

Reçu le :
7 mars 2013
Accepté le :
28 mai 2013
Disponible en ligne
11 juillet 2013

Bonne tolérance de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole chez un enfant allergique à l'œuf et sensibilisé à la gélatine

Measles-Mumps-Rubella vaccination of an egg-allergic child sensitized to gelatin

B. Dumortier^{a,*}, A. Nosbaum^{b,c,d}, C. Ponvert^e, J.-F. Nicolas^{b,c,d}, F. Bérard^{b,c,d}

^a Service de pédiatrie, hôpitaux du Léman, site Georges-Pianta, 3, avenue de la Dame, 74203 Thonon-Les-Bains, France

^b Service d'allergologie et immunologie clinique, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^c Faculté de médecine et de Maïeutique Lyon-Sud – Charles-Mérieux, université de Lyon, 165, chemin du Petit-Revoynet, BP 12, 69921 Oullins cedex, France

^d Inserm, U851, 21, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

^e Département de pédiatrie, service de pneumologie et d'allergologie, université Paris Descartes, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

The Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccine is often postponed in egg-allergic patients due to fear of anaphylactic reaction at the time of injection of this vaccine produced on egg derivatives. However, this vaccine is recommended by health authorities, especially in case of increased measles incidence, and international recommendations indicate that there is no need for predictive allergological work-up and that the MMR vaccine is well tolerated in egg-allergic patients. We report on the case of a 12-year-old child with severe immediate-type egg allergy. Immediate-reading intradermal skin tests performed prior to the MMR vaccine were positive. Subsequent allergological work-up revealed a gelatin sensitization, and the child tolerated injections of the vaccine given according to a tolerance induction protocol. Gelatin is used as a stabilizer in numerous vaccines and may be responsible for immediate-type hypersensitivity reactions to gelatin-containing vaccines. In case of reaction induced by the MMR vaccine, one needs to explore a potential gelatin sensitization/allergy. The MMR vaccine should be given and is well tolerated in patients with immediate-type egg hypersensitivity, even when gelatin sensitization is combined.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Le consensus actuel indique que la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) ne nécessite aucun bilan allergologique à visée prédictive et est parfaitement tolérée chez les allergiques aux protéines de l'œuf. Toutefois, les injections de ce vaccin, élaboré à partir de cellules embryonnaires de poulet, sont souvent écartées par la crainte d'un accident anaphylactique, alors même que la vaccination ROR est recommandée par les autorités de santé, spécialement en période de recrudescence de rougeole. L'intradermoréaction au ROR, effectuée dans un but prédictif avant un rappel de vaccination, avait été positive en lecture immédiate chez un enfant de 12 ans souffrant d'une allergie grave à l'œuf. Le bilan allergologique avait mis en évidence une sensibilisation à la gélatine mais l'enfant avait parfaitement toléré l'injection de rappel du ROR effectuée selon un protocole d'induction de tolérance. La gélatine, un stabilisant présent dans de nombreux vaccins, est parfois responsable de réactions d'hypersensibilité allergique immédiates. Devant une réaction à l'injection du vaccin ROR, il faut donc penser également à cette molécule. La vaccination ROR est possible et bien tolérée en cas d'hypersensibilité immédiate allergique aux protéines de l'œuf, y compris lorsque cette allergie est associée à une sensibilisation contre la gélatine.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

e-mail : b-dumortier@ch-hopitauxduleman.fr, nerebis@hotmail.fr

1. Introduction

En France, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande 2 injections du vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) avant l'âge de 24 mois. La couverture vaccinale reste cependant insuffisante et une épidémie de rougeole sévit en France depuis 2008. L'administration du vaccin ROR, cultivé à partir de cellules d'embryon de poulet, est souvent différée chez les sujets atteints d'allergie immédiate à l'œuf, même si les consensus internationaux indiquent que cette vaccination est parfaitement tolérée par ces sujets, y compris lorsqu'ils rapportent des réactions anaphylactiques à l'œuf [1,2]. L'ovalbumine n'est pourtant pas le seul composant potentiellement allergénique contenu dans ce vaccin. En effet, la gélatine qui sert de stabilisant dans de nombreux vaccins dont le ROR, peut être responsable de réactions allergiques [3-5]. L'observation d'un enfant allergique à l'œuf avec des tests cutanés positifs au vaccin, attribuables à une sensibilisation contre la gélatine, nous a paru intéressante à rapporter, l'enfant ayant été ensuite vacciné avec succès selon un protocole d'induction de tolérance.

2. Observation

Ce garçon de 12 ans, allergique à l'œuf, avait été adressé en consultation d'allergologie pour une vaccination ROR, ayant des sérologies négatives pour ces 3 maladies. Il présentait un terrain atopique associant un asthme persistant modéré mal stabilisé malgré le traitement de fond, une rhinite per annuelle aux acariens, une dermatite atopique modérée, et une conjonctivite printanière efficacement traitée par antihistaminiques. Il présentait de plus une allergie aux protéines de lait de vache guérie et une sensibilisation à l'arachide qu'il consommait régulièrement. Sa mère était atopique avec une rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées. Il avait présenté plusieurs réactions anaphylactiques à l'ingestion d'œuf cru et des troubles digestifs à l'œuf cuit ayant conduit à une éviction complète depuis la petite enfance. Plus récemment, la consommation accidentelle de beignets et d'une sauce artisanale avait entraîné des réactions de grade 2 selon le score de gravité de Ring et Messmer (tableau I) [6]. Il tolérait les autres aliments, notamment les confiseries molles et les desserts gélifiés.

Les prick-tests, alors effectués, avaient été positifs pour le blanc et le jaune d'œuf cru et négatifs pour le blanc et le jaune d'œuf cuit. Le dosage des immunoglobulines E (IgE) spécifiques était positif pour le blanc d'œuf (5,58 KU/L) et le jaune d'œuf (2,3 KU/L). Les IgE totales étaient à 1540 KU/L.

En raison d'une angoisse parentale marquée, des tests cutanés avec le vaccin M-M-RVaxPro® avaient été réalisés préalablement à la vaccination. Le prick-test au vaccin pur avait été négatif, mais l'intradermo-réaction (IDR) au vaccin dilué au millièmes s'était avérée fortement positive, avec présence de pseudopodes. Le vaccin contenant de multiples excipients, dont la gélatine, les tests cutanés avaient été complétés par un prick-test à la gélatine alimentaire, qui avait été positif chez l'enfant et négatif chez un témoin sain. Le prick-test au jus de gélatine alimentaire était, en revanche, resté négatif, tout comme le dosage des IgE spécifiques antigélatine bovine (ImmunoCAP, Phadia AB, Uppsala, Suisse), les seules commercialisées. Une sensibilisation à la gélatine avait donc été retenue devant ce test cutané positif isolé, sans symptôme clinique associé.

L'indication de vaccination par le ROR restant forte et afin de rassurer le jeune garçon, ses parents et son médecin, la vaccination avait été effectuée selon un protocole d'induction de tolérance, sous couverture d'une prémédication associant un antihistaminique (desloratadine 5 mg) et un antileucotriène (montelukast 10 mg). La vaccination avait été réalisée en 6 injections de vaccin M-M-RVaxPro® toutes les 30 min selon une augmentation progressive des doses (0,1 mL du vaccin dilué au 1/1000^e, puis 0,1 mL dilué au 1/100^e, puis 0,1 mL dilué au 1/10^e, puis 0,2 mL, non dilué 2 fois de suite). Elle avait été parfaitement tolérée. Après la dernière injection, une surveillance hospitalière avait été assurée pendant 30 min. Une injection de rappel avec le même vaccin ROR était effectuée 6 mois plus tard, selon le même protocole, et avait été également parfaitement tolérée. Les sérologies vaccinales, contrôlées 3 mois plus tard, étaient positives, avec des taux d'anticorps protecteurs.

3. Discussion

En France, 2 présentations sont disponibles pour le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole: le

Tableau I
Classification de la réaction d'hypersensibilité allergique immédiate en 4 grades.

Grades	Symptômes cliniques
I	Signes cutanéomuqueux : érythème, urticaire avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes cutanéomuqueux ± signes digestifs
IV	Arrêt cardiaque

Selon Ring et Messmer [6].

Priorix® (GSK, Brentford, Royaume-Uni) et le M-M-RVaxPro® (Aventis-Pasteur-Mérieux, Paris, France). Les mentions légales accompagnant ces vaccins entretiennent la crainte des médecins sur leur dangerosité potentielle chez les allergiques à l'œuf. En effet, bien que l'œuf n'apparaisse pas dans la liste des excipients, il est indiqué dans la notice Vidal® du Priorix® que les valences rougeole et oreillons sont produites sur culture cellulaire d'embryon de poulet et peuvent donc contenir des traces de protéines d'œuf. Pour le M-M-RVaxPro®, le résumé des caractéristiques du produit indique que les sujets ayant des antécédents de réactions immédiates suite à l'ingestion d'œuf peuvent être exposés à un risque accru de réaction d'hypersensibilité immédiate. Cependant, il apparaît que la plupart des réactions anaphylactiques lors des vaccinations, quel que soit le vaccin utilisé, surviennent chez des enfants qui n'ont pas d'antécédent de réaction allergique aux vaccins [7]. Les recommandations anglaises et américaines conseillent d'ailleurs la vaccination ROR chez les allergiques à l'œuf sans aucune restriction [1,2]. En France, E. Bidat ne préconise pas non plus de précaution particulière chez les allergiques à l'œuf. Il recommande tout de même 30 min de surveillance après toute vaccination, quels que soient les antécédents de l'enfant [8,9]. Le terrain asthmatique ne semble pas être un facteur de risque d'anaphylaxie après vaccination pour le ROR [7]. La réalisation de tests cutanés avant la vaccination a été prônée par l'Académie américaine de pédiatrie pour déterminer si la vaccination pouvait être effectuée en une dose unique (tests cutanés négatifs) ou selon une méthode d'accoutumance (tests cutanés positifs) [10], mais cet ancien consensus n'est plus d'actualité depuis que les vaccins ROR commercialisés sont fabriqués par culture sur fibroblastes embryonnaires de poulet et non plus sur œuf embryonné [1,2].

Chez l'enfant qui nous avait été adressé et compte tenu de l'anxiété de l'enfant lui-même, des parents et du médecin, nous avons réalisé des tests cutanés à lecture immédiate au vaccin et l'IDR s'était avérée fortement positive. Nous avions voulu, de ce fait, rechercher une autre sensibilisation pouvant expliquer cette positivité. Les prick-tests positifs à la gélatine avaient alors suggéré une sensibilisation concomitante contre la gélatine. Le dosage des IgE spécifiques antigélatine bovines était, en revanche, négatif. On ne peut parler d'allergie à la gélatine car le jeune garçon n'avait jusqu'alors jamais présenté de réaction clinique permettant de l'incriminer.

La gélatine est une protéine provenant de l'hydrolyse du collagène de différentes sources animales comme le bœuf, le porc et leurs os, mais également le poisson. Elle est largement utilisée dans les produits agro-alimentaires (bonbons, desserts glacés, yaourts), pharmaceutiques (vaccins, produits de remplissage vasculaires de type colloïde), les cosmétiques, les colles, etc. La quantité contenue dans chaque vaccin varie de 0 à plus de 15 500 µg. Le vaccin Priorix® de GSK ne contient pas de gélatine alors que le

M-M-RVaxPro® d'Aventis-Pasteur-Mérieux en contient 14 500 µg. Les tests allergologiques chez notre patient avaient été réalisés avec le vaccin M-M-RVaxPro® car le vaccin Priorix® était en rupture de stock lors de sa prise en charge. La gélatine est responsable de réactions allergiques immédiates et retardées. Les sujets ayant présenté des allergies immédiates à la gélatine ont des dosages d'IgE sériques spécifiques positifs, ces dosages présentant une bonne sensibilité [11] alors que les réactions d'hypersensibilité retardée semblent mettre en jeu des lymphocytes T [12]. Les IgG pourraient également jouer un rôle [13].

Le diagnostic de sensibilisation au vaccin repose sur les tests cutanés à lecture immédiate à ce vaccin (prick-tests purs ou au 1/10e et IDR au 1/1000e et 1/100e) et à ses composants. Les IDR aux vaccins ne doivent pas être effectuées avec des dilutions inférieures au 1/100e, quel que soit le vaccin, au vu des nombreux faux-positifs par effet irritant [14]. Pour rechercher une sensibilisation à la gélatine, il n'y a pas d'extrait de gélatine commercialisée. Il faut donc réaliser un prick-test à travers une feuille de gélatine alimentaire humectée ou une goutte de jus de gélatine (moins sensible dans le cas de notre patient) [15]. Le dosage des IgE sériques spécifiques antigélatine est intéressant en cas de réaction immédiate, et ce d'autant plus que la réaction a été sévère. Une étude japonaise a trouvé des IgE antigélatine dans le sérum de 25/27 patients ayant fait une anaphylaxie après des injections de vaccins contenant de la gélatine, chez 27/48 patients ayant présenté une urticaire limitée et chez 8/90 ayant présenté une éruption généralisée non immédiate, non anaphylactique et non urticarienne. Aucun patient du groupe témoin ou ayant eu des réactions strictement locales au point d'injection n'avait développé d'IgE antigélatine [11]. Des antécédents évocateurs d'allergie alimentaire à la gélatine doivent être recherchés à l'interrogatoire mais cette allergie peut se développer secondairement à la réaction vaccinale.

En cas d'allergie à la gélatine lors d'une première vaccination, le rappel de vaccination doit être discuté au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque [16]. Dans tous les cas, un vaccin alternatif, dépourvu de l'allergène en cause doit être recherché mais il n'existe pas toujours. Pour la vaccination ROR, les vaccins non combinés type Rouvax®, pour la rougeole et Rudivax®, pour la rubéole du laboratoire Sanofi Pasteur sont stabilisés par de l'albumine et ne contiennent pas de gélatine. Mais reste le problème de la vaccination pour les oreillons qui n'est pas disponible seule. Dans notre observation, la réalisation d'une induction de tolérance était discutable du fait de la simple sensibilisation à la gélatine sans hypersensibilité immédiate allergique évidente. Cependant, un moyen sécurisé de pratiquer la vaccination combinée en milieu hospitalier, dans le cas de prick-test positifs à la gélatine, reste de suivre un protocole d'induction de tolérance avec augmentation progressive des doses de vaccin [10,15,17].

4. Conclusion

Lorsqu'une réaction d'hypersensibilité immédiate survient chez un allergique à l'œuf lors d'une vaccination ROR, il faut savoir évoquer une allergie à la gélatine. Celle-ci peut être confirmée par des tests allergologiques classiques comprenant des prick-tests et un dosage des IgE spécifiques. La vaccination ROR peut et doit être pratiquée chez les allergiques à l'œuf comme chez les allergiques à la gélatine, même chez les sujets ayant fait des réactions sévères. Quel que soit l'allergène responsable de la sensibilisation, le recours à un protocole d'induction de tolérance est le plus souvent efficace.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Clark AT, Skypala I, Leech SC, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1116–29.
- [2] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011;31:61–75.
- [3] Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867–72.
- [4] 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.
- [5] Nakayama T, Kumagai T. Gelatin allergy. *Pediatrics* 2004;113:170–1 [author reply 170–1].
- [6] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- [7] Grüber C, Niggemann B. A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy* 2002;57:472–9.
- [8] Bidat E. Vaccination et allergie à l'œuf. *Rev Fr Allergol* 2011;51:238–42.
- [9] Bidat E, Rancé F, Gaudelus J. Vaccination chez l'enfant allergique à l'œuf. *Arch Pediatr* 2003;10:251–3.
- [10] American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 446–8.
- [11] Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:321–5.
- [12] Taniguchi K, Fujisawa T, Ihara T, et al. Gelatin-induced T-cell activation in children with nonanaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1028–32.
- [13] Miyazawa H, Saitoh S, Kumagai T, et al. Specific IgG to gelatin in children with systemic immediate- and nonimmediate-type reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine* 1999;17:2176–80.
- [14] Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:478–81.
- [15] Ponvert C, Bloch-Morot E. Les réactions d'hypersensibilité allergiques et non allergiques aux vaccins. *Rev Fr Allergol* 2013;53:9–17.
- [16] Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;122:e771–7.
- [17] Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swiss Med Wkly* 2010;140:238–46.