

Revue générale

## Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux vaccins

### Allergic and pseudo-allergic reactions to vaccines

C. Ponvert \*, P. Scheinmann

*Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker–Enfants-Malades, université René-Descartes–Paris-V,  
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France*

Reçu le 9 mars 2004 ; accepté le 12 mars 2004

Disponible sur internet le 28 mai 2004

#### Résumé

Les réactions locales sont les plus fréquentes. Le diagnostic des réactions à type de phénomène d'Arthus aux injections de rappel des anatoxines repose sur la chronologie de la réaction et sur la détection de taux élevés d'IgG sériques spécifiques. Pour les autres réactions locales, la valeur diagnostique des tests cutanés à lecture retardée varie selon le type de la réaction et les substances responsables. La valeur diagnostique des tests cutanés à lecture immédiate et des dosages des IgE sériques spécifiques est bonne dans les anaphylaxies, urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate aux vaccins antidiphthérique, antitétanique et antipneumococcique, et à la gélatine des vaccins. Les tests cutanés à lecture immédiate aux vaccins contenant des protéines aviaires ont une bonne valeur prédictive dans les allergies immédiates sévères à l'œuf. Enfin, le diagnostic des réactions anaphylactoïdes au dextran du BCG repose sur le dosage des IgG sériques anti-dextran. Les tests cutanés à lecture non-immédiate sont usuellement négatifs et les rappels bien tolérés dans la plupart des réactions non-immédiates aux vaccins, sauf dans les rares cas d'hypersensibilité non-immédiate à la gélatine des vaccins. En cas d'allergie vaccinale prouvée ou hautement probable, le rappel doit être repoussé si le taux des anticorps protecteurs est élevé. Lorsque les taux d'anticorps protecteurs sont faibles, les injections séquentielles de vaccins contenant un nombre limité d'antigènes vaccinaux sont usuellement bien tolérées. Dans les anaphylaxies, urticaires et œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée, le rappel doit être effectué selon une méthode d'accoutumance, sous surveillance, en milieu hospitalier.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Subjects of all ages report symptoms that suggest an hypersensitivity reaction to vaccine components. Most frequent reactions are large local inflammatory reactions, and mild to moderate non-immediate urticaria, angioedema and non-urticarial rashes induced by injections of diphtheria and tetanus toxoid-containing, and hepatitis B virus vaccines. Other reactions, such as anaphylactic and anaphylactoid reactions, arthralgias, serum sickness, vasculitis, eczema, persistent nodules, recurrent abscesses, erythema multiforme, etc. are rare. Data of the literature strongly suggest that most mild to moderate local and generalized reactions are not allergic, but instead result from non-specific activation of the inflammatory system, with good tolerance of booster injections. Diagnosis of Arthus-type reactions is based on clinical history and specific IgM/IgG anti-toxoid determination. For other local reactions, diagnostic value of non-immediate responses in skin tests varies with clinical symptoms and substances involved. Immediate responses in skin tests and specific IgE determination have good diagnostic and/or predictive value in anaphylaxis and immediate/accelerated urticaria/angioedema to toxoid-, pneumococcus-, and egg- and gelatin-containing vaccines. Diagnosis of reactions to dextran in BCG is based on specific IgM/IgG determination. Most non-immediate generalized reactions result from non-specific inflammation, except for gelatin-containing vaccines, but diagnostic value of immuno-allergological tests with the vaccines and gelatin are controversial. Withholding booster injections is advised if specific IgM/IgG levels are high. If the levels are low, sequential injections of vaccines containing a single vaccinating agent are usually tolerated. However, injections of the vaccine should be performed using a "desensitization" procedure in patients reporting anaphylaxis and immediate/accelerated urticaria/angioedema.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Allergie vaccinale ; Tests cutanés ; IgE spécifiques ; IgG spécifiques

**Keywords:** Vaccine allergy; Skin tests; Specific IgE; Specific IgG

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [claud.ponvert@nck.ap-hop-paris.fr](mailto:claud.ponvert@nck.ap-hop-paris.fr) (C. Ponvert).

## 1. Introduction : « L'allergie aux vaccins : mythe ou réalité ? »

Des patients de tous âges rapportent des symptômes qui permettent d'évoquer une réaction d'hypersensibilité (HS) aux constituants des vaccins [1,2].

Les réactions les plus fréquentes sont les réactions inflammatoires locales importantes et des réactions généralisées bénignes ou modérément sévères de types divers, de chronologie le plus souvent accélérée, survenant lors d'injections de vaccins contenant des anatoxines [1,3–7] ou de vaccins contre l'hépatite B [8–12]. Les autres réactions (réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, arthralgies, maladie sérique, eczémas, abcès récurrents stériles, érythèmes polymorphes, etc.) sont rares [1].

Les données de la littérature suggèrent fortement que la plupart des réactions locales et généralisées bénignes et modérément sévères ne résultent pas d'une réaction d'HS, mais bien plutôt d'une inflammation non spécifique, comme en témoigne la tolérance usuelle des injections de rappel [13–17]. Dans l'étude de Gold et al., seuls 10 % des enfants rapportant des réactions généralisées, présumées allergiques, à des vaccins divers (vaccins associés contenant des anatoxines, vaccins contre l'hépatite B, vaccins du type ROR, etc.) ont présenté une récurrence lors des injections de rappel ; dans la plupart des cas, les symptômes faisant suite aux injections de rappel ont différé de ceux rapportés initialement, et n'ont pas évoqué une réaction allergique [14].

Cependant, les constituants des vaccins peuvent induire des réactions allergiques du type immédiat, comme des réactions anaphylactiques et des urticaires et angio-œdèmes aux vaccins contenant des anatoxines [4,18–20], de l'ovalbumine [21–26], de la gélatine [27–34], et des antigènes pneumococques [35]. Les vaccins contenant du dextran (BCG) peuvent induire des réactions anaphylactoïdes dépendant des IgG [36–39]. Enfin, les excipients des vaccins et les vaccins contenant des anatoxines peuvent être à l'origine de réactions d'HS non-immédiate. Il s'agit de réactions locales (eczémas induits par l'hydroxyde d'aluminium [40–44], le mercurothiolate [45–47] et le formaldéhyde [48] ; réactions à type de phénomène d'Arthus [1,5] ; abcès récurrents stériles induits par les anatoxines [49]), ou généralisées (urticaires, angio-œdèmes et éruptions non urticariennes induits par les vaccins contenant de la gélatine [29,50–52]).

## 2. Réactions locales

Les vaccins les plus souvent en cause sont les vaccins contenant des anatoxines et les vaccins contre l'hépatite B.

Les réactions à type de phénomène d'Arthus (réaction inflammatoire locale importante, se développant dans les 6 à 12 heures suivant l'injection, et régressant le plus souvent en deux à trois jours) surviennent chez les sujets hyperimmunisés par des injections antérieures de vaccin [1,5,21,53]. Les intradermoréactions (IDR) aux anatoxines ont été positives

en lecture semi-retardée chez des adultes rapportant un phénomène d'Arthus aux injections de rappel de vaccins antitétanique ou antidiphthérique [53] ; toutefois, ces résultats n'ont pas été retrouvés chez l'enfant [19]. Finalement, le diagnostic de phénomène d'Arthus aux anatoxines est aisé à faire sur l'histoire clinique et sur la mise en évidence de taux élevés d'anticorps spécifiques (IgM/IgG) dans le sérum du patient, quelques semaines ou mois après la réaction [1,54]. D'importantes réactions inflammatoires locales aux vaccins associés du type diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (DTCP) et DTCP-*Hemophilus influenzae* peuvent aussi être observées lors de la première injection de vaccin, ainsi que lors d'injections de rappel effectuées avec des lots de vaccins contenant des taux élevés d'anatoxine diphtérique ou d'hydroxyde d'aluminium, indépendamment des taux sériques des anticorps antitétaniques, antidiphthériques ou anticoquelucheux [55,56]. Cependant, la relation entre la teneur des vaccins en hydroxyde d'aluminium ou en anatoxine diphtérique et la fréquence des réactions inflammatoires locales est inconstante. Les résultats d'une étude récente ont montré que la fréquence des réactions locales importantes à l'anatoxine diphtérique était significativement augmentée chez les souris pré-immunisées par des vaccins associés contenant du vaccin anticoquelucheux acellulaire, mais le mécanisme susceptible d'expliquer cet effet « adjuvant » est loin d'être clair [57]. Il est donc probable que la majorité des réactions locales importantes de chronologie accélérée aux vaccins associés contenant des anatoxines résulte d'une inflammation non-spécifique, induite par des facteurs variés, et peut-être associés (teneur élevée en hydroxyde d'aluminium et/ou en substances d'origine microbienne), comme en témoigne, dans la plupart des cas, la bonne tolérance des injections de rappel, effectuées de façon séquentielle, avec des vaccins monovalents ou contenant un nombre limité d'antigènes vaccinaux [19]. Enfin, la positivité des IDR à lecture retardée a suggéré le diagnostic d'hypersensibilité retardée (HSR) à l'anatoxine tétanique chez un enfant rapportant des abcès récurrents stériles aux injections de vaccins contenant des anatoxines [49] ; cependant, la valeur diagnostique des tests cutanés (TC) à lecture retardée aux anatoxines est controversée, un nombre relativement élevé de faux-positifs ayant été observé chez les sujets témoins [53,58–60].

Un à 8 % des enfants et adultes immunisés par les vaccins contre l'hépatite B rapportent des réactions inflammatoires locales bénignes ou modérées, de chronologie le plus souvent accélérée [8,9,11], et les réactions à type de phénomène d'Arthus ne sont pas exceptionnelles chez les patients recevant des injections de rappel des vaccins pneumococques [61–63]. À notre connaissance, aucune étude immunoallergologique n'a été effectuée chez ces patients.

Les vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium, du mercurothiolate et du formaldéhyde peuvent induire des réactions inflammatoires locales, généralement bénignes ou modérées, qui régressent spontanément en quelques jours. Cependant, des eczémas induits par ces substances ont été rapportés chez des adultes immunisés par des vaccins conte-

nant de l'hydroxyde d'aluminium [41–43], du mercurothiolate [47,64] et du formaldéhyde [48]. La valeur diagnostique des patch-tests aux sels d'aluminium est bonne dans les eczémas induits par l'hydroxyde d'aluminium [40–42,65,66]. En revanche, la sensibilité et la spécificité des patch-tests au mercurothiolate sont faibles [64,67,68].

L'hydroxyde d'aluminium des vaccins (et des extraits allergéniques) induit aussi des nodules sous-cutanés chez une importante proportion de patients ( $\leq 19\%$ ) [40,44,69–72]. Le plus souvent, ces nodules régressent spontanément en quelques mois, mais quelques cas rares de nodules persistants ont été rapportés [69–72]. Le diagnostic repose avant tout sur l'histoire clinique. Les patch-tests aux sels d'aluminium sont généralement négatifs ; en effet, la majorité de ces réactions résulte d'une réaction inflammatoire non spécifique à corps étranger, comme en témoigne une corrélation positive et significative entre les concentrations d'hydroxyde d'aluminium *in situ* et la fréquence et la taille des nodules, tant chez l'animal d'expérience [73] que chez les patients [69,71,72].

### 3. Les réactions généralisées aux vaccins

Ces réactions sont moins fréquentes, mais plus préoccupantes que les réactions locales.

#### 3.1. Les réactions aux anatoxines

Des urticaires, angio-œdèmes et éruptions plus ou moins bien étiquetées, de chronologies diverses, sont rapportées par 5 à 13 % des sujets recevant des injections de vaccins contenant des anatoxines [5,7]. Les résultats des études immunoallergologiques comportant des TC à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, des dosages des anticorps spécifiques (IgM/IgG, IgE), et des injections de rappel, suggèrent fortement que la plupart des réactions généralisées bénignes et de sévérité modérée résulte d'une activation non spécifique du système inflammatoire par d'importantes quantités de substances microbiennes, et ne récidive pas lors des injections de rappel [14–17,19].

Cependant, des urticaires et/ou angio-œdèmes résultant d'une authentique HS immédiate ou semi-retardée aux anatoxines ont été rapportés [5,19,74,75]. Dans l'étude de Ponvert et al. [19], les résultats des TC et des dosages des anticorps sériques spécifiques ont permis de mettre en évidence une HS immédiate aux anatoxines tétanique ou diphtérique chez plusieurs enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate ou très accélérée lors d'injections de rappel de vaccins contenant des anatoxines. Les TC à lecture immédiate, semi-retardée et retardée ont été négatifs chez les enfants rapportant des réactions non anaphylactiques, non-immédiates et non-urticariennes, et, chez ces enfants, les injections de rappel, effectuées de façon séquentielle avec des vaccins mono-ou paucivalents, ont été bien tolérées. Ainsi, chez les patients rapportant des réactions

cutanées généralisées, et notamment des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée aux injections de rappel des vaccins contenant des anatoxines, il est nécessaire d'effectuer un bilan immunoallergologique comportant des tests cutanés (prick-tests avec les vaccins purs ou dilués au  $1/10^\circ$ , IDR au  $1/1000^\circ$  et  $1/100^\circ$ ) et des dosages des anticorps sériques spécifiques (IgE, IgM/IgG), afin de diagnostiquer une possible HS immédiate ou semi-retardée aux anatoxines tétanique ou diphtérique. Toutefois, des IgE spécifiques de ces anatoxines ont aussi été détectées chez la plupart des enfants [76], adolescents et adultes [77,78] tolérant les injections de vaccins contenant des anatoxines, les taux les plus élevés ayant été mis en évidence chez les patients atopiques. Enfin, un cas d'urticaire, faisant suite à une injection de vaccin antitétanique chez un adulte, a été attribué à une allergie immédiate au formaldéhyde [79].

Depuis l'introduction des anatoxines hautement purifiées, les réactions anaphylactiques aux vaccins contenant des anatoxines sont devenues rares : aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté dans l'étude de Smith et al., chez des enfants de zéro à six ans, ayant reçu 784 injections de vaccin antitétanique et antidiphtérique, et 15 752 injections de vaccin DTCoq [80]. Dans les études effectuées chez l'adulte, l'incidence des réactions anaphylactiques aux vaccins contenant de l'anatoxine tétanique n'a pas dépassé  $1/100\ 000$  [81,82]. Des cas isolés d'anaphylaxie induite par les anatoxines tétanique ou diphtérique ont cependant été rapportés, mais n'ont pas été explorés [74,83–85]. Dans l'étude de Jacobs et al., la positivité des TC à lecture immédiate a permis le diagnostic d'allergie immédiate à l'anatoxine tétanique chez un patient seulement [5]. Dans l'étude de Ponvert et al., six enfants avaient présenté des réactions anaphylactiques sévères à l'injection de vaccins contenant des anatoxines [19] ; les TC à lecture immédiate et les dosages des IgE sériques spécifiques ont permis de diagnostiquer une HS immédiate aux anatoxines chez quatre de ces enfants, dont un sensibilisé à l'anatoxine diphtérique et trois à l'anatoxine tétanique, confirmant ainsi les résultats d'autres études ayant porté sur des cas isolés [4,5,20].

#### 3.2. Les réactions induites par les antigènes coquelucheux

Les réactions susceptibles d'évoquer une allergie aux vaccins anticoquelucheux sont rares [86]. De rares cas d'urticaire et/ou angio-œdème, et des cas exceptionnels d'anaphylaxie ou de réaction anaphylactoïde ont été rapportés, mais n'ont fait l'objet d'aucun bilan immunoallergologique [87,88]. Jusqu'à 65 % des enfants immunisés par les vaccins anticoquelucheux produisent des IgE spécifiques, les taux les plus élevés étant détectés chez les enfants, atopiques notamment, immunisés par les vaccins acellulaires [89–91]. Les taux des IgE sériques spécifiques anticoquelucheuses sont positivement corrélés avec les réponses IgG, et reflètent avant tout l'immunogénicité des antigènes coquelucheux, plutôt que leur allergénicité [89,91]. En effet, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les taux de ces IgE et la

fréquence des réactions adverses aux vaccins, à l'exception des réactions inflammatoires locales [89].

En expérimentation animale, les antigènes de *Bordetella pertussis* sont de puissants adjuvants des réponses IgE aux antigènes non apparentés [92,93]. Cependant, chez l'homme, l'administration simultanée de vaccin anticoquelucheux et des vaccins antitétanique et antidiphtérique tend à inhiber les réponses IgE aux anatoxines [94], et la fréquence des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie est identique chez les sujets vaccinés par le DT et le DTCoq.

### 3.3. Les réactions aux vaccins contre l'hépatite B

Des éruptions plus ou moins bien identifiées et des arthralgies sont rapportées chez les sujets immunisés par ces vaccins [9–12], mais la fréquence de ces réactions n'est pas significativement différente chez les sujets ayant reçu du placebo [12].

Des réactions évoquant une allergie immédiate (*prurit sine materia*, urticaire et/ou angio-œdème, asthme, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes) ont été rapportées chez quelques rares patients, après immunisation par des vaccins recombinants sur *Saccharomyces cerevisiae* [8,9,95]. Aucun bilan immunoallergologique n'a été effectué, sauf chez un patient chez lequel les TC à lecture immédiate et les dosages des IgE sériques spécifiques ont permis de diagnostiquer une allergie immédiate à *S. cerevisiae* [95]. Dans l'étude de Bakonde et al. [17], tous les enfants rapportant des urticaires, angio-œdèmes et asthme de chronologie accélérée ont eu des TC à lecture immédiate et semi-retardée aux vaccins négatifs (pricks au 1/10<sup>e</sup> et IDR au 1/100<sup>e</sup>), et ont parfaitement toléré les injections de rappel, à l'exception d'un enfant atteint d'urticaire chronique.

### 3.4. Les réactions au vaccin pneumococcique

Exception faite des réactions inflammatoires locales, le plus souvent bénignes ou de gravité modérée, qui sont relativement fréquentes, les injections des vaccins pneumococciques sont généralement bien tolérées. Toutefois, quelques cas de phénomènes d'Arthus, lors d'injections de rappel, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, et de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont été rapportés, mais n'ont pas été explorés [61–63,96].

Dans une étude récente, les TC à lecture immédiate (prick avec le vaccin non dilué, et IDR avec le vaccin dilué au 1/1000<sup>e</sup> et au 1/100<sup>e</sup>) et un CAP-Rast artisanal ont été positifs chez un enfant rapportant une réaction anaphylactique grave, quelques minutes après la première injection d'un vaccin pneumococcique (Pneumo 23<sup>®</sup>) [35]. Les TC et le CAP-Rast ont été négatifs pour le solvant du vaccin (phénol) chez le patient et dix enfants témoins. Enfin, les TC au vaccin et le CAP-Rast vaccin ont été négatifs chez neuf des enfants témoins, dont un ayant été vacciné sans réaction. Toutefois, les TC au vaccin ont été légèrement positifs chez l'un des enfants témoins non vaccinés. Ces résultats suggèrent forte-

ment que les TC à lecture immédiate et, accessoirement, les dosages des IgE sériques spécifiques, présentent une bonne valeur diagnostique chez les patients rapportant des réactions graves évoquant une HS immédiate aux vaccins pneumococciques. Ils suggèrent aussi qu'une sensibilisation occulte aux antigènes pneumococciques peut se développer chez des patients non vaccinés, probablement par simple portage ou par infection occulte par *Streptococcus pneumoniae*.

### 3.5. Les réactions aux vaccins susceptibles de contenir des protéines aviaires

Les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (seuls ou associés), et les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune, et l'encéphalite liée aux piqûres de tiques, peuvent contenir de faibles quantités de protéines aviaires (ovalbumine), et induire des réactions anaphylactiques chez les patients allergiques à l'œuf [21–26]. Dans l'étude de Lavi et al. [97], tous les enfants allergiques à l'œuf, mais ayant des TC à lecture immédiate négatifs aux vaccins, ont parfaitement toléré les injections d'une dose complète de vaccin. En revanche, des réactions anaphylactiques plus ou moins graves ont été observées chez 12,5 % des enfants ayant des TC positifs aux vaccins, bien que la vaccination ait été effectuée selon une méthode d'accoutumance. La plupart des enfants ayant des TC positifs avaient présenté des réactions anaphylactiques sévères à l'ingestion d'œuf ou d'aliments contenant des protéines aviaires, alors que la plupart des enfants dont les TC aux vaccins étaient négatifs présentaient une allergie bénigne ou modérée à l'œuf (dermatite atopique, urticaire et/ou angio-œdème sans signe de gravité).

Ces résultats suggèrent que les TC à lecture immédiate aux vaccins contenant des traces d'ovalbumine doivent être effectués chez les patients atteints d'allergie immédiate sévère à l'œuf, mais sont inutiles chez les patients rapportant des réactions bénignes ou de gravité modérée. Toutefois, des réactions anaphylactiques à des vaccins contenant de l'ovalbumine ont été rapportées chez des enfants sans allergie aux protéines aviaires [98–100] ; dans un certain nombre de cas, les résultats des bilans immunoallergologiques ont suggéré ou diagnostiqué une allergie immédiate à la gélatine incluse dans les vaccins (voir ci-après).

### 3.6. Les réactions à la gélatine des vaccins

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez des patients non allergiques à l'œuf, lors de l'injection de vaccins contenant de l'ovalbumine et de la gélatine (vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, seuls ou associés), ainsi que chez des patients immunisés par d'autres vaccins adsorbés sur de la gélatine (vaccins contre le virus de l'encéphalite japonaise et contre la varicelle) [27–34]. Le diagnostic d'allergie à la gélatine a été porté sur la positivité des TC à lecture immédiate aux vaccins et à la gélatine, et des Rast-vaccin et gélatine, et sur l'inhibition du Rast-vaccin par la gélatine. Des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie alimen-

taire à la gélatine ont été retrouvés a posteriori chez plusieurs patients, et une allergie alimentaire à la gélatine s'est développée secondairement à la réaction vaccinale chez 20 à 25 % des patients [31,32].

En pratique, le diagnostic d'allergie immédiate à la gélatine des vaccins repose sur la positivité des TC à lecture immédiate aux vaccins (prick au 1/10<sup>e</sup> et IDR au 1/100<sup>e</sup>) et à la gélatine (prick au 1/10<sup>e</sup>), et sur la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques de la gélatine. Cependant, la valeur prédictive de ces tests est inconnue.

D'autres réactions (urticaires et/ou angio-œdèmes, éruptions non-urticariennes), de chronologie non-immédiate, ont également été rapportées à l'injection de vaccins adsorbés sur la gélatine [29,50–52]. Certaines d'entre elles, notamment celles de chronologie accélérée, pourraient résulter d'une HS semi-retardée à la gélatine, comme le suggèrent les résultats d'une étude montrant des taux élevés d'IgG sériques spécifiques de la gélatine chez de nombreux patients [51]. Toutefois, dans cette étude, des taux élevés d'IgG anti-gélatine ont aussi été détectés dans le sérum des patients rapportant des réactions liées à une authentique HS immédiate à la gélatine des vaccins. Les résultats d'une étude récente, montrant que des patients rapportant des réactions non-immédiates aux vaccins contenant de la gélatine ont des TC à lecture non-immédiate et/ou des tests de prolifération lymphocytaire positifs à la gélatine, suggèrent que ces réactions pourraient aussi résulter d'une HSR spécifique de la gélatine [52]. Cependant, d'autres études ont montré que les tests de prolifération lymphocytaire étaient positifs chez de nombreux patients atteints d'allergie immédiate à la gélatine des vaccins [29,101] ainsi que chez une importante proportion des sujets tolérant les vaccins adsorbés sur gélatine [102].

### 3.7. Les réactions au dextran du BCG

Plusieurs cas d'urticaire et/ou angio-œdème, de chronologie immédiate ou accélérée, ont été rapportés lors d'injections de rappel du vaccin BCG, mais n'ont fait l'objet d'aucun bilan immunoallergologique [103].

Plus récemment, des réactions anaphylactoïdes sévères ont été rapportées lors d'immunisations néonatales par le BCG. Le diagnostic d'HS au dextran du BCG a été suggéré sur la détection de taux élevés d'IgG anti-dextran dans le sérum maternel et le sang de cordon, et de taux faibles de ces mêmes anticorps dans le sérum de l'enfant [37–39]. Des taux élevés d'anticorps anti-dextran ont également été détectés dans le sérum d'un adolescent, quatre semaines après une réaction généralisée sévère survenue lors d'une injection de rappel du BCG [36]. Ces réactions résultent d'une activation des mastocytes et des basophiles par des anaphylatoxines libérées lors de l'activation du système du complément par des complexes immuns dextran-anticorps anti-dextran. Chez les nouveaux-nés, ces anticorps sont d'origine maternelle (transfert placentaire des IgG) ; chez les enfants plus grands, les adolescents et les adultes, l'origine de ces anticorps reste

le plus souvent obscure (immunisation antérieure par un BCG contenant du dextran ? sensibilisation occulte par des sucres exprimés sur des microorganismes infectieux ou saprophytes ?). Ces sensibilisations pourraient expliquer la présence de taux plus ou moins élevés d'anticorps anti-dextran des classes M et G dans le sérum de 70 à 80 % des individus de la population générale [104].

Quoiqu'il en soit, le diagnostic repose sur le dosage des IgG anti-dextran dans le sérum maternel et/ou le sang de cordon (nouveaux-nés), ou dans le sérum du patient (enfant, adolescent, adulte), quelques semaines après la réaction.

### 3.8. Les réactions à des substances diverses

Les vaccins contre la poliomyélite, les vaccins du type ROR, et les vaccins antigrippaux sont susceptibles de contenir de faibles quantités d'antibiotiques. Ces antibiotiques (néomycine notamment) ont été accusés chez quelques rares patients rapportant des réactions de type anaphylactique [21,105,106] ou d'eczéma [107] à l'injection de ces vaccins. Enfin, des réactions immédiates ou très accélérées, à type d'urticaire, angio-œdème, ou éruption mal étiquetée, ont été rapportées chez 15 % des patients immunisés par des vaccins antirabiques ; le dosage des IgE sériques spécifiques de la bêtaapropionolactone, grâce à une méthode artisanale, a permis de diagnostiquer une HS immédiate à la bêtaapropionolactone du vaccin chez quelques patients [108].

## 4. Conclusion : prévention des réactions (présumées) allergiques aux vaccins

D'une façon générale, la prévention des réactions vaccinales allergiques et pseudo-allergiques repose sur :

- une anamnèse détaillée (recherche d'antécédents d'allergie aux protéines aviaires, à la gélatine, ou aux moisissures ; chronologie, type et gravité de la réaction survenue lors de la dernière injection de vaccin) ;
- l'analyse de la composition du vaccin suspect ;
- et le calcul du rapport entre le risque et l'intérêt clinique de la (re)vaccination.

### 4.1

Si la (re)vaccination n'est pas indispensable (taux élevé des IgM/IgG sériques spécifiques, caractère non obligatoire de la vaccination, risque élevé de réaction pour un bénéfice clinique faible), il est recommandé de renoncer, au moins temporairement, à la vaccination ou à l'injection de rappel.

### 4.2

Si la (re)vaccination est obligatoire ou indispensable chez des patients ayant une allergie vaccinale prouvée ou hautement probable, il est parfois possible de recourir à un vaccin ne contenant pas la substance responsable (hydroxyde d'aluminium).

Tableau 1  
Exemple d'accoutumance aux vaccins contenant des anatoxines (d'après la Réf. [4])

Vaccin Dilution	Dose (ml)	Horaire des injections (mn)
1/100	0,05	T <sub>0</sub>
1/10	0,05	T <sub>20</sub>
pure	0,05	T <sub>40</sub>
	0,10	T <sub>60</sub>
	0,20	T <sub>80</sub>
	0,25	T <sub>100</sub>

Tableau 2  
Exemple d'accoutumance aux vaccins susceptibles de contenir des protéines aviaires (protocole utilisé dans le service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris : non publié)

Timing des injections (mn)	Dilution	Volume (ml)
T <sub>0</sub>	1/100	0,05
T <sub>20</sub>	1/10	0,05
T <sub>40</sub>	pure	0,05
T <sub>60</sub>	pure	0,10
T <sub>80</sub>	pure	0,20
T <sub>100</sub>	pure	0,30
T <sub>120</sub>	pure	etc.

minium, mercurothiolate, formaldéhyde). Les résultats d'études récentes, *in vitro* et *in vivo*, ont montré que la gélatine hydrolysée était aussi efficace, mais significativement moins immunogénique et allergénique que la gélatine native [109,110], et suscitent donc de grands espoirs pour la prévention des réactions allergiques à la gélatine des vaccins. Le remplacement de la gélatine de bœuf ou de porc par de la gélatine de poisson est aussi une alternative possible ; en effet, les résultats d'une étude récente suggèrent un très faible risque, puisque, même chez les patients atteints d'allergie prouvée au poisson, la fréquence des sensibilisations, détectables par le CAP-Rast-gélatine de poisson, n'a pas dépassé 3 % [111].

Si un tel vaccin n'existe pas, la prise en charge des patients dépend de la nature et de la gravité des réactions vaccinales :

- chez les patients rapportant des réactions inflammatoires locales importantes aux vaccins associés, les injections séquentielles de vaccins monovalents ou les moins multivalents possibles, de préférence par voie intramusculaire, à quelques jours d'intervalle, sont généralement bien tolérées ;
- chez les patients rapportant des réactions dépendantes des IgE, l'injection du vaccin responsable, si possible sous forme monovalente et par voie intramusculaire, doit être effectuée selon une méthode d'accoutumance, sous surveillance médicale, en milieu hospitalier (Tableaux 1 et 2). La prévention des réactions anaphylactoides au dextran du BCG pourrait passer par l'injection d'un haptène monovalent du dextran (Promit<sup>®</sup>), 15 à 20 minutes avant l'injection de rappel du BCG, mais, à notre connaissance, aucune étude d'efficacité de cette méthode n'a été publiée à ce jour ;

- enfin, il ne semble exister aucune méthode validée pour la prévention des autres réactions vaccinales, tels les eczéma, les nodules persistants, et les abcès stériles.

## Références

- [1] Cryz SJ. Bacterial vaccines. In: Cryz SJ, editor. Immunotherapy and vaccines. Weinheim (Germany): VCH; 1991. p. 13–75.
- [2] Drucker J. Vaccinations : bases immunologiques et microbiologiques, indications, contre-indications, accidents, efficacité. Rev Prat 1991; 41:2001–4.
- [3] Bernstein DI, Smith VE, Schiff GH, Rathfon HM, Boscia JA. Comparison of acellular pertussis vaccine with whole cell vaccine as a booster in children 15 to 18 months and four to six years of age. *Pediatr Infect Dis* 1993;12:131–5.
- [4] Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and « desensitisation » in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;69:336–8.
- [5] Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *J Am Med Assn* 1982;247:40–2.
- [6] Long SS, Deforest A, Smith DG. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria–tetanus–pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990;85:294–302.
- [7] Mortimer EA, Sorensen RU. Urticaria following administration of diphtheria–tetanus toxoid–pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:876–7.
- [8] André F. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990;8(S):74–8.
- [9] Caillard JF, Bastard C, Czernichow P, Lemarchand C, Proust B, Prudent P. Effets secondaires de la vaccination contre l'hépatite A, virus B : étude sur 1047 sujets au CHRU de Rouen. *LARC Med* 1985;5:129–32.
- [10] Dienstag JL, Werner BG, Polk F, Snyderman DR, Craven DE, Platt R, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity and indicators of efficacy. *Ann Intern Med* 1984;101: 34–40.
- [11] McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43 618 persons. *Am J Med* 1992;91:254–5.
- [12] Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833–41.
- [13] Andrews RM, Kempe AE, Herczeg A. Vaccinating children with a history of serious reactions after vaccination or of egg allergy. *Med J Austr* 1998;168:491–4.
- [14] Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Revaccination of 421 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000;83: 128–31.
- [15] Kobayashi RH. Vaccinations. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1995;15: 553–66.
- [16] Poley GE, Slater JE. Drug and vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1999;19:409–22.
- [17] Bakonde VB, Ponvert C, Le Clainche L, Brunet D, Scheinmann P, Paupe J. Les réactions aux vaccins contre l'hépatite B chez l'enfant : résultats d'une étude de quatre cas. *Rev Fr Allergol* 1998;38:315–8.
- [18] Piletta PA, Pasche-Koo F, Saurat JH, Hauser C. Immediate local reaction to tetanus toxoid booster. *Allergy* 1997;52:676–7.
- [19] Ponvert C, Scheinmann P, Karila C, Bakonde VB, Le Bourgeois M, de Blic J. L'allergie aux vaccins associés chez l'enfant : une étude de 30 cas fondée sur les tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, sur les dosages des anticorps spécifiques et sur les injections de rappel. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:701–11.

- [20] Skov PS, Pelck I, Ebbesen F, Poulsen LK. Hypersensitivity to the diphtheria component in the Di-Te-Pol vaccine: a type I allergic reaction demonstrated by basophil histamine release. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:156–8.
- [21] Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, Aas K. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy* 1980;35:581.
- [22] Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131–4.
- [23] Beck S, Williams LW, Shirrell MA, Burks AW. Egg hypersensitivity and measles–mumps–rubella vaccine administration. *Pediatrics* 1991; 88:913–7.
- [24] Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878–81.
- [25] Herman JJ, Radin R, Schneiderman R, et al. Allergic reactions to measles (rubella) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102:196–9.
- [26] Vourga V, Tapratzi P, Panayatopoulou K. Measles–mumps–rubella vaccine (MMR) in egg-allergic children. *Allergy* 1997;52:96.
- [27] Inoue S, Sakaguchi M, Ogura H. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:364 (Abst. 726).
- [28] Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867–72.
- [29] Kumagai T, Yamataka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and non immediate-type reactions to live measles, mumps, rubella and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;30:1430–5.
- [30] Levy Y, Kornbroth B, Danon YL. Allergic reaction to measles–mumps–rubella (MMR) vaccine in a girl tolerant to egg protein. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:239 (Abst. 227).
- [31] Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058–61.
- [32] Sakaguchi M, Yoshida M, Kuroda W, Harayama O, Matsunaga Y, Inouye S. Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese Encephalitis vaccines. *Vaccine* 1997;15:121–2.
- [33] Singer S, Johnson CE, Mohr R, Holowecky C. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. *Vaccine* 1999;17: 327–9.
- [34] Sissman NJ. Allergic reactions to MMR vaccine. *Pediatrics* 1992;88: 168–9.
- [35] Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine* 2001;19:4588–91.
- [36] Fauquet JL, Tridon A, Labbé A, Perrier C. Réaction anaphylactoïde post-BCG : le rôle du dextran ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:412–4.
- [37] Ponnighaus JM, Fine PEM, Moreno C. Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet* 1991;337:1039.
- [38] Rudin C, Amacher A, Berglund A. Anaphylactoid reaction associated with BCG vaccination. *Lancet* 1991;337:377.
- [39] Rudin C, Günthard J, Halter C, Staehelin J, Berglund A. Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. *Eur J Pediatr* 1995;154:941–2.
- [40] Böhler-Sommereger K, Lindemayr H. Contact sensitivity to aluminium. *Contact Derm* 1986;15:278–81.
- [41] Cox NH, Moss C, Forsyth A. Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Derm* 1988;18: 143–6.
- [42] Cox NH, Moss C, Forsyth A. Cutaneous reactions to aluminium in vaccines: an avoidable problem. *Lancet* 1988;ii:43.
- [43] Fisher AA. Reactions to aluminium and its salts. *Cutis* 1984;33: 154–9.
- [44] Gall Y, Stalder JF, Mousset F, Daculsi G. Mise en évidence de l'aluminium dans un nodule sous-cutané secondaire à une vaccination par le Tétracoq. *Ann Dermatol Venereol* 1989;116:79.
- [45] Guinépain MT. Eczéma après vaccination. *Médecine Staff-Allergologie* 1992;3:10–1.
- [46] Noel I, Galloway A, Ive FA. Hypersensitivity to thiomersal in hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991;338:705.
- [47] Rietschel RL, Adams RM. Reactions to thimerosal in hepatitis B vaccine. *Contact Derm* 1990;8:161–4.
- [48] Ring J. Exacerbation of eczema to formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet* 1986;ii:522–3.
- [49] Church JA, Richard W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985;75:899–900.
- [50] Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Sensitization to gelatin in children with systemic non-immediate-type reactions to varicella vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:341–4.
- [51] Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese Encephalitis vaccines. *Allergy* 2001;56:536–9.
- [52] Taniguchi K, Fujisawa T, Ihara T, Kamiya H. Gelatin-induced T-cell activation in children with non anaphylactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1028–32.
- [53] Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:1–12.
- [54] Scheifele DW, Meekison W, Grace M, Barreto L, Carter AO, Mitchell L, et al. Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria–pertussis–tetanus vaccine in Canadian children. *Can Med Assn J* 1991;145:641–7.
- [55] Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis–tetanus–diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105:e12 (6 p).
- [56] Rennels MR, Deloria MA, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Steinhoff MC, et al. Lack of consistent relationship between quantity of aluminium in diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions. *Vaccine* 2002;20:544–7.
- [57] Yamamoto A, Nagata N, Ochiai M, Kataoka M, Okada K, et al. Enhanced sensitisation of mice with diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccine to local swelling reaction to the booster immunization. *Vaccine* 2002;20:3088–94.
- [58] Delafuente JC, Eisenberg JD, Hoelzer DR, Slavin RG. Tetanus toxoid as an antigen for delayed cutaneous hypersensitivity. *J Am Med Assn* 1983;249:3209–11.
- [59] Johnson C, Walls RS, Ruwoldt A. Delayed hypersensitivity to tetanus toxoid in man: in vivo and in vitro studies. *Pathology* 1983;15:369–72.
- [60] Fairschter RD, Thornton DB, Gottschalk HR, Slater LM, Galant SP. In Vivo and in vitro cell-mediated immunity to tetanus toxoid in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:452–7.
- [61] Dittmann S. Immunobiological preparations. 12th ed. In: Dukes MNG, editor. *Meyler Side Effects of Drugs*. London (England): ESBV; 1992. p. 820.
- [62] Nichol KL, Mac Donald R, Hauge M. Side effects associated with pneumococcal vaccination. *Am J Infect Control* 1997;25:223–8.
- [63] SAMA-SA Pulmonol Soc Working Group. Adult pneumococcal vaccination guideline. *S Afr Med J* 1999;89:1222–30.
- [64] Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact Derm* 1991;24:178–82.
- [65] Tosti A, Vicenzi C, Peluso AM. Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Fynn chambers. *Contact Derm* 1982;8:343.
- [66] Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nøchholm A. Aluminium allergy. *Contact Derm* 1986;15:295–7.

- [67] Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Derm* 1991;24:6–10.
- [68] Hansson G, Möller H. Cutaneous reactions to merthiolate and their relationship to vaccination with tetanus toxoid. *Acta Allergol* 1971; 26:150–6.
- [69] Bordet AL, Michenet P, Cohen C, Arbion F, Ekindi N, Bonneau C, et al. Granulome post-vaccinal lié à l'hydroxyde d'aluminium. *Ann Pathol* 2001;21:149–52.
- [70] Castelain PY, Castelain M, Vervloet D, Garbe L, Mallet B. Sensitisation to aluminum by aluminium-precipitated dust and pollen extracts. *Contact Derm* 1988;19:58–60.
- [71] Nagore E, Martinez-Escribano JA, Tata A, Sabater V, Vilata JJ. Subcutaneous nodules following treatments with aluminium-containing allergen extracts. *Eur J Dermatol* 2001;11:138–40.
- [72] Slater DN, Underwood JCE, Durrant TE, Gray T, Hopper IP. Aluminium hydroxide granulomas: light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. *Brit J Dermatol* 1982;107:103–8.
- [73] Pineau A, Durand C, Guillard O, Stalder JF. Role of aluminium in skin reactions after diphtheria–tetanus–poliomyelitis vaccination: an experimental study in rabbits. *Toxicology* 1992;73:117–25.
- [74] Brindle MJ, Twyman DG. Allergic reactions to tetanus toxoid. *Brit Med J* 1962;1:1116–7.
- [75] Lewis K, Jordan SC, Cherry JD, Sakai RS. Petechiae and urticaria after DTP vaccination : detection of circulating immune complexes containing vaccine-specific antigens. *J Pediatr* 1986;109:1009–12.
- [76] Dannemann A, Van Ree R, Kulig M, Bergmann RL, Bauer P, Forster J, et al. Specific IgE and IgG4 immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and non atopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:262–7.
- [77] Aalberse RC, Van Ree R, Dannemann A, Wahn U. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:169–71.
- [78] Nagel J, Svec D, Waters T, Fireman P. IgE synthesis in man. I-Development of specific IgE antibodies after immunization with Tetanus–Diphtheria (Td) toxoids. *J Immunol* 1977;118:334–40.
- [79] Fabry H. Formaldehyde sensitivity: two interesting cases. *Contact Derm News Lett* 1968;3:51.
- [80] Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650–60.
- [81] Pollock TM, Morris J. A 7-year survey of disorders attributed to vaccination in North West Thames region. *Lancet* 1983;i:753–7.
- [82] Smith RE, Wolnitsky C. Allergic reactions to tetanus, diphtheria, influenza and poliomyelitis immunization. *Ann Allergy* 1962;20:809–13.
- [83] Leung AKC. Anaphylaxis to DPT vaccine. *J Royal Soc Med* 1985;78: 175.
- [84] Ovens H. Anaphylaxis due to vaccination in the office. *Can Med Assn J* 1986;134:369–70.
- [85] Zaloga GP, Chernow R. Life-threatening anaphylactic reactions to tetanus toxoid. *Ann Allergy* 1982;49:106–7.
- [86] Deloria MA, Blackwelder WC, Decker MD, Englund JA, Steinhoff MC, Pichichero ME, et al. Association of reactions after consecutive acellular or whole-cell pertussis vaccine immunizations. *Pediatrics* 1995;96(S):592–4.
- [87] Ajjan N. Les vaccinations chez l'enfant. II-Vaccinations et pathologie. *Rev Pediatr* 1990;3:105–6.
- [88] Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96(S):557–66.
- [89] Edelman K, Malmström K, He Q, Savolainen J, Terho EO, Mertsola J. Local production and IgE antibodies to pertussis toxin after acellular diphtheria–tetanus–pertussis immunization. *Eur J Pediatr* 1999;158: 989–94.
- [90] Hedenskog S, Björkstén B, Blennow M, Granström G, Grandström M. Immunoglobulin E response to pertussis toxin in whooping cough and after immunisation with a whole-cell and an acellular pertussis vaccine. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;89:156–61.
- [91] Nilsson L, Grüber C, Granström M, Björkstén B, Kjellman NI. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy* 1998;53:1195–201.
- [92] Kosecka U, Berin MC, Perdue MH. Pertussis adjuvant prolongs intestinal hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:205–11.
- [93] Ishizaka K. Cellular events in the IgE antibody response. *Adv Immunol* 1976;23:1–75.
- [94] Aalberse RC, Dannemann A, Van Ree R, Wahn U. The human IgE response to diphtheria/tetanus in vivo is suppressed rather than enhanced by covaccination with B. pertussis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;94:361 (Abst. 881).
- [95] Brightman CA, Scadding GK, Dumbreck LA, Latchman Y, Brostoff J. Yeast-derived hepatitis B vaccine and yeast hypersensitivity. *Lancet* 1989;22:903.
- [96] Correia O, Nunes JP, Vaz-da-Silva MJ, Pires S, Brandao F, Mesquita-Guimaraes J. Acute exanthematous pustular dermatitis after pneumococcal vaccine. *Dermatology* 1993;196:215–6.
- [97] Lavi S, et al. Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *J Am Med Assn* 1990;263:269–71.
- [98] Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:288–93.
- [99] Lakshman R, Finn A. MMR vaccine and allergy. *Arch Dis Child* 1999;82:93–7.
- [100] Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles–mumps–rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:e27 (7 p).
- [101] Ohsaki M, Tsutsumi H, Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Furukawa H, et al. The relevance of Th1 and Th2 cells in immediate and non-immediate reactions to gelatin-containing vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:276–81.
- [102] Kumagai T, Ozaki T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H, et al. Gelatin-containing diphtheria–tetanus–pertussis (DTP) vaccine causes sensitisation to gelatin in the recipients. *Vaccine* 2000;18:1555–61.
- [103] Cheson B. BCG therapy and urticaria. *Ann Intern Med* 1975;82:738.
- [104] Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran-reactive antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;52:145–59.
- [105] Kwittken P, Rosen S, Sweinberg S. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child* 1993;147:128.
- [106] Rietschel RL, Bernier R. Neomycin sensitivity in the MMR vaccine. *J Am Med Assn* 1981;13:245.
- [107] Bellanti JA, Fishman HJ, Wientzen RL. Adverse reactions to vaccines. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1987;7:423–45.
- [108] Swanson FC, Rosanoff E, Gurwith M, Deitch M, Schnurrenberger P, Reed CE. IgE and IgG antibodies to beta-propionolactone and human serumalbumin associated with urticarial reactions to rabies vaccine. *J Infect Dis* 1987;155:909–13.
- [109] Kumagai T, Nakayama T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H, et al. The lymphoproliferative response to enzymatically digested gelatin in subjects with gelatin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1430–5.
- [110] Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:591–2.
- [111] André F, Cavagna S, André C. Gelatin prepared from tuna skin: a risk factor for fish allergy or sensitization? *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:17–24.