

Revue générale

Les réactions d'hypersensibilité allergiques et non allergiques aux vaccins[☆]

Allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to vaccines

C. Ponvert^{a,*}, É. Bloch-Morot^b

^a Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^b 12, rue de Paris, 92100 Boulogne-sur-Seine, France

Reçu le 11 septembre 2012 ; accepté le 21 septembre 2012

Disponible sur Internet le 23 octobre 2012

Résumé

Les réactions vaccinales les plus fréquentes sont les réactions locales (inflammation de chronologie non immédiate, liée à un phénomène d'Arthus, ou, plus souvent, non spécifique, et, plus rarement, nodules persistants, abcès stériles, eczémas). Les réactions généralisées sont moins fréquentes, mais plus préoccupantes, que les réactions locales. Les études basées sur les tests cutanés, les dosages des anticorps spécifiques (IgM/IgG, IgE) des constituants des vaccins, et les injections de rappel montrent que la majorité des réactions ne résulte pas d'une hypersensibilité aux constituants des vaccins, exception faite des réactions anaphylactiques et/ou immédiates dans lesquelles la valeur diagnostique des tests cutanés à lecture immédiate et des dosages des IgE sériques spécifiques est plutôt bonne. En cas d'allergie prouvée ou hautement probable, les injections de rappel sont contre-indiquées lorsque le vaccin n'est pas indispensable ni obligatoire. Si tel n'est pas le cas, le rappel doit être repoussé tant que les concentrations des anticorps protecteurs restent élevées. Lorsque la (re)vaccination est indispensable ou obligatoire, avec des taux faibles d'anticorps protecteurs, les injections séquentielles, par voie intramusculaire profonde, de vaccins contenant un nombre limité d'antigènes vaccinaux sont usuellement bien tolérées dans les réactions locales inflammatoires et les réactions généralisées bénignes et modérées. Dans les réactions IgE-médiées, le rappel doit être effectué selon une méthode d'accoutumance en milieu (de type) hospitalier. Enfin, mis à part l'éviction, il ne semble pas exister de méthode préventive efficace des autres réactions vaccinales (nodules sous-cutanés, abcès récurrents stériles, eczémas, naevi avec hypertrichose), si ce n'est, peut-être, les injections intramusculaires profondes.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie/hypersensibilité ; Tests cutanés ; IgE spécifiques ; IgG spécifiques ; Vaccins

Abstract

Most frequent allergic-(like) reactions to vaccines are local (non-immediate inflammation resulting from Arthus phenomenon or, most frequently, non-specific, and, less frequently, persistent nodules, sterile abscesses and eczema). Generalized reactions are less frequent, but more worrying, than local reactions. The results of studies based on skin tests, specific antibody levels (IgM/IgG, IgE) determinations, and booster injections, show that most reactions do not result from vaccine hypersensitivity, except for anaphylactic and/or immediate reactions for which immediate-reading skin tests and specific IgE determinations (when available) have a good diagnostic value. In patients with proven or highly suspected allergy, withholding of injection of the vaccine is advised if vaccination or booster immunization is not essential (children with high levels of serum specific IgM/IgG, vaccination not compulsory, high risk of reaction versus low benefit of the vaccine). If vaccination is compulsory or essential, immunization based on sequential (intramuscular) injections of vaccines containing a single or a limited number of vaccinating agents is usually well-tolerated in children reporting local inflammatory reactions or mild to moderately severe generalized reactions. In children with IgE-mediated urticaria/angioedema and anaphylaxis, the responsible vaccine should be injected using a “desensitization” procedure, performed under medical supervision in the hospital. Although non validated, intramuscular injection of the vaccines with large and long needles may prevent other reactions to vaccines, such as persistent nodules, sterile abscesses, eczemas and naevi with hypertrichosis.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy/hypersensitivity; Skin tests; Specific IgE; Specific IgG; Vaccines

[☆] Compte-rendu de conférences-ateliers effectuées au Congrès francophone de pneumologie pédiatrique et allergologie (Maison de la Chimie, Paris, les 15–17 novembre 2012).

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: claud.ponvert@nck.aphp.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 non immédiate, 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, arthralgies, maladie sérique, eczémas, abcès récurrents stériles, érythèmes polymorphes, etc.) sont rares [1].

Les données de la littérature suggèrent fortement que la majorité des réactions locales et généralisées bénignes et modérément graves ne résulte 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 majorité des cas, les symptômes faisant suite aux injections de rappel ont différé des symptômes 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 pneumococciques [35,36]. Les vaccins contenant du dextran (ancien BCG) ont induit des réactions anaphylactiques IgG-médiées [37–40]. 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 [41–45], le mercurothiolate [46–48] et le formaldéhyde [49] ; réactions liées à un phénomène d'Arthus [1,5] ; abcès stériles induits par les anatoxines [50]), ou généralisées (urticaires, angio-œdèmes et éruptions non urticariennes induits par les vaccins contenant de la gélatine [29,51–53]).

2. Réactions locales

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

Le phénomène d'Arthus (réaction inflammatoire locale importante, se développant dans les six à 12 heures suivant l'injection, et régressant le plus souvent en deux à trois jours) survient chez les sujets hyperimmunisés par des injections antérieures de vaccin [1,5,20,54]. Les intradermoréactions (IDR) aux anatoxines ont été positives en lecture semi-retardée chez quelques adultes rapportant un phénomène d'Arthus aux injections de rappel de vaccins anti-tétanique ou anti-diphthérique [54], mais 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 concentrations élevées d'anticorps spécifiques (IgM/IgG) dans le sérum du patient, quelques semaines ou mois après la réaction [1,55]. D'importantes réactions inflammatoires locales aux vaccins associés du type DTCP/DTCP-*Hemophilus influenzae* peuvent aussi être observées lors de la première injection de vaccin et lors d'injections de rappel effectuées avec des lots de vaccins contenant des concentrations élevées d'anatoxine diphthérique ou d'hydroxyde d'aluminium, indépendamment des concentrations sériques des anticorps antitétaniques, antidiphthériques ou anticoquelucheux [56,57]. Cependant, la relation entre la teneur des vaccins en hydroxyde d'aluminium ou en anatoxine diphthérique 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 diphthérique 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 [58]. 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'HS retardée (HSR) à l'anatoxine tétanique chez un enfant rapportant des abcès récurrents stériles aux injections de vaccins contenant des anatoxines [50]. 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 [54,59–61].

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 [8–11], et les réactions à type de phénomène d'Arthus ne sont pas exceptionnelles chez les patients recevant des injections de rappel des vaccins pneumococciques [62–64]. À notre connaissance, aucune étude immuno-allergologique 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, le plus souvent 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 contenant de l'hydroxyde d'aluminium [42–44], du mercurothiolate [48,65] et du formaldéhyde [49]. La valeur diagnostique des patch-tests aux sels d'aluminium est bonne dans les eczémas induits par l'hydroxyde d'aluminium [41–43,66,67]. En revanche, la sensibilité et la spécificité des patch-tests au mercurothiolate sont faibles [65,68,69].

L'hydroxyde d'aluminium des vaccins (et des extraits allergéniques) induit aussi des nodules sous-cutanés chez une importante proportion de patients ($\leq 19\%$) [41,45,70–74]. Le plus souvent, ces nodules régressent spontanément en quelques mois, mais quelques cas rares de nodules persistants ont été rapportés [70–74]. Le diagnostic repose avant tout sur l'histoire clinique. Les patch-tests aux sels d'aluminium sont souvent négatifs. La majorité de ces réactions résulte, en effet, 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 que chez les patients [74,75].

Enfin, quelques rares cas de *nævi* associés à une hypertrichose ont été rapportés à l'injection de vaccins divers (BCG, anatoxines, variole) et d'extraits allergéniques utilisés pour la désensibilisation [76–80]. La ou les substance(s) susceptible(s) d'être en cause et la physiopathologie de ces réactions restent inconnues.

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 immuno-allergologiques 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 majorité des réactions généralisées bénignes et de gravité 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 [14–16,19].

Cependant, des urticaires et/ou angio-œdèmes résultant d'une authentique HS immédiate (HSI) ou semi-retardée aux anatoxines ont été rapportés [5,19,81,82]. 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 HSI aux anatoxines tétanique ou diphtérique chez six 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 œdèmes de chronologie immédiate ou très accélérée aux injections de rappel des vaccins contenant des anatoxines, il est nécessaire d'effectuer

un bilan immuno-allergologique comportant des TC (prick-tests avec les vaccins purs ou dilués au 1/10^e, IDR au 1/1000^e–1/100^e) et des dosages des anticorps sériques spécifiques (IgE, IgM/IgG), afin de diagnostiquer une possible HSI ou semi-retardée aux anatoxines tétanique ou diphtérique. Toutefois, des IgE spécifiques de ces anatoxines ont aussi été détectées chez de nombreux enfants, adolescents et adultes tolérant les injections de vaccins contenant des anatoxines, les concentrations les plus élevées ayant été mises en évidence chez les patients atopiques [82–85]. 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 [86].

Depuis l'introduction des anatoxines hautement purifiées, les réactions anaphylactiques aux vaccins contenant des anatoxines sont devenues rares. 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 [87,88]. 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 D.T.Coq [89]. Des cas isolés d'anaphylaxie induite par les anatoxines tétanique ou diphtérique ont cependant été rapportés, mais n'ont pas été explorés [81,89–92]. Dans l'étude de Jacobs et al., la positivité des TC à lecture immédiate a permis de diagnostiquer une HSI à l'anatoxine tétanique chez un patient seulement [5]. Dans l'étude de Ponvert et al., six enfants avaient présenté des réactions anaphylactiques graves 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 HSI 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 [93]. Des cas rares d'urticaire et/ou angio-œdème, et des cas exceptionnels d'anaphylaxie plus ou moins graves ont été rapportés, mais n'ont fait l'objet d'aucun bilan immuno-allergologique [94,95]. Jusqu'à 65 % des enfants immunisés par les vaccins anticoquelucheux produisent des IgE spécifiques, les concentrations les plus élevées étant détectées chez les enfants, atopiques notamment, immunisés par les vaccins acellulaires [95–98]. Les concentrations des IgE sériques spécifiques anticoquelucheuses sont positivement corrélées avec les réponses IgG, et reflètent avant tout l'immunogénicité des antigènes coquelucheux, plutôt que leur allergénicité. En effet, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les concentrations de ces IgE et la fréquence des réactions adverses aux vaccins, à l'exception des réactions inflammatoires locales [95].

En expérimentation animale, les antigènes de *Bordetella pertussis* sont de puissants adjuvants des réponses IgE aux antigènes non apparentés [99,100]. Cependant, chez l'homme,

l'administration simultanée de vaccin anticoquelucheux et des vaccins antitétanique et antidiphtérique tend à inhiber les réponses IgE aux anatoxines [101], et la fréquence des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie est identique chez les sujets vaccinés par le D.T et le D.T.Coq.

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 HSI (prurit sine materia, urticaire et/ou angio-œdème, asthme, réactions anaphylactiques) ont été rapportées chez quelques rares patients après immunisation par des vaccins recombinants sur *Saccharomyces cerevisiae* [8,102]. Aucun bilan immuno-allergologique 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* [102]. 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^e et IDR au 1/100^e), et ont parfaitement toléré les injections de rappel, à l'exception d'un enfant atteint d'urticaire chronique.

3.4. Les réactions aux vaccins pneumococciques

Exception faite des réactions inflammatoires locales, le plus souvent bénignes ou de sévérité modérée, qui sont relativement fréquentes, les injections des vaccins pneumococciques sont généralement bien tolérées. Toutefois, quelques cas de phénomène d'Arthus lors d'injections de rappel, de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), et de réactions anaphylactiques ont été rapportés, mais n'ont pas été explorés [62–64,103].

Les TC à lecture immédiate (prick avec le vaccin non dilué, et IDR avec le vaccin dilué au 1/1000^e et au 1/100^e) 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[®]) [35]. Les TC et le CAP-Rast ont été négatifs pour le solvant du vaccin (phénol) chez le patient et dix enfants témoins. 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 un dixième enfant témoin, non vacciné. Ces résultats suggèrent fortement 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 HSI 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*. Une seconde réaction anaphylactique immédiate grave, survenue chez une enfant

correctement vaccinée par le Prevenar[®], lors d'une injection de « rappel » de Pneumo 23[®], effectuée en Inde, a été explorée et rapportée récemment [36].

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 des quantités variables d'ovalbumine et induire des réactions anaphylactiques chez les patients allergiques à l'œuf [21–26]. Dans l'étude de Lavi et al. [104], 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 majorité des enfants chez lesquels les TC étaient positifs avait présenté des réactions anaphylactiques graves à l'ingestion d'œuf ou d'aliments contenant des protéines aviaires, alors que la majorité des enfants dont les TC aux vaccins étaient négatifs présentait une allergie bénigne ou modérée à l'œuf (dermatite atopique, urticaire et/ou angio-œdème sans signe de gravité). Ces résultats avaient suggéré que les TC à lecture immédiate à visée prédictive aux vaccins contenant de l'ovalbumine devaient être effectués chez les patients atteints d'allergie immédiate grave à l'œuf, mais étaient inutiles chez les patients rapportant des réactions bénignes ou de gravité modérée.

Depuis les années 1990–2000, les méthodes de production des vaccins du type ROR et contre la grippe se sont modifiées :

- les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, seuls ou associés, sont obtenus par culture sur fibroblastes embryonnaires de poulet et ne contiennent donc plus, ou que des quantités infinitésimales (0–1 ng/mL), non déclenchantes, d'ovalbumine. Selon le consensus récent [105], les TC à visée prédictive à ces vaccins sont inutiles et tous les enfants atteints d'allergie à l'œuf, quelle que soit la gravité de cette allergie, doivent être normalement vaccinés, sans précaution particulière ;
- les vaccins contre la grippe, saisonnière et/ou H1N1, peuvent être classés en quatre groupes :
 - ceux qui, obtenus par génie génétique, ne contiennent pas d'ovalbumine,
 - ceux qui, bien que continuant à être produits sur œufs de poule embryonnés, contiennent des quantités très faibles d'ovalbumine ($\leq 0,12 \mu\text{g/mL}$: Fluarix[®], par exemple),
 - ceux qui contiennent des quantités faibles d'ovalbumine ($\leq 1,2 \mu\text{g/mL}$: Agrippal[®] et Previgrip[®], par exemple), même si les laboratoires annoncent, par prudence, des quantités plus élevées que celles réellement présentes dans les vaccins,
 - les autres, qui contiennent des quantités importantes ($\geq 1,2 \mu\text{g/mL}$), jugées déclenchantes, d'ovalbumine

[106,107]. Après une évaluation soignée du rapport bénéfique/risque de la vaccination, le choix du vaccin et les modalités de la vaccination seront fonction de la gravité des réactions allergiques à l'œuf et de l'âge de l'enfant [108–110] (cf. plus loin).

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, comme les 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, comme le vaccin contre le virus de l'encéphalite japonaise et les vaccins contre la varicelle [27–34,111–115]. Le diagnostic d'allergie à la gélatine a été porté sur la positivité des TC à lecture immédiate aux vaccins et à la gélatine, sur la positivité des Rast-vaccin et gélatine, et sur l'inhibition du Rast-vaccin par la gélatine. Des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie alimentaire 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 pur ou au 1/10^e, et IDR au 1/100^e) et à la gélatine (prick/prick au travers d'un fragment de gélatine alimentaire préalablement humidifié et/ou du surnageant d'une feuille de gélatine écrasée dans du sérum physiologique), 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 [29,51–53]. 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 [52]. Toutefois, dans cette étude, des taux élevés d'IgG antigélatine ont aussi été détectés dans le sérum des patients rapportant des réactions liées à une authentique HSI à la gélatine des vaccins. Les résultats d'une autre étude, montrant que la plupart des patients rapportant des réactions non immédiates aux vaccins contenant de la gélatine ont des TC à lecture retardée et/ou des tests de prolifération lymphocytaire (TPL) positifs à la gélatine, suggèrent que ces réactions pourraient aussi résulter d'une HSR spécifique de la gélatine [53]. Cependant, d'autres études ont montré que les TPL à la gélatine étaient positifs chez de nombreux patients atteints d'allergie immédiate à la gélatine des vaccins [29,114] ainsi que chez une importante proportion des sujets tolérant les vaccins adsorbés sur gélatine [115].

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 immuno-allergologique [116].

Plus récemment, des réactions anaphylactiques 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 concentrations élevées d'IgG antidextran dans le sérum maternel et le sang de cordon, et de concentrations faibles de ces mêmes anticorps dans le sérum de l'enfant [38–40]. Des concentrations élevées d'anticorps antidextran ont également été détectées dans le sérum d'un adolescent, quatre semaines après une réaction généralisée grave survenue lors d'une injection de rappel du BCG [37]. 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 antidextran. Chez les nouveau-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 micro-organismes infectieux ou saprophytes ?). Ces sensibilisations pourraient expliquer la présence de concentrations plus ou moins élevées d'anticorps (IgM/IgG) antidextran dans le sérum de 70 à 80 % des individus de la population générale [117].

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

Le problème des réactions allergiques (rares) au dextran du BCG ne se pose plus puisque, depuis quelques années, le BCG ne contient plus de dextran.

3.8. Les réactions à des substances diverses

Les vaccins contre la poliomyélite, les vaccins du type R.O.R, 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 [21,118,119] ou de l'eczéma [120] 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 bêta-propiolactone, grâce à une méthode artisanale, a permis de diagnostiquer une HSI à la bêta-propiolactone du vaccin chez quelques patients [121].

4. Conclusion : conduite à tenir et prévention des réactions (présümées) allergiques aux vaccins

4.1. Règles générales

Le bilan des réactions présümées allergiques aux vaccins doit être adapté à la nature, la chronologie et la durée de la réaction. En ce qui concerne les réactions locales, la valeur

diagnostique des TC à lecture retardée (IDR et/ou patch-tests) n'est considérée comme bonne que dans les eczémas induits par l'hydroxyde d'aluminium. En ce qui concerne les réactions généralisées, les TC à lecture immédiate (pricks et IDR) semblent présenter une bonne valeur diagnostique et/ou prédictive dans les réactions anaphylactiques et/ou de chronologie immédiate ou très accélérée, notamment aux vaccins contenant des anatoxines, des antigènes pneumococciques, de l'ovalbumine et de la gélatine. La valeur diagnostique des TC à lecture retardée, chez les patients rapportant des réactions généralisées non anaphylactiques et non immédiates, reste très incertaine. Dans tous les cas, les TC doivent être effectués selon des règles strictes, sans dépasser, en IDR, la concentration du $1/100^e$, sous peine d'obtenir des réactions faussement positives, notamment avec les vaccins contre la grippe [122].

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 sévérité de la réaction survenue lors de l'injection précédente de vaccin), sur l'analyse de la composition du vaccin suspect, et sur le calcul du rapport entre le risque et l'intérêt clinique de la (re)vaccination :

- 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 ;
- 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, 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 [123,124], expliquant ainsi la diminution très importante des réactions allergiques à la gélatine des vaccins depuis le remplacement de la gélatine native par la gélatine hydrolysée.

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 (IM) profonde, à quelques jours d'intervalle, sont généralement bien tolérées [125] ;
- chez les patients rapportant des réactions médiées par les IgE, l'injection du vaccin responsable, si possible sous forme monovalente et par voie IM, doit être effectuée selon une méthode d'accoutumance, sous surveillance médicale, en milieu hospitalier ;

- enfin, mis à part, peut-être, les injections IM profondes, il ne semble exister aucune méthode validée pour la prévention des autres réactions vaccinales, tels les eczémas, les nodules persistants, les abcès stériles et les rares naevi associés à une hypertrichose, sachant que, par ailleurs, ces réactions ne représentent pas un facteur de risque de réaction systémique ou généralisée grave lors des injections ultérieures des vaccins.

4.2. *Problème particulier des injections de vaccins susceptibles de contenir de l'ovalbumine chez les patients allergiques à l'œuf*

Comme indiqué plus haut, les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, seuls ou associés, ne contiennent pas ou que des quantités infinitésimales d'ovalbumine, et doivent être injectés normalement, sans précaution particulière chez les enfants allergiques à l'œuf, quelle que soit la nature et la gravité de leur allergie, cette information devant être fournie aux parents lors du diagnostic d'allergie à l'œuf chez leurs enfants [105]. Il faudrait enfin que cessent les mises en garde qui continuent malencontreusement d'être publiées dans le Vidal et qui sèment le trouble dans l'esprit des médecins généralistes et des pédiatres, voire même de certains allergologues.

Plusieurs études ayant montré que les TC à lecture immédiate aux vaccins contre la grippe donnaient de nombreux faux-positifs et que le risque de réaction (de type) allergique était identique chez les enfants chez lesquels les TC étaient positifs et chez les enfants chez lesquels ils étaient négatifs [126–128], le consensus actuel indique que la pratique des TC à visée prédictive aux vaccins antigrippaux est inutile [108–110]. Le même consensus recommande :

- de vacciner normalement, à dose complète, les enfants, quelle que soit la gravité de leur allergie à l'œuf, avec des vaccins ne contenant pas ou que des quantités très faibles ($\leq 0,12 \mu\text{g}/\text{mL}$) d'ovalbumine ;
- si ces vaccins ne sont pas disponibles, de vacciner les enfants avec des vaccins contenant des doses faibles d'ovalbumine ($\leq 1,2 \mu\text{g}/\text{mL}$), soit en une injection, au cabinet du médecin ou à l'hôpital (allergies bénignes à modérées à l'œuf), soit en deux doses ($1/10^e + 9/10^e$), administrées à 30 minutes d'intervalle en milieu hospitalier (allergies immédiates graves). En cas de réaction (exceptionnelle) à la première injection, il est recommandé de surseoir à la poursuite de la vaccination ou, si le rapport bénéfice/risque l'exige, de poursuivre la vaccination selon une méthode d'accoutumance ;
- de contre-indiquer formellement les vaccins contenant des doses importantes d'ovalbumine ($\geq 1,2 \mu\text{g}/\text{mL}$), ou bien, si seuls ces vaccins sont disponibles et si le rapport bénéfice/risque l'exige, de vacciner l'enfant en milieu hospitalier, selon une méthode d'accoutumance.

L'examen des fiches Vidal pour les vaccins disponibles en France pour la campagne 2011–2012 montre que seuls trois laboratoires communiquent la teneur en ovalbumine de leurs

vaccins et que le Fluarix[®] fait partie du groupe de vaccins contenant des quantités très faibles d'ovalbumine (< 0,05 µg/mL), l'Agrippal[®] (< 0,2 µg/mL) et le Prévigrif[®] (< 1 µg/mL) faisant partie du groupe des vaccins en contenant des quantités faibles. Il est toutefois possible que les teneurs annoncées par les laboratoires soient supérieures aux teneurs réelles, comme cela a été montré dans plusieurs études [106,107].

Il se pourrait d'ailleurs que ces recommandations soient exagérées, puisque, selon une étude multicentrique récente [129], 152 patients ayant une allergie IgE-médiée à l'œuf, grave dans 22 % des cas, ont parfaitement toléré 292 injections de vaccins antigrippaux, quelles qu'aient été les modalités de la vaccination (une ou, plus rarement, deux injections à 30 minutes d'intervalle), la teneur en ovalbumine des vaccins et la gravité de l'allergie à l'œuf. Enfin, dans une autre étude spécifiquement pédiatrique, 64 enfants, tous atteints d'une HSI à l'œuf, parfois grave, ont reçu 96 injections de vaccins contre la grippe pandémique (0,064 µg d'ovalbumine/mL) et/ou saisonnière (1,4 µg/mL), en deux doses (1/10^e + 9/10^e, à 30 minutes d'intervalle) [130]. Seules deux réactions urticariennes bénignes ont été observées, suggérant ainsi que la vaccination contre la grippe peut être effectuée sans grands risques avec des vaccins dont la teneur en ovalbumine est élevée chez les enfants allergiques à l'œuf.

Déclaration d'intérêts

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

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 4 to 6 years of age. Pediatr Infect Dis 1993;12:131–5.
- [4] Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and « desensitization » 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 Assoc 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;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 FE. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. Vaccine 1990;8:74–8.
- [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] McMahan BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43618 persons. Am J Med 1992;91:254–5.
- [12] Szmunes 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, Herceg 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 Am 1995; 15:553–66.
- [16] Poley GE, Slater JE. Drug and vaccine allergy. Immunol Allergy Clin N Am 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 4 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. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. J Pediatr 1983;102:196–9.
- [26] Vourga V, Tapratzi P, Panayotopoulou 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, Yamanaka 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, Holowecy 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] Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests. *Vaccine* 2010;28:8256–7.
- [37] Fauquert JL, Tridon A, Labbé A, Perrier C. Réaction anaphylactoïde post-BCG : le rôle du dextran ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:412–4.
- [38] Ponnighaus JM, Fine PEM, Moreno C. Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet* 1991;337:1039.
- [39] Rudin C, Amacher A, Berglund A. Anaphylactoid reaction associated with BCG vaccination. *Lancet* 1991;337:377.
- [40] 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.
- [41] Böhler-Sommereger K, Lindemayr H. Contact sensitivity to aluminium. *Contact Derm* 1986;15:278–81.
- [42] Cox NH, Moss C, Forsyth A. Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Derm* 1988;18:143–6.
- [43] Cox NH, Moss C, Forsyth A. Cutaneous reactions to aluminium in vaccines: an avoidable problem. *Lancet* 1988;ii:43.
- [44] Fisher AA. Reactions to aluminium and its salts. *Cutis* 1984;33:154–9.
- [45] 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.
- [46] Guinnepain MT. Eczéma après vaccination. *Med Staff Allergol* 1992;3:10–1.
- [47] Noel I, Galloway A, Ive FA. Hypersensitivity to thiomersal in hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991;338:705.
- [48] Rietschel RL, Adams RM. Reactions to thiomersal in hepatitis B vaccine. *Contact Derm* 1990;8:161–4.
- [49] Ring J. Exacerbation of eczema to formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet* 1986;ii:522–3.
- [50] Church JA, Richard W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985;75:899–900.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:1–12.
- [55] 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 Assoc J* 1991;145:641–7.
- [56] 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.).
- [57] 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.
- [58] Yamamoto A, Nagata N, Ochiai M, Kataoka M, Okada K, Oriuchi Y. Enhanced sensitization of mice with diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine to local swelling reaction to the booster immunization. *Vaccine* 2002;20:3088–94.
- [59] Delafuente JC, Eisenberg JD, Hoelzer DR, Slavin RG. Tetanus toxoid as an antigen for delayed cutaneous hypersensitivity. *J Am Med Assoc* 1983;249:3209–11.
- [60] Johnson C, Walls RS, Ruwoldt A. Delayed hypersensitivity to tetanus toxoid in man: in vivo and in vitro studies. *Pathology* 1983;15:369–72.
- [61] 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.
- [62] Dittmann S. Immunobiological preparations. In: Dukes MNG, editor. *Meyler side effects of drugs*. 12th ed., London (England): ESBV; 1992. p. 820.
- [63] Nichol KL, Mac Donald R, Hauge M. Side effects associated with pneumococcal vaccination. *Am J Infect Control* 1997;25:223–8.
- [64] SAMA-SA Pulmonol Soc Working Group. Adult pneumococcal vaccination guideline. *S Afr Med J* 1999;89:1222–30.
- [65] Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact Derm* 1991;24:178–82.
- [66] Tosti A, Vicenzi C, Peluso AM. Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Fynn chambers. *Contact Derm* 1982;8:343.
- [67] Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nøchholm A. Aluminium allergy. *Contact Derm* 1986;15:295–7.
- [68] Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Derm* 1991;24:6–10.
- [69] Hansson G, Möller H. Cutaneous reactions to merthiolate and their relationship to vaccination with tetanus toxoid. *Acta Allergol* 1971;26:150–6.
- [70] 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.
- [71] Castelain PY, Castelain M, Vervloet D, Garbe L, Mallet B. Sensitization to aluminium by aluminium-precipitated dust and pollen extracts. *Contact Derm* 1988;19:58–60.
- [72] 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.
- [73] Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpected high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64–9.
- [74] Slater DN, Underwood JCE, Durrant TE, Gray T, Hopper IP. Aluminium hydroxide granulomas: light electron microscopic studies X-ray microanalysis. *S Brit J Dermatol* 1982;107:103–8.
- [75] 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.
- [76] Kumar LR, Goyal BG. Pigmented hairy scar following smallpox vaccination. *Indian J Pediatr* 1968;35:283–4.
- [77] Svinland HB, Wetteland P. A case of pigmented hair naevus (Becker). *Acta Derm Venereol* 1975;55:141–5.
- [78] Pembroke AC, Marten RH. Unusual cutaneous reactions following diphtheria and tetanus immunization. *Clin Exp Dermatol* 1979;4:345–8.
- [79] Ozkan H, Dündar NO, Ozkan S, Kumral A, Duman N, Gülkan H. Hypertrichosis following measles immunization. *Pediatr Dermatol* 2001;18:457–8.
- [80] Hernández J, Sanmartín O, Cardá C, Góme S, Alfaro A. B-cell pseudo-lymphoma caused by aluminium hydroxide following hyposensitization therapy. *Actas Dermosifiliograf* 2008;99:213–6.
- [81] Brindle MJ, Twyman DG. Allergic reactions to tetanus toxoid. *Brit Med J* 1962;1:1116–7.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.

- [85] 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.
- [86] Fabry H. Formaldehyde sensitivity: two interesting cases. *Contact Derm News Lett* 1968;3:51.
- [87] 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.
- [88] Pollock TM, Morris J. A 7-year survey of disorders attributed to vaccination in North West Thames region. *Lancet* 1983;i:753–7.
- [89] Smith RE, Wolnitsky C. Allergic reactions to tetanus, diphtheria, influenza and poliomyelitis immunization. *Ann Allergy* 1962;20:809–13.
- [90] Leung AKC. Anaphylaxis to DPT vaccine. *J Royal Soc Med* 1985;78:175.
- [91] Ovens H. Anaphylaxis due to vaccination in the office. *Can Med Assn J* 1986;134:369–70.
- [92] Zaloga GP, Chernow R. Life-threatening anaphylactic reactions to tetanus toxoid. *Ann Allergy* 1982;49:106–7.
- [93] 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.
- [94] Ajjan N. Les vaccinations chez l'enfant. II-Vaccinations et pathologie. *Rev Pédiatr* 1990;3:105–6.
- [95] 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.
- [96] Edelman K, Malmström K, He Q, Savolainen J, Terho EO, Mertsola J. Local production IgE antibodies to pertussis toxin after acellular diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Eur J Pediatr* 1999;158:989–94.
- [97] Hedenskog S, Björkstén B, Blennow M, Granström G, Grandström M, Immunoglobulin E. response to pertussis toxin in whooping cough and after immunization with a whole-cell and an acellular pertussis vaccine. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;89:156–61.
- [98] Nilsson L, Grüber C, Granström M, Björkstén B, Kjellman NI. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy* 1998;53:1195–201.
- [99] Kosecka U, Berin MC, Perdue MH. Pertussis adjuvant prolongs intestinal hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:205–11.
- [100] Ishizaka K. Cellular events in the IgE antibody response. *Adv Immunol* 1976;23:1–75.
- [101] 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).
- [102] Brightman CA, Scadding GK, Dumbreck LA, Latchman Y, Brostoff J. Yeast-derived hepatitis B vaccine and yeast hypersensitivity. *Lancet* 1989;2:903.
- [103] 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.
- [104] Lavi S, et al. Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *J Am Med Assoc* 1990;263:269–71.
- [105] Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, Dugué B, Brathwaite N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1116–28.
- [106] Li JT, Rank MA, Squillace DL, Kita H. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1412–3.
- [107] Weibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:749–51.
- [108] Kelso JM. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy: update for the 2010-2011 season. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1302–4.
- [109] Erlewyn-Lajeunesse M, Lucas JS, Warner O. Influenza immunization in egg allergy: an update for the 2011-2012 season. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1367–70.
- [110] Greenhauw MJ, Li JT, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan D, et al. Administering influenza vaccines to egg-allergic recipients: a focused practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:11–6.
- [111] Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:288–93.
- [112] Lakshman R. MMR vaccine and allergy. *Arch Dis Child* 1999;82:93–7.
- [113] Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:e27 (7 p.).
- [114] 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.
- [115] Kumagai T, Ozaki T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H, et al. Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. *Vaccine* 2000;18:1555–61.
- [116] Cheson B. BCT therapy and urticaria. *Ann Intern Med* 1975;82:738.
- [117] Hedin G, Richter W, Ring J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran-reactive antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;52:145–59.
- [118] Kwittken P, Rosen S, Sweinberg S, vaccine MMR, neomycin allergy. *Am J. Dis Child* 1993;147:128.
- [119] Rietschel RL, Bernier R. Neomycin sensitivity in the MMR vaccine. *J Am Med Assoc* 1981;13:245.
- [120] Bellanti JA, Fishman HJ, Wientzen RL. Adverse reactions to vaccines. *Immunol Allergy Clin N Am* 1987;7:423–45.
- [121] Swanson FC, Rosanoff E, Gurwith M, Deitch M, Schnurrenberger P, Reed CE. IgE and IgG antibodies to beta-propiolactone and human serumalbumin associated with urticarial reactions to rabies vaccine. *J Infect Dis* 1987;155:909–13.
- [122] Wood RA, Setse R, Halsey N, Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network Hypersensitivity Working Group. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:478–81.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] Diggle L, Deeks JJ, Pollard A. Effect of needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial. *Brit Med J* 2006;333:571–8.
- [126] James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624–8.
- [127] Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics* 2010;125:e1024–30.
- [128] Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, Lemire C, Kagan R, Carr S, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:317–23.
- [129] Webb I, Petersen M, Boden S, LaBelle V, Bird JA, Howell D, et al. Single dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:218–9.
- [130] Owens GO, MacGinnitie A. Higher ovalbumin content influenza vaccines are well-tolerated in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:264–5.