

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 Octobre 2022
Par Madame Gulseren LAFCI**

**Prise en charge des patients présentant une suspicion d'allergie au
vaccin COVID-19 au CHU de Lille :
État des lieux des pratiques et aspects pharmaceutiques afférents**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU

Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Directeur, conseiller
de thèse :**

Monsieur le Docteur Damien LANNOY

Pharmacien, Maitre de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Diane PELLETIER DE CHAMBURE

Médecin, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Madame le Docteur Frédérique DANICOURT

Pharmacien gérant, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier de Dunkerque

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I. Civ.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Merci également pour votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de mon cursus. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Damien LANNOY,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé, vos conseils avisés et votre accompagnement. Merci également pour votre bienveillance et pour toutes les connaissances que vous m'avez apporté au cours de mon cursus. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés. Soyez assuré de toute ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordé.

A Madame le Docteur Diane PELLETIER DE CHAMBURE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité, vos nombreuses explications et votre sympathie. Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

A Madame le Docteur Frédérique DANICOURT,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour le temps accordé à l'évaluation de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux pharmaciens du préparatoire et du contrôle,

A Monsieur Berneron, merci pour votre accompagnement et votre bienveillance.

A Benjamin, Carole, Marine, ce fut un plaisir de travailler à vos côtés. Un très grand merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

A toute l'équipe du préparatoire du CHU de Lille,

A Amelie, Camille, Charlotte, Elisa, Guillaume, merci à vous pour ces deux magnifiques semestres. Merci de m'avoir chaleureusement accueillie parmi vous. Merci pour votre bonne humeur, votre bienveillance et votre professionnalisme.

A l'équipe de l'URCC du CHU de Lille, notamment à Justin, Marine et Michèle,

A l'équipe du CH de Lens, merci pour votre accueil chaleureux et votre bonne humeur. Merci Marion pour ton bon cœur et ta gentillesse.

A l'équipe du CH de Valenciennes, merci pour votre accueil au sein de la PUI mais aussi dans le Nord,

A mes cointernes/amis qui ont marqué mon internat,

A Adrien, Amin, Donia, Flore, Erwan, Laura, Lydia, Momo, Paul Ridwan, Pierre-Alain, Romain, Romane, Sulli... Je suis si reconnaissante d'avoir croisé votre chemin. Merci pour votre bonne humeur et votre si bon cœur. Merci pour tous les moments uniques partagés avec chacun, les fous rires, les grandes et moins grandes discussions. J'ai hâte de partager encore de nombreux moments à vos côtés.

A mes amies de longue date,

A Celia et Samira, merci d'être encore présentes à mes côtés après plus de 15 ans. J'ai rarement vécu des choses aussi inattendues dans ma vie. Samira je n'ai toujours pas compris ton rapport au feu et aux flammes.

A Kelly et Twinkle, merci d'avoir rendu si agréables ces années à la fac. Merci pour tous les souvenirs, les fous rires et les moments inoubliables.

A ma famille de cœur,

A Farouk, Laurine, Malika, Maxime, Nassim, Vanille. Merci pour votre présence dans ma vie. Merci pour votre soutien, vos conseils, votre folie, votre empathie... J'ai adoré partager ces années avec vous et je sais que celles qui nous attendent seront encore meilleures.

A Ali, Micka et Yasmine. J'ai découvert grâce à vous que la fraternité n'était pas qu'une question de parentalité. Je ne connais pas de mot qui pourrait traduire la gratitude que j'ai de vous avoir à mes côtés. Merci pour votre présence dans tous mes moments de joie mais aussi de peine. Merci pour vos mots mais aussi pour vos silences. Merci pour ce que vous êtes. Je ne sais pas ce que l'avenir nous réserve mais je sais qu'avec vous ça ne peut être qu'incroyable.

A ma famille,

A mes parents qui m'ont inculqué toutes les valeurs qui font de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné, merci pour votre force et votre courage. Si l'accomplissement de ce travail me permet de vous rendre ne serait-ce que le millième de ce que vous m'avez donné, j'en suis la plus heureuse.

A mon frère et mes sœurs, Seyyid, Hatice, ma petite Hilal et mon petit ange Ummuhan, dont je suis si fière et qui m'apportent tellement de bonheur et d'amour chaque jour de ma vie.

A Selin, officiellement cousine officieusement sœur, merci d'être là à chaque instant de ma vie depuis 26 ans maintenant. Merci pour la femme forte que tu es devenue, pour ton écoute, ta patience mais aussi ta folie et tes questionnements inattendus.

A mes grands-parents, merci pour tous vos sacrifices et pour cette vie que vous nous avez rendu meilleure.

A Ayşe, Hava, Nahile et à toute ma grande famille que je ne peux citer entièrement mais que j'aime tout autant.

Table des matières

Liste des abréviations.....	15
Liste des figures.....	17
Liste des annexes	18
I. INTRODUCTION	19
A. Les hypersensibilités aux médicaments	19
1. Définition de l'hypersensibilité médicamenteuse	19
2. Diagnostic et prise en charge.....	20
B. La pandémie COVID-19 et les vaccins contre la COVID-19	22
1. Chronologie de la mise à disposition des vaccins et leurs spécificités.....	23
2. Formulation et composition des vaccins contre la COVID-19	24
C. Modalités de prise en charge des patients à risque d'allergies	25
1. Prise en charge dans le cas des vaccins en général.....	25
2. Prise en charge dans le cas des vaccins contre la COVID-19 : chronologie des recommandations.....	27
3. Données de littérature sur les réactions allergiques et les explorations allergologiques aux vaccins contre la COVID-19	28
II. Objectifs	31
III. Matériel et Méthode.....	32
A. Les Patients.....	32
1. Les patients ayant bénéficié des tests cutanés (critères d'inclusion).....	32
2. Les patients n'ayant pas bénéficié des tests cutanés (critères d'exclusion)	32
3. Les paramètres recueillis et les données d'analyse	32
B. Organisation de l'exploration allergologique des patients	34
1. Le circuit hospitalier.....	34
2. La pharmacie à Usage Intérieur (PUI)	35
3. Organisation de l'hospitalisation	36
IV. Résultats.....	37
A. Les patients positifs aux tests cutanés	40
B. Les patients négatifs aux tests cutanés.....	43
V. Discussion.....	45
VI. Conclusion	48
VII. Bibliographie	49
VIII. Annexes.....	54

Liste des abréviations

AAAAI : *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*

ACAAI : *American College of Allergy, Asthma & Immunology*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

CDC : *Centers for Disease Control and Prevention*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNP : Conseil National Professionnel

COVID-19 : Coronavirus Disease-19

DRESS : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EAACI : *European Academy of Allergy & Clinical Immunology*

EI : Effets Indésirables

ENDA : *European Network for Drug Allergy*

EMA : *European Medicines Agency*

FDA : *Food & Drug Administration*

FFAL : Fédération Française d'Allergologie

HSI : Hypersensibilité Immédiate

HSR : Hypersensibilité Retardée

iCAALL : *International Collaboration in Asthma, Allergy & Immunology*

IDR : Intra-dermo-réaction

Ig : Immunoglobuline

LNP : *Lipid Nanoparticle*

MCT : *Mast Cell Tryptase*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEG : Polyéthylène Glycol

PIA : Pneumo-Immuno-Allergologie

PM : Poids Moléculaire

PS : Polysorbate

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

PT : Prick Test

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SARS-CoV-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*

SFA : Société Française d'Allergologie

WAO : *World Allergy Organization*

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Liste des figures

Figure 1 : Algorithme pour l'utilisation des tests cutanés dans le diagnostic des hypersensibilités aux médicaments ; d'après (11).

Figure 2 : Chronologie d'obtention des vaccins contre la COVID-19.

Figure 3 : Structure des LNP des vaccins à ARNm ; d'après (19).

Figure 4 : Algorithme de diagnostic en cas de suspicion de réaction allergique au vaccin ou à un composant du vaccin ; d'après (20).

Figure 5 : Structures chimiques et similarités entre les PEG et le polysorbate 80 ; d'après (35, 36).

Figure 6 : Résultat synthétique de l'étude de cohorte

Figure 7 : Répartition des traitements antihistaminiques utilisés par les patients lors de la vaccination.

Liste des annexes

Annexe 1 : Indications des différents vaccins contre la COVID-19

Annexe 2 : Composition du vaccin Comirnaty® - Tozinaméran (Pfizer & BioNTech)

Annexe 3 : Composition du vaccin Spikevax® - Elasméran (Moderna)

Annexe 4 : Questionnaires standardisés utilisé lors des appels patients

Annexe 5 : Attestation de déclaration d'un traitement informatique fournie par le CNIL

Annexe 6 : Protocole de fabrication des seringues pour les paliers 1 et 2 du protocole de désensibilisation au vaccin Comirnaty®

I. INTRODUCTION

A. Les hypersensibilités aux médicaments

1. Définition de l'hypersensibilité médicamenteuse

Les médicaments peuvent induire différents types d'effets indésirables (EI), dont des réactions immunologiques dans 15% des cas (1).

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses touchent 7% de la population générale (2). Elles ont un impact d'un point de vue clinique et sont aussi une cause importante de retrait des médicaments (3).

Selon l'International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAALL) formée par l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI), l'Académie américaine d'allergie, d'asthme et d'immunologie (AAAAI), l'American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) et l'Organisation mondiale de l'allergie (WAO), une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse est un effet indésirable dû à la formulation du médicament (soit au principe actif soit aux excipients), indépendante de la dose, imprévisible, nocive et non intentionnelle à un médicament pris à une dose normalement utilisée chez l'homme (4). On parle d'allergies médicamenteuses que dans les cas où le mécanisme immunologique sous-jacent à la réaction est démontré (présence d'anticorps ou de cellules T spécifiques au médicament).

De nombreuses réactions présentant des symptômes évocateurs d'une allergie sont souvent considérées à tort comme de véritables allergies médicamenteuses alors que les mécanismes sous-jacents ne sont pas immunologiques, mais dus à une libération non spécifique d'histamine par les mastocytes ou les basophiles, à une accumulation de bradykinine, à une activation du complément, à une cause microbiologique, ou à l'action pharmacologique de certaines substances induisant un bronchospasme (4).

Bien que tous les types de réactions immunologiques décrites par Gell & Coombs (5) peuvent être induits par les médicaments, l'hypersensibilité médicamenteuse est généralement classée comme immédiate (HSI) ou retardée (HSR) selon le délai d'apparition des symptômes.

Les HSI se développent à la suite de la production d'immunoglobulines (Ig) E spécifiques de l'antigène par les lymphocytes B, après une sensibilisation (6). Après une exposition ultérieure au médicament, la réaction se manifeste. Elle survient dans les 1 à 6 heures après la dernière administration du médicament (7) et se traduit par des symptômes isolés tels qu'urticaire, angioedème, conjonctivite, rhinite, bronchospasme, symptômes gastro-intestinaux ou par une anaphylaxie ou un choc anaphylactique.

Les HSR quant à elles, sont médiées par l'action des lymphocytes T (6). Elles peuvent survenir plus tardivement que les HSI, généralement après plusieurs jours de traitement. Elles se manifestent par des exanthèmes maculopapuleux et une nécrolyse épidermique ou encore les DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndromes. En effet, La peau est l'organe le plus souvent ciblé par les cellules T sensibles aux médicaments, mais tout organe peut être impliqué.

Étant donné la persistance de la sensibilisation aux IgE pendant des années (8) et la mémoire des lymphocytes T (9), les experts recommandent la contre-indication à vie des médicaments à l'origine de ces réactions mais aussi des médicaments à réaction croisée dans les cas d'anaphylaxie.

2. Diagnostic et prise en charge

Les sociétés européennes telles que l'ENDA (European Network for Drug Allergy) et l'EAACI ont proposé une démarche standardisée de diagnostic et de prise en charge des patients présentant une suspicion d'allergie médicamenteuse.

En effet, la première étape consiste en la réalisation de l'interrogatoire du patient (10). Lors de cette étape, un lien entre la prise médicamenteuse et l'apparition de la réaction est recherché en prenant en compte la symptomatologie et la chronicité des événements. Suite à cela, le(s) médicament(s) incriminé(s) est (sont) déterminé(s) selon leur imputabilité, et un bilan allergologique est prescrit.

Lors du bilan allergologique, des tests cutanés (patch-tests, prick-tests et intradermoréactions) sont réalisés suivi de test de provocation si ces derniers s'avèrent négatifs (11,12).

Un délai minimal de 4 à 6 semaines entre l'apparition de la réaction d'hypersensibilité initiale et la réalisation des tests cutanés est respecté afin d'éviter des erreurs d'interprétation. Ainsi le risque de faux négatif existe si les tests sont effectués trop tôt

après la réaction d'hypersensibilité, probablement en raison d'une période « d'anergie » après une réaction systémique.

Dans le cas des HSI, le prick test (PT) est recommandé pour le dépistage initial en raison de sa simplicité, de sa rapidité, de son faible coût et de sa haute spécificité (5). Les Intradermoréactions (IDR) sont réalisées lorsque les PT s'avèrent négatifs. En effet, elles offrent une sensibilité accrue pour les IgE spécifiques aux médicaments (11). Elles doivent être réalisées à partir de la forme injectable par voie intraveineuse du médicament, dans la mesure du possible (13). Leur sensibilité et leur valeur prédictive varient en fonction du médicament en cause et du tableau clinique.

Dans le cas des HSR, des patchs tests (ou tests épicutanés) sont réalisés en première intention suivis de PT éventuellement, et toujours d'IDR en cas de tests négatifs (14). Pour la plupart des allergènes médicamenteux, les concentrations et les véhicules de tests standardisés et validés n'ont pas été étudiés ou sont contestés dans la littérature. Le Gold Standard pour définir l'imputabilité du médicament en cause de la réaction est le test de provocation qui peut être réalisé en dernière intention. En effet, il a la plus grande sensibilité, mais ne doit être réalisé que dans des conditions de surveillance strictes. Il est donc généralement limité à certains centres spécialisés dans lesquels l'équipement est adapté, le personnel est formé et expérimenté dans la réalisation de cette procédure (12).

Ces différents éléments permettent de trancher sur le caractère allergique ou non de l'hypersensibilité. S'il n'y a pas de réaction allergique avérée, le médicament peut être réintroduit sous surveillance, contrairement aux réactions allergiques avérées où le médicament est définitivement contre-indiqué (Figure 1).

Dans certains cas de contre-indications, le médicament peut tout de même être réintroduit par le biais de protocole de désensibilisation, notamment dans les situations d'impasse thérapeutique.

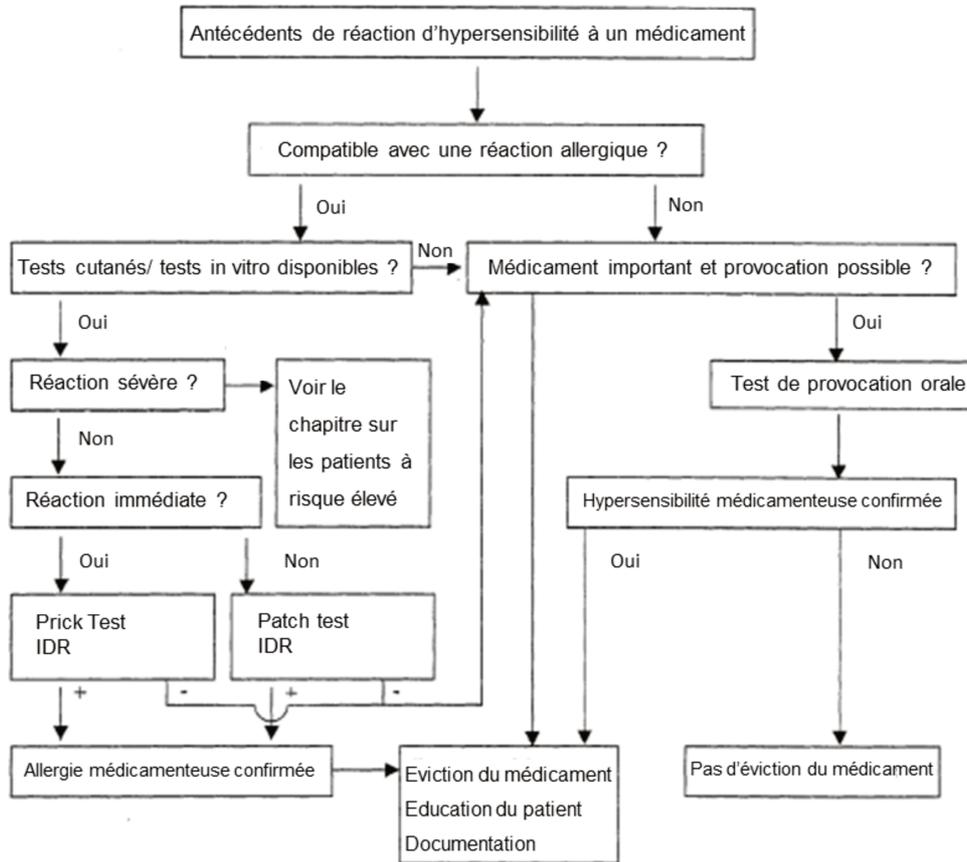


Figure 1 : Algorithme pour l'utilisation des tests cutanés dans le diagnostic des hypersensibilités aux médicaments ; d'après (11)

B. La pandémie COVID-19 et les vaccins contre la COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse due à un nouveau coronavirus nommé SARS-CoV-2 (acronyme anglais de *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*) qui serait apparu en novembre 2019 à Wuhan, en Chine avant de se propager dans le monde.

Elle est devenue selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) une urgence pandémique le 11 mars 2020. Le nombre de cas confirmés à la COVID-19 au 15 juillet 2022 est de 557 917 904 incluant 6 358 899 décès selon les données de l'OMS.

1. Chronologie de la mise à disposition des vaccins et leurs spécificités

Dans ce contexte de pandémie et au vu de l'urgence de santé publique, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a émis une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle pour le vaccin Comirnaty® développé par Pfizer et BioNTech le 21 décembre 2020.

Actuellement, 6 vaccins ont l'AMM dans le cadre de la vaccination contre la COVID-19 (Figure 2).

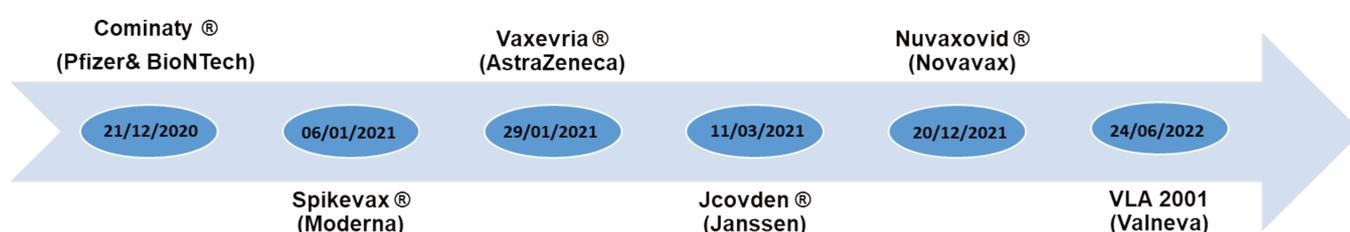


Figure 2 : Chronologie d'obtention des vaccins contre la COVID-19

Ces derniers ont néanmoins des mécanismes d'actions et des indications différentes (Annexe 1). Sont disponibles sur le marché national :

Les vaccins à acide ribonucléique messager (ARNm) : Comirnaty® (Pfizer & BioNTech) et Spikevax® (Moderna).

Les vaccins à vecteur viral non répliquatif : Vaxzevria® (AstraZeneca) et Jcovden® (Janssen).

Le vaccin à protéine recombinante : Nuvaxovid® (Novavax)

Le vaccin SARS-CoV-2 inactivé : VLA 2001 (Valneva)

Dans ce cadre, une campagne de vaccination contre la COVID-19 a débuté en France le 27 décembre 2020 avec une priorisation dans un premier temps des personnes vulnérables ainsi que des professionnels de santé. Cette campagne a pris une plus grande envergure le 31 mai 2021 avec l'éligibilité de toutes les personnes de plus de

18 ans à la vaccination, puis le 15 juin 2021 par l'éligibilité de celles de plus de 12 ans. Actuellement, la vaccination concerne toutes les personnes de 5 ans et plus (15).

A la date du 22 septembre 2022, plus de 53,6 millions de personnes ont un schéma vaccinal complet (16).

2. Formulation et composition des vaccins contre la COVID-19

Seuls les vaccins à ARNm seront étudiés ici, étant donné qu'ils sont les seuls à être explorés au cours de cette étude.

Les vaccins à ARNm s'appuient sur la technologie des nanoparticules lipidiques (ou lipid nanoparticles (LNP)) qui permettent la vectorisation de l'ARNm (stabilisation de l'ARNm et introduction au sein de la cellule) (17–19).

Pour le développement de la formulation, de nombreuses modifications structurales ont été réalisées au niveau de l'ARNm afin d'augmenter sa stabilité *in vivo*. Des optimisations de la coiffe en 5', ainsi que de la queue poly-A et des régions non traduites UTR ont été réalisées. De plus, de la 1-méthyl-pseudouridine a été utilisée à la place de l'uridine, afin d'augmenter la stabilité de la molécule par augmentation de son point de fusion, mais aussi afin d'augmenter ses capacités de traduction (20).

Par ailleurs, l'ARNm nu, chargé négativement, ne peut pas être injecté directement car il serait rapidement dégradé par les ribonucléases qui sont abondantes dans le milieu extracellulaire.

De ce fait, les LNP ont été employées comme système de vectorisation (figure 3). Ces dernières sont constituées de quatre composants :

- Un lipide cationique ionisable,
- Un phospholipide neutre,
- Du cholestérol,
- Un lipide couplé au polyéthylène glycol (PEG).

Composé de groupes amines ionisables chargés positivement, le lipide cationique a pour rôle de favoriser l'assemblage de la LNP lors de la fabrication et la libération cellulaire de l'ARNm, en facilitant la fusion membranaire lors de l'internalisation. Le lipide couplé au PEG est utilisé pour permettre la maîtrise de la taille des particules et empêcher l'agrégation. Le cholestérol et le phospholipide neutre ont un rôle structurel au sein de la LNP.

L'analyse des structures des ARNm-LNP révèle que l'ARNm et le lipide cationique ionisable sont présents dans le cœur de la LNP. Les lipides neutres sont principalement positionnés dans la paroi encapsulante externe (20).

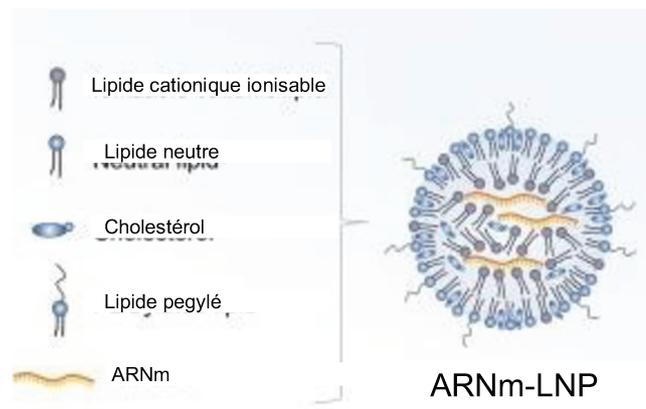


Figure 3 : Structure des LNP des vaccins à ARNm ; d'après (20)

Les compositions des vaccins Comirnaty® - Tozinaméran (Pfizer & BioNTech) et de Spikevax® - Elasméran (Moderna) sont présentées en Annexe 2 et 3.

C. Modalités de prise en charge des patients à risque d'allergies

1. Prise en charge dans le cas des vaccins en général

Les recommandations actuelles sur la prise en charge des patients présentant des risques d'hypersensibilité aux vaccins de tout type se basent sur le *position paper* de l'EAACI de 2017 (21). Selon ces recommandations, l'exploration des réactions vaccinales graves se fait en plusieurs étapes.

Dans un premier temps, suite à la réaction, le taux sérique de tryptase mastocytaire (MCT) peut être utilisé comme marqueur de l'anaphylaxie. La détermination du taux de MCT doit se faire dans les 2 heures suivant une réaction vaccinale systémique, et l'évaluation de la tryptase sérique de base au moins 48 heures après.

Dans le cas de réactions vaccinales, il est préférable d'analyser les IgE spécifiques à l'œuf, à la gélatine, au latex, à la levure lorsque cela est suspecté, et en fonction de la composition du vaccin, sinon le test cutané est recommandé.

La réalisation des tests cutanés doit se faire à distance de la réaction et peut fournir des informations supplémentaires sur la sensibilisation et la probabilité qu'un

haptène/allergène soit à l'origine de la réaction. Des contrôles positifs et négatifs doivent être réalisés pour chaque test.

Les tests cutanés doivent débuter par des PT (non dilué). Si la réaction est négative, des IDR doivent être réalisées aux dilutions 1:100 et 1:10. Les IDR non diluées sont déconseillées en raison du taux élevé de réactions d'irritation et ne sont donc pas pertinentes (figure 4). Dans le cas des IDR, une réaction positive doit être considérée comme indicative plutôt que confirmative et des études supplémentaires doivent être réalisées.

Dans le cas des réactions locales non immédiates, les dermatites de contact ou les nodules sous-cutanés, l'hypersensibilité de type IV aux agents de conservation, à l'aluminium ou aux antibiotiques peut être évaluée par des patch-tests.

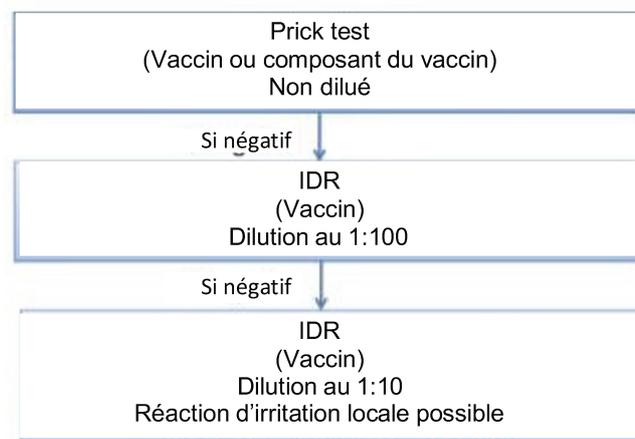


Figure 4 : *Algorithme de diagnostic en cas de suspicion de réaction allergique au vaccin ou à un composant du vaccin ; d'après (21)*

Les patients souffrants d'anaphylaxie ne doivent pas être vaccinés avec le même vaccin avant que les investigations ne soient terminées.

Les outils actuellement disponibles ne permettent pas de prédire la plupart des réactions allergiques graves post-vaccination. Les patients qui ont manifesté une réaction allergique sévère après une vaccination sont considérés comme à risque élevé et doivent faire l'objet de précautions particulières. Aussi, les patients qui ont réagi cliniquement à un allergène contenu dans le vaccin présentent un risque accru de réactions allergiques vaccinales.

Les patients ayant présenté une anaphylaxie à un vaccin ou à un de ses composants ne doivent être revaccinés qu'en cas d'absence d'alternative et choisir un vaccin sans l'allergène incriminé. Le cas échéant, deux approches sont possibles :

- L'administration de doses fractionnées : les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie ou de réactions graves dont les tests cutanés au vaccin sont négatifs peuvent être vaccinés par une dose fractionnée (10 % de la dose dans un premier temps, puis les 90 % restants 30 minutes après en l'absence d'EI).
- La désensibilisation : pour les patients ayant des tests cutanés positifs, sans réaction grave, des doses croissantes de vaccin sont administrées toutes les 15 à 30 minutes, à condition qu'il n'y ait aucun signe de réaction allergique. Il s'agira néanmoins d'une désensibilisation transitoire. Les patients seront toujours considérés comme allergiques au vaccin.

Ces approches de vaccination se doivent d'être réalisées en milieu hospitalier.

Il est à noter que les tests cutanés aux vaccins provoquent fréquemment des réactions d'irritations (40).

2. Prise en charge dans le cas des vaccins contre la COVID-19 : chronologie des recommandations

Suite à l'apparition de cas d'anaphylaxies (22,23) concomitante à l'administration de vaccins COVID-19 des recommandations nationales émanant de la Société Française d'Allergologie (SFA), la Fédération Française d'Allergologie (FFAL) et du Conseil National Professionnel (CNP) d'Allergologie ont été émises quant à la prise en charge des patients à risque d'allergie au début de la campagne vaccinale (24). Selon ces dernières, les contre-indications formelles à la vaccination par un vaccin à ARNm sont :

- la présence d'antécédents d'allergie à un des composants du vaccin, en particulier aux polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée au polysorbate (PS) ainsi qu'à la trométhamine (ou TRIS, ou trométamol) dans le cas du vaccin Spikevax®.
- Un antécédent de réaction anaphylactique lors de la première injection du vaccin à ARNm anti-COVID19.

Les cas d'antécédents de réaction immédiate à un autre vaccin ou à un médicament non identifié ne sont pas considérés comme étant une contre-indication formelle, mais nécessite tout de même un avis allergologique.

3. Données de littérature sur les réactions allergiques et les explorations allergologiques aux vaccins contre la COVID-19

Selon le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), les cas d'anaphylaxie aux vaccins COVID-19 représentent environ 5 cas par million de dose administrée (25).

Dans les cas généraux des vaccins, les réactions allergiques sont majoritairement attribuées aux résidus de fabrication, notamment les protéines d'œuf, la gélatine, le formaldéhyde, le thimérosal ou la néomycine. Ils représentent le principal facteur contribuant aux réactions spécifiques IgE médiées et aux réactions immédiates associées aux vaccins (26). De ce fait, d'autres excipients comme les dérivés de PEG et les PS sont de plus en plus utilisés.

Les PEG sont des polymères hydrophiles, caractérisés par leur poids moléculaire moyen qui correspondent à leur grade. Ils sont largement employés dans une grande variété de formulations pharmaceutiques, y compris la voie parentérale. Aussi les PEG (Grade 3350, 4000) sont employés en tant que tels comme laxatifs mais aussi dans les préparations aux coloscopies. Il a été démontré que, suite à l'utilisation de ces traitements, des IgG anti-PEG peuvent se développer (27). Ces derniers peuvent également être mis en cause dans le cas de réactions à de nombreux médicaments injectables, dont ceux contenant des liposomes pégylés (28). De plus, il est à noter que les personnes ayant une réactivité réduite aux PEG de faible poids moléculaires peuvent rester sensibles aux PEG de très haut poids moléculaire (29,30).

Contrairement au PS, le PEG lui-même n'avait jusque-là pas été utilisé dans la formulation d'un vaccin.

Les PS sont également largement utilisés comme excipients ; ainsi le PS80 est le surfactant le plus souvent retrouvé dans les préparations parentérales, selon la Food & Drug Administration (FDA) (31). Les PS étant structurellement proches des PEG avec notamment des domaines polyéthers identiques, il existe une réactivité croisée entre ces deux polymères (32,33) (voir figure 5).

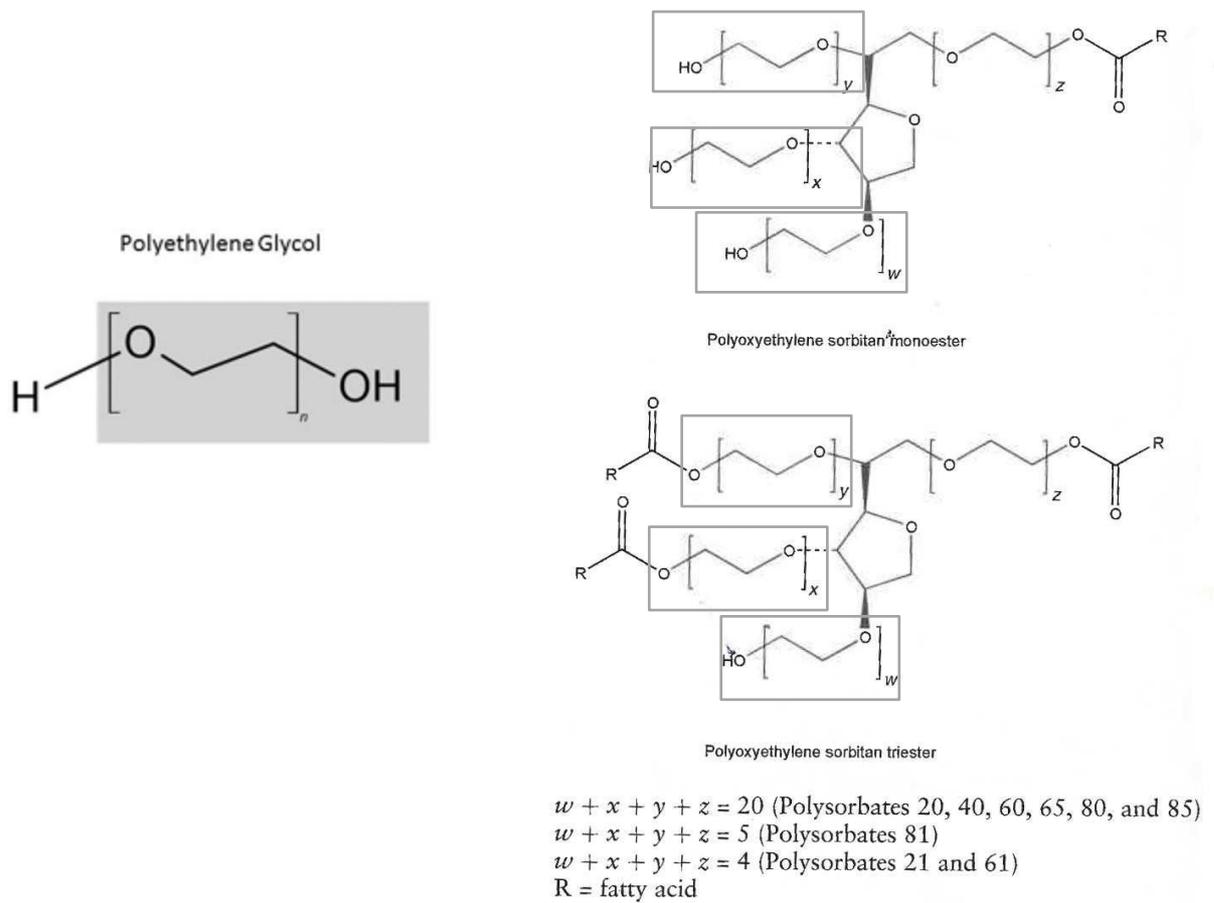


Figure 5 : Structures chimiques et similarités entre les PEG et le polysorbate 80 ; d'après (34,35)

Le rôle des PEG dans la survenue d'anaphylaxie aux vaccins COVID-19 a été rapidement envisagé (36), d'où l'intérêt de les tester également dans les explorations allergologiques.

Aux États-Unis, en dehors d'explorations allergologiques aux vaccins COVID-19, un outil de présélection des patients à risque a été proposé par la CDC (37) afin de stratifier le risque des patients sur la base d'une évaluation clinique.

Selon cette méthode, seules les personnes présentant un risque élevé faisaient objet d'une exploration allergologique. L'exploration consistant à une évaluation clinique et à l'examen de tests cutanés élargis si nécessaire.

Une proposition de tests cutanés dans le cadre de cette exploration était (34) :

- L'exploration du PEG 3350 par le biais du :

- Miralax[®] - poudre pour solution buvable (170 mg/ml) en PT pur et aux dilutions à 1/10 et 1/100

Ou

- Dépo-medrol[®] - methyl-prednisolone acétate – suspension injectable (40 mg/ml) en PT pur et en IDR à 1/10 et 1/100
- L'exploration du PS 20 par le biais du Twinrix[®] - suspension injectable en PT pur et en IDR dilué au 1/10 et 1/100
 - L'exploration du PS 80 par le biais du :
 - Triamcinolone acétonide – suspension injectable (40mg/ml) en PT pur et en IDR pur et dilué au 1/10 et 1/100

Ou

- Collyre Refresh[®] en PT pur et en IDR dilué au 1/10

Ou

- Vaccin Prevenar 13[®] - suspension injectable en PT dilué au 1/10 et en IDR dilué au 1/100

Le témoin négatif utilisé était le methylprednisolone sodium succinate (Solu-medrol[®]) en solution injectable qui ne contient ni PEG, ni polysorbate.

Les tests aux vaccins n'étaient dans un premier temps pas conseillés, du fait des défauts d'approvisionnements des vaccins.

Ce protocole initialement proposé a, par la suite, été largement utilisé aux USA (38,39).

Les recommandations de l'EAACI relatives au diagnostic des allergies aux vaccins contre la COVID-19 indiquent d'employer le vaccin et les composants du vaccin dans le cadre des tests cutanés (40). Divers protocoles évaluant la rentabilité de ces tests cutanés aux vaccins ont, par la suite été réalisés (35,41–44), notamment :

- Vaccin à ARNm en PT pur et IDR pur et dilué au 1/10 (35) avec ajout de PEG 2000 avec PT pur et dilué à 1/10 et IDR dilué de 1/10 à 1/1000 (44),
- Vaccin à ARNm en PT dilué au 1/10 et IDR dilué au 1/10, 1/100 et 1/1000 (43).

En plus du PEG 2000 contenu dans les vaccins, tester d'autres PEG de poids moléculaires différents (plus faible et aussi plus élevé) peut être utile afin d'étayer le

diagnostic d'allergie IgE médiée (45). En effet, une positivité ultérieure à un PEG de grade de 20 000 a été retrouvée dans une étude de cohorte chez des patients initialement positifs à des PEG de grades de 3000 et 6000 (45).

De plus, il peut être utile de tester plusieurs grades de PEG, et à des concentrations croissantes, au vu des risques induits de réaction sévère (29,32).

Compte tenu de l'hétérogénéité des données quant à la mise en place de protocole, une proposition reprenant toutes les molécules pouvant être testées au cours de l'exploration de l'allergie aux vaccins COVID-19 a été présentée (46). Les concentrations alors proposées pour la réalisation des tests étaient les suivantes :

- Pour le PEG 300 et 400 :
 - o PT dilué 0.001% à 10%
 - o IDR dilué de 1% à 0.0001%
- Pour les PEG 2000, 3350, 4000, 6000, 20000,
 - o PT dilué 0.0001% à 10%
 - o IDR dilué de 1% à 0.0001%
- Pour le PS 80 :
 - o PT dilué de 0.001% à 10%
- Pour le vaccin Comirnaty® :
 - o PT pur voire dilué à 1/10 dans le cas d'une réaction initiale sévère au vaccin
 - o IDR pur et dilué de 1/100 à 1/10

II. Objectifs

Objectif principal : Évaluer la pertinence des tests cutanés dans l'exploration allergologique des hypersensibilités aux vaccins à ARNm contre la COVID-19 dans une cohorte de patients adultes et pédiatriques en incluant l'exploration des hypersensibilités au principe actif mais aussi celles aux excipients.

Objectif secondaire : Disposer d'une description et d'un suivi détaillé des patients ayant bénéficié des tests allergologiques au sein de notre centre.

III. Matériel et Méthode

Dans ce contexte, de nombreux patients à risque d'allergie au vaccin à ARNm contre la COVID-19 ont été adressés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille dans les services dédiés à partir de Janvier 2021.

Une étude rétrospective monocentrique quant à la prise au CHU de Lille des patients présentant une suspicion d'allergie au vaccin COVID-19 et bénéficiant d'une exploration allergologique a donc été mise en place.

A. Les patients

1. Les patients ayant bénéficié des tests cutanés (critères d'inclusion)

- Les patients ayant des antécédents d'allergie à l'un des composants du vaccin, en particulier au PEG et au PS 80 (risque de réaction croisée).
- Les patients ayant des antécédents de réaction immédiate à une première injection d'un vaccin à ARNm COVID-19
- Les patients ayant des antécédents de réaction immédiate à un autre vaccin ou à un médicament non identifié.

2. Les patients n'ayant pas bénéficié des tests cutanés (critères d'exclusion)

- Les patients ayant des antécédents de toxidermie sévère
- Les patients présentant une allergie au latex, au venin d'hyménoptère, et/ou alimentaire,
- Les patients qui ne peuvent pas bénéficier de tests cutanés ou dont les résultats sont ininterprétables.

3. Les paramètres recueillis et les données d'analyse

Les données des patients inclus ont été recueillies sur un tableur Excel (version Microsoft® Excel® 2013 (15.0.5949.1000)). Ce recueil a fait l'objet d'une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (numéro de déclaration : DEC21-296) (Annexe 5).

Les données recueillies pour chaque patient étaient :

- Leurs données personnelles : nom, prénom, sexe, date de naissance et numéro de téléphone
- Leurs antécédents allergologiques personnels et familiaux
- Le motif du bilan allergologique
- Les tests cutanés réalisés et leurs concentrations
- Les résultats des tests cutanés
- Les détails du protocole utilisé dans le cas de vaccination, via un protocole spécifique.

Les paramètres recueillis suite à l'inclusion des patients étaient analysés de la sorte :

- Pour les indications des bilans, proportion entre les différentes indications en %,
- Les résultats des tests cutanés, sous la forme de % de positivité,

Suite à la réalisation du bilan allergologique, si ce dernier permettait de conclure à une absence de contre-indication, la vaccination sous surveillance médicale du patient était autorisée.

Afin d'évaluer la performance des tests cutanés et de réaliser un suivi des patients préalablement testés, les patients ayant présenté des tests cutanés négatifs ont systématiquement été contactés par téléphone, suite à leur vaccination. Pour ce qui est des patients ayant initialement présenté des tests cutanés positifs, les appels étaient réalisés dans les cas où l'information relative à la vaccination était manquante dans le dossier médical.

Préalablement aux appels, un questionnaire standardisé a été établi afin d'homogénéiser les données recueillies. En effet, le premier était utilisé pour les patients ayant réalisé leurs tests cutanés avant une première dose de vaccin et le second était utilisé pour les patients testés, suite à une 1^{ère} ou une 2^{ème} dose de vaccin (Annexe 4). Les appels téléphoniques ont été réalisés par le pharmacien et l'interne en pharmacie du secteur des préparations du CHU de Lille.

Les modalités d'analyse des paramètres recueillis, suite à l'appel téléphonique des patients étaient :

- Pour la prise ou non de prémédication : proportion de patients prémédiqués (%), et les médicaments employés le cas échéant (%),
- Pour l'apparition des EI : proportion (%) de patients ayant présenté des EI.

B. Organisation de l'exploration allergologique des patients

Cette étude prenait en compte tous les patients testés dans le cadre de l'exploration de l'allergie contre la COVID-19 au CHU de Lille, étant donné la centralisation de la préparation des tests cutanés au sein de la PUI.

Les patients ont été adressés au CHU directement par leur médecin généraliste ou après avis d'un allergologue libéral.

Les patients inclus provenaient de 3 services différents :

- Pneumo-Immuno-Allergologie (PIA),
- Dermatologie,
- Pneumo-pédiatrie.

1. Le circuit hospitalier

Suite à une première consultation et à la réalisation de l'anamnèse des patients, l'éligibilité des patients à la réalisation des tests cutanés était étudiée.

Les tests cutanés ont été préalablement standardisés au sein de l'établissement.

Dans le cas où ils étaient considérés comme éligibles, les tests cutanés suivants étaient prescrits :

- PEG 400 (100mg/mL)
 - Prick test (PT) à la concentration de 1 :1
 - Intradermoréactions (IDR) aux concentrations de 1 :100 000, 1 :10 000, 1 :1000, 1 :100, 1 :10,

- PEG 4000 (100mg/mL)
 - PT à la concentration de 1 :1

- IDR aux concentrations de 1 :100 000, 1 :10 000, 1 :1000, 1 :100, 1 :10,
- PS 80 (0,4 mg/mL),
- PT à la concentration de 1 :1
 - IDR aux concentrations de 1 :1000, 1 :100, 1 :10,
- Vaccin Tozinameran (Comirnaty[®]) (Pfizer BioNTech) (30µg/0,3mL)
- PT à la concentration de 1 :1
 - IDR à la concentration de 1 :10,
- OU
- Vaccin Spikevax[®] (Moderna) (100µg/0,5mL)
- PT à la concentration de 1 :1
 - IDR à la concentration de 1 :10

Un délai minimal de 4 à 6 semaines entre l'apparition de la réaction d'hypersensibilité initiale et la réalisation des tests cutanés était respecté afin d'éviter le risque de mauvaise interprétation des résultats de tests.

2. La pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

Tous les tests cutanés destinés à un patient donné ont été préparés de manière centralisée au préparatoire de la PUI du CHU de Lille.

Pour chaque préparation, le diluant utilisé était du chlorure de sodium (NaCl) à 0,9%.

Les PT étaient réalisés au sein d'une salle propre non classée, alors que les IDR étaient réalisées au sein d'une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de classe B sous un Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) de Type II.

Les fabrications étaient réalisées de manière extemporanée à partir de matières premières (PEG 400 (INRESA, 68870 Bartenheim, France) ; PEG 4000 et PS 80 (La Coopérative Pharmaceutique Française, 77020 Melun Cedex, France) ou des

spécialités (Tozinameran (Comirnaty® - Pfizer BioNTech) (30µg/0.3mL) ; Elasméran (Spikevax® - Moderna) (0,2 mg/mL)).

Après les étapes de fabrication, de contrôle et de libération pharmaceutique, chaque préparation a été tracée (logiciel BP PREP®) et dispensée au nom du patient.

3. Organisation de l'hospitalisation

Les tests cutanés ont été effectués au cours d'une hospitalisation de jour du patient.

Dans le cas des patients sous antihistaminiques au long cours, le traitement devait être arrêté au moins 3 jours avant la réalisation des tests.

Dans le cadre de l'hospitalisation, les patients étaient monitorés (suivi de la pression artérielle, de la saturation en oxygène...) en attente des tests.

Les premiers tests réalisés étaient les PT (témoin positif : histamine ; témoin négatif : eau pour préparation injectable (EPPI)).

La lecture était effectuée par un médecin 20 minutes après la réalisation du test.

Dans les cas où les PT étaient négatifs, les IDR étaient réalisées. Le témoin positif était l'histamine et le témoin négatif était le NaCl à 0.9%. La réalisation des tests débutait par la plus faible concentration. Une lecture avait lieu au bout de 20 minutes et en cas de négativité la dilution suivante était testée.

Suite à la réalisation du bilan allergologique, si ce dernier permettait de conclure en une absence de contre-indication, la vaccination sous surveillance médicale du patient était autorisée, très généralement en dehors de l'hospitalisation, sous couvert d'une surveillance de 30 minutes au décours de l'injection, et sans conseil de prémédication.

Si les tests cutanés étaient positifs, la contre-indication était discutée au cas par cas en fonction des résultats des tests et des antécédents du patient.

Ainsi, les patients avaient :

- Soit une contre-indication à la vaccination
- Soit une autorisation de vaccination classique sous surveillance
- Soit une autorisation de vaccination suite à la réalisation d'un protocole de désensibilisation.

IV. Résultats

La période d'étude est comprise entre le 1^{er} février 2021 et le 1^{er} février 2022.

Durant cette période 108 patients ont été inclus, correspondant à 111 séries de tests préparées (soit environ 2000 préparations). En effet, 3 patients ont reçu une double série de tests.

Les résultats de l'exploration sont présentés dans la figure 6.

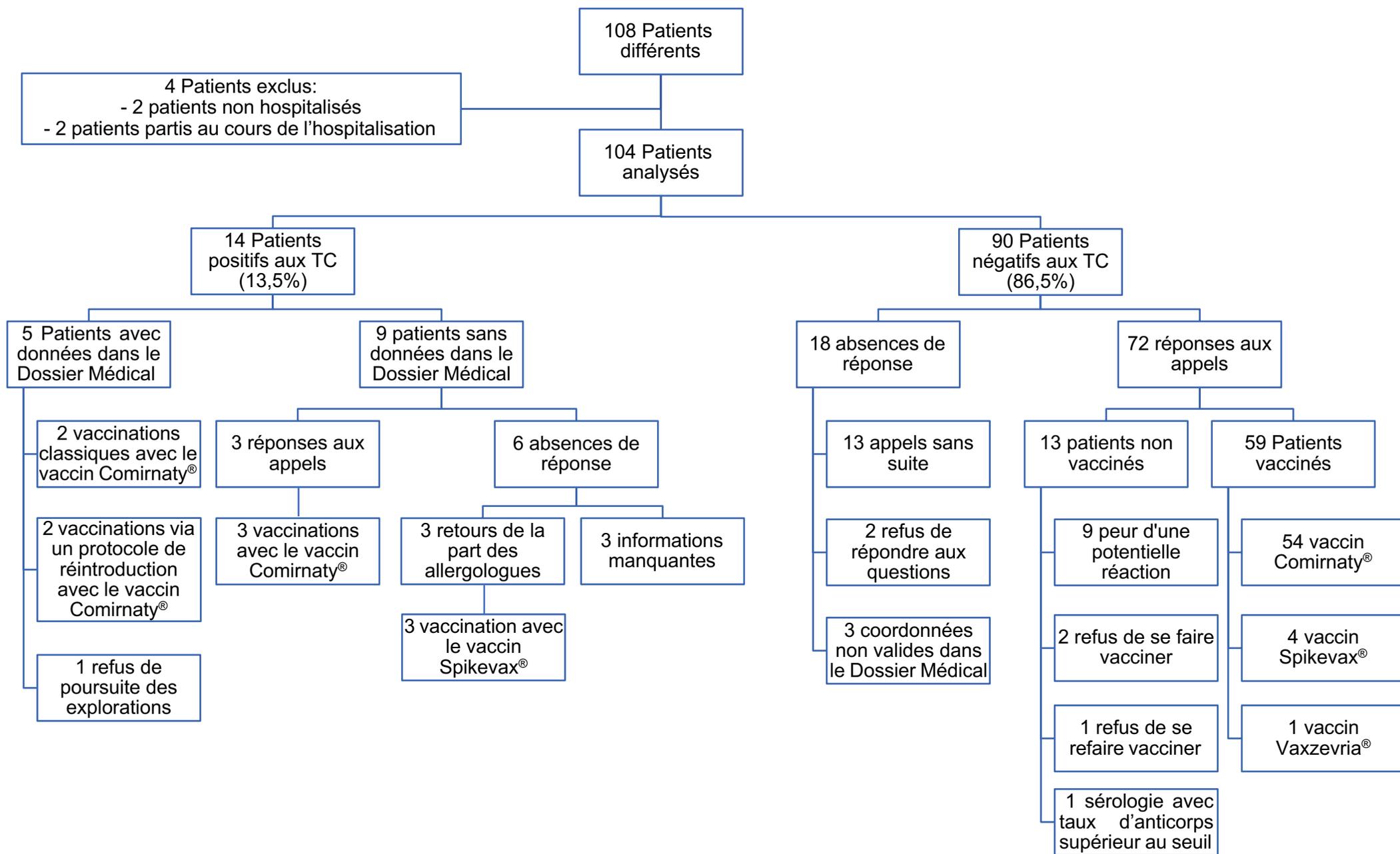


Figure 6 : Résultat synthétique de l'étude de cohorte

L'analyse de l'étude a été réalisée sur 104 patients après exclusion de 4 patients :

- Deux patients ne se sont pas présentés à l'hôpital pour la réalisation des tests,
- Deux patients sont partis au cours de l'hospitalisation sans attendre la réalisation des tests,

Les patients inclus provenaient dans 85,6% des cas du service de PIA, dans 11,5% des cas du service de dermatologie et dans 2,9% des cas du service de pneumo-pédiatrie.

La population étudiée comprenait des patients âgés de 12 à 91 ans, avec un âge moyen de 49,2 ans (écart-type : 18,9 ans). Il s'agissait essentiellement de femmes (85,6%).

L'indication de la réalisation des tests pour les 104 patients était :

- Pour 39 patients (37,5%), un antécédent d'allergie à l'un des composants du vaccin, en particulier aux PEG et par risque d'allergie croisée au PS80,
- Pour 50 patients (48,1%), un antécédent de réaction immédiate à une première injection de vaccin à ARNm
 - o Trente-huit patients ont été testés, suite à une réaction lors de la première injection
 - o Douze patients ont été testés suite à une réaction lors de la seconde injection
- Pour 15 patients (14,4%), un antécédent d'allergie à un autre vaccin ou à un médicament inconnu

Parmi les 104 patients, 99 ont bénéficié de tests à partir du vaccin Comirnaty® et 5 patients ont initialement été testés par le vaccin Spikevax® (suite à une réaction au décours d'une vaccination par le vaccin Spikevax®).

La répartition des antécédents d'hypersensibilité des patients était la suivante :

- Vingt-quatre patients (23,1%) n'avaient pas d'antécédents personnels et familiaux d'hypersensibilités médicamenteuses
- Cinquante-quatre patients (51,9%) avaient des antécédents personnels
- Deux patients (1,9%) avaient des antécédents familiaux, d'hypersensibilités médicamenteuses,

- Quatorze patients (13,5%) avaient des antécédents personnels d'hypersensibilité médicamenteuse et d'hypersensibilité autres (graminés, poils d'animaux, fruits à coques...)
- Dix patients (9,6%) avaient des antécédents personnels d'hypersensibilités autres.

A. Les patients positifs aux tests cutanés

Concernant les résultats des tests cutanés, 14 patients ont présenté des tests cutanés positifs (soit 13,5% des patients). Les tests concernés ainsi que le type de réaction étaient les suivants :

- Onze patients ont présenté des réactions aux tests cutanés au vaccin Comirnaty® :
 - 6 ont présenté une réaction immédiate à l'IDR
 - 4 ont présenté une réaction retardée à l'IDR
 - 1 patient a présenté une IDR douteuse en retardé
- Un patient a présenté une réaction immédiate à la dilution au 1 :10 de l'IDR au PS 80,
- Une patiente a présenté une réaction immédiate à la dilution au 1 :1000 de l'IDR au PEG 4000,
- Un patient a présenté une réaction immédiate au PT de PS 80 ainsi qu'une réaction immédiate à l'IDR du vaccin,

Concernant les 11 patients ayant présenté des tests positifs au vaccin seul :

- Une seconde série de tests a été réalisée pour 3 d'entre eux.
 - Dans le premier cas, le test initial avait été réalisé suite à la survenue d'une réaction lors de la deuxième injection du vaccin Comirnaty®.

Le test cutané réalisé avait présenté une IDR positive en retardé à type d'érythème prurigineux au vaccin. Cette réaction a été considérée comme étant un faux positif étant donné le caractère irritant de cette IDR.

De ce fait, un nouveau prick test au vaccin Comirnaty® a été réalisé avant la réalisation d'une 3^{ème} dose. Ce dernier s'est avéré négatif, ce qui a permis de confirmer l'absence d'hypersensibilité au vaccin.

- Dans le second cas, il s'agissait également d'un test initial réalisé suite à la survenue d'une réaction lors de la deuxième injection du vaccin Comirnaty®.

Les tests cutanés réalisés retrouvaient une positivité immédiate pour l'IDR au vaccin (considéré irritant). Le PEG 400 et le PEG 4000 n'avaient pas pu être testés en raison d'un défaut d'approvisionnement.

Cette seconde série de tests a été réalisée avec le vaccin Spikevax® et a permis de compléter le bilan allergologique.

Les résultats des tests ont révélé une IDR douteuse au PS 80 et une négativité à tous les autres tests. Ce dernier a été jugé comme non significatif.

- Dans le troisième cas, il s'agissait d'un test initial réalisé suite à la survenue d'une réaction lors de la première injection du vaccin Comirnaty®.

Les tests cutanés réalisés retrouvaient une positivité immédiate pour l'IDR au vaccin (considéré irritant).

Cette seconde série de tests a été réalisée avec le vaccin Spikevax® et a permis de compléter le bilan allergologique.

Les résultats des tests étaient négatifs.

Pour ces 3 patients, la vaccination a été autorisée sous couvert d'une surveillance de 30 minutes au décours de l'injection car la probabilité d'une allergie IgE médiée au vaccin à ARNm a été jugée comme finalement faible.

- Chacun des 8 autres patients ont également été réétudiés au cas par cas, en staff d'allergologie.

Les patients ayant présenté une réaction isolée à l'IDR du vaccin Comirnaty® ont été finalement considérées comme faux positifs. En effet, la concentration au 1 :10 de l'IDR s'est avérée irritative et donc non liée à une réaction IgE médiée. C'est pourquoi la vaccination sous couvert d'une surveillance au décours de l'injection a été autorisée pour ces patients.

Suite aux appels téléphoniques réalisés et d'après le dossier médical, ou les retours des allergologues concernant ces 11 patients ayant présenté des réactions aux tests cutanés au vaccin Comirnaty® :

- Huit patients ont eu une réintroduction classique du vaccin sans réaction au décours (5 ont reçu le vaccin Comirnaty® et 3 le vaccin Spikevax®). Ces informations ont été obtenues suite aux appels pour 2 patients, via le dossier médical pour 2 patients et grâce aux retours des allergologues pour 4 patients.
- Une patiente (âgée de 15 ans) s'est faite vacciner grâce à un protocole dissocié consistant à injecter 1/10^{ème} de la dose de vaccin dans un premier temps, puis les 9/10^{ème} restants 30 minutes après. Cette réintroduction a été réalisée lors d'une hospitalisation de jour. Pour ce faire, des seringues de vaccin Comirnaty® ont été reconstituées au préparatoire au sein de la PUI. Une seringue de 0,27 mL ainsi qu'une seringue de 0,03 mL ont été préparées puis acheminées au service de pneumo-pédiatrie (20).
- Nous n'avons pas les informations quant à la vaccination pour deux patients.

Concernant le patient ayant présenté une réaction immédiate à la dilution à 1 :10 de l'IDR au PS 80; il s'agissait d'un patient testé suite à une allergie avérée au PS 80. Les tests cutanés au vaccin ainsi qu'au PEG 400 et 4 000 étant négatifs. La vaccination anti-COVID par un vaccin à ARNm a été autorisée, sous couvert d'une surveillance de 30 minutes au décours de l'injection.

Le patient n'ayant pas répondu à l'appel téléphonique et n'ayant pas de retour à ce sujet de la part des allergologues, les informations quant à sa vaccination n'ont pas pu être obtenues.

Concernant la patiente ayant présenté une réaction immédiate à la dilution au 1 :1000 de l'IDR au PEG 4000, elle a été testée suite à une réaction apparue au décours de la

seconde injection du vaccin Spikevax®. Suite à la réalisation de cette première série de tests avec le vaccin Spikevax®, une seconde série avec le vaccin Comirnaty® a été proposée à la patiente. Cette dernière ne souhaitant pas en bénéficier ; la vaccination n'a donc pas été poursuivie.

Concernant le patient ayant présenté une réaction immédiate au PT de PS 80 ainsi qu'une réaction immédiate à l'IDR du vaccin, il s'agissait d'un patient testé suite à un choc anaphylactique au PS 80 injecté lors d'une infiltration lombo-sciatique en 2018. La réalisation de cette série de tests a permis de prouver l'hypersensibilité au vaccin Comirnaty® et a permis de conclure à une contre-indication définitive des vaccins anti-COVID car tous contiennent soit du PEG soit du PS 80.

Par ailleurs, au vu de l'impasse thérapeutique dans le cadre de la prévention à l'infection au COVID-19 et le statut à risque du patient (patient suivi pour une transplantation pulmonaire bilatérale), une introduction du vaccin via un protocole de désensibilisation a été décidée.

À ce jour, le patient a reçu ses trois doses de vaccin Comirnaty® grâce à ce protocole. Des sérologies récentes réalisées ont montré une synthèse suffisante d'anticorps anti-SARS-CoV-2.

B. Les patients négatifs aux tests cutanés

Pour ce qui est des tests cutanés négatifs, 90 patients au total (86,5%) ont présenté des tests négatifs ; la probabilité d'une allergie IgE médiée au vaccin à ARNm a été jugée comme faible et la vaccination leur a donc été autorisée.

Ces 90 patients ont été contactés par téléphone.

Soixante-douze patients ont répondu aux appels téléphoniques (soit 80%). Parmi eux, 59 patients se sont fait vacciner suite aux tests sans présenter de signes d'hypersensibilité au décours de l'injection, alors que 13 d'entre eux ne se sont pas fait vacciner malgré le résultat des tests cutanés. Les raisons rapportées étaient :

- Pour 9 patients, la peur de l'apparition d'une réaction au décours de l'injection
- Pour 2 patients, la non volonté de se faire vacciner,
- Pour 1 patient, la non volonté de se refaire vacciner,
- Pour 1 patient, une sérologie rapportée avec un taux d'anticorps suffisant.

Parmi les 59 patients qui se sont fait vacciner, 52 ont reçu le vaccin Comirnaty[®], 4 ont reçu le vaccin Spikevax[®] et l'un d'entre eux a reçu le vaccin Vaxzevria[®].

Le vaccin utilisé était différent pour la première et la seconde dose pour 2 patients (Jcovden[®] puis Comirnaty[®] dans un premier cas et Comirnaty[®] et Spikevax[®] dans un second cas).

Au moment de la vaccination, 20 patients (34%) étaient sous anti-histaminiques, bien que trois d'entre eux l'étaient dans le cadre d'un traitement au long cours. Les traitements en question étaient les suivants (figure 7) :

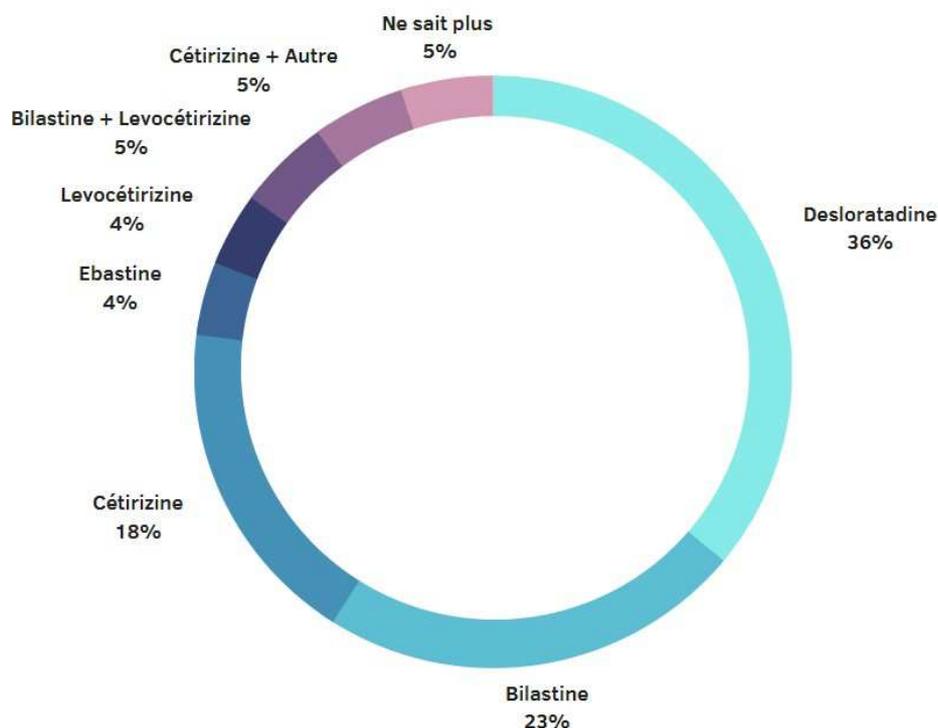


Figure 7 : Répartition des traitements antihistaminiques utilisés par les patients lors de la vaccination.

Les informations précédentes n'ont pas pu être obtenues pour 18 patients. Les raisons étaient les suivantes :

- Treize patients n'ont pas répondu et n'ont pas rappelé malgré un message laissé sur leur répondeur,
- Deux patients ont refusé de répondre aux questions,
- Trois patients n'avaient pas de coordonnées téléphoniques ou un mauvais numéro dans leur dossier médical.

V. Discussion

Au sein de notre établissement, 104 patients ont pu bénéficier d'une exploration allergologique de potentielle hypersensibilité aux vaccins COVID-19, dans l'année qui a suivi les recommandations (24). Cela a permis la vaccination effective d'au moins 69 patients (dont 10 avec initialement des tests cutanés positifs) sans aucune réaction d'hypersensibilité au décours de l'injection.

Cette vaccination a été réalisée selon un schéma d'injection classique, avec une surveillance au décours de l'injection pour 67 patients.

Aussi, 2 patients ont bénéficié d'un protocole de désensibilisation dédié avec le vaccin Comirnaty[®], permettant leur vaccination.

Dans un cas il s'agissait d'une désensibilisation via un protocole dissocié consistant à administrer 1/10^{ème} de la dose de vaccin dans un premier temps, puis les 9/10^{ème} restants, 30 minutes après. La réalisation de la dose fractionnée s'est justifiée par le fait qu'il s'agissait d'une patiente de la population pédiatrique (15 ans) avec un test cutané positif, ce qui ne correspond pas aux recommandations de l'EAACI (20), qui prévoit ce protocole dans le cas de réaction anaphylactique avec tests négatifs, à la suite d'une première vaccination.

Dans l'autre cas, il s'agissait d'une réintroduction via un autre protocole de désensibilisation, à dose progressive (20). En effet, le patient en question avait présenté un choc anaphylactique suite à une injection de PS 80 il y a quelques années et avait présenté des tests cutanés positifs pour le PT du PS80 préalablement (47). Suite à la réalisation de cette nouvelle série de tests, le PT au PS80 s'est de nouveau avéré positif tout comme l'IDR du vaccin.

Rappelons que le Comirnaty[®] ne contient pas de PS80, mais la décision d'employer ce protocole est liée à un risque de réaction croisée entre les PEG et le PS80 (32).

Le protocole en question (48) était inspiré d'un protocole de désensibilisation pour le vaccin Spikevax[®] (49). Ce dernier consistait en la préparation de 5 seringues correspondant aux 5 paliers de réintroduction (49). Un protocole pour la fabrication des seringues pour les paliers 1 et 2 a été établie (Annexe 5). Le solvant de dilution utilisé était l'EPPI. Suite à ce protocole, le patient a pu s'immuniser contre la COVID-19. En effet, les sérologies récentes réalisées ont permis de conclure à une synthèse suffisante d'anticorps anti-SARS-CoV-2.

Notre étude tend à montrer que la vaccination ne conduit pas à la survenue de réaction allergique, quels que soient les résultats des tests cutanés initiaux. Ces données sont

conformes avec les données actuelles de la littérature.

Ainsi, selon une revue systématique, les tests cutanés pour les vaccins contre la COVID-19 et ses excipients seraient d'une valeur diagnostique incertaine (50). Par ailleurs, l'hypersensibilité IgE médiée contre ces vaccins reste extrêmement rare et n'augmente pas par rapport aux taux d'hypersensibilité signalés pour d'autres vaccins (31). En effet selon un rapport de la CDC sur 175 réactions allergiques graves potentielles, 61 (35 %) se sont avérées être non allergiques après examen des cas. Outre les réactions médiées par les IgE, qui ne semblent se produire que rarement, des réactions non immunologiques peuvent se faire passer pour des réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie (34,51). En effet, certaines données indiquent que des mécanismes non médiés par les IgE, comme la pseudo-allergie liée à l'activation du complément, pourraient être provoqués par les IgM et les IgG du PEG chez les personnes ayant réagi au vaccin (45,52).

De ce fait, la prise de décision quant au statut des tests cutanés reste du domaine de l'expertise des allergologues.

La réalisation de la préparation des tests cutanés a été centralisée au niveau de la PUI du CHU, permettant ainsi la standardisation de la fabrication mais aussi du contrôle et de la traçabilité des tests. En effet, conformément aux Bonnes Pratiques de Préparations (53), chaque test a été fabriqué de manière extemporanée à partir de MPUP en vrac, alors que dans les autres cohortes, les tests étaient soit réalisés à partir de réactifs de laboratoire provenant de l'industrie chimique (31), soit directement à partir de spécialités pharmaceutiques mélangeant plusieurs MPUP (34,38,39).

La centralisation de la préparation des tests cutanés au sein de la PUI a permis de suivre un protocole standardisé de fabrication, de contrôle et de traçabilité des tests, rendant donc possible la mise en place de cette étude de cohorte rétrospective.

Contrairement aux nombreuses études de cohorte réalisées jusque-là (31,38,54) l'exploration allergologique des patients pédiatriques en plus de celle des patients adultes a été prise en compte.

Par ailleurs, aucune autre étude à ce jour n'a fait l'objet d'appels systématiques des patients suite à leurs vaccinations. Généralement, les informations étaient recueillies depuis les dossiers médicaux des patients (31), ou alors cette information n'était pas mentionnée dans l'étude (42). Certains centres ont quant à eux réalisé la vaccination des patients testés sous surveillance médicale au sein de l'hôpital, ce qui a facilité le suivi des patients (50).

Les suivis de cohorte portant sur le plus grand nombre de patients à risque d'hypersensibilité aux vaccins COVID étaient celles de *Worm et al.* (31), *Pitlick et al.* (38), et *Wolfson et al.* (39) qui incluaient respectivement 334, 129 et 80 patients. Les résultats des tests cutanés mettaient en évidence un taux de positivité allant de 9% (38) à 17,5% (39), ce qui est concordant à nos données avec un taux de 13,5%. Toutes les études ont conclu au faible risque de la (re)vaccination quel que soit les résultats des tests.

Pour ce qui est des limites de cette étude, nous ne connaissons pas le nombre de patients ayant bénéficié d'un avis allergologique, pour estimer la proportion de patients qui ont finalement bénéficié d'une exploration allergologique. Ainsi cette proportion est d'environ 13 % dans une autre cohorte qui l'a évalué (31).

Aussi, comme autre limite, les tests cutanés ont été réalisés à partir de PEG 400 et 4000 ; or celui employé dans les vaccins à ARNm est un lipide couplé à un PEG 2000. Le choix du grade de PEG testé reste encore controversé et l'intérêt de tester le grade contenu dans le médicament correspondant apparaît cohérent.

Dans la période de recueil, le laboratoire PFIZER/BioNTech n'a pas été en mesure de nous fournir l'excipient incriminé. Nous avons été en capacité de nous procurer les PEG de grade 2000 en qualité pharmaceutique, après la période de recueil.

Par ailleurs, des données limitées dans la littérature indiquent l'intérêt éventuel de tester également des PEG de plus hauts poids moléculaires, et ce jusqu'au PEG 20 000 (55).

Une autre limite est l'évolution des protocoles des tests réalisés au cours de l'étude. Bien qu'au début de la période d'étude, les IDR étaient considérées comme non irritantes(41), elles se sont avérées l'être au cours de l'étude par retour d'expérience clinique. C'est pourquoi elles n'ont plus été réalisées à la fin de la période d'étude, soit à partir d'octobre 2021. Par ailleurs des propositions de prises en charge ont récemment été publiées en distinguant les antécédents d'hypersensibilités au PEG ou au vaccin à ARNm. Selon ces dernières seuls les PT sont utilisés dans l'exploration allergologique de l'hypersensibilité aux vaccins (45).

De plus, cette étude ne permet pas d'identifier le nombre total de patients ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet à la suite des explorations. En effet, au début de l'étude, un schéma vaccinal complet correspondait à une première dose suivie d'une dose de rappel. Ces recommandations ont évolué le 23 août 2022, soit au cours

de l'étude, sur l'avis de la HAS (56). Selon ce dernier, une troisième de dose de vaccin était recommandée pour les patients de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès dus à la COVID-19. Les appels aux patients ayant été réalisés au fur et à mesure de l'étude, les informations quant à la seconde dose de rappel n'ont pas pu être obtenues.

VI. Conclusion

Ce travail est un exemple de mise en œuvre d'une collaboration constructive, nouvelle et originale entre plusieurs services de soins et la PUI, qui a pu apporter un bénéfice direct et important quant à la prise en charge des 104 patients de notre étude. Ce travail a été valorisé préalablement sur des durées d'analyse plus courtes : 7 mois à European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) (57) et 9 mois à l'EAACI (58).

Des modalités de tests allergologiques sont en perpétuelle évolution au vu des connaissances (45). De plus, des études cliniques, telles que l'étude COVALL, auquel le CHU de Lille participe, sont actuellement en cours pour permettre de mieux définir et comprendre les modalités de poursuite de vaccination, en cas de suspicion de réaction anaphylactique, suite aux injections, parfois itératives, de vaccins.

Au-delà de notre étude qui se base sur la réalisation de tests *in vivo*, l'intérêt de techniques *in vitro*, soit en amont de la réalisation des TC chez le patient, soit couplé aux tests *in vivo*, mériterait d'être évalué. En effet, des techniques telles que les tests d'activation des basophiles ou encore le dosage d'IgE spécifiques se sont développées avec une place encore à définir (59).

Cela conduirait à une prise en charge plus complète des patients ainsi qu'à la mise en place de collaborations directes avec les équipes de biologie médicale.

VII. Bibliographie

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2005;5(4):309-16.
2. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* oct 2004;34(10):1597-601.
3. Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1--drug allergy/hypersensitivity. *Allergy.* mai 2008;63(5):616-9.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* avr 2014;69(4):420-37.
5. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 21 oct 2003;139(8):683-93.
6. Naisbitt, D. J., Park, B. K., & Demoly, P. DRUG HYPERSENSITIVITY. S. Holgate. Elsevier.;
7. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2012;129(1):263-4; author reply 265-266.
8. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* mai 1999;103(5 Pt 1):918-24.
9. Guttormsen AB, Johansson SGO, Oman H, Wilhelmsen V, Nopp A. No consumption of IgE antibody in serum during allergic drug anaphylaxis. *Allergy.* nov 2007;62(11):1326-30.
10. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy.* sept 1999;54(9):999-1003.
11. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* janv 2002;57(1):45-51.
12. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* sept 2003;58(9):854-63.
13. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* Juin 2013;68(6):702-12.
14. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* nov 2004;59(11):1153-60.
15. Information COVID-19 [Internet]. [Cité 27 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>

16. Nombre de vaccination en France. [cité 27 sept 1994]; Disponible sur: <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>
17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 31 déc 2020;383(27):2603-15.
18. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Controlled Release.* nov 2015; 217:345-51.
19. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 4 févr 2021;384(5):403-16.
20. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *Int J Pharm.* mai 2021; 601:120586.
21. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* nov 2017;28(7):628-40.
22. Shimabukuro T. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *Am J Transplant.* mars 2021;21(3):1326-31.
23. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA.* 23 févr 2021 ;325(8):780.
24. Guide pour la vaccination anti-Covid chez les patients allergiques [Internet]. [Cité 27 sept 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_vaccin_covid_et_allergie.pdf?TSPD_101_R0=087dc22938ab20000a156b32bb0883ebc91a7c161e85f35c9a73d2ae85f358c921d53995cc3e24e408be40678b1430004cba7a2c5b47c9cf4518f45aa6dd87b2206b44b1ec32f8280ce0e1e53569a6b8d914e4c33edb5851fa285629cc7dc03d
25. Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination [Internet]. [Cité 27 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>
26. Stone CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2019;85(12):2694-706.
27. Yang Q, Lai SK. Anti-PEG immunity: emergence, characteristics, and unaddressed questions. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* oct 2015;7(5):655-77.
28. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA. Anaphylaxis to PEGylated liposomal echocardiogram contrast in a patient with IgE-mediated macrogol allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2020;8(4):1416-1419.e3.
29. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2021;9(2):670-5.

30. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. juill 2016;46(7):907-22.
31. Worm M, Alexiou A, Bauer A, Treudler R, Wurpts G, Dickel H, et al. Management of suspected and confirmed COVID-19 (SARS-CoV-2) vaccine hypersensitivity. *Allergy*. 20 juin 2022;
32. Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juin 2019;7(5):1533-1540.e8.
33. Calogiuri G, Foti C, Nettis E, Di Leo E, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: Two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2019;7(7):2509-10.
34. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. avr 2021;9(4):1423-37.
35. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, American Pharmacists Association, éditeurs. *Handbook of pharmaceutical excipients*: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen. 5th ed. London; Greyslake, IL: Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2006. 918 p.
36. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy*. juin 2021;76(6):1617-8.
37. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [Internet]. [Cité 27 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.html>
38. Pitlick MM, Sitek AN, D'Netto ME, Dages KN, Chiarella SE, Gonzalez-Estrada A, et al. Utility and futility of skin testing to address concerns surrounding messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. févr 2022;128(2):153-60.
39. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. sept 2021;9(9):3308-3320.e3.
40. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. juin 2021;76(6):1629-39.
41. Marcelino J, Farinha S, Silva R, Didenko I, Proença M, Tomás E. Nonirritant concentrations for skin testing with SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juin 2021;9(6):2476-7.
42. Kohli-Pamnani A, Zapata K, Gibson T, Kwittken PL. Coronavirus disease 2019 vaccine hypersensitivity evaluated with vaccine and excipient allergy skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. janv 2022;128(1):97-8.
43. Pienkowski MM, Pienkowski SM. Evaluation of anaphylaxis risk by skin testing

- with coronavirus disease 2019 messenger RNA vaccines on patients with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* janv 2022;128(1):101-3.
44. Vieira J, Marcelino J, Ferreira F, Farinha S, Silva R, Proença M, et al. Skin testing with Pfizer SARS-CoV-2 vaccine and PEG 2000. *Asia Pac Allergy.* 2021;11(2):e18.
45. Banerji A, Norton AE, Blumenthal KG, Stone CA, Phillips E. Rapid progress in our understanding of COVID-19 vaccine allergy: A cause for optimism, not hesitancy. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2022;150(1):12-6.
46. Erdeljic Turk V. Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: Approach to allergy investigation. *Clin Immunol.* juin 2021;227:108748.
47. Depoortere C, Bautin N, Lannoy D, Chenivresse C, Pelletier de Chambure D. Anaphylaxie IgE-médiée au polysorbate 80 après injection épidurale de prednisolone. *Rev Fr Allergol.* déc 2020;60(8):619-21.
48. Huynh VA, Janssen C, Beaumier L. Induction de tolérance au vaccin à ARN COMIRNATY chez un patient avec une hypersensibilité allergique sévère au PEG. *Rev Fr Allergol.* mai 2022;62(4):431-4.
49. Mustafa SS, Ramsey A, Staicu ML. Administration of a Second Dose of the Moderna COVID-19 Vaccine After an Immediate Hypersensitivity Reaction With the First Dose: Two Case Reports. *Ann Intern Med.* août 2021;174(8):1177-8.
50. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* oct 2021;9(10):3546-67.
51. Szebeni J, Fontana JL, Wassef NM, Mongan PD, Morse DS, Dobbins DE, et al. Hemodynamic changes induced by liposomes and liposome-encapsulated hemoglobin in pigs: a model for pseudoallergic cardiopulmonary reactions to liposomes. Role of complement and inhibition by soluble CR1 and anti-C5a antibody. *Circulation.* 4 mai 1999;99(17):2302-9.
52. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, Little FF, Norton AE, Stallings A, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2021;147(6):2075-2082.e2.
53. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation. 2022.
54. Mortz CG, Kjaer HF, Rasmussen TH, Rasmussen HM, Garvey LH, Bindsløv-Jensen C. Allergy to polyethylene glycol and polysorbates in a patient cohort: Diagnostic work-up and decision points for vaccination during the COVID-19 pandemic. *Clin Transl Allergy [Internet].* janv 2022 [cité 18 sept 2022];12(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ct2.12111>
55. Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Duus Johansen J, Garvey LH. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2022;149(1):168-175.e4.
56. HAS. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la Haute

Autorité de santé relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP août 23, 2021.

57. Lafci G, Cuvillon E, Pelletier de Chambure D, Odou P, Lannoy D, Chenivresse C. 5PSQ-028 Assessment of suspicion of allergy to coronavirus disease 2019 vaccine by skin testing: results from a monocentric cohort. In: Section 5: Patient safety and quality assurance [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2022 [cité 26 sept 2022]. p. A127.1-A127. Disponible sur: <https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2022-eahp.265>

58. Lafci G, Lannoy D, Cuvillon E, Bara PE, Thumerelle C, Odou P, et al. Skin testing for exploration of hypersensitivity to SARS-CoV-2 vaccines or its excipients: a retrospective monocentric cohort of pediatric and adult patients. In 2022.

59. Csuth À, Nopp A, Storsaeter J, Nilsson L, Jenmalm MC. COVID-19 vaccines and anaphylaxis—evaluation with skin prick testing, basophil activation test and Immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy*. juin 2022;52(6):812-9.

VIII. Annexes

Annexe 1: Indications et présentations des différents vaccins contre la COVID-19

Comirnaty ® (Pfizer & BioNTech) - Tozinaméran	Vaccin à ARNm Comirnaty® adulte à diluer 30 µg/ dose de 0,3 mL Flacon de 6 doses	Indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus.
	Vaccin à ARNm Comirnaty® adulte prêt à l'emploi 30 µg/ dose de 0,3 mL Flacon de 6 doses	Indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus.
	Vaccin à ARNm Comirnaty® pédiatrique à diluer : 10 µg/ dose de 0,2 mL Flacon de 10 doses	Indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 5 à 11 ans.
Spikevax ® (Moderna) - Elasomeran	Vaccin à ARNm 100 µg/ dose de 0,5 mL Flacon de 10 doses	Indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 ans et plus.

<p>Vaxzevria® (AstraZeneca)</p>	<p>Vaxzevria (ChAdOx1-S [recombinant]), vecteur d'adénovirus simien exprimant la protéine S, non répliatif.</p> <p>Non inférieur à 2,5 x 10⁸ unités infectieuses / dose de 0,5 mL</p> <p>Flacon de 10 doses</p>	<p>Indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.</p>
<p>Jcovden® (Janssen)</p>	<p>Vaccin COVID-19 (Ad26.COVS-2 [recombinant]), vecteur viral Ad26 exprimant la protéine S, non répliatif.</p> <p>Non inférieur à 8,92 log₁₀ unités infectieuses / dose de 0,5 mL</p> <p>Flacons de 5 doses</p>	<p>Indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.</p>
<p>Nuvaxovid® (Novavax)</p>	<p>Vaccin à protéine S recombinante.</p> <p>5 µg de protéine spike S / dose de 0,5 mL</p> <p>Flacon de 10 doses</p>	<p>Nuvaxovid est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.</p>
<p>VLA 2001 (Valneva)</p>	<p>Vaccin à virus entier purifié et inactivé.</p> <p>33 unités d'antigène de virus SARS-CoV-2 inactivé/ dose de 0,5 mL</p> <p>Flacon de 10 doses</p>	<p>VLA 2001 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 à 50 ans.</p>

Annexe 2 : Composition du vaccin Comirnaty® - Tozinaméran (Pfizer & BioNTech)

Composant	Fonction
Principe actif : ARN messenger	
Tozinaméran	ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
Excipients : Composants de la nanoparticule lipidique	
((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)	Lipide cationique ionisable : <ul style="list-style-type: none">- Favorise l'assemblage de la LNP lors de la fabrication favorise la libération de l'ARN au sein de la cellule
2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N, N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)	Lipide PEG-ylé : <ul style="list-style-type: none">- Stabilisateur de la nanoparticule permettant une plus grande stabilité lors du stockage- Réduction de la liaison non spécifique aux protéines- Furtivité du vecteur
1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)	Lipide neutre ayant une fonction structurelle au sein de la LNP
Cholestérol	<ul style="list-style-type: none">- Soutien structurel de la double couche lipidique- Soutien de la mobilité des composants lipidiques

Excipients : autres	
Chlorure de potassium / Phosphate monopotassique	Couple tampon permettant l'ajustement du pH
Chlorure de sodium / Phosphate disodique hydraté	Couple tampon permettant l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium / Acide Chlorhydrique	Couple tampon permettant l'ajustement du pH
Saccharose	Stabilisant
Eau pour préparation injectable	Solvant

Annexe 3 : Composition du vaccin Spikevax® - Elasomeran (Moderna)

Composant	Fonction
Principe actif : ARN messenger	
Elasoméran	ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.
Excipients : Composants de la nanoparticule lipidique	
(Heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécyloxy)hexyl]amino)octanoate) (Lipide SM-102)	Lipide cationique ionisable : <ul style="list-style-type: none">- Favorise l'assemblage de la LNPLNP lors de la fabrication (ARNm étant chargé négativement)- Favorise la libération de l'ARN au sein de la cellule
1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG)	Lipide PEG-ylé : <ul style="list-style-type: none">- Stabilisateur de la nanoparticule permettant une plus grande stabilité lors du stockage
1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)	Lipide neutre ayant une fonction structurale au sein de la LNP
Cholestérol	<ul style="list-style-type: none">- Soutien structurel de la double couche lipidique- Soutien de la mobilité des composants lipidiques

Excipients : autres	
Trométamol / Chlorhydrate de Trométamine	Couple tampon permettant l'ajustement du pH
Acide Acétique / Acétate de sodium trihydraté	Couple tampon permettant l'ajustement du pH
Saccharose	Stabilisant
Eau pour préparation injectable	Solvant

Annexe 4: Questionnaires standardisés utilisé lors des appels patients

Patients ayant été testés suite à une première (ou deuxième) dose de vaccin

Nom/Prénom :

Date :

Avez-vous reçu une deuxième (troisième) de dose de vaccin ? : OUI NON

Si OUI :

- Nom du vaccin :
- Prémédication ? : OUI NON ; sur conseil de qui ?
Si oui :
 - Sur conseil de qui ?
 - Posologie du médicament :
- Où avez-vous été vacciné ?
- Y'a-t-il eu des effets suite à cette vaccination : OUI NON
Si oui :
 - Lesquels :
 - Quelle était la prise en charge de ces effets :
- Dans le cas où il s'agit d'un appel pour une seconde dose, la 3^{ème} dose de vaccin est –elle envisagée ? : OUI NON

Remarque :

Si NON :

- Raison :

Patients ayant été testés avant la première dose de vaccin

Nom/Prénom :

Date :

Avez-vous été vacciné ? : OUI NON

Si OUI :

- Nom du vaccin :
- Nombre de doses :
- Prémédication ? : OUI NON

Si oui :

- Sur conseil de qui ?
- posologie du médicament :

- Où avez-vous été vacciné ?
- Y'a-t-il eu des effets suite à cette vaccination : OUI NON

Si oui :

- Lesquels :

- Quelle était la prise en charge de ces effets :

- La 3^{ème} dose est-elle envisagée ? (si le patient a déjà reçu ses deux doses) :
 OUI NON

Remarque :

Si NON :

- Raison :

Annexe 5 : Attestation de déclaration d'un traitement informatique fournie par le CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC21-296

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information

Guillaume DERAEDT
Data Protection Officer

Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Recueil d'information sur les patients ayant bénéficié de tests allergologiques dans le cadre d'une suspicion d'allergie aux vaccins COVID-19 dans une base excel** mis en œuvre en 2021, a bien été déclaré par Damien Lannoy.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

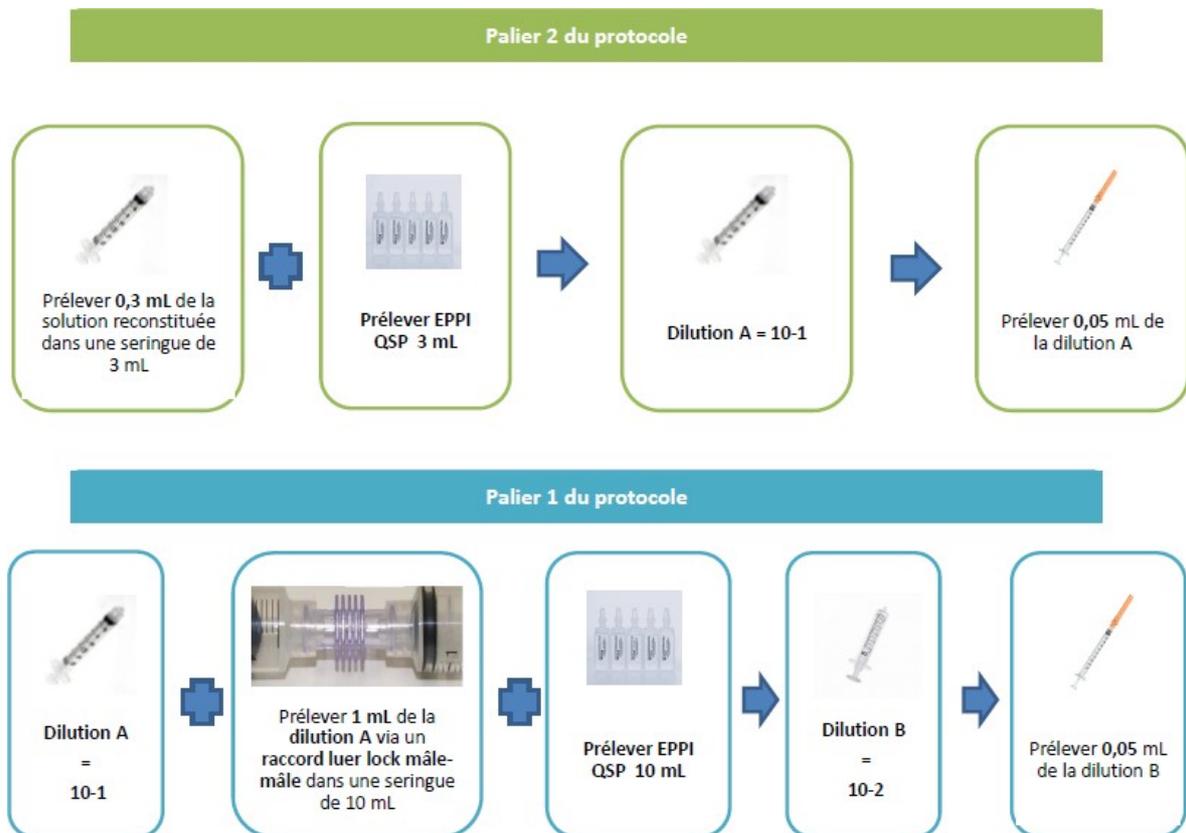
Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 06/12/2021



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 6 : Protocole de préparation des seringues pour les paliers 1 et 2 du protocole de désensibilisation au vaccin Comirnaty®



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : LAFCI

Prénom : Gulseren

Titre de la thèse : Prise en charge des patients présentant une suspicion d'allergie au vaccin COVID-19 au CHU de Lille : État des lieux des pratiques et aspects pharmaceutiques afférents

Mots-clés : Allergie médicamenteuse, Vaccin, COVID-19, Excipients

Résumé :

Les patients présentant un risque élevé de réactions allergiques aux vaccins COVID-19 sont susceptibles de procéder à une exploration allergologique avant l'autorisation de la vaccination.

Une étude rétrospective a été réalisée au sein de notre établissement incluant tous les patients évalués pour une suspicion d'allergie à l'un des composants du vaccin. Afin de vérifier l'absence d'hypersensibilité, les patients ont été contactés par téléphone après leur vaccination.

Au total, sur la période allant du 1^{er} février 2021 au 1^{er} février 2022, 104 patients ont bénéficié de tests allergologiques. Quatorze patients ont eu un test cutané positif ; 10 d'entre eux ont été vaccinés sans l'apparition de réaction au décours de l'injection dont 2 grâce à des protocoles de réintroductions. Sur les 104 patients, 69 ont été vaccinés. Dans notre cohorte, les vaccinations n'ont pas entraîné de réactions d'hypersensibilité, quels que soient les résultats des tests.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Pascal ODOU, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Damien LANNOY, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Diane PELLETIER DE CHAMBURE, Médecin, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Madame le Docteur Frédérique DANICOURT, Pharmacien, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier de Dunkerque