

## AVIS

### relatif à la vaccination antigrippale en situation de pandémie des personnes présentant une allergie aux protéines de l'œuf et aux aminosides

12 janvier 2016

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu de la Direction générale de la santé le 22 septembre 2015 une saisine relative à la vaccination antigrippale en situation de pandémie des personnes présentant une allergie aux protéines de l'œuf.

Il est demandé au HCSP :

- d'évaluer la population susceptible d'être concernée par une contre-indication à la vaccination par un vaccin cultivé sur œuf ;
- de proposer une stratégie de protection adaptée à cette population, en situation de pandémie grippale, en précisant les modalités de sa mise en œuvre notamment le recours à un traitement prophylactique et les conditions en termes de bénéfice et de risque, d'un recours à la vaccination avec un vaccin cultivé sur œufs.

**Le HCSP prend acte du caractère infructueux de l'appel d'offre concernant les futurs vaccins pandémiques cultivés sur milieu cellulaire tout en maintenant l'analyse faite dans son avis du 11 juillet 2013 [1] :**

Les vaccins grippaux actuels sont, pour la plupart, préparés à partir de virus influenza cultivés sur œuf.

- Le vaccin Celvapan® utilisé durant la pandémie de 2009 a été préparé à partir de virus cultivé sur milieu cellulaire. Le vaccin grippal saisonnier Optaflu® est également produit sur milieu cellulaire (lignée cellulaire MDCK). Ce vaccin a fait l'objet d'une évaluation par le Haut Conseil de la santé publique [2]. Il s'avère que ce mode de préparation n'impacte pas l'efficacité du vaccin et ne génère pas de problème de tolérance spécifique.
- La culture du virus influenza sur milieu cellulaire permet de s'affranchir de l'œuf. En situation de pandémie grippale à virus aviaire, ce mode de production peut s'avérer particulièrement intéressant si le pouvoir pathogène du virus chez les poules créait de fait une situation de pénurie d'œufs.
- Les vaccins produits sur milieu cellulaire ne contiennent pas de résidus de protéine de l'œuf. Bien que le risque de réaction anaphylactique soit devenu exceptionnel avec les vaccins actuels qui ne contiennent plus que de très faibles quantités de protéines de l'œuf, un vaccin de ce type permet de vacciner des personnes ayant une contre-indication à la vaccination du fait d'une allergie à l'œuf.
- Ce mode de production permet également d'éviter d'ajouter un antibiotique (habituellement un aminoside) au milieu de culture. Il ne peut être exclu que les traces d'aminosides présents dans les vaccins grippaux produits sur œuf puissent, de manière exceptionnelle, générer des accidents anaphylactiques chez les patients connus pour avoir présenté une allergie de type anaphylactique à un aminoside. Ainsi, les vaccins produits sur culture cellulaire permettraient également de vacciner les personnes ayant

une contre-indication à la vaccination du fait d'antécédents d'allergie de type anaphylactique aux aminosides.

**Le HCSP a pris en considération les éléments suivants disponibles à ce jour.**

➤ **Problématique de l'allergie à l'œuf**

L'allergie à l'œuf est l'une des principales causes d'allergie alimentaire chez l'enfant, où elle affecte, selon les études en population générale, 1,5 % à 3,2 % de la population pédiatrique aux Etats-Unis. Elle disparaît dans la plupart des cas à la fin de l'enfance (dans 66 % des cas après 5 ans et dans 77 % des cas après 7 ans) [3]. En France, le Réseau Allergo-Vigilance observe une augmentation du nombre de cas sévères d'anaphylaxie alimentaire depuis plusieurs années (152 cas en 2011 en France et en Belgique dont 78 enfants et 74 adultes). Parmi les allergènes responsables, l'œuf ne représente que 5,1 % des cas, loin derrière les fruits à coque (16,9 %) et l'arachide (15,4 %) [4]. Par ailleurs, l'allergie ou la sensibilisation à l'œuf est l'un des facteurs prédictifs les plus solides d'allergie respiratoire chez l'enfant ou d'asthme chez l'adulte [3].

Dans une revue de la littérature [5], la prévalence globale de l'allergie à l'œuf est estimée entre 0,2 et 0,3 %, à 2 % chez les enfants âgés de 3 ans au Royaume Uni, à 1,8 % chez les enfants américains âgés de 1 à 5 ans.

La prévalence de l'allergie alimentaire dans la population française est estimée à 3,2 % dans la population générale et à 4,7 % dans la population pédiatrique ; il n'y a pas de données très récentes sur l'allergie à l'œuf [6,7]. Selon les données du CICBAA (Cercle d'investigation clinique et biologique en allergie alimentaire, <http://www.cicbaa.com/>) qui collige les observations d'allergies alimentaires sévères depuis 2002, l'allergie à l'œuf concerne 71 % des enfants allergiques âgées de 0 à 3 ans, 24,3 % de ceux âgés de 3 à 15 ans et 6,3 % des adultes, permettant d'estimer à 0,2 % la fréquence de l'allergie à l'œuf dans la population générale adulte et à 3,5 % celle chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

Parmi les manifestations anaphylactiques alimentaires, il est noté environ 6,1 % d'anaphylaxie à l'œuf chez les enfants (sous-évaluation probable) et 1,3 % chez les adultes, permettant d'estimer à 0,0026 % la fréquence de l'anaphylaxie à l'œuf dans la population générale adulte

Donc globalement, l'allergie à l'œuf est très faible dans la population générale et l'anaphylaxie exceptionnelle chez l'adulte.

- ***Données concernant l'incidence des chocs anaphylactiques liés à une allergie aux protéines de l'œuf chez des personnes vaccinées contre la grippe et non connues jusque là comme allergiques à ces protéines***

Selon les données d'observation, le risque global d'anaphylaxie attribuable aux vaccins grippaux contenant des traces d'ovalbumine de l'œuf est infime. Aux États-Unis, quatre cas d'anaphylaxie ont été déclarés par le « Vaccine Adverse Event Reporting System » mais aucun cas n'était lié à une allergie aux œufs parmi les 747 millions de vaccins grippaux administrés aux adultes entre 1990 et 2005 [8].

**Point sur les données disponibles concernant les allergies aux protéines de l'œuf en rapport avec un vaccin grippal**

Selon l'étude pivot de James JM *et al.*, l'administration fractionnée de vaccin grippal chez les patients allergiques à l'œuf (10 % de la dose, puis 90 % 30 mn plus tard) ne provoque aucune réaction allergique. Dans cette étude, les concentrations d'ovalbumine dans les vaccins grippaux testés étaient inférieures à 1,2 µg/ml [9].

Les données des études récentes ont montré que :

- la plupart des vaccins grippaux trivalents inactivés fabriqués sur œuf contiennent des traces infimes d'ovalbumine, très inférieures au seuil de 1,2 µg/ml [10-12] ;
- les données rétrospectives et prospectives ont montré que le vaccin grippal trivalent inactivé peut être administré sans fractionner les doses et sans faire de test cutané préalable (pour lequel il existe des faux positifs), chez les patients allergiques à l'œuf [13,14] ;

- l'administration du vaccin grippal trivalent inactivé chez 56 enfants ayant une anaphylaxie induite par l'œuf a entraîné trois réactions locales sur 119 vaccinations (2 patients) et aucune réaction systémique. Le test épicutané n'était pas prédictif de la réaction locale au vaccin [15] ;
- un essai contrôlé multicentrique suivi d'une étude rétrospective chez 112 enfants ayant une allergie sévère à l'ovalbumine de l'œuf (incluant l'anaphylaxie) a montré que l'administration non fractionnée du vaccin grippal n'entraînait aucune réaction allergique modérée ou sévère [16].
- par ailleurs, une étude récente a montré l'absence de réactions systémiques de type allergique chez des enfants présentant une allergie connue aux protéines de l'œuf, y compris de type anaphylactique et vaccinés avec le vaccin vivant intranasal, également cultivé sur œuf [17].

Pour l'année 2014-2015, l'« Advisory Committee on Immunization Practices » (ACIP, USA) a reconduit les recommandations de 2013- 2014 [18] concernant la vaccination antigrippale des patients allergiques à l'œuf. Le risque doit être évalué en fonction de la possibilité du sujet d'ingérer un aliment contenant de l'œuf peu cuit et du type de réaction engendré : les personnes qui peuvent ingérer sans réaction de l'œuf peu cuit ne sont probablement pas allergiques et peuvent être vaccinées normalement. Les personnes qui ne présentent que de l'urticaire après ingestion d'aliments contenant de l'œuf peuvent être vaccinées avec un vaccin grippal recombinant (non disponible en Europe) ou à défaut avec un vaccin classique sous surveillance pendant trente minutes (avec le nécessaire médical à proximité pour intervenir en urgence en cas de réaction allergique). Les personnes qui présentent des symptômes sévères (angio-œdème, détresse respiratoire, étourdissement, vomissements récurrents et toutes manifestations ayant nécessité l'administration d'adrénaline ou une intervention médicale urgente) doivent recevoir un vaccin recombinant ou, à défaut, être adressées à un spécialiste en allergologie pour évaluer son risque de réaction allergique au vaccin.

Toutefois :

- le comité de l'Académie de médecine américaine a retenu une association temporelle forte entre la survenue de réactions anaphylactiques et une vaccination grippale. Bien que le niveau de preuve soit faible, 22 cas ont été rapportés à partir de neuf publications recensant les cas de 1990 à 2006 et exploitables sur le plan méthodologique [19] ;
- ces réactions anaphylactiques associées à la production d'IgE vis-à-vis de constituants de l'œuf étaient survenues chez des sujets connus pour être allergiques aux œufs ;
- cependant, depuis la description des cas les plus anciens pris en compte par l'Académie de médecine américaine, les procédés de fabrication des vaccins grippaux sur œufs embryonnés ont été modifiés avec une réduction significative du contenu en dérivés de protéines de l'œuf.

Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins grippaux stipule que les vaccins grippaux produits sur œuf actuellement à disposition sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients et aux traces de substances contenues dans le vaccin, dont : œufs, protéines de poulet comme l'ovalbumine, formaldéhyde, aminoside (de nature variable selon les vaccins).

➤ **Concernant l'allergie aux aminosides**

Des manifestations de type anaphylactiques ont été rapportées après des administrations par voie parentérale ou de produits topiques. Concernant plus particulièrement l'utilisation par voie systémique, le taux de notification de ces manifestations graves de type anaphylactique en 2014 a été estimé à 1,06 cas rapporté pour 100 000 DDJ vendues tout aminoside confondu<sup>1</sup>. Bien que ce chiffre représente une estimation basse du nombre total de cas rapportés<sup>2</sup>, il est considéré que ce risque de manifestations allergiques graves sous aminosides reste rare. De plus, il est important de souligner que le risque d'allergie croisée entre les différents aminosides doit être considéré. Le risque d'hypersensibilité liée aux traces d'aminosides à titre de résidu contenues dans les vaccins est théorique mais ne peut être exclu. En tout état de cause, une personne ayant présenté une manifestation allergique de type anaphylactique à un aminoside devrait être référée à un spécialiste de l'allergologie pour évaluation du risque avant l'administration d'un vaccin contenant un tel produit.

Parmi les 7,7 millions de vaccinations effectuées au sein de quatre organismes de santé entre 1991 et 1997 aux États-Unis, le risque d'anaphylaxie s'élevait à 0,65 par million de vaccins administrés. Aucun des cinq cas d'anaphylaxie n'était lié au vaccin grippal [20] (niveau de preuve scientifique 4). La seule étude disponible avec groupe contrôle, évaluant le risque de survenue de chocs anaphylactiques immédiatement après ou dans les deux jours suivant la vaccination antigrippale d'enfants et d'adultes, ne montre pas d'association significative [19] (niveau de preuve scientifique 2).

➤ **Alternatives à la vaccination en cas de contre-indications vraies**

- **Les antiviraux :** les recommandations concernant leur utilisation en situation pandémique ont été définies en 2011 [21]. Ces recommandations restent d'actualité.
- **Les mesures barrières :** l'intérêt de l'utilisation des mesures barrières en situation pandémique a fait l'objet d'un avis du HCSP en 2011 [22]. Une mise au point relative à l'efficacité de ces mesures pour la protection vis-à-vis des infections respiratoires a été faite récemment par le HCSP [23]. Ces données restent valides.

**Le HCSP considère que seules les personnes ayant présenté antérieurement des manifestations de type anaphylactique après ingestion ou administration parentérale de produits contenant des protéines de l'œuf doivent être prises en considération pour une éventuelle contre-indication à l'administration de vaccins pandémiques contenant ces protéines. Au vu des données rapportées par les réseaux de surveillance montrant un très faible pourcentage de personnes allergiques à l'œuf et le caractère exceptionnel de l'anaphylaxie, il apparaît que cette situation ne concernera qu'un nombre très limité de personnes. Celles-ci devront être référées à un spécialiste de l'allergie. Une évaluation de la balance bénéfique/risque de la vaccination devra être faite en prenant en compte la gravité de la grippe pandémique et l'efficacité de la vaccination. Une attitude similaire sera adoptée pour les personnes ayant présenté une manifestation de type anaphylactique après l'administration d'un aminoside.**

**Pour les personnes pour qui une contre-indication vaccinale sera posée, le HCSP recommande :**

<sup>1</sup> Afin d'approcher la fréquence des réactions anaphylactiques sous aminosides dans la population française, la Base nationale de pharmacovigilance a été interrogée. Le nombre de cas de réaction anaphylactique rapportés sur l'année 2014 pour lequel un aminoside par voie systémique était considéré comme médicament suspect a été ajusté selon l'exposition aux aminosides : un taux de notification a été calculé en divisant le nombre de cas par le nombre de doses définies journalières vendues (DDJ comme définies par l'OMS: dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70 kg d'une substance utilisée dans son indication principale).

<sup>2</sup> Il existe des limites à ces données de pharmacovigilance. En effet, le nombre de cas observés à partir de cette base sous-estime le nombre total d'effets indésirables liés aux antibiotiques survenus en France : l'analyse inclut uniquement les cas déclarés aux Centres régionaux de pharmacovigilance sans tenir compte des cas éventuellement déclarés aux industriels et ne prend pas en compte la sous-notification par les professionnels de santé. Ainsi, il est important de souligner que le taux de notification ne peut pas être assimilé à un taux d'incidence des effets indésirables.

- L'utilisation des antiviraux sur la base des recommandations formulées par le HCSP dans son avis du 13 décembre 2011 [21], découlant elles-mêmes des recommandations du Comité de lutte contre la grippe du 24 décembre 2010. Toutefois :
  - la possibilité de prescrire l'oseltamivir en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 1 an sera conditionnée par la décision des agences réglementaires concernant l'utilisation hors AMM de cet antiviral en situation pandémique ;
  - la limitation de la prescription des antiviraux en curatif aux formes graves de grippe ou aux personnes à risque devra, chez les personnes non vaccinées, être réévaluée en fonction de la gravité de la grippe pandémique. Il en est de même pour la prophylaxie post-exposition (à posologie prophylactique normale) des personnes non éligibles au traitement préemptif.
- L'application des mesures barrières selon les recommandations faites en situation pandémique.
- La vaccination de l'entourage pour protéger la personne non vaccinée.

Par ailleurs, le HCSP estime que le caractère infructueux actuel de l'appel d'offre concernant des vaccins pandémiques ne contenant pas de protéines de l'œuf ne doit pas faire considérer de manière définitive que ce type de vaccin ne sera pas disponible le moment venu. Des alternatives existent pour les vaccins saisonniers (vaccins recombinants aux Etats-Unis, vaccins cultivés sur milieu cellulaire). Les autorités de santé se doivent de demander aux firmes de poursuivre le développement et la production de ces vaccins, y compris dans un contexte pandémique.

*Le CTV a tenu séance le 17 décembre 2015 : 10 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 12 janvier 2016 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

## Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux caractéristiques des futurs vaccins pandémiques 11 juillet 2013.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=368> (consulté le 08/12/2015).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la place du vaccin grippal Optaflu® dans la stratégie de lutte contre la grippe saisonnière. 1<sup>er</sup> février 2013.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=308> (consulté le 08/12/2015).

[3] Lack G. Clinical Update. Food Allergy. *New Engl J Med*. 2008; Sep 18; 359(12): 1252-60.

[4] Activité du Réseau d'Allergo-vigilance en 2010. Points remarquables. Disponible sur <http://web.lerelaisinternet.com/allergyvigilance/resources/synthese-2002-2010.pdf>. (Consulté le 9/12/2012).

[5] Sicherer CH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594- 601

[6] Moneret-Vautrin DA. Epidémiologie de l'allergie alimentaire. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008; 48 : 171-78.

[7] Eigenmann PA. Allergie à l'œuf: *state of the art*. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2003; 43: 450-54.

[8] Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: Background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27(15):2114-20.

[9] James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Masfield LE, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-28.

[10] Marina E, Goldis ME, Bardina L, Gimenez G, Lin J, Sampson HA. Evaluation of flu vaccines with regard to their egg protein content. *Pediatric Allergy and Immunology* (2011; 642-43.

[11] Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(3): 749-51, 751.e1.

[12] Li JT, Rank MA, Squillace DL, Kita H. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1412-13.

[13] Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, Sanders GM. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(5): 446-47.

[14] Webb L, Petersen M, Boden S, et al. Single-dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(1): 218-19.

[15] Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4): 1157-59.

[16] M.J. Greenhawt, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 109 (2012): 426-30.

[17] Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M; SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2015; 351: h6291.

[18] Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2013-2014 Influenza Season. *MMWR*, 2013; 62(RR07):1-43.

Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm> (consulté le 08/12/2015).

[19] Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. The National Academy Press. Edition 2012, p. 341.

Disponible sur <http://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality> (consulté le 08/12/2015).

[20] Bolhke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112(14): 815-20.

[21] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation des antiviraux en période de circulation du virus A(H1N1)pdm09. 13 décembre 2011.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=243> (consulté le 08/12/2015).

[22] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la stratégie à adopter concernant le stock Etat des masques respiratoires. 1<sup>er</sup> juillet 2011.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=234> (consulté le 08/12/2015).  
[23] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation des mesures barrières en prévention des infections respiratoires aiguës et des infections respiratoires nosocomiales. 25 septembre 2015.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=521> (consulté le 08/12/2015).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du  
Comité technique des vaccinations

Le 12 janvier 2016

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)