le contrôle des infections invasives à Hib. La première génération de vaccins, constituée simplement de polysaccharides capsulaires PRP (*polyribosyl ribitol phosphate*), s'est révélée immunogène si elle est administrée après l'âge de 18 mois. Ceci limite son utilisation chez le petit nourrisson, le plus exposé à ce type d'infection. Les antigènes PRP induisent une réponse immunitaire thymo-indépendante activant des lymphocytes B mûrs, caractérisée par l'absence d'effet de rappel lors d'injections itératives, et ainsi d'une immunogénicité faible chez le nourrisson. La modification de l'antigénicité du PRP par liaison covalente à une protéine tétanique (PRP-T), permet au vaccin conjugué de se comporter comme un antigène thymo-dépendant stimulant des lymphocytes T. Le vaccin induit ainsi une réponse sérologique spécifique anti-PRP chez le nourrisson, dès l'âge de deux mois, avec production d'IgG spécifiques et mise en place d'une mémoire immunitaire. Dans d'autres pays, le PRP peut être couplé à l'anatoxine diphtérique ou à *Neisseria meningitidis* [6].

Le calendrier vaccinal en France prévoit une primovaccination à trois injections espacées d'un mois (2, 3 et 4 mois), soit seul, soit combiné aux autres vaccins tétravalents ou pentavalents (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite avec ou sans l'hépatite B). Le rappel est fait un an après la primovaccination entre 16 et 18 mois [7]. Cependant, du fait de sa liaison à une protéine tétanique, le vaccin Hib est contre-indiqué en cas d'allergie avérée à l'anatoxine tétanique [5].

6. Discussion

Le tableau de réaction œdémateuse des membres inférieurs est décrit dans les suites d'une injection de vaccins associés contenant la valence *H. influenzae* type b conjugué. Cet effet adverse a été décrit avec l'avènement des vaccins pentavalents. La réaction apparaît dès la première injection et

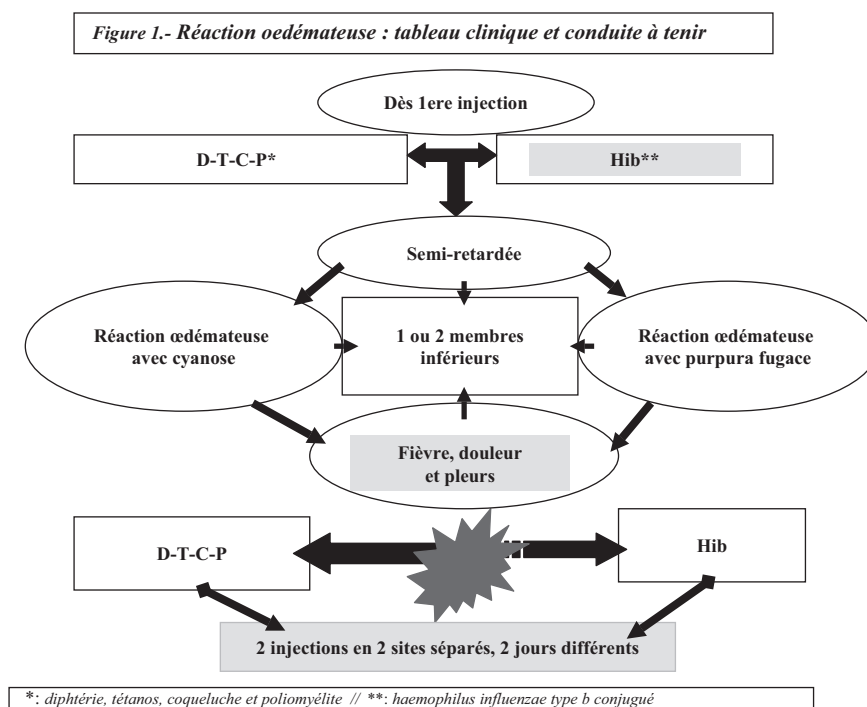


Fig. 1. Réaction œdémateuse : tableau clinique et conduite à tenir.

est toujours de chronologie semi-retardée. Deux tableaux cliniques proches peuvent être observés (Fig. 1) :

- une réaction œdémateuse avec cyanose atteignant tout le membre vacciné et, parfois aussi, le membre controlatéral ;
- une réaction œdémateuse avec purpura fugace atteignant le membre vacciné et, parfois les deux membres.

Ces deux réactions peuvent être accompagnées de fièvre, de douleur et de pleurs. La régression des symptômes est, dans tous les cas, spontanée et sans séquelle. Elle se produit généralement après plusieurs heures d'évolution. Cette réaction est décrite également avec les récents vaccins hexavalents (Hexavac[®], Infanrixhexa[®]) qui contiennent la valence Hib. À notre connaissance, aucune publication n'a été rapportée à ce jour concernant ce sujet.

Dans nos deux observations, plusieurs arguments militent contre l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité spécifique à l'un des constituants des vaccins (Pentacoq et Infanrixquinta). La réaction présentée par les deux nourrissons, de chronologie semi-retardée, a fait suite à une première injection de vaccin pentavalent, en l'absence de toute sensibilisation préalable. Il ne s'agit pas non plus d'un phénomène d'Arthus, en l'absence de toute immunisation antérieure. La valence Hib n'est pas mise en cause individuellement. C'est sa combinaison avec les autres composants vaccinaux tétravalents ou pentavalents qui peut lui donner ce rôle de *détonateur* de la réaction.

L'hypothèse d'une réaction secondaire à l'injection de quantité importante d'excipients ou de conservateurs (hydroxyde d'aluminium, formaldéhyde, phénoxyéthanol) ne peut être retenue. En effet, la concentration de ces composés

est identique dans tous ces vaccins associés ou non à la valence Hib (Vidal, éd. 2003).

De même, l'idée selon laquelle la valence coqueluche à germes entiers, contenue dans le vaccin pentavalent (Pentacoq), puisse avoir une incidence sur la réaction œdémateuse est à écarter. Cette réaction est aussi observée avec les vaccins pentavalents contenant la valence coqueluche acellulaire (vaccin Infanrixquinta) comme c'est le cas de notre deuxième observation.

Là encore, il s'agit donc probablement d'une réaction inflammatoire non spécifique de vaccins associés susceptible d'être liée à une activation du complément. La voie alterne du complément et/ou le système des kinines peuvent être activés par des substances d'origine microbienne (notamment les polysaccharides capsulaires Hib) qui exercent de puissants effets pro-inflammatoires. Il s'ensuit une libération dans la circulation sanguine, de facteurs vasoactifs et pro-inflammatoires divers. La preuve pourrait être apportée par une baisse du complément hémolytique et du facteur C3, avec un taux de C4 normal, si un dosage sanguin était effectué immédiatement après la réaction [4].

Chez le deuxième nourrisson on note l'existence d'une atopie chez la mère. La relation entre atopie et sévérité des réactions aux vaccins n'est évoquée par aucune étude sauf pour les vaccins contenant des protéines animales (œuf et gélatine) [8–10].

Une fois le tableau clinique reconnu, les explorations allergologiques doivent être limitées. Tout au plus des prick-tests au vaccin en cause, pur et dilué, seront proposés en cas de doute d'une hypersensibilité spécifique.

7. Conclusion

La majorité des réactions adverses aux vaccins associés relève d'un phénomène inflammatoire non spécifique. La réaction œdémateuse des membres inférieurs est un incident rare et transitoire mais frappant par sa symptomatologie. La réaction est liée à l'administration de vaccins combinés contenant la valence *Haemophilus* type b conjugué. Sa reconnaissance permet :

- de dédramatiser rapidement le tableau et de rassurer les parents ;
- de limiter les explorations allergologiques ;
- de poursuivre la vaccination sans risque en préconisant une vaccination dissociée en deux sites d'injections séparées et sur deux jours différents.

Références

- [1] Drucker J. Vaccinations. Bases immunologiques et microbiologiques, indications, contre-indications, accidents, efficacité. Rev Prat 1991; 41:2001–4.
- [2] Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000;105: e12.
- [3] Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Steinhoff MC, et al. Lack of consistent relationship between quantity of aluminum in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions. Vaccine 2002;20:S44–7.
- [4] Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. Eur J Dermatol 2003;13:10–5.
- [5] Nicolas JF, Kaiserlian D, Bérard F. Vaccins : intolérance et allergie. Dans : Barbaud A. Réactions cutanées retardées dues aux vaccins. Éditions John Libbey Eurotext; 2003. p. 123–43.
- [6] Aujard Y, Bingen E, Bourrillon A, Cohen R, Gaudelus J, Gendrel D, et al. Maladies infectieuses de l'enfant : Diagnostic et traitement. Dans : Nizar A. Vaccins et calendrier vaccinal. Édition Pradel; 1998. p. 598–9.
- [7] Calendrier vaccinal 2003. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France du 17 janvier 2003. BEH n° 06/2003.
- [8] Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic to measles (rubella) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. J Pediatr 1983;101: 196–9.
- [9] Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. J Allergy Clin Immunol 1996;98:1058–61.
- [10] Reinert P, Herve-Guillot M. Calendrier vaccinal chez l'enfant atopique. Rev fr allergol 1998;38:306–8.