

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

C. Ponvert^{1*}, P. Scheinmann¹, C. Karila¹, V. Bakoé Bakonde²,
M. Le Bourgeois¹, J. de Blic¹

¹Université Paris V–René-Descartes, service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France ; ²service de pédiatrie, CHU Campus, BP 30 284, Lomé, Togo

(Reçu le 2 juillet 2001 ; accepté le 5 octobre 2001)

Résumé

Des tests cutanés (prick-tests et intradermoréactions) ont été effectués avec les vaccins associés contenant les anatoxines tétanique et diphtérique et avec les vaccins bivalents et monovalents correspondants chez 30 enfants rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie à ces vaccins. Les taux des IgE et IgG sériques spécifiques des divers constituants des vaccins ont également été dosés chez ces enfants. Une sensibilisation du type immédiat à l'anatoxine tétanique ou diphtérique a été détectée chez dix enfants (33,3 %), dont quatre des six enfants rapportant une réaction anaphylactique et six des 16 enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes. Chez les 20 autres enfants, les tests cutanés ont été négatifs en lecture immédiate, semi-retardée et retardée, de même que les dosages des IgE sériques spécifiques. Chez 14 d'entre eux, ayant des taux faibles d'IgG spécifiques, les injections de rappel, effectuées avec les vaccins contenant de l'anatoxine tétanique et/ou diphtérique, ont été parfaitement tolérées. Ces résultats suggèrent que la plupart des réactions locales importantes et des réactions généralisées peu sévères résultent d'une réaction inflammatoire non spécifique plutôt que d'une réaction allergique. Nos résultats montrent aussi que les anatoxines peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité immédiate et suggèrent que les tests cutanés à lecture immédiate et le dosage des IgE sériques spécifiques présentent une bonne valeur diagnostique chez les enfants rapportant des réactions à type d'urticaire, d'angio-œdème ou d'anaphylaxie sévère à l'injection de vaccins associés. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie aux vaccins associés / tests cutanés / anticorps spécifiques / enfant

Summary – Allergy to multivalent vaccines in children: a study of 30 cases using immediate, semi-late and late responses in skin tests, specific antibody determinations, and challenge with monovalent and bivalent vaccines.

Skin tests (prick and intradermal) were performed with vaccines containing diphtheria, pertussis, tetanus, polio and Haemophilus influenzae type b antigens (D.P.T.Pol.Hib), and with selected components of the vaccines in 30 children reporting reactions suggestive of allergy to these vaccines. Serum-

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : pneumo.allergo@nck.ap-hop-paris.fr (C. Ponvert).

specific IgE and IgG against components of the vaccines were also studied. Immediate responses in skin tests and specific IgE determinations strongly suggested the diagnosis of immediate-type hypersensitivity to tetanus or diphtheria toxoids in ten children (33.3%), including four of the six children with anaphylaxis, and six of the 16 children with urticaria and angioedema. In the other 20 children, immediate, semi-late and late responses in skin tests and specific IgE determinations were negative. Booster immunizations were given with monovalent or bivalent vaccines in 14 of these children, and were well tolerated. Our results suggest that most large local reactions and mild to moderately severe generalized skin reactions to multivalent vaccines are not allergic, but instead result from a nonspecific inflammatory reaction. However, our results show that toxoids may induce immediate-type hypersensitivity reactions in children, and suggest that skin tests with vaccines and vaccine components, and the determination of specific IgE against vaccine components, are of diagnostic value in children with anaphylaxis, and immediate and accelerated urticaria and angioedema induced by booster injections of multivalent vaccines. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergy to multivalent vaccines / skin tests / specific antibodies / child

Chez l'enfant, les injections de vaccins multivalents du type DTCoq, DTPolio, DTCoqPolio, DTCoqPolioHib et Pentacoq peuvent induire des symptômes plus ou moins évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin. La plupart des réactions sont locales et régressent en quelques jours (40 à 80 % des cas) [1-4]. Des réactions à type d'urticaire, d'angio-œdème ou de rash plus ou moins bien identifié sont rapportées par 5 à 13 % des patients recevant des vaccins contenant de l'anatoxine tétanique [3, 5, 6]. Des arthralgies et des réactions à type de maladie sérique sont rapportées par environ 1 % des patients vaccinés par l'anatoxine tétanique [3], et l'incidence des réactions de type anaphylactique est estimée aux alentours de un pour 100 000 sujets immunisés par le vaccin antitétanique ou le vaccin DTPolio [7, 8].

Dans les rares cas où un bilan immunoallergologique a été effectué, les résultats de ce bilan ont montré que les réactions locales importantes pouvaient résulter d'un phénomène d'Arthus, notamment chez les patients ayant des taux élevés d'IgG spécifiques antitétaniques ou antidiphthériques [9, 10]. Certaines urticaires, les arthralgies et les réactions à type de maladie sérique pourraient également résulter d'une activation du système du complément par des complexes immuns circulants. Finalement, quatre études ayant comporté des tests cutanés et/ou des dosages d'IgE sériques spécifiques ont montré que certaines urticaires, certains angio-œdèmes et certaines réactions de type anaphylactique résultaient d'une hypersensibilité immédiate dirigée contre l'anatoxine téta-

nique ou diphthérique contenue dans les vaccins multivalents [5, 11-13].

Nous avons effectué des tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée (prick-tests et intradermoréactions) avec les vaccins associés et avec les vaccins bivalents et monovalents correspondants chez 30 enfants rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie à un constituant des vaccins associés. Des dosages des IgE sériques spécifiques de l'anatoxine tétanique et du formaldéhyde, ainsi que des dosages des IgG sériques antitétaniques, antidiphthériques et antipoliomyélitiques ont également été effectués chez la plupart des enfants. Des injections de rappel ont été effectuées de façon séquentielle, avec les vaccins monovalents ou bivalents, chez les enfants ayant des taux faibles d'IgG spécifiques. Le but de notre étude a été de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie vaccinale, de déterminer les mécanismes immunologiques des réactions rapportées et de déterminer la valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés aux vaccins et des dosages des anticorps spécifiques.

Les tests cutanés, les dosages d'anticorps spécifiques et les injections de rappel ont été effectués avec le consentement éclairé des parents.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

Trente enfants (15 garçons et 15 filles), âgés de six mois à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Quatre enfants avaient des antécédents personnels d'atopie,

dont trois cas de dermatite atopique et un cas d'urticaire et d'angio-œdème liés à une allergie à l'œuf et au lait de vache.

Les vaccins accusés ont été le DTPolio, le DTCoqPolio et le DTCoqPolioHib (Pasteur-Mérieux MSD, Lyon, France). Les doses unitaires de ces vaccins contiennent 30 UI d'anatoxine diphtérique, 40 UI d'anatoxine tétanique, 4 UI de vaccin coquelucheux, 300 000 ICCD-50 des virus poliomyélitiques inactivés des types 1 et 3, 100 000 ICCD-50 du virus poliomyélitique inactivé du type 2 et 10 µg du polysaccharide de *Haemophilus influenzae*. Les excipients contenus dans ces vaccins sont l'hydroxyde d'aluminium (moins de 1,25 mg par dose : DT, DTCoq, DTCoqPolio et DTCoqPolioHib), le formaldéhyde (moins de 0,1 mg par dose : DTCoq, DTCoqPolio et DTCoqPolioHib), le mercurothiolate (moins de 0,05 mg par dose : DT, DTCoq) et le 2-phenoxy-éthanol (moins de 0,0005 mL par dose : DTPolio, DTCoqPolio et DTCoqPolioHib).

Six enfants rapportaient des réactions anaphylactiques sévères, comportant des manifestations cardiovasculaires et/ou une détresse respiratoire ; 16 enfants avaient présenté des réactions à type d'urticaire et/ou angio-œdème, trois des rashes mal identifiés et cinq des réactions locales importantes, susceptibles d'évoquer un phénomène d'Arthus. Les réactions étaient survenues lors de la première injection de vaccin dans 11 cas, et après une injection de rappel dans 19 cas, parmi lesquels les six enfants rapportant une réaction anaphylactique et dix enfants rapportant une urticaire et/ou un angio-œdème. Un des enfants avait présenté deux réactions urticariennes de chronologie immédiate à la troisième et la quatrième injection de DTPolio, et deux autres rapportaient des réactions locales d'importance croissante aux injections de DTCoqPolioHib.

La chronologie des réactions a été fondée sur la classification de Levine [14]. Les six réactions anaphylactiques et les six réactions à type d'urticaire et/ou d'angio-œdème ont été immédiates (deux heures après l'injection de vaccin) ; 16 autres réactions ont été accélérées (48 heures) et deux réactions ont été retardées plus de 48 heures). La durée moyenne des réactions a été de 24 heures pour les réactions locales importantes (extrêmes : trois à 48 heures) et de 12 heures pour les autres réactions (extrêmes : une à 24 heures). Le délai moyen entre la (dernière) réaction

et le bilan immunoallergologique a été de deux ans et sept mois (extrêmes : trois mois à 12 ans et trois mois).

Les antihistaminiques et les corticoïdes per os ont été proscrits pendant les quatre semaines précédant les tests cutanés et les injections de rappel.

Tests cutanés

Les tests cutanés ont été effectués avec les vaccins associés accusés et avec les vaccins multivalents et monovalents correspondants (DTCoqPolio, DTCoq, DTPolio, DT et T). Les concentrations adéquates ont été préparées par dilutions successives du vaccin dans du sérum physiologique stérile.

Les prick-tests ont été effectués avec le vaccin non dilué sur l'avant-bras. Lorsque les prick-tests ont été négatifs, 0,02 mL de vaccin dilué au 1/100^e ont été injectés par voie intradermique à la face externe du bras. Les résultats ont été considérés comme positifs en lecture immédiate pour une papule de diamètre supérieur ou égal à 3 mm (prick-test) ou à 5 mm (intradermoréaction) à la 15^e–20^e minute, sous réserve qu'il existait une réponse positive à l'histamine (prick-test : 10 mg/mL, intradermoréaction : 0,1 mg/mL) et une réponse négative au sérum physiologique. Les intradermoréactions ont été lues à la 6^e–8^e heure (lecture semi-retardée) et à la 48^e–72^e heure (lecture retardée) et ont été considérées comme positives pour une papule indurée d'un diamètre moyen de 5 mm.

Chez un enfant rapportant une réaction anaphylactique sévère, les tests cutanés n'ont pas été effectués lors du premier bilan (deux ans après la réaction), mais seulement lors du second bilan (six ans après la réaction).

Dosage des anticorps spécifiques

Les taux des IgE sériques spécifiques de l'anatoxine tétanique et du formaldéhyde ont été dosés par une méthode radio-immunologique (Cap-system, Pharmacia) chez respectivement 27 et 25 enfants, et ont été considérés comme positifs pour des valeurs égales à 0,35 KU/L. Le dosage des IgE sériques antidiphtériques n'a pas pu être effectué faute de test biologique disponible.

Les taux des IgG antitétaniques et antidiphtériques ont été dosés chez 28 enfants, par une méthode immunoenzymatique (FEIA, Laboratoire Pasteur, Paris,

France), et ont été considérés comme protecteurs pour une classe égale à 2. Les taux des IgG antipoliomyélitiques ont été dosés chez 23 enfants par séro-neutralisation, et considérés comme protecteurs pour un titre égal à 0,40.

Chez un enfant rapportant une réaction anaphylactique, les dosages des IgE et IgG antitétaniques ont été effectués à deux reprises, deux ans et six ans après la réaction.

Injections de rappel

Des injections de rappel des vaccins DT ou T ont été effectuées en hôpital de jour chez les enfants ayant des taux d'IgG spécifiques antitétaniques et/ou antidiphtériques non protecteurs. Chez les enfants ayant des taux faibles d'IgG antitétaniques et des taux protecteurs d'IgG antidiphtériques, les injections de rappel ont été effectuées avec un vaccin contenant une dose complète d'anatoxine tétanique (40 UI) et une dose faible d'anatoxine diphtérique (3 UI) (D.Tbis, Laboratoire Mérieux, Lyon, France).

Les vaccins ont été injectés par voie sous-cutanée à la face externe du bras, à dose complète chez les enfants rapportant des réactions peu sévères et ayant un bilan allergologique négatif (tests cutanés et/ou dosage des IgE spécifiques). Chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques et/ou ayant un bilan allergologique positif, l'injection de vaccin a été effectuée selon une méthode d'accoutumance identique à celle décrite par Carey et al. [11].

Les injections de rappel des autres vaccins (Coq, Polio, Hib) ont été effectuées au cabinet du médecin traitant ou du pédiatre, à dose complète, de façon séquentielle, à sept-dix jours d'intervalle.

RÉSULTATS

Tests cutanés et IgE spécifiques

Les tests cutanés ont été positifs en lecture immédiate chez dix enfants, dont cinq réagissant à tous les vaccins testés et cinq réagissant seulement aux vaccins contenant de l'anatoxine diphtérique. Les prick-tests ont été positifs chez deux enfants, dont un rapportant une réaction anaphylactique au DTPolio et l'autre une réaction anaphylactique au DTCoqPolio-Hib (*tableau I*). Les tests cutanés ont été négatifs en lecture semi-retardée et retardée chez tous les enfants. Ainsi, sur la base des tests cutanés, un diagnostic

d'hypersensibilité immédiate aux anatoxines a été porté chez dix enfants, dont cinq sensibilisés à l'anatoxine tétanique et cinq sensibilisés à l'anatoxine diphtérique.

Le dosage des IgE sériques spécifiques de l'anatoxine tétanique a été positif chez quatre des cinq enfants ayant des tests cutanés positifs en lecture immédiate aux vaccins contenant de l'anatoxine tétanique ; chez un de ces enfants, le dosage des IgE a été positif lors du premier bilan, effectué deux ans après la réaction, mais a été négatif lors du second bilan, effectué six ans après la réaction (*tableau I*). Les taux des IgE antitétaniques ont été élevés chez trois enfants rapportant une réaction anaphylactique et à la limite de détection chez un enfant rapportant une réaction accélérée à type d'angio-œdème. Les dosages des IgE spécifiques du formaldéhyde ont été négatifs chez tous les enfants.

Ainsi, les tests cutanés et les dosages des IgE sériques spécifiques ont permis de diagnostiquer une hypersensibilité immédiate aux anatoxines tétanique et diphtérique chez quatre des six enfants rapportant une réaction anaphylactique et chez six des 16 enfants rapportant une réaction à type d'urticaire et/ou angio-œdème. Une hypersensibilité immédiate aux anatoxines a été détectée chez huit des 12 enfants rapportant des réactions immédiates et chez deux des 16 enfants rapportant des réactions accélérées. Finalement, une hypersensibilité immédiate aux anatoxines a été détectée chez six des 15 garçons testés et chez quatre des 15 filles.

Taux des IgG spécifiques

Ils ont été élevés chez 15 enfants sur 23 pour les IgG antidiphtériques, chez 19 enfants sur 28 pour les IgG antitétaniques et chez 16 enfants sur 22 pour les IgG antipoliomyélitiques. Chez un enfant rapportant une réaction anaphylactique au DTPolio, les taux des IgG antidiphtériques et antitétaniques ont été élevés lors du premier bilan (deux ans après la réaction), mais faibles lors du second bilan (six ans après la réaction) (*tableau I*).

Injections de rappel

Des injections de rappel des vaccins contenant les anatoxines tétanique et diphtérique ont été effectuées en hôpital de jour chez 15 enfants ayant des taux faibles d'IgG spécifiques, dont un enfant rapportant une

Tableau I. Données cliniques et démographiques des quatre enfants rapportant des réactions anaphylactiques à l'injection de vaccins contenant des anatoxines et ayant un bilan allergologique positif.

	Cas			
	1	2	3	4
Sexe	M	M	M	F
Âge (ans.mois)	9.0 (1) / 13.0 (2)	1.9	7.0	
Atopie personnelle	Non	Non	Non	Non
Réaction	Urticaire immédiate et angio-œdème laryngé	Urticaire immédiate, angio-œdème et hypotension	Choc immédiat	Urticaire et œdème laryngé immédiats
Vaccin (n° de l'injection)	DTPolio (3)	DTCoqPolioHib (4)	DTPolio (5)	DTPolio (5)
Délai entre la réaction et les tests	2 ans (1 ^{er} bilan) et 6 ans (2 ^e bilan)	3 mois	10 mois	8 mois
Tests cutanés				
DTCoqPolio	ND	+	ND	ND
DTPolio	+	+	+	+
DTCoq	ND	+	+	+
DT	+	+	+	+
T	+	+	+	0
Polio	ND	ND	0	ND
IgE spécifiques				
Formaldéhyde	0	0	0	0
Anatoxine tétanique	+ (1) / 0 (2)	+	+	0
Allergie à	Anatoxine tétanique	Anatoxine tétanique	Anatoxine tétanique	Anatoxine diphtérique
IgG spécifiques	ND	+	+	+
Antipoliomyélitiques	+ (1) / 0 (2)	+	+	+
Antitétaniques	+ (1) / 0 (2)	+	+	+
Antidiphtériques	DT*	ND	ND	ND
Injections de rappel	Polio, per os			

Cas 1 : les tests cutanés et les injections de rappel ont été effectués lors du second bilan seulement. DT : vaccination selon une méthode d'accoutumance. *Réaction locale importante de chronologie accélérée. ND: non déterminé/non effectué.

réaction anaphylactique de chronologie immédiate (*tableau I*), huit enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate (deux cas) ou accélérée (six cas), trois enfants ayant présenté des rashes mal identifiés de chronologie accélérée et trois enfants rapportant des réactions locales importantes de chronologie accélérée. Chez deux de ces enfants ayant des taux faibles d'IgG antitétaniques et des taux protecteurs d'IgG antidiphtériques, les injections de rappel ont été effectuées avec le D.Tbis ; chez l'enfant ayant présenté une réaction anaphylactique, l'injection de rappel a été effectuée six ans après la réaction, lorsque les taux de ses IgG sériques antitétaniques et antidiphtériques n'ont plus été protecteurs.

Ces injections ont été bien tolérées, sauf chez l'enfant qui avait présenté une réaction anaphylactique au DTPolio et avait des tests cutanés et un dosage des IgE sériques spécifiques positifs pour l'anatoxine

tétanique ; chez cet enfant, l'injection de rappel du vaccin DT, selon une méthode d'accoutumance, a induit une réaction locale importante, persistant de la 24^e heure au 5^e jour (*tableau I*).

Enfin, chez 14 enfants les injections de rappel des autres vaccins (Coq, Polio, Hib) effectuées au cabinet du médecin traitant ou du pédiatre ont bien été tolérées.

Facteurs de risque potentiels d'allergie aux vaccins associés

L'histoire clinique et les caractéristiques démographiques des dix enfants chez lesquels a été diagnostiquée une hypersensibilité immédiate aux anatoxines tétanique ou diphtérique sont indiquées dans le *tableau I* pour les enfants rapportant une réaction anaphylactique et dans le *tableau II* pour les autres enfants.

Tableau II. Données cliniques et démographiques des six enfants rapportant une urticaire et/ou un angio-œdème à l'injection de vaccins contenant des anatoxines et ayant un bilan allergologique positif.

	Cas					
	5	6	7	8	9	10
Sexe	M	F	F	F	M	M
Âge (ans.mois)	18.0	7.6	14.0	14.0	2.7	2.0
Atopie	Oui	non	non	non	non	non
Réaction	Urticaire immédiate	Urticaire et angio-œdème immédiats	Urticaire et angio-œdème immédiats	Urticaire et angio-œdème immédiats	Angio-œdème accéléré	Angio-œdème accéléré
Vaccin	DTPolio	DTPolio	DTPolio	DTPolio	DTCoq PolioHib	DTCoq PolioHib
(n° d'injection)	(3 et 4)	(5)	(5)	(5)	(3)	(3)
Délai entre la réaction et les tests	10 ans	7 mois	7 ans-6 mois	7 ans-6 mois	2 ans	1 an-6 mois
Tests cutanés						
DTCoqPolio	ND	ND	ND	ND	+	+
DTPolio	+	+	+	+	+	+
DTCoq	+	+	+	+	+	+
DT	+	+	+	+	+	+
T	0	+	0	0	0	+
Polio	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IgE spécifiques						
Formaldéhyde	0	0	0	0	ND	0
Anatoxine tétanique	0	0	0	0	0	+
Allergie à	Anatoxine diphtérique	Anatoxine tétanique	Anatoxine diphtérique	Anatoxine diphtérique	Anatoxine diphtérique	Anatoxine tétanique
IgG spécifiques						
Antipoliomyélitiques	+	+	+	+	+	+
Antitétaniques	+	+	+	+	+	+
Antidiphtériques	±	+	+	+	+	+
Injection de rappel	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: non déterminé/non effectué.

L'âge moyen des enfants lors de la réaction était de quatre ans et 11 mois (extrêmes : quatre mois à dix ans) chez les dix enfants allergiques et de deux ans (extrêmes : trois mois à 11 ans et dix mois) chez les enfants chez lesquels aucune sensibilisation n'a été mise en évidence. Les réactions sont survenues après une injection de rappel chez les dix enfants allergiques aux anatoxines et lors d'une première injection de vaccin chez 11 des 20 autres enfants (55 %).

Le délai moyen entre la (dernière) réaction et le bilan immunoallergologique a été de trois ans et six mois (extrêmes : trois mois à dix ans) chez les enfants chez lesquels a été diagnostiquée une hypersensibilité immédiate aux anatoxines et de deux ans et neuf mois (extrêmes : trois mois à 12 ans et trois mois) chez les autres enfants.

Finalement, une hypersensibilité immédiate à l'anatoxine tétanique ou diphtérique a été diagnostiquée chez neuf des 26 enfants (34,6 %) sans antécédents personnels d'atopie et chez un des quatre enfants ayant un terrain atopique.

DISCUSSION

Les réactions allergiques aux vaccins contenant des protéines aviaires [15-20] ou de la gélatine [21-24] sont relativement rares mais ont été bien explorées. Au contraire, très peu d'études immunoallergologiques ont été effectuées chez les patients rapportant des réactions locales et systémiques aux vaccins associés ; la plupart des réactions à ces vaccins sont peu sévères et guérissent rapidement, mais certaines peu

vent résulter d'une hypersensibilité à un constituant du vaccin.

Tests cutanés

Ils n'ont pas été effectués chez des enfants témoins pour des raisons éthiques. Toutefois, les tests cutanés ont été négatifs chez 20 enfants rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'allergie vaccinale, dont 14 ont été revaccinés et ont parfaitement toléré les injections de rappel. Ces résultats suggèrent que ces enfants peuvent être considérés comme des témoins et que la spécificité des tests cutanés aux vaccins associés et aux vaccins bivalents et monovalents correspondants est bonne.

Réactions anaphylactiques

Depuis l'introduction dans les vaccins d'anatoxines hautement purifiées, les réactions anaphylactiques sont devenues très rares. Dans une étude ayant porté sur un nombre élevé d'enfants ayant reçu 784 injections du vaccin DT et 15 752 injections de DTCoq, aucun cas d'urticaire ni d'anaphylaxie n'a été rapporté [25]. Les études effectuées chez l'adulte permettent d'estimer l'incidence des réactions anaphylactiques aux vaccins contenant de l'anatoxine tétanique aux alentours de un pour 100 000 [7, 8]. Enfin, des cas isolés d'anaphylaxie aux vaccins contenant de l'anatoxine tétanique ou diphtérique ont été rapportés, sans que les patients aient bénéficié d'un bilan immunoallergologique [26-29], sauf dans l'étude de Jacobs et al., qui rapporte le cas d'un patient ayant présenté une réaction anaphylactique à un vaccin associé, avec des tests cutanés positifs en lecture immédiate à l'anatoxine tétanique [3].

Six des enfants de notre étude rapportaient des réactions anaphylactiques sévères aux injections de rappel des vaccins associés. Les résultats des tests cutanés et, accessoirement, des dosages des IgE sériques spécifiques suggèrent fortement un diagnostic d'hypersensibilité immédiate aux anatoxines chez quatre de ces enfants, dont trois sensibilisés à l'anatoxine tétanique et un sensibilisé à l'anatoxine diphtérique. Ces résultats confirment ceux d'autres études rapportant des tests cutanés positifs en lecture immédiate aux anatoxines, des dosages des IgE sériques spécifiques et des tests d'histaminolibération positifs aux anatoxines chez quelques rares patients ayant présenté des réactions de type anaphylactique

lors d'injections de rappel de vaccins contenant des anatoxines [3, 5, 11, 13].

Réactions cutanées généralisées

Des réactions à type d'urticaire, d'angio-œdème et de rash morbilliforme ou de rash mal identifié sont rapportées chez 5 à 13 % des sujets recevant des injections de vaccins contenant de l'anatoxine tétanique et/ou diphtérique [3, 5, 6]. Des scratch-tests positifs en lecture immédiate ont été rapportés chez quatre adultes ayant présenté une urticaire et/ou un angio-œdème généralisés suite à une injection de rappel de vaccin antitétanique, alors que ces tests restaient négatifs chez 27 sujets témoins ayant toléré les injections de rappel [26]. Les résultats d'une étude ayant porté sur 740 jeunes adultes rapportant des réactions diverses au vaccin antitétanique ou à des vaccins contenant de l'anatoxine tétanique montrent une fréquence très faible des tests cutanés positifs en lecture immédiate (inférieure à 1 %) [3].

Dix-neuf des enfants de notre étude rapportaient des réactions cutanées généralisées, parmi lesquels 16 cas d'urticaire et/ou d'angio-œdème et trois rashes mal identifiés. Les résultats des tests cutanés et des dosages des IgE spécifiques effectués chez ces enfants montrent une sensibilisation du type immédiat aux anatoxines chez six enfants rapportant des urticaires et/ou des angio-œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée, dont quatre enfants sensibilisés à l'anatoxine diphtérique et deux enfants sensibilisés à l'anatoxine tétanique. Toutefois, chez ces enfants, le diagnostic d'hypersensibilité immédiate aux anatoxines reste incertain. En effet, Jacobs et al. ont montré que les injections de rappel étaient parfaitement tolérées chez les patients rapportant des urticaires et/ou des angio-œdèmes sans signes de gravité lors des injections antérieures, que ces patients aient des tests cutanés positifs ou négatifs en lecture immédiate à l'anatoxine tétanique [3]. Par ailleurs, des tests cutanés positifs en lecture immédiate à l'anatoxine tétanique ont été rapportés chez 8 [30] à 63 % [31] des sujets ayant toléré la vaccination antitétanique ; toutefois, les concentrations très élevées d'anatoxine (10 LFU/mL) injectées par voie intradermique par Facktor et al. pourraient être responsables de faux positifs [31]. Finalement, 2 à 25 % des enfants et des adultes jeunes vaccinés sans incident auraient des taux faibles d'IgE sériques antitétaniques et/ou antidiphtériques [32-34].

Chez quelques patients, des urticaires et des angio-œdèmes faisant suite à l'injection de vaccins associés ont été rapportés à la formation de complexes immuns circulants contenant de l'anatoxine diphtérique ou tétanique [35]. Ces réactions de chronologie accélérée surviennent essentiellement chez des patients hyperimmunisés. Leur diagnostic repose sur la mise en évidence de taux élevés de complexes immuns circulants et de faibles taux d'IgG spécifiques au moment de la réaction, et sur une importante augmentation des taux des IgG spécifiques deux à trois semaines plus tard. Les taux des complexes immuns circulants et des IgG antitétaniques et antidiphtériques n'ont pas été étudiés au moment de la réaction chez les enfants que nous avons explorés, puisque ces enfants nous ont été adressés plusieurs mois ou années plus tard. Les IgG sériques antitétaniques et antidiphtériques ont été dosées chez 11 des 13 enfants rapportant des réactions cutanées généralisées de chronologie accélérée ou retardée et ont été élevés chez sept enfants, parmi lesquels cinq enfants rapportant des réactions à des injections de rappel. Il est donc possible que les réactions rapportées par ces enfants aient été dues à des complexes immuns circulants ; toutefois, deux de ces enfants avaient aussi des tests cutanés positifs en lecture immédiate aux vaccins contenant de l'anatoxine diphtérique ou tétanique.

Un cas de réaction cutanée généralisée de chronologie immédiate a été attribué à une hypersensibilité immédiate au formaldéhyde [36]. Nous n'avons pas effectué de test cutané à lecture immédiate au formaldéhyde, mais les dosages des IgE sériques spécifiques du formaldéhyde ont été négatifs chez 16 enfants rapportant des réactions cutanées généralisées. De plus, les injections de rappel effectuées chez 11 de ces enfants avec des vaccins contenant du formaldéhyde ont été parfaitement tolérées.

Ainsi, nos résultats suggèrent fortement que la plupart des réactions cutanées généralisées induites par les vaccins associés, y compris les réactions à type d'urticaire et/ou d'angio-œdème, ne résultent pas d'une hypersensibilité dirigée contre l'un des constituants de ces vaccins, mais plutôt d'une activation non spécifique des systèmes du complément et des kinines par des doses fortes de substances d'origine microbienne [37-39]. Cette hypothèse est étayée par le fait que les réactions sont survenues lors d'une première injection de vaccin chez huit des 19 enfants

rapportant des réactions cutanées généralisées. De plus, lorsqu'elles ont été effectuées, les injections de rappel effectuées de façon dissociée ont été bien tolérées, y compris chez trois enfants ayant des taux élevés d'IgG sériques antitétaniques ou antidiphtériques.

Réactions locales importantes

Des réactions de ce type sont rapportées par un certain nombre de patients recevant des injections de vaccins contenant des anatoxines, notamment lorsque ces patients sont hyperimmunisés [1-4, 10, 40]. Cinq des enfants que nous avons explorés rapportaient des réactions locales importantes. Chez ces enfants, le diagnostic d'hypersensibilité à l'un des constituants des vaccins est hautement improbable pour les raisons suivantes :

- tout d'abord les réactions sont survenues lors de la première injection de vaccin chez trois enfants ;
- ensuite les tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée aux vaccins, et les dosages des IgE sériques spécifiques de l'anatoxine tétanique et du formaldéhyde ont été négatifs chez les cinq enfants, confirmant ainsi que les réactions locales aux vaccins contenant des anatoxines ne sont qu'exceptionnellement liées à une sensibilisation du type immédiat [3, 12, 41] ou retardé [42] aux anatoxines. La littérature indique que certaines réactions locales importantes survenant chez des patients hyperimmunisés résultent d'un phénomène d'Arthus [9, 10] et qu'il existe une corrélation entre le taux des anticorps antitétaniques et la positivité des tests cutanés à lecture semi-retardée à l'anatoxine tétanique [31]. Nos résultats suggèrent que la plupart des réactions locales importantes aux vaccins associés ne résultent pas d'un phénomène d'Arthus : en effet, les tests cutanés à lecture semi-retardée ont été négatifs chez tous les enfants, et les taux des IgG sériques antitétaniques, antidiphtériques et antipoliomyélitiques ont été faibles chez trois des cinq enfants rapportant des réactions locales importantes, y compris chez deux des trois enfants testés quelques mois après la réaction ;
- les réactions locales importantes sont parfois liées à une hypersensibilité retardée dirigée contre les excipients et adjuvants des vaccins, tels les sels d'aluminium (eczéma, nodules persistants) [43-48], le formaldéhyde et le mercurothiolate (eczéma) [49-51]. Nous n'avons pas effectué de patch-tests avec ces

substances car les réactions locales rapportées par les enfants n'évoquaient en rien un eczéma ou des nodules persistants. De plus, la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive des tests cutanés à lecture retardée au mercurothiolate sont faibles [49, 52, 53] ;

– finalement, trois enfants rapportant des réactions locales importantes ont été revaccinés de façon séquentielle, à sept à dix jours d'intervalle, par les vaccins accusés et ont parfaitement toléré les injections de rappel ; l'un des enfants ainsi revaccinés avait des taux élevés d'IgG sériques antitétaniques.

Nos résultats suggèrent donc fortement que la plupart des réactions locales importantes induites par les vaccins associés résultent d'une inflammation non spécifique. Cette réaction inflammatoire n'est probablement pas due aux excipients et adjuvants. En effet, les concentrations de ces substances potentiellement irritantes sont faibles et identiques dans tous les vaccins monovalents et multivalents contenant des anatoxines. Ainsi, les réactions locales importantes induites par les injections de vaccins associés résultent probablement de la libération de facteurs pro-inflammatoires par les systèmes du complément et des kinines activés par des doses importantes de substances d'origine bactérienne, tels les polysaccharides, les anatoxines et les glycoprotéines et protéines agrégées [37-39]. À cet égard, le vaccin anticoquelucheux et l'anatoxine diphtérique sont les agents les plus probablement responsables. En effet, les réactions locales importantes et les réactions généralisées sont plus fréquentes avec le DTCoq qu'avec le DT [1, 54], et la fréquence des réactions locales importantes aux vaccins associés est particulièrement élevée chez les enfants recevant des injections de vaccins contenant des taux élevés d'anatoxine diphtérique, que le taux sérique de leurs anticorps antidiphtérique soit élevé ou faible [40].

Facteurs de risque allergique aux vaccins associés

Bien que le nombre des enfants de notre étude soit trop faible et n'autorise pas une étude statistique, nos résultats suggèrent fortement que les réactions anaphylactiques et les urticaires et angio-œdèmes de chronologie immédiate représentent un facteur de risque important d'hypersensibilité immédiate aux anatoxines des vaccins associés. Ils suggèrent aussi que la plupart des autres réactions, généralisées ou loca-

les, résultent d'une inflammation non spécifique induite par des doses élevées de substances d'origine microbienne.

Au moment de la réaction, l'âge moyen des enfants chez lesquels a été diagnostiquée une hypersensibilité immédiate aux anatoxines a été significativement plus élevé que celui des enfants chez lesquels aucune sensibilisation n'a été détectée. Cela résulte probablement du fait que toutes les réactions allergiques se sont produites lors d'injections de rappel, alors que la plupart des réactions non allergiques se sont produites lors d'une première injection. Ces résultats suggèrent donc que les réactions allergiques aux anatoxines des vaccins associés ne surviennent que chez les enfants préalablement immunisés, confirmant ainsi les résultats d'études antérieures [5, 11-13].

Six des dix enfants chez lesquels a été diagnostiquée une hypersensibilité immédiate aux anatoxines étaient des garçons ; dans les autres études publiées, la plupart des patients considérés comme allergiques aux anatoxines tétanique ou diphtérique étaient aussi de sexe masculin [5, 11-13]. Enfin, la fréquence de l'atopie n'a pas été différente chez les enfants chez lesquels a été diagnostiquée une hypersensibilité immédiate aux anatoxines et chez ceux chez lesquels aucune sensibilisation n'a été mise en évidence. Ces résultats confirment donc ceux de Facktor et al., qui avaient montré que l'atopie ne représentait pas un facteur de risque particulier d'allergie aux vaccins associés [31].

CONCLUSION

Les résultats de notre étude suggèrent que la plupart des réactions aux vaccins associés ne résultent pas d'une hypersensibilité dirigée contre l'un des constituants de ces vaccins, à l'exception des réactions anaphylactiques, et des urticaires et angio-œdèmes de chronologie immédiate et accélérée. Nos résultats confirment ceux d'Andrews et al. [55] et de Gold et al. [56], qui ont montré que les injections de rappel des vaccins anticoquelucheux, antitétanique, DT, DTCoq, antityphoïdique et ROR étaient bien tolérées chez la quasi-totalité des enfants rapportant des réactions non anaphylactiques aux injections antérieures de ces mêmes vaccins.

En accord avec Carey et al. [11], nos résultats suggèrent aussi que les tests cutanés à lecture immédiate

aux vaccins associés et, accessoirement, le dosage des IgE sériques spécifiques de l'anatoxine tétanique présentent une bonne valeur diagnostique chez les enfants rapportant des réactions évoquant une hypersensibilité immédiate aux anatoxines, telles les réactions anaphylactiques et les urticaires et angio-œdèmes de chronologie immédiate. En revanche, la valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés à lecture semi-retardée et des dosages des IgG spécifiques paraît faible, confirmant ainsi les résultats de Facktor et al. [31], ne mettant en évidence aucune corrélation entre les résultats des tests cutanés à lecture semi-retardée et la survenue, ou non, de réactions cliniques à l'injection du vaccin antitétanique.

En pratique, chez les enfants rapportant des réactions locales importantes ou des réactions cutanées généralisées sans signes de gravité à la première injection d'un vaccin associé, et chez lesquels les taux des IgG sériques spécifiques des antigènes vaccinaux sont élevés, nos résultats suggèrent de différer les injections de rappel, de façon à réduire le risque de réaction liée à la formation de complexes immuns. Lorsque le taux des IgG spécifiques est faible, nous montrons que les injections de rappel sont bien tolérées, sous réserve de dissocier les vaccins et d'effectuer les injections avec des vaccins monovalents ou bivalents à quelques jours d'intervalle.

Chez les enfants rapportant des urticaires et/ou des angio-œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée, ou des réactions anaphylactiques lors d'une injection de rappel, il est nécessaire de rechercher une sensibilisation à l'un des composants du vaccin en effectuant des tests cutanés et des dosages des IgE spécifiques. Chez les enfants dont le bilan est positif ou dont l'histoire clinique est fortement évocatrice d'une hypersensibilité immédiate à l'un des constituants du vaccin, il convient de reporter les injections de rappel si le taux des IgG sériques spécifiques de l'agent suspecté est élevé et d'effectuer un nouveau bilan immunoallergologique un ou deux ans plus tard. Si le taux des IgG spécifiques est faible, le vaccin monovalent ou bivalent correspondant devra être injecté en milieu hospitalier selon une méthode d'accoutumance, et les injections des autres vaccins pourront être effectuées de façon dissociée à quelques jours d'intervalle, bien que ce protocole ne soit pas recommandé par les laboratoires commercialisant les vaccins.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient sincèrement Madame le docteur Denise Brunet et Monsieur le professeur Jean Paupe pour l'aide qu'ils leur ont apporté dans la prise en charge des enfants et dans la rédaction de cet article.

RÉFÉRENCES

- Bernstein DI, Smith VE, Schiff GM, 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 J* 1993 ; 12 : 131-5.
- Durand C, Pineau A, Bureau B, Stalder JF. Complications cutanées des vaccins diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite (Tétracoq) : rôle de l'hydroxyde d'aluminium. *Nouv. Dermatol* 1992 ; 11 : 523-6.
- Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1982 ; 247 : 40-2.
- Long SS, Deforest A, Smith DG. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990 ; 84 : 294-302.
- Hofman B, Landsberg HP. Immunological drugs. In : Meyler L, Herxheimer A, Eds. Side effects of drugs, vol. VI. Amsterdam : Excerpta Medica ; 1968. p. 344-54.
- Mortimer EA, Sorensen RU. Urticaria following administration of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987 ; 6 : 876-7.
- Pollock TM, Morris J. A 7-year survey of disorders attributed to vaccination in North West Thames region. *Lancet* 1983 ; 1 : 753-7.
- Smith RE, Wolnitsky C. Allergic reactions to tetanus, diphtheria, influenza and poliomyelitis immunization. *Ann Allergy* 1962 ; 20 : 809-13.
- Cryz SJ. Bacterial vaccines. In : Cryz SJ, Ed. Immunotherapy and vaccines. Weinheim (Germany) : VCH ; 1991. p. 13-75.
- 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.
- Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and "desensitization" in tetanus vaccine hyper-sensitivity. *Ann Allergy* 1992 ; 68 : 336-8.
- Piletta PA, Pasche-Koo F, Saurat JH, Hauser C. Immediate local reaction to tetanus toxoid booster. *Allergy* 1997 ; 52 : 676-7.
- 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.
- Levine BB. Immunological mechanisms of penicillin allergy : a haptenic model system for the study of allergic diseases in man. *N Engl J Med* 1966 ; 275 : 1115-25.
- Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996 ; 14 : 131-4.
- Beck S, Williams LW, Shirrel MA, Burks AW. Egg hypersensitivity and measles-mumps-rubella vaccine administration. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 913-7.
- 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.
- Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983 ; 101 : 196-9.
- James JM, Burks WA, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1262-6.

- 20 Puuvada LP. Systemic reactions to MMR skin testing. *Pediatrics* 1993 ; 90 : 853-5.
- 21 Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 90 : 867-72.
- 22 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 ; 100 : 130-4.
- 23 Sakaguchi M, Yoshida M, Kuroda W, Harayama O, Matsunaga Y, Inouye S. Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese encephalitis vaccine. *Vaccine* 1997 ; 15 : 121-2.
- 24 Sissman NJ. Allergic reactions to MMR vaccine. *Pediatrics* 1992 ; 88 : 168-9.
- 25 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.
- 26 Brindle MJ, Twyman DG. Allergic reactions to tetanus toxoid. *Br Med J* 1962 ; 1 : 1116-7.
- 27 Leung AKC. Anaphylaxis to DPT vaccine. *J Royal Soc Med* 1985 ; 77 : 175.
- 28 Owens H. Anaphylaxis due to vaccination in the office. *Can Med Assn J* 1986 ; 134 : 369-70.
- 29 Zaloga GP, Chernow R. Life-threatening anaphylactic reactions to tetanus toxoid. *Ann Allergy* 1982 ; 49 : 106-7.
- 30 Johnson C, Walls RS, Ruwolt A. Delayed hypersensitivity to tetanus toxoid in man. In vivo and in vitro studies. *Pathology* 1983 ; 15 : 369-72.
- 31 Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1973 ; 52 : 1-12.
- 32 Aalberse RC, Van Ree R, Danneman A, Wahn U. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995 ; 106 : 169-71.
- 33 Matuhasi T, Ikegami H. Elevation of levels of IgE antibody to tetanus toxin in individuals vaccinated with diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. *J Infect Dis* 1982 ; 146 : 290.
- 34 Nagel J, Svec D, Walter T, Fireman P. IgE synthesis in man. I : Development of specific IgE antibodies after immunization with tetanus-diphtheria (TD) toxoids. *J Immunol* 1977 ; 118 : 334-41.
- 35 Lewis K, Jordan SC, Cherry JD, Sakai RS, Le CT. Petechiae and urticaria after DTP vaccination : detection of circulating immune complexes containing vaccine specific antigens. *J Pediatr* 1986 ; 108 : 1009-12.
- 36 Fabry H. Formaldehyde sensitivity. Two interesting cases. *Contact Derm News Letter* 1968 ; 3 : 51.
- 37 Frank MM, Fries LF. The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 1991 ; 9 : 322-6.
- 38 Kinoshita T. Biology of the complement : the overture. *Immunol Today* 1991 ; 9 : 291-5.
- 39 Proud D, Kaplan AP. Kinin formation : mechanisms and role in inflammatory disorders. *Annu Rev Immunol* 1988 ; 6 : 49-84.
- 40 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.
- 41 Munoz MA, Segurado E, Justicia JL, Mayorga C, Carmona MJ, Garcia J, et al. IgE-mediated urticaria to tetanus toxoid antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 351.
- 42 Church JA, Richard W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations. Association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985 ; 74 : 899-900.
- 43 Böhler-Sommereger K, Lindemayr H. Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* 1986 ; 15 : 278-81.
- 44 Cox NH, Moss C, Forsyth A. Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Dermatitis* 1988 ; 18 : 143-6.
- 45 Cox NH, Moss C, Forsyth A. Cutaneous reactions to aluminium in vaccines : an avoidable problem. *Lancet* 1988 ; ii : 43.
- 46 Fisher AA. Reactions to aluminium and its salts. *Cutis* 1984 ; 33 : 154-9.
- 47 Gall Y, Stalder JF, Mousset S, Daculsi G. Mise en évidence de l'aluminium dans un nodule sous-cutané secondaire à une vaccination par le Tétracoq. *Ann Dermatol Vénéréol* 1989 ; 116 : 79.
- 48 Gupta RK, Relyveld EH. Adverse reactions after injection of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) vaccine are not only due to pertussis organisms or pertussis components in the vaccine. *Vaccine* 1991 ; 9 : 699-702.
- 49 Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1991 ; 24 : 178-82.
- 50 Rietschel RL, Adams RL. Reactions to thimerosal in hepatitis B vaccines. *Contact Dermatitis* 1990 ; 8 : 161-4.
- 51 Ring J. Exacerbation of eczema by formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet* 1986 ; ii : 522-3.
- 52 Aberer W. Vaccination despite thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1991 ; 24 : 6-10.
- 53 Hansson H, Möller H. Cutaneous reactions to merthiolate and their relationship to vaccination with tetanus toxoid. *Acta Allergol* 1971 ; 26 : 150-6.
- 54 Feery BJ. Incidence and type of reactions to triple antigen (D.P.T) and D.T (C.D.T) vaccines. *Med J Austr* 1982 ; 2 : 511-5.
- 55 Andrews RM, Kempe AE, Sinn KK, Herceg A. Vaccinating children with a history of serious reactions after vaccinations or of egg allergy. *Med J Australia* 1998 ; 168 : 491-4.
- 56 Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Revaccination of 421 children with a past history of adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000 ; 83 : 128-31.