

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE. COMPARAISON ENTRE LES IMMUNISATIONS PAR AÉROSOL ET PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

II. Expérimentation chez la souris

J.-M. FOURNIER (*), J.-C. ACCOMINOTTI, J.-L. LECLERC et R. FONTANGES (**)
avec la collaboration technique de C. ENTZMANN et F. DESOR

RÉSUMÉ

Une expérimentation, portant sur 2 800 souris a montré qu'après immunisation unique, la mortalité par choc anaphylactique débute avec des doses très nettement inférieures, lorsque les animaux sont sensibilisés par voie sous-cutanée, comparativement à l'aérosol. De même, après immunisations répétées, à 10 jours d'intervalle, le pourcentage de mortalité est toujours supérieur lorsque la voie sous-cutanée est utilisée. Enfin, les essais de déclenchement du choc anaphylactique par injection intraveineuse ou par exposition à un aérosol montrent que la mortalité est toujours plus faible dans ce dernier cas. Le dosage des anticorps hémagglutinants montre pourtant une efficacité immunisante identique quelle que soit la voie d'introduction de l'antigène. Chez la souris, l'aérosol semble donc nettement moins sensibilisant que la voie sous-cutanée, dans les conditions techniques de production d'aérosols employées.

MOTS CLES MEDLINE : Hypersensibilité immédiate - Ovalbumine
* immunologie - Aérosols - Injections sous-cutanées - Souris.

Nous avons présenté, dans une communication précédente [8], les résultats que nous avons obtenus chez le singe babouin lors de l'étude de l'hypersensibilité immédiate induite par aérosol. Ces résultats ont montré que la voie aérosol n'est pas plus sensibilisante que la voie sous-cutanée. Mais, si l'utilisation d'un primate proche de l'homme quant à sa physiologie des systèmes respiratoire et immunitaire, est

SUMMARY

Experimental study of immediate hypersensitivity. Comparison between immunization by aerosol and by subcutaneous route. II. Experiment on mouse. — An experiment on 2,800 mice showed that after single immunization, mortality by anaphylactic shock started with very much lower doses when the animals were sensitized by the subcutaneous route compared with the aerosol. Similarly, after repeated immunization, at 10 days interval, the percentage of mortality was always greater when the subcutaneous route was used. Finally, attempts to trigger off anaphylactic shock by intravenous interjection or by exposure to an aerosol, showed that the mortality was always lower in the latter case. Estimation of hemagglutinating antibodies showed an immunizing efficacy which was identical whatever the route of introduction of the antigen, in the mouse. The aerosol thus seems less sensitizing than the subcutaneous route under the technical conditions of production of the aerosols used.

INDEX TERMS : Hypersensitivity, immediate - Ovalbumin * immunology - Aerosols - Injections, subcutaneous - Mice.

intéressante pour une telle étude, en revanche, le nombre relativement faible d'animaux utilisés limite la portée des résultats obtenus. C'est la raison pour laquelle nous avons une nouvelle expérimentation, sur souris cette fois, où les inconvénients liés aux caractéristiques respiratoires défavorables de cet animal, sont en partie compensées par la possibilité de réaliser des lots expérimentaux importants.

(*) Adresse actuelle : Service d'Immunologie microbienne, Institut Pasteur, 15, rue du Docteur Roux, 75015 PARIS (France).

(**) Centre de Recherches du Service de Santé des Armées, Division de Microbiologie, 108, boulevard Pinel, 69272 LYON CEDEX 1 (France).

Ce travail a bénéficié d'une aide de la Direction de Recherches et Moyens d'Essais.

Tirés à part : P^r R. FONTANGES.

Reçu le 31 mai 1976.

FOURNIER J.-M., ACCOMINOTTI J.-C., LECLERC J.-L., FONTANGES R., avec la collaboration technique de ENTZMANN C., DESOR F. — Etude expérimentale de l'hypersensibilité immédiate. Comparaison entre les immunisations par aérosol et par voie sous-cutanée. II. - Expérimentation sur la souris. *Rev. franç. Allergol.*, 1976, 16 (n° 3), 135-141.

TABLEAU I

COMPARAISON DES VOIES SOUS-CUTANÉE ET AÉROSOL, AU NIVEAU DE LA SENSIBILISATION
RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LA SOURIS AVEC DES DOSES CROISSANTES D'OVALBUMINE

DOSE SENSIBILISANTE EN MG D'OVALBUMINE	SENSIBILISATION SOUS-CUTANÉE				SENSIBILISATION PAR AÉROSOL			
	mâles		femelles		mâles		femelles	
	a	b	a	b	a	b	a	b
0	0/30	0	0/30	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.10^{-3}	0/29	0	6/30	20	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5.10^{-3}	0/30	0	8/29	28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.10^{-2}	5/24	21	9/27	33	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5.10^{-2}	6/30	20	17/29	59	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1.10^{-1}	6/30	20	11/30	37	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
$2.5.10^{-1}$	12/29	41	17/30	57	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5.10^{-1}	17/30	57	24/30	80	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1	21/30	70	22/30	73	1/30	3	0/29	0
2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3/29	10	3/29	10
5	22/30	73	24/30	80	4/30	13	7/30	23
10	24/30	80	28/30	93	4/30	13	8/30	27

n.d. : non déterminé

a nombre d'animaux morts / nombre d'animaux éprouvés

b pourcentage de mortalité

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Animaux : souris Balb/c, âgées de 6 semaines, pesant de 20 à 25 g.

Antigène : ovalbumine en poudre fine (Merck, réf. 967) mise en solution à la concentration de 60 grammes de protéines par litre de sérum physiologique, puis lyophilisée.

Adjuvant : suspension de *Bordetella pertussis* injectée par voie intrapéritonéale, à la dose de $3,2 \times 10^9$ germes, sous un volume de 0,5 ml, immédiatement avant l'administration, par aérosol ou par voie sous-cutanée, de l'antigène.

Exposition des animaux aux aérosols : nous avons utilisé les techniques décrites précédemment [8], mais appliquées à un caisson de volume 140 litres.

Dosage des anticorps hémagglutinants : nous avons utilisé la même technique que lors de l'expérimentation réalisée chez le singe babouin [8].

RÉSULTATS

COMPARAISON ENTRE LES VOIES SOUS-CUTANÉE ET AÉROSOL AU NIVEAU DE LA SENSIBILISATION

Nous avons utilisé 17 lots de 60 souris comprenant 30 mâles et 30 femelles. Au jour zéro, tous les animaux reçoivent une injection intrapéritonéale de *Bordetella pertussis*, puis immédiatement après :

— 10 lots reçoivent une dose croissante de 0,001

mg à 10 mg d'ovalbumine par voie sous-cutanée sous un volume de 0,2 ml,

— 4 lots reçoivent une dose croissante de 1 à 4 mg d'ovalbumine par aérosol,

— 2 lots reçoivent du sérum physiologique par voie sous-cutanée,

— 1 lot reçoit 2 mg d'ovalbumine par voie sous-cutanée.

Quatorze jours plus tard, les animaux des seize premiers lots reçoivent par voie intraveineuse, 0,2 ml d'une solution d'ovalbumine à 10 mg/ml.

Les animaux du dernier lot reçoivent une injection intraveineuse de sérum physiologique.

Aucune mortalité n'a été observée dans les trois derniers lots qui servaient de témoins. Les mortalités qui sont apparues dans les 14 premiers lots ont été regroupées dans la figure 1. Les résultats obtenus montrent que, la mortalité est en général plus faible chez les mâles que chez les femelles, quelle que soit la voie de sensibilisation. La mortalité consécutive aux manifestations anaphylactiques débute d'emblée avec des doses de l'ordre du microgramme, chez les animaux sensibilisés par voie sous-cutanée, alors qu'il faut des doses de l'ordre du milligramme pour voir apparaître une mortalité chez les animaux sensibilisés par voie aérosol.

A doses sensibilisantes identiques, la mortalité est toujours inférieure chez les animaux sensibilisés par aérosol.

Quatorze jours plus tard (J + 14), les animaux des lots n° 1 à 15 sont révélés de façon identique,

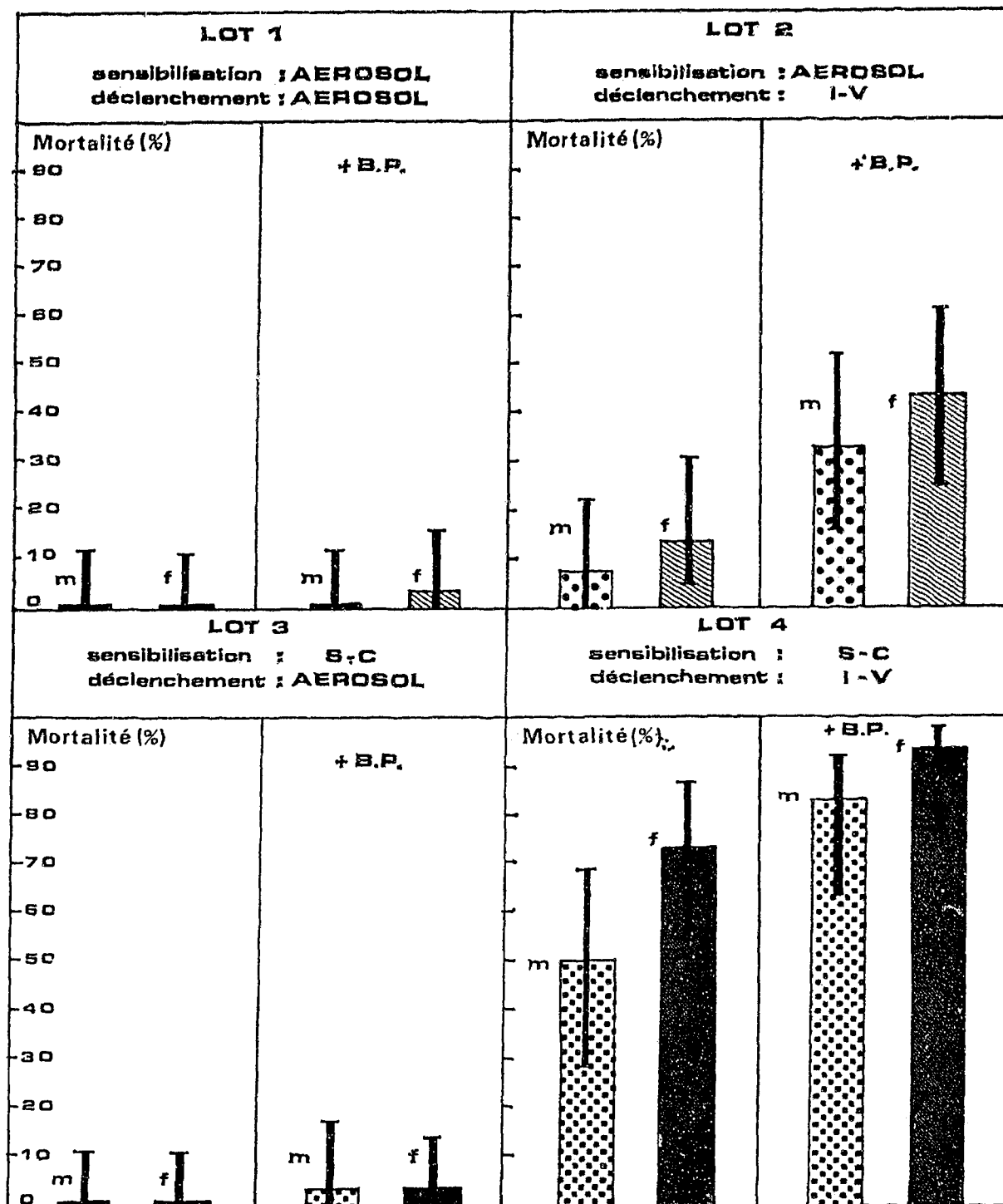


FIG. 1. — Mortalité observée (pourcentage et intervalle de confiance au seuil 5 p. cent) après essais de déclenchement de chocs anaphylactiques chez des souris sensibilisées 14 jours auparavant avec 2 mg d'ovalbumine.
La sensibilisation est effectuée par aérosol ou voie sous-cutanée avec préalablement une injection intrapéritonéale de *B. pertussis*.
Le déclenchement est effectué soit par aérosol, soit par voie intraveineuse (IV), avec ou sans *Bordetella pertussis* (BP) intrapéritonéal.
m : mâles. f : femelles.

par voie intraveineuse avec 2 mg d'ovalbumine (veine caudale, 0,2 ml d'une solution à 10 mg/l contenant du bleu d'Evans).

Quant aux lots témoins n° 16 et 17, ils sont révélés par une injection intraveineuse de 0,2 ml de sérum physiologique.

La mortalité par choc anaphylactique est déterminée 3 heures après le déclenchement.

COMPARAISON DE LA VOIE INTRAVEINEUSE ET DE L'AÉROSOL AU NIVEAU DU DÉCLENCHEMENT

Nous avons effectué deux séries d'expériences.

Dans une première série, nous avons utilisé 7 lots de 60 souris comprenant chacun 30 mâles et 30 femelles. Au jour zéro, tous les animaux reçoivent une injection intra-péritonéale de *Bordetella pertussis*, puis, immédiatement après, une dose sensibilisante

de 2 mg d'ovalbumine par aérosol pour les lots n° 1 et 2, par voie sous-cutanée pour les lots n° 3 et 4. Deux lots témoins n° 5 et 6 reçoivent une injection de 0,2 ml de sérum physiologique. Un troisième lot témoin, lot n° 7, reçoit une dose sensibilisante de 2 mg d'ovalbumine par voie sous-cutanée.

Quatorze jours plus tard, les animaux sont exposés à un aérosol d'ovalbumine (lots 1 et 3) ou reçoivent une injection intraveineuse de ce produit (lots 2 et 4), afin de comparer l'effet de ces deux voies, chez des animaux préalablement sensibilisés par aérosol ou voie sous-cutanée. Le lot n° 5 reçoit une injection intraveineuse de 2 mg d'ovalbumine ; quant aux lots 6 et 7 ils reçoivent une injection intraveineuse de sérum physiologique.

La mortalité, consécutive aux manifestations anaphylactiques est dénombrée trois heures après le déclenchement.

Une deuxième série d'expériences reprend un protocole expérimental très voisin de celui qui vient d'être décrit. La nature et la composition des lots sont identiques. Il en est de même pour la sensibilisation au jour initial, mais le 14^e jour, les animaux reçoivent immédiatement avant l'injection ou l'aérosol d'ovalbumine, une injection intrapéritonéale de *Bordetella pertussis*.

La mortalité est nulle dans les 6 lots témoins.

La figure 1 qui regroupe les résultats obtenus chez les lots réactifs, exprimés en pourcentage de mortalité, avec intervalle de confiance au seuil 7 p. cent montre que :

1) la mortalité consécutive aux manifestations anaphylactiques est toujours plus faible chez les mâles que chez les femelles, quelles que soient les voies d'administration de l'antigène, aérosol ou voies sous-cutanée ou intraveineuse ;

2) pour une même voie d'administration d'ovalbumine, aérosol ou intraveineuse, la mortalité chez les animaux préalablement sensibilisés par aérosol est toujours plus faible que celle constatée chez les animaux sensibilisés par voie sous-cutanée, la différence étant statistiquement significative entre les lots immunisés par aérosol ou par voie sous-cutanée et ensuite injectés par voie intraveineuse ;

3) pour une voie de sensibilisation identique, aérosol ou sous-cutanée, la mortalité est toujours plus faible chez les animaux exposés à un aérosol que celle constatée chez les animaux injectés par voie intraveineuse, les différences étant statistiquement significatives dans les cas suivants :

— sensibilisation aérosol, déclenchement aérosol ou intraveineux après injection de *Bordetella pertussis*,

— sensibilisation sous-cutanée, déclenchement aérosol ou intraveineux, avec ou sans injection de *Bordetella pertussis*.

4) L'injection intrapéritonéale de *Bordetella pertussis*, effectuée quelques instants avant l'essai de

déclenchement d'un choc anaphylactique par aérosol ou voie intraveineuse, augmente la sensibilité des animaux à l'anaphylaxie.

COMPARAISON DE LA VOIE SOUS-CUTANÉE ET DE L'AÉROSOL AU COURS DE SENSIBILISATIONS MULTIPLES

Deux lots de 360 souris, comprenant autant d'animaux des deux sexes, subissent 4 sensibilisations à 10 jours d'intervalle avec une dose d'ovalbumine administrée par aérosol dans un cas, par voie sous-cutanée dans l'autre.

Les sensibilisations sont précédées systématiquement par une injection intrapéritonéale de *Bordetella pertussis*.

La sensibilisation initiale (J0) est effectuée avec une dose de 2 mg d'ovalbumine. Les trois sensibilisations suivantes (J + 10, J + 20, J + 30) sont faites avec une dose de 1 mg d'ovalbumine.

A chaque rappel, 90 animaux sont séparés, 60 reçoivent une injection intraveineuse de 2 mg d'ovalbumine, les 30 autres font l'objet de prélèvements sanguins au niveau du plexus rétro-orbitaire. Ces derniers sont rassemblés par pool de trois ; ils sont immédiatement centrifugés, les sérums sont séparés et stockés à — 30 °C.

Nous avons regroupé dans la figure 2, d'une part les courbes de mortalité par choc anaphylactique, d'autre part, la réponse humorale en anticorps hémagglutinants. En ce qui concerne le lot sensibilisé par aérosol, les anticorps sériques ne sont décelables qu'après deux immunisations, puis leur augmentation est régulière jusqu'à la fin de l'expérience.

Quant à la mortalité par choc anaphylactique, son pourcentage ne dépasse jamais 50 p. cent même après la quatrième sensibilisation.

Pour le lot sensibilisé par voie sous-cutanée, on constate une évolution du taux des anticorps hémagglutinants analogue à celle qui vient d'être décrite pour le lot aérosol. On peut, tout au plus, constater une apparition légèrement plus précoce chez les femelles et une dispersion plus grande des résultats par rapport à l'aérosol. Cependant aux jours 20 et 30, les différences des moyennes ne sont pas significatives en fonction de la voie, aérosol ou sous-cutanée.

Pour ce qui est de la mortalité du lot sous-cutané on constate qu'elle est d'emblée, après la première sensibilisation, supérieure à 50 p. cent, et ceci jusqu'à la fin de l'expérience.

D'autre part, il faut signaler que la deuxième immunisation effectuée par voie sous-cutanée sur 270 animaux est suivie d'une mortalité importante dans les 18 heures qui succèdent à l'injection d'ovalbumine. On dénombre 46 morts sur 135 chez les mâles, soit 34 p. cent de mortalité, et 88 morts sur 136 chez les femelles, soit 65 p. cent de mortalité. Cette mortalité consécutive à la deuxième sensibilisation n'a pas été retrouvée lors des troisième et

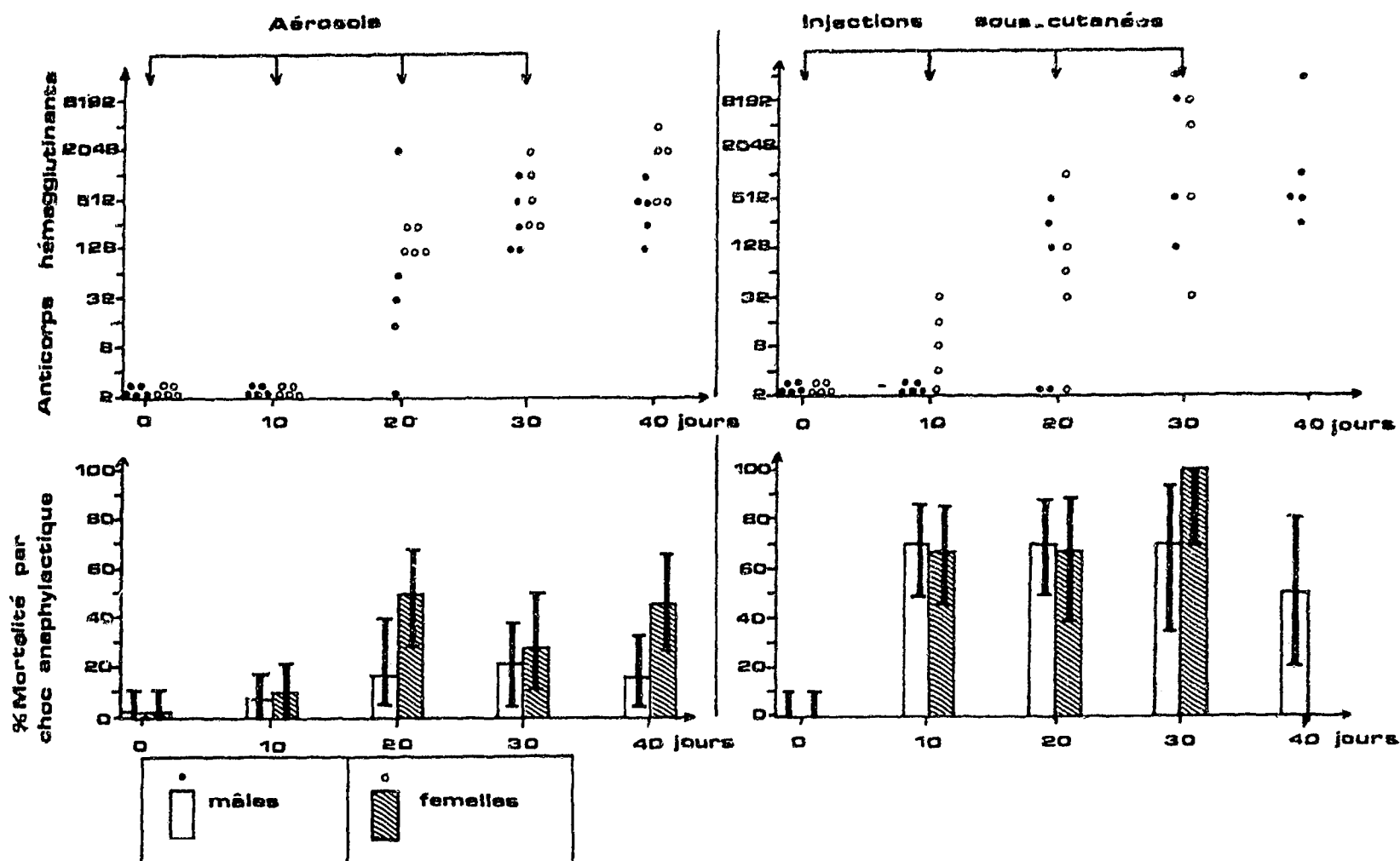


FIG. 2. — Comparaison de la mortalité par choc anaphylactique (pourcentage et intervalles de confiance au seuil 5 p. cent) et des titres d'anticorps hémagglutinants obtenus chez la souris au cours de sensibilisations multiples avec de l'ovalbumine administrée par aérosol ou par voie sous-cutanée.

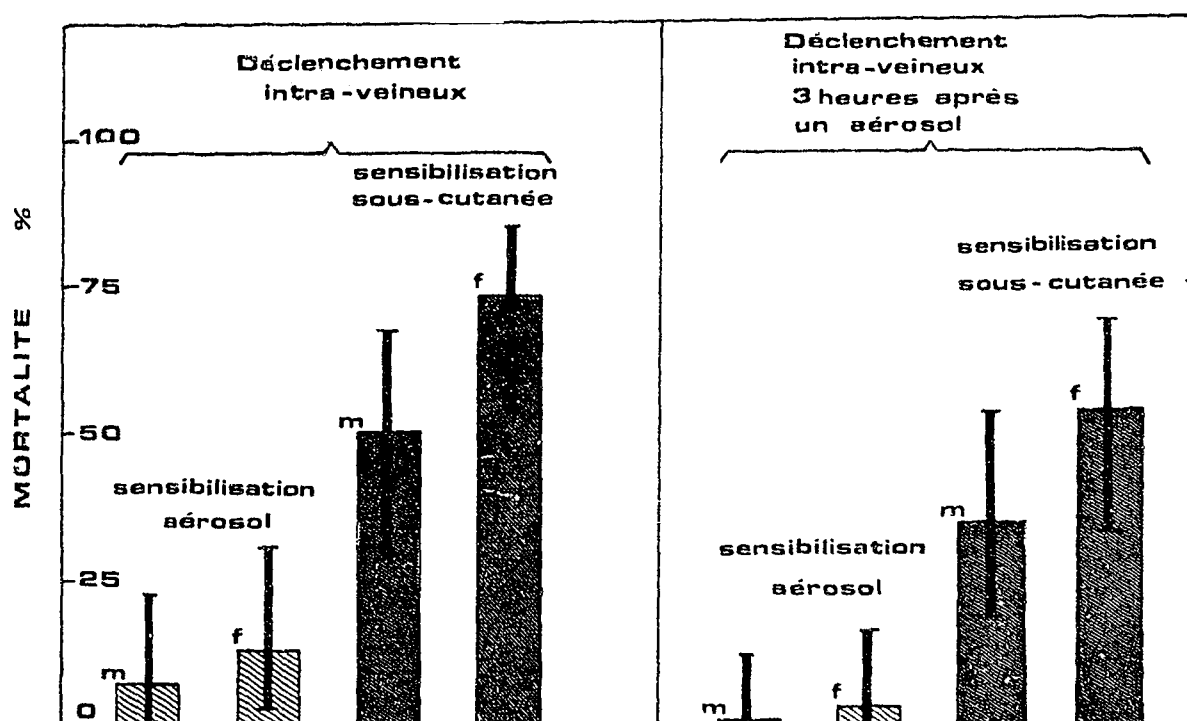


FIG. 3. — Effet désensibilisant d'un aérosol d'ovalbumine administrée 3 heures avant l'essai de déclenchement de choc anaphylactique par injection intraveineuse d'ovalbumine chez des souris sensibilisées 14 jours auparavant avec de l'ovalbumine par voie aérosol ou sous-cutanée (pourcentages de mortalité et intervalle de confiance au seuil 5 p. cent).

quatrième sensibilisations. Cette perte importante et inattendue d'animaux nous a obligé à réduire le nombre d'injections intraveineuses d'ovalbumine et de prélèvements sanguins et explique que dans le cas des femelles nous avons dû arrêter l'expérience à J + 30.

Quoi qu'il en soit, cette expérience montre que des sensibilisations multiples par aérosol donnent une réponse en anticorps humoraux analogue à celle que l'on obtient par la voie sous-cutanée, alors que la mortalité par choc anaphylactique reste toujours inférieure. Les différences de mortalité sont statistiquement significatives au jour 10 pour les mâles et les femelles, au jour 20 pour les mâles, au jour 30 pour les mâles et les femelles. Dans les autres cas, l'absence de significativité des résultats est sans doute due à la diminution du nombre d'animaux testés, par suite de la mortalité importante survenue après immunisation par voie sous-cutanée.

ESSAIS DE DÉSENSIBILISATION PAR AÉROSOL

Quatre lots de 60 souris, comprenant autant d'animaux des deux sexes, sont sensibilisés à J0 avec une dose de 2 mg d'ovalbumine. Cette sensibilisation est précédée par une injection intrapéritonéale de *Bordetella pertussis*. La dose sensibilisante est administrée par aérosol pour les lots n° 1 et 2. Les lots n° 3 et 4 reçoivent cette dose par voie sous-cutanée. Quatorze jours plus tard, les lots n° 2 et 4 inhalent une dose de 2 mg d'ovalbumine par aérosol puis, 3 heures plus tard, sont révélés par une injection intraveineuse de 2 mg d'ovalbumine en même temps que les lots n° 1 et 3.

Les résultats (fig. 3) permettent de constater que :

- les souris femelles sont plus sensibles que les mâles au choc anaphylactique, ce qui confirme nos expériences précédentes,

- la mortalité est inférieure chez les animaux sensibilisés par aérosol, à dose sensibilisante identique,

- la mortalité est sensiblement diminuée puisqu'elle passe de 7 à 0 p. cent et de 13 à 3 p. cent chez les mâles et les femelles sensibilisés par aérosol et de 50 à 34 p. cent et de 73 à 53 p. cent chez les mâles et les femelles sensibilisés par voie sous-cutanée lorsque le déclenchement intraveineux est précédé d'un aérosol d'ovalbumine.

- les différences observées ne sont cependant pas statistiquement significative, sans doute en raison du nombre relativement faible d'animaux utilisés.

DISCUSSION

L'avantage de l'utilisation de la souris réside dans le fait qu'elle nous a permis, contrairement au singe, d'observer les phénomènes recherchés sur un très grand nombre d'animaux. Comme le préconisent FINGER [5, 6, 7], VAN HOUT [12], une injection

intrapéritonéale de *Bordetella pertussis* a été effectuée avant chaque sensibilisation, aérosol ou sous-cutanée, de façon à vaincre l'état réfractaire de cette espèce vis-à-vis du choc anaphylactique. De même, l'injection de *Bordetella pertussis* au moment du déclenchement du choc anaphylactique potentialise les effets de ce choc en augmentant la toxicité de l'histamine libérée, comme l'a montré HALPERN [9, 10].

Toutes les expériences montrent que l'aérosol est moins sensibilisant que la voie sous-cutanée, après une immunisation unique ou après immunisations multiples. En effet, dans la première expérience, il faut des doses d'ovalbumine 100 à 1 000 fois plus élevées par aérosol pour obtenir un même taux de mortalité par choc anaphylactique. Après sensibilisation par aérosol, la mortalité est de 13 à 27 p. cent pour les mâles et les femelles ayant reçu 10 mg d'ovalbumine, alors qu'elle atteint 80 à 93 p. cent pour le lot immunisé par voie sous-cutanée. Dans les autres expériences, la différence de mortalité est toujours en faveur de l'aérosol. Les résultats pouvaient cependant être attribués à une moins bonne efficacité immunisante de l'aérosol. L'expérience d'immunisations multiples, qui seule permettait d'obtenir des titres d'anticorps circulants suffisamment élevés pour être comparés, nous permet de réfuter cette hypothèse. Ainsi, la figure 2 met bien en évidence l'efficacité identique des deux voies d'immunisation, comme nous l'avons déjà remarqué chez le singe.

Un autre problème se pose habituellement lors des vaccinations par aérosol : l'exposition à un aérosol de sujets préalablement sensibilisés ne risque-t-il pas de déclencher un choc anaphylactique ? Si cette hypothèse se vérifiait ce serait un obstacle majeur à la mise en œuvre de cette technique. Les résultats que nous avons obtenus montrent que l'aérosol, dans nos conditions expérimentales, est un mauvais moyen de déclenchement de choc anaphylactique. En effet, dans le cas le plus défavorable, c'est-à-dire quand on injecte *Bordetella pertussis* juste avant l'exposition à l'aérosol, la mortalité est seulement de 1 animal pour 30 souris préalablement sensibilisées par voie sous-cutanée ou par aérosol (fig. 1). Pourtant, l'induction du choc anaphylactique, dans des proportions élevées, chez des animaux qui avaient suivi le même traitement initial, mais qui avaient reçu l'ovalbumine par voie intraveineuse, prouve que l'immunisation initiale était bien sensibilisante.

De même, dans l'expérience des sensibilisations multiples nous n'avons pas observé de mortalité dans le lot exposé aux aérosols, alors que le lot immunisé par voie sous-cutanée a présenté, après la deuxième injection, une mortalité importante, vraisemblablement par choc anaphylactique retardé. La dernière expérience, au cours de laquelle nous observons une diminution du nombre des chocs anaphylactiques induits par voie intraveineuse immédiatement après

exposition à un aérosol, d'animaux préalablement sensibilisés par voie aérosol, fournit encore un argument en faveur du fait que l'antigène a bien pénétré par cette voie. Cette expérience montre aussi que les aérosols que nous utilisons, non seulement ne déclenchent pas de choc anaphylactique, mais au contraire peuvent diminuer l'état de sensibilisation d'un animal.

Cette action désensibilisante d'un aérosol pourrait peut-être s'expliquer par un phénomène voisin de celui qui fut décrit par BESREDKA [1]. En effet, lorsque l'on parle d'une dose inhalée de 1 mg, il s'agit d'une dose théorique, obtenue en multipliant le débit ventilatoire de l'animal par la concentration de l'aérosol et le temps d'exposition à l'aérosol. Or, des expériences récentes que nous avons réalisées, montrent que la dose réelle d'antigène retenue dans les poumons de l'animal est beaucoup plus faible, de l'ordre du centième de la dose théorique. Il pourrait ainsi se produire une désensibilisation par de faibles quantités d'antigène. Mais si cette hypothèse est exacte, elle implique la haute réactivité immuno-gène du tractus respiratoire, puisque même dans ces conditions, nous avons démontré que l'aérosol était aussi efficace que la voie sous-cutanée. Nous pensons que cette hypothèse est vraisemblable, mais d'autres expériences doivent être mises en œuvre pour la confirmer ou l'infirmer.

Les résultats que nous venons de présenter démontrent donc, chez la souris, que l'aérosol est moins sensibilisant que la voie sous-cutanée et que, dans nos conditions expérimentales, elle ne déclenche pas de choc anaphylactique chez des sujets déjà sensibilisés. Il faut cependant préciser que les résultats favorables que nous avons obtenus sont peut être liés à la nature particulière des aérosols que nous dispersons à partir de produits lyophilisés. Ces résultats ne doivent pas être extrapolés, sans essai préalable, à d'autres types d'aérosols, tels que, par exemple, les aérosols liquides utilisés le plus couramment.

Mais, si dans certaines conditions l'aérosol n'est pas plus dangereux expérimentalement que la voie sous-cutanée, il ne faut pas oublier qu'un sujet peut être amené à respirer involontairement à plusieurs reprises un aérosol d'antigène, comme le rapporte FANET [4], chez un aide de laboratoire qui, manipulant régulièrement de la toxine tétanique brute, a présenté des crises d'asthme.

En conséquence, pour la mise en œuvre pratique de l'immunisation collective par aérosols, il nous semble indispensable de prendre deux précautions. La première consiste à utiliser des antigènes purifiés, des « vaccins chimiques » comme le prévoyait déjà Roux en 1887 [11], la seconde est représentée par le port du masque pour les sujets fréquemment exposés aux aérosols de vaccin.

REFERENCES

1. BESREDKA A. — De l'anti-anaphylaxie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1910, 25, 5-15.
2. EGOROVA N. B. — Réactions anaphylactiques et titres antitoxiques dans les immunisations par aérosols et par voie sous-cutanée contre la typhoïde et le tétanos. *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)*, 1968, 39, 63-68.
3. EGOROVA N. B. — Etude expérimentale dynamique de l'hypersensibilité immédiate après administration d'anatoxine tétanique par aérosol et par voie sous-cutanée. *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)*, 1973, 44, 134.
4. FANET G., TURPIN A., HÉNOCCQ E., BIZZINI B., RELYVELD E. H., RAYNAUD M. — Asthme consécutif à l'inhalation massive de toxine tétanique. *Méd. Mal. infect.*, 1972, 2, 163-165.
5. FINGER H. — Die Bedeutung bakterieller Adjuvantion für die Ausbildung der Anaphylaktis den Shockbereitschaft bei Mauss und Ratte. I - Die Steigerung der anaphylaktischen Empfindlichkeit und der Serumantikörperbildung durch Bakterien und Bakterieninhaltsstoffe bei Mäusen und Ratten. *Z. Hyg. Infekt.-Kr.*, 1965, 151, 248-269.
6. FINGER H. — Investigations into the problem of the adjuvant action of Pertussis organisms on mice and rats. *International Symposium on adjuvants of immunity*, Utrecht 1966. *Symposia series immunobiol. standard*, vol. 6, 103-114.
7. FONGER H., STEIN P., BENEKE G., ENMERLING P., PLAGER L. — Influence of Bordetella pertussis on the lymphatic tissue of mice. VII - Studies on the relationship between the various biological effects induced by Bordetella pertussis. *Med. Microbiol. Immunol.*, 1972, 157, 265-290.
8. FOURNIER J. M., ACCOMINOTTI J. C., LECLERC J. L., FONTANGES R. — Etude expérimentale de l'hypersensibilité immédiate. Comparaison entre les immunisations par aérosol et par voie sous-cutanée. I - Expérimentation sur le singe babouin. *Rev. franç. Allergol.*, 1976, 16, 129-133.
9. HALPERN B., ROUX J. L. — Interférence entre l'immunisation par Hemophilus pertussis et l'intoxication anaphylactique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1949, 143, 923.
10. HALPERN B., ROUX J. L. — Interférence entre l'immunisation par Hemophilus pertussis et l'intoxication histaminique. *Sem. Hôp. Paris*, 1950.
11. ROUX E., CHAMBERLAND C. E. — Immunité contre la septicémie conférée par les substances solubles. *Ann. Inst. Pasteur*, 1887, 1, 561-572.
12. VAN HOUT C. A., JOHNSON H. G. — Synthesis of rat IgE by aerosol immunization. *J. Immunol.*, 1972, 108, 834-836.