

Les réactions allergiques aux vaccinations

C. PONVERT, C. DASSONVAL, B. IGNATOWICZ, J. PAUPE, P. SCHEINMANN

RÉSUMÉ

Toute réaction évocatrice d'une réaction allergique à un vaccin impose d'effectuer un bilan allergologique portant sur les divers constituants du vaccin. Pour les réactions immédiates/accélérées, on dispose de tests cutanés à lecture immédiate pour les anatoxines diphtérique et tétanique, les vaccins cultivés sur œuf, le formaldéhyde et la gélatine. La valeur diagnostique de ces tests est bonne pour les vaccins cultivés sur œuf, le formaldéhyde et la gélatine, mais elle est controversée pour les anatoxines ; toutefois, selon certains auteurs, des tests cutanés franchement positifs seraient un bon témoin d'allergie à l'anatoxine tétanique. Des RAST sont disponibles pour les anatoxines tétanique et diphtérique, et pour le formaldéhyde ; là encore, la valeur diagnostique des RAST aux anatoxines est controversée, mais, selon certains auteurs, des RAST de classe élevée seraient un bon témoin d'allergie à l'anatoxine tétanique. Il n'existe pas de RAST pour la β -propionolactone des vaccins anti-rabiques, mais il est (en théorie) possible de doser les IgE sériques spécifiques de ce contaminant par immunofluorescence. Pour les réactions évocatrices d'une hypersensibilité semi-retardée (maladie sérique, réactions locales importantes à type de phénomène d'Arthus, vasculaites, etc.), les tests cutanés à lecture semi-retardée aux anatoxines n'ont que peu de valeur diagnostique. Le seul moyen dont on dispose est le dosage des anticorps sériques spécifiques des classes M et G, dont des taux élevés sont très en faveur d'une réaction d'hypersensibilité semi-retardée. Pour les réactions évocatrices d'une hypersensibilité retardée (eczéma, nodules persistants, abcès récurrents stériles), on dispose de tests cutanés à lecture retardée (patch-tests et/ou IDR) pour les anatoxines diphtérique et tétanique, le mercurothiolate et le formaldéhyde, l'hydroxyde d'aluminium et la néomycine. La valeur diagnostique de ces tests est considérée comme bonne pour le mercurothiolate, la néomycine et

SUMMARY

Allergic reaction to vaccines. – Any reaction suggestive of an allergic action to a vaccine requires allergological assessment of the various constituents of the vaccine. Immediate reading skin tests are available for immediate/accelerated reactions to diphtheria and tetanus toxoids, vaccines on cultured eggs, formaldehyde and gelatin. These tests have a good diagnostic value for vaccines cultured on eggs, formaldehyde and gelatin, but their value is more controversial for toxoids. However, according to some authors, frankly positive skin tests are a good indicator of allergy to tetanus toxoid. RAST are available for tetanus and diphtheria toxoids, and for formaldehyde. Once again, the diagnostic value of RAST to toxoids is controversial, but, according to some authors, high class RAST are a good indicator of allergy to tetanus toxoid. No RAST are available for β -propionolactone of rabies vaccines, but it is theoretically possible to assay serum IgE specific for this contaminant by immunofluorescence. In the case of reactions suggestive of a semi-delayed hypersensitivity (serum sickness, severe local reactions, such as Arthus phenomenon, vasculitis, etc.), semi-delayed reading skin tests to toxoids have only a limited diagnostic value. The only available method is assay of specific class M and G serum antibodies, for which a high titre is highly suggestive of a semi-delayed hypersensitivity reaction. In the case of reactions suggestive of delayed hypersensitivity (eczema, persistent nodules, recurrent sterile abscesses), skin tests are available for delayed reading (patch-tests and/or IDR) for diphtheria and tetanus toxoids, mercuriothiolate and formaldehyde, aluminium hydroxide and neomycin. The diagnostic value of these tests is considered to be good for mercuriothiolate, neomycin and aluminium hydroxide, but very controversial for the other constituents of vaccines. The prevention of allergic reactions to vaccines is based on a number of measures: – the search for

Service de Pneumo-allergologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 146-149, rue de Sèvres, 75015 PARIS.

Tirés à part : Dr. Claude Ponvert (même adresse).

Reçu le 6 février 1996. Accepté le 15 février 1996.

PONVERT C., DASSONVAL C., IGNATOWICZ B., PAUPE J., SCHEINMANN P. – Les réactions allergiques aux vaccinations. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36 (5), 482-496.

l'hydroxyde d'aluminium, mais elle est très controversée pour les autres constituants des vaccins. La prévention des réactions allergiques aux vaccinations repose sur un certain nombre de mesures : – rechercher, par l'interrogatoire et éventuellement par un bilan allergologique adapté, une allergie possible à l'un des constituants du vaccin ; – surseoir à l'injection du vaccin lorsque les bénéfices attendus de la vaccination sont faibles en regard des risques encourus, notamment lorsque le taux des anticorps sériques protecteurs est élevé ; – dans le cas contraire, associer plus ou moins complètement les mesures suivantes : sélection d'un vaccin dépourvu de l'allergène incriminé, lorsque cela est possible (cf. tableau VIII), sélection de vaccins ne contenant qu'un seul agent vaccinal, moins réactogènes que les vaccins associés, injection du vaccin par voie IM, qui serait moins déclenchante que la voie sous-cutanée, et, enfin, injection fractionnée du vaccin, selon une méthode d'accoutumance, réalisée sous surveillance stricte en milieu hospitalier, lorsque l'on redoute une réaction d'HSI plus ou moins sévère. Notre expérience récente, chez une douzaine d'enfants qui nous ont été adressés pour réactions locales importantes, urticaires généralisés et/ou œdèmes de Quincke, lors de vaccinations associées diverses (DT-Coq, DTCP/Tétracoq, Pentacoq), montre que ces mesures sont efficaces, mais laisse aussi planer un doute sur la nature allergique de la plupart des réactions liées à l'injection de ces vaccins (résultats non publiés).

INTRODUCTION

Données épidémiologiques

Les réactions liées aux vaccins sont loin d'être exceptionnelles. Selon la classification de Drucker [38], on distingue les réactions postvaccinales simples, fréquentes, mais le plus souvent bénignes (réaction inflammatoire locale transitoire, s'accompagnant parfois de fièvre et/ou d'une éruption cutanée), les réactions postvaccinales mineures, peu fréquentes, qui reproduisent à minima la maladie contre laquelle le vaccin est destiné, et les réactions postvaccinales plus ou moins sévères, enfin. Ces dernières peuvent être locales (lymphadénite suppurée après BCG ; phénomène d'Arthus, relativement fréquent chez les sujets hyperimmunisés) ou générales (crises convulsives, notamment après le vaccin anticoquelucheux ; poliomyélite postvaccinale, exceptionnelle ; fièvre élevée ; éruptions cutanées diverses ; réactions anaphylactiques ou anaphylactoides ; vascularites ; etc.). Une revue partielle de la littérature permet de se faire une idée de la fréquence des principales complications postvaccinales purement locales (tableau I) et plus générales (tableau II) ; on voit ainsi que, si les réactions locales sont relativement fréquentes, les réactions générales sont beaucoup plus rares.

Seules certaines réactions postvaccinales peuvent être attribuées à une réaction d'hypersensibilité (HS) dirigée contre l'un des constituants des

possible allergy to one of the constituents of the vaccine by clinical interview and possibly by appropriate allergological assessment ; – withhold injection of the vaccine when the risks outweigh the expected benefits of vaccination, especially in the presence of a high protective serum antibody titre ; – in the opposite case, apply various combinations of the following measures : selection of a vaccine free of any incriminated allergen, whenever possible (see Table VIII), selection of vaccines containing a single vaccinating agent, which are less likely to induce reactions than combined vaccines, IM injection of the vaccine, which is less allergenic than the SC route and, lastly, fractionated injection of the vaccine, according to a desensitization method, performed under strict hospital surveillance when a more or less severe immediate hypersensitivity reaction is feared. Our recent experience, in a dozen children referred to us for severe local reactions, generalized urticaria and/or angioneurotic oedema following various forms of vaccination (DT-pertussis, DTCP/Tétracoq, Pentacoq), shows that these measures are effective, but also leave an unresolved doubt concerning the allergic nature of most of the reactions related to injection of these vaccines (unpublished results).

Tableau I. – Fréquence des réactions locales post-vaccinales

Réaction (nature)	Vaccin	Fréquence	Référence
Douleur	DT-Coq	92 %	14
	Coquelucheux	32 %	14
	Anti-HBV	25,6 %	37 (*)
Érythème	Hevac B	≤ 36 %	100 (*)
	DT-Coq	24 %	14
	Engerix B	23 %	8
	Coquelucheux	14 %	14
Œdème, infiltration	Tétracoq	64 %	39
	Pneumocoque	50 %	10
	DT-Coq	14 %	14
	Engerix B	8 %	8
	Tétanos	2,5 %	58
	Coquelucheux	2 %	14
	Hevac B	1,3 %	22
	Varicelle	1 à 5 % (enfants) et 20 % (adultes)	35
Nodules persistants	Tétracoq	19 % à 3 mois	39
		0 à 6 mois	

(*) Fréquence comparable à celle observée dans le groupe placebo.

vaccins et entrent dans le cadre des réactions allergiques : mises à part certaines d'entre elles, à caractère généralement bénin (réactions locales à type de phénomène d'Arthus ; réactions urticariennes faisant suite à une vaccination antitétanique), mais dont la fréquence est relativement élevée, ces réactions d'HS sont rares. C'est ainsi qu'ont été décrites [9, 35, 57] :

Tableau II. – Fréquence des réactions générales post-vaccinales

Réaction (nature)	Vaccin	Fréquence	Références
Fièvre	DT-Coq	42 à 92 %	14, 72
	Coqueluche	52 %	14
	Tétanos	15,3 %	58
	Rouvax	15 %	10
	anti-HAV	< 8 %	6
	Hevac B	0,5 à < 8 %	22, 37 (*), 100 (*)
	Engerix	1/66 000 inj.	6,8
Asthénie, somnolence	DT-Coq	34 à 39,8 %	14, 73
	Coqueluche	14 %	14
	Hevac B	1,3 %	22
	Engerix B	1/85 000 à 1/294 000 inj.	8
Anorexie, nausées	DT-Coq	42 %	14
	Coqueluche	6 %	14
	Hevac B	1,4 à 1,6 %	22, 37 (*)
Malaise	anti-HAV et HBV	< 8 %	6
	Engerix B	1/70 000 inj.	8
Prurit	Engerix B	1/122 500 inj.	8
Urticaire/Quincke	Tétanos	13 %	10
	Engerix B	1/173 000 inj.	8
Asthme	Hevac B	1/1 000 inj.	22
Anaphylaxie généralisée	ROR/MMR	0,007 à 0,18 %	10, 61
	Coqueluche	1/10 000 à 20 000 inj.	4
	Tétanos	1/100 000 inj.	98
	DTP	1/100 000 inj.	87
Arthralgies	Rudivax	13 à 15 %	10
	Tétanos	1 %	58
	Hevac B	0,1 à 1,3 %	22, 37 (*)
	Engerix B	1/140 000 inj.	8
Rashs mal étiquetés	Varicelle	5 à 10 %	35
	DT-Coq	5,7 %	58
	Tétanos	5,2 %	10
	Rouvax	5 %	10
	Hevac B	0,2 % à < 10 %	22, 37, 100 (*)
	Engerix B	1/56 000 inj.	8

(*) Fréquence comparable à celle observée dans le groupe placebo.

— des réactions anaphylactiques ou anaphylactoides plus ou moins sévères : elles sont exceptionnelles après BCG, vaccin antipoliomyélitique injectable, DT-Polio ou VAT seul, vaccins anticoquelucheux, anti-hemophilus, anticholérique, anti-HBV, anti-ourlien, antirougeoleux, antirabique, ROR ou MMR (équivalent US du ROR), et vaccin anti-pneumococcique ; par contre, elles sont rapportées dans 0,04 p. cent des cas (2^e injection) et 0,28 p. cent des cas (3^e injection) pour les vaccins expérimentaux antipaludéens ;

— des prurits, urticaires et œdèmes de Quincke : ils sont rares pour le BCG, le vaccin antipoliomyélitique, le DT-Coq, le ROR, les vaccins anti-ourlien, antirougeoleux, antigrippaux, antivariolique et antirabique, anti-HBV et anti-encéphalite japonaise, mais plus fréquents pour le vaccin antitétanique ;

— des manifestations généralisées liées (ou assimilées) à une HS semi-retardée, à type de maladie sérique (une dizaine de cas décrits pour le vaccin anti-hemophilus), d'arthralgies (vaccin antirubéolique), ou de vascularites (BCG, vaccin antitétanique et DT-Coq, vaccin antigrippal et vaccin de l'encéphalite par piqûres de tiques) ; plusieurs réactions à type de maladie sérique ont également été décrites pour le vaccin antirabique ;

— des eczéma, exceptionnels (DT-Polio et DT-Coq/Tetracoq) ;

— des manifestations dont l'immunopathogénie est encore mal connue : il s'agit de rashs maculopapuleux ou urticariens, survenant le plus souvent dans les 24 heures suivant une première injection de vaccin antirougeoleux, et régressant spontanément en quelques jours [32], et de rashs cutanés plus ou moins bien étiquetés pour les vaccins antitétanique, DT-Coq, anti-HBV et anti-hemophilus ; des rashs mal étiquetés surviennent également chez 5 à 10 p. cent des sujets normaux, et chez environ 50 p. cent des immunodéprimés, avec le vaccin contre la varicelle. Ont également été rapportés des cas rares d'érythèmes polymorphes, parfois sévères (nécroépidermolyses toxiques), pour DT-Polio, DT-Coq, les vaccins anti-HBV (0,7 p. 99 000 injections, survenant généralement lors de la seconde injection) et anti-hemophilus (2 cas décrits), des érythèmes noueux, exceptionnels, pour le vaccin anti-HBV [25], et des lupus après BCG, qui pourraient résulter d'une HS exacerbée vis à vis du bacille [57].

Diverses autres manifestations d'HS induites par les vaccinations, mais s'apparentant à des manifestations auto-immunes, ont été décrites pour le BCG (2 cas de dermatomyosite), le vaccin anti-HBV et le vaccin antipoliomyélitique (quelques cas de Guillain-Barré), et les vaccins antigrippaux (vascularites) [11] ; ces réactions pourraient résulter d'une activation polyclonale du système immunitaire, et ne relèveraient pas d'une réaction d'HS spécifique de l'un des composants des vaccins.

Certaines études antérieures avaient permis de suggérer que la fréquence des réactions post-vaccinales était augmentée chez les sujets hyperimmunisés [41] ; toutefois, selon Long [72], la fréquence et la nature des réactions au DT-Coq, chez le nourrisson et le jeune enfant, ne sont influencées ni par le taux des anticorps spécifiques, ni par le lot du vaccin, ni par le type d'allaitement. D'autre part, au moins en ce qui concerne les vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B, le terrain atopique ne semble pas représenter un facteur de risque particulier, quel que soit le type des réactions observées [22] ; de même, pour l'anatoxine tétanique, Facktor [41] ne note aucune différence entre atopiques et non atopiques.

Tableau III. – Composition détaillée des vaccins les plus courants

Vaccin	Ag. vaccinal	Conservateur(s)	Excipient(s)	Contaminant(s)
BCG (US)	BCG	0	Dextran	0
BCG (Pasteur)	BCG	0	Glutamate	0
Polio per os	Virus atténué	0	HSA	0
Polio inject.	Virus inactivé (formol)	Formol + 2-PNE	0	Néomycine Streptomycine, Polymyxine B, β-PNL
Tétanos	Anatoxine (formol)	Mercuriothiolate ou formol	Hydroxyde d'Al	0
Coqueluche	Inactivé	Mercuriothiolate	Hydroxyde d'Al	0
DT	Anatoxines (formol)	Mercuriothiolate	Hydroxyde d'Al	0
DTBis	Anatoxines (formol)	Mercuriothiolate	0	0
TP	Inactivés (formol)	Formol + 2-PNE	Hydroxyde d'Al	0
DTP	Inactivés (formol)	Formol + 2-PNE	0	0
DT-Coq	Inactivés (formol)	Mercuriothiolate	Hydroxyde d'Al	0
DTCP/Tetracoq	Inactivés (formol)	Formol + 2-PNE	Hydroxyde d'Al	0
Grippe	Virus inactivé (formol)	Mercuriothiolate	Saccharose	Protéines d'œuf, formol, Polymyxine B
Oreillons	Virus atténué	0	0	Protéines d'œuf
Rougeole	Virus atténué	0	HSA	Protéines d'œuf
Rubéole	Virus atténué	0	0	0
ROR	Virus atténués	0	HSA, gélatine	Protéines d'œuf
Hevac B	Ag. naturel	Formol	Hydroxyde d'Al	0
Genhevac B	Ag. recombinant	Formol	Hydroxyde d'Al	0
Engerix B	Ag. recombinant	Mercuriothiolate	Hydroxyde d'Al	<i>S. cerevisiae</i> ?
Havrix (Hep. A)	Virus inactivé	2-PNE	Hydroxyde d'Al	0
Hemophilus (HIBest, ACT-HIB)	Polysaccharides	0	Anatoxines tétanique ou diphtérique, ou <i>N. meningitidis</i>	0

Abréviations : 2-PNE = 2-Phénoxyéthanol ; β-PNL = β-propionolactone.

Composition des vaccins

Outre la fraction antigénique vaccinante (microorganismes inactivés ou atténués, extraits antigéniques naturels, synthétiques, ou obtenus par génie génétique), les vaccins comportent d'autres produits, dont certains sont potentiellement antigéniques et pourraient être responsables de réactions d'HS. Il s'agit de conservateurs (mer-

curothiolate, formaldéhyde, phénol, 2-phénoxyéthanol), d'excipients (dextran et sucres divers, glutamate, gélatine, hydroxyde d'aluminium), et de contaminants (protéines d'œuf, antibiotiques, β-propionolactone). La composition détaillée des vaccins les plus courants est fournie dans le tableau III, et la liste des principaux conservateurs, excipients et contaminants est indiquée dans le tableau IV.

Tableau IV. – Liste des principaux additifs et contaminants contenus dans les vaccins
(d'après l'édition 1994 du Vidal)

<i>Conservateurs</i>	<i>Vaccins correspondants</i>
Formaldéhyde	Polio injectable Tétanos, TP, DTP, DTC/Tétracoq Hevac B, Genhevac B Havrix
Mercuriothiolate	Tétanos, coqueluche, DT et DTvax, DT-Coq, DTBis Grippe (Ronchèse, Tétagrip, Vaxigrip) Engerix B Typhoïde (certains)
Phénol	Pneumocoque Cholera Typhoïde (certains)
2-phénoxyéthanol	Polio injectable TP, DTP, DTC/Tétracoq Havrix
<i>Excipients</i>	<i>Vaccins correspondants</i>
Hydroxyde d'aluminium	Tétanos, coqueluche DT et DTvax, TP, DT-Coq, DTC/Tétracoq Hevac B, Genhevac B, Engerix B Havrix
Dextran	BCG (USA), Monovax (Mérieux)
Glutamate	BCG (Pasteur)
Saccharose, lactose ou maltose	Grippe, méningocoque, rage
Anatoxines diphtérique/tétanique	Certains vaccins anti-hémophilus
N. meningitidis	Certains vaccins anti-hémophilus
Sérumalbumine humaine	Rougeole, ROR, rage
Gélatine	MMR (homologue US du ROR), ROR/ORR
<i>Contaminants</i>	<i>Vaccins correspondants</i>
Protéines d'œuf	Oreillons, rougeole, ROR Grippe, amaril, tick-borne encephalitis
Antibiotiques	Polio injectable, DTP, DTC/Tétracoq Rouvax, Rudivax, Rudi-Rouvax, ROR Grippe, rage
Formaldéhyde	Tétanos (Tétavax) Grippe (Ronchèse, Tétagrip, Vaxigrip)
β-propionolactone	Grippe (Mutagrip), rage

ÉTIOPATHOGENIE DES RÉACTIONS ALLERGIQUES AUX VACCINS

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes généralisées

Des cas exceptionnels d'anaphylaxie ont été décrits pour les vaccins antioquelucheux [4] et antitétanique [20, 111], le DT-Coq [69, 85], le

MMR [63, 64], et le vaccin anti-rougeoleux [21]. Dans la plupart des cas, le bilan immunoallergologique n'a pas été effectué ou n'a pas permis d'identifier le composant du vaccin susceptible d'être en cause ; on peut toutefois penser, mais sans pouvoir l'affirmer de façon certaine, que la plupart de ces réactions résultent d'une hypersensibilité spécifique de l'antigène vaccinal, et non de l'un des additifs. Par contre, certains additifs pourraient favoriser le développement de ces réactions d'hypersensibilité : en faveur de cette hypothèse, on peut citer de nombreuses études, effectuées tant chez l'homme que chez l'animal, qui montrent clairement que l'hydroxyde d'aluminium, adjuvant commun à de nombreux vaccins, stimule la production d'IgE spécifiques des antigènes vaccinaux auxquels il est adjoind [30, 54, 75, 81, 105, 108] ; néanmoins, les résultats d'une étude récente, effectuée chez la souris, permettent fortement de suggérer que la production des IgE antitétaniques et antidiphtériques résulterait principalement de la composition du vaccin en anatoxines, plutôt que de leur teneur en hydroxyde d'aluminium [82]. Par ailleurs, le vaccin antioquelucheux, si souvent associé aux anatoxines, n'augmenterait pas, voire même diminuerait la production des IgE spécifiques des anatoxines [1].

Dans certaines études, le bilan immunoallergologique a permis d'identifier la fraction vaccinale comme étant responsable de la réaction d'hypersensibilité : il s'agit notamment d'un cas de réaction anaphylactique sévère, survenu à la quatrième injection de DT-Coq chez un enfant de 18 mois, chez lequel les tests cutanés à lecture immédiate et le RAST, effectués a posteriori, se sont révélés positifs pour l'anatoxine tétanique [23], et de plusieurs cas identiques survenant lors de revaccinations par l'anatoxine tétanique seule ou associée [18] ; un cas de réaction anaphylactique généralisée sévère a également été rapporté, après une première injection d'Engerix B chez une femme ayant des antécédents d'allergie aux moisissures, et chez laquelle les tests cutanés à lecture immédiate se sont révélés positifs à *Saccharomyces cerevisiae* [19].

D'autres études ont permis d'incriminer avec une quasi-certitude :

- les protéines d'œuf, pour les vaccins anti-ourlien, antirougeoleux, le ROR [43], le vaccin amaril et le vaccin TBE (tick-borne encephalitis) : le problème se pose surtout pour le vaccin antirubéolique et le ROR, pour lesquels ont été décrites des réactions anaphylactiques, parfois sévères, chez des enfants allergiques à l'œuf [9, 56]. Néanmoins, des réactions allergiques au ROR, à type d'urticaires, œdèmes de Quincke, ou malaise avec hypotension, ont également été rapportées chez des sujets non allergiques à l'œuf [43, 96] ;

– la gélatine contenue dans le MMR : c'est ainsi que Kelso [63, 64] a décrit un cas de choc anaphylactique à ce vaccin, le bilan allergologique effectué a posteriori ayant mis en évidence des tests cutanés à lecture immédiate positifs au vaccin et à la gélatine, et des IgE sériques spécifiques anti-MMR et anti-gélatine ; trois cas additionnels, probablement liés à la gélatine d'un vaccin anti-rougeoleux, ont été récemment décrits par Caffarelli et al [21]. Selon ces auteurs, l'incidence de ces réactions serait de l'ordre de 1 p. mille vaccinations ;

– le dextran contenu dans certains lots de BCG : il s'agit de réactions anaphylactoïdes, liées à des IgG naturelles anti-dextran. Elles sont exceptionnelles [54, 73, 88, 89, 102, 104]. Les IgG anti-dextran peuvent être transmises passivement de la mère au fœtus, et c'est ainsi qu'ont été décrits deux chocs anaphylactoïdes au dextran chez deux enfants nés de mères ayant des taux élevés d'IgG sériques anti-dextran, et vaccinés par le BCG en période néonatale [94, 95]. Chez l'un de ces nouveau-nés, le dosage des anticorps anti-dextran n'a pas pu être effectué, mais, chez le second, un taux élevé d'IgG anti-dextran a été mis en évidence a posteriori dans le sang de cordon ;

– peut-être les antibiotiques contenus dans le ROR, comme permettent de le supposer des réactions observées chez des sujets ne présentant aucune sensibilisation détectable aux protéines d'œuf ni à la fraction vaccinante [9, 67].

Prurits, urticaires et œdèmes de Quincke

Des réactions urticariennes et/ou des œdèmes de Quincke récidivant lors des revaccinations ont été rapportés pour le BCG [27] et les vaccins anti-HBV [74] ; des prurits, urticaires et/ou œdèmes de Quincke sont observés chez 13 % des sujets vaccinés ou revaccinés par l'anatoxine tétanique [58], et ont été rapportés pour le DT-Coq [23, 79] et l'anatoxine diphtérique [57].

Dans quelques cas, il a été possible d'identifier la substance vaccinante comme étant responsable de la réaction d'HS : il s'agit notamment d'un cas d'urticaire et asthme après vaccination antigrippale chez un sujet n'ayant aucun antécédent d'allergie à l'œuf, et chez lequel le bilan immunoallergologique s'est a posteriori révélé négatif pour l'œuf, alors que les tests cutanés à lecture immédiate étaient positifs pour le vaccin [10], d'un cas d'urticaire généralisée, avec tests cutanés positifs à l'anatoxine diphtérique brute, après une seconde injection de vaccin DT [57], et d'un cas d'œdème de Quincke, avec tests cutanés positifs au vaccin DT-Polio, mais négatifs aux vaccins antitétanique et antipoliomyélitique, ainsi qu'aux

conservateurs [77]. Les additifs ont également été incriminés, sur la base des résultats du bilan immunoallergologique, et notamment le formaldéhyde, pour lequel un cas d'urticaire a été rapporté [40], et la β -propionolactone contenue dans le vaccin antirabique : des réactions immédiates ou accélérées (urticaire et/ou œdème de Quincke, rashes cutanés) surviennent chez environ 15 p. cent des sujets vaccinés contre la rage. Ces réactions sont liées à une authentique hypersensibilité immédiate (HSI) à la β -propionolactone, comme en témoigne la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques par immunofluorescence [99].

Dermatite atopique

Des exacerbations de dermatite atopique ont été rapportées pour des vaccins contenant du mercuriothiolate [10].

Réactions (évocatrices) d'hypersensibilité semi-retardée

Ont été rapportés des phénomènes d'Arthus (fréquents pour les vaccins mixtes DTP, DT-Coq et DTCP/Tétracoq chez les sujets hyperimmunisés [35], et un cas pour le vaccin anti-HBV [74]), des vascularites urticariennes (un cas avec le BCG, quelques cas avec le DTP ou le DTCP/Tétracoq, et plusieurs cas, dont un de PAN, avec le vaccin anti-grippal [10]), des fièvres élevées, dont certaines pourraient représenter une forme fruste de maladie sérique, pour les anatoxines tétanique et diphtérique [58], le vaccin antioquelucheux, le DTP et le DTCP/Tétracoq [9], et les vaccins anti-HBV et anti-HAV [6, 8, 22, 37, 100], et des arthralgies qui pourraient, elles aussi, représenter une forme fruste de maladie sérique, pour les anatoxines diphtérique et tétanique [58], le vaccin anti-rougeoleux [10], et les vaccins anti-HBV [8, 22, 37]. Toutefois, au moins en ce qui concerne les vaccins anti-HBV, certaines de ces réactions, et notamment les rashes cutanés non urticariens [100], les réactions fébriles [37, 100] et les arthralgies [37], sont aussi fréquentes chez les sujets vaccinés que chez ceux ayant reçu du placebo, ce qui laisse planer un doute sur leur nature immunoallergique.

Dans la plupart des cas, les additifs semblent pouvoir être innocentés, car ils induisent essentiellement des réactions d'HSI et d'HSR, et l'on peut donc raisonnablement penser que l'agent responsable est l'agent vaccinante. D'ailleurs, des réactions d'HS semi-retardée authentiques, dirigées contre la fraction vaccinante, ont été décrites : il s'agit de phénomènes d'Arthus, liés à une hyperimmunisation, pour les vaccins mixtes DTP, DT-

Coq, DTCP/Tétracoq, et pour le vaccin antipneumococcique [35], et de rashes cutanés [71] et de glomérulonéphrites [16], attribués à des complexes immuns circulants constitués d'anatoxine tétanique et d'IgG spécifiques. Des additifs pourraient cependant être en cause dans quelques cas : il en serait ainsi de certaines réactions locales importantes, notamment avec les vaccins anti-HBV [3, 49, 65, 83], et, peut-être, de rashes cutanés divers, mal étiquetés [10], pour lesquels la responsabilité du merthiolate semble pouvoir être retenue, sur la base du bilan immunoallergologique effectué a posteriori.

Réactions d'hypersensibilité retardée

Des cas exceptionnels d'eczéma ont été décrits pour les vaccins DTP et DT-Coq [10], mais, là encore, aucune étude immuno-allergologique n'a été effectuée. Dans certains cas, le bilan immunoallergologique a permis d'identifier la fraction vaccinante comme étant responsable de la réaction d'HS : il s'agit d'abcès récurrents stériles, récidivants après revaccination par le DT-Coq, avec tests cutanés à lecture retardée positifs à l'anatoxine tétanique [28].

En ce qui concerne les conservateurs, le mercurothiolate a été mis en cause dans des eczémas plus ou moins généralisés, survenant après injections de vaccins anti-HBV [49, 91]. Divers arguments sont en faveur d'une HS spécifique du mercurothiolate : l'existence de réactions survenant, chez un même sujet, après des injections de vaccins divers, dont le seul composant commun est le mercurothiolate ; l'existence de réactions allergiques connues au mercurothiolate pour des substances non vaccinales contenant du mercurothiolate [84] ; enfin, une fréquente positivité des patch-tests et/ou des IDR au mercurothiolate, à l'acide thiosalicylique, et parfois à d'autres dérivés mercuriels, alors que les TC aux autres additifs sont négatifs [49, 83, 91].

Des réactions d'HSR liées à l'hydroxyde d'aluminium ont notamment été décrites pour les anatoxines diphtérique et tétanique, pour les vaccins mixtes DTP et DT-Coq [15, 33, 34, 50, 86], et pour le vaccin Hevac B [32] ; des réactions comparables avaient également été rapportées chez des sujets désensibilisés par des extraits retard adsorbés sur hydroxyde d'aluminium [24, 29, 106]. Deux formes cliniques ont été décrites : des eczémas, pour lesquels le bilan allergologique montre l'existence d'une HSR cutanée aux sels d'aluminium [33, 34, 44], et des réactions inflammatoires locales importantes, avec nodules persistants, notamment après Hevac B [31], DTP [15], DT-Coq [84] et Tétracoq [47]. Ces dernières réactions sont étroitement liées à la persistance de concentrations élevées d'aluminium au point d'injection,

tant chez l'homme [46, 97] que chez l'animal d'expérience [80], et, selon certains auteurs, elles relèveraient d'une réaction non spécifique à corps étranger [86] ; toutefois, selon d'autres, elles seraient liées à une authentique HSR aux sels d'aluminium, comme en témoignent l'aspect histologique des lésions, très proche de celui des lésions d'eczéma [24], et la fréquente positivité des patch-tests aux sels d'aluminium, alors que les tests aux autres constituants des vaccins restent négatifs [15, 24, 31].

Enfin, quelques rares cas d'urticaire et d'eczéma de contact, avec patch-tests positifs pour le formaldéhyde, ont été décrits pour le vaccin Hevac B [92].

Réactions dont l'immunopathogénie et l'étiopathogénie restent obscures

Il s'agit d'érythèmes polymorphes (3 cas pour le BCG, et quelques cas pour le DTP et le DTCP [10], et pour les vaccins anti-HBV [74]), d'érythèmes noueux (1 cas décrit avec le vaccin anti-HBV [93]), de rashes cutanés divers, mal étiquetés, pour le vaccin antitétanique [20], les vaccins mixtes DTP et DTCP [58], et pour les vaccins anti-HBV [74], et de nodules persistants, au point d'injection, avec un aspect histologique et immunohistologique particulier (infiltrat lymphoplasmocytaire contenant de nombreux mastocytes et éosinophiles, et de nombreuses IgE), après vaccin anti-tétanique [5]. Ont également été rapportés des lupus vulgaires, après vaccination par le BCG (une soixantaine de cas publiés) : ils surviennent surtout après revaccination [27], et sont parfois associés à une vascularite urticarienne ; pour certains auteurs, ils résulteraient d'une HSR exacerbée vis à vis du BCG, faisant suite à une infection tuberculeuse ou à une vaccination antérieure par le BCG, mais, pour d'autres, leur survenue serait liée à une multiplication des bacilles au point d'injection [10]. En fait, ces deux théories ne s'excluent pas.

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau V.

DIAGNOSTIC DES RÉACTIONS ALLERGIQUES AUX VACCINATIONS

Diagnostic des réactions allergiques à la fraction vaccinante

Anatoxines

En ce qui concerne les *réactions évocatrices d'une HSI*, il existe des RAST pour les deux ana-

Tableau V : Étiopathogénie des réactions allergiques aux vaccinations

Manifestations cliniques	Vaccins en cause	Substance responsable
Choc anaphylactique ou anaphylactoïde	DT-Coq MMR (équivalent US du ROR) Rubéole, ROR, etc. Engérix B BCG (US)	Anat. tétanique Gélatine Protéines d'œuf <i>Sacch. cerevisiae</i> Dextran
Urticaire et œdème de Quincke	Grippe VAT seul ou associé Rage	Virus grippal (*) Formaldéhyde, Anat. tétanique β-propionolactone
Phénomène d'Arthus	DTP, DT-Coq, DTCP/Tétracoq	Antigène vaccinant
Glomérulonéphrite par CI	Tétanos	Anatoxine tétanique
Eczéma	DTP, DT-Coq, Hevac B Engérix B	Hydroxyde d'Al. Mercuriothiolate
Nodules persistants	DTP, DT-Coq, DTCP/Tétracoq, Hevac B	Hydroxyde d'Al.
Abcès récurrents stériles	DT-Coq	Anatoxine tétanique

(*) Diagnostic d'élimination.

toxines, et des IgE sériques spécifiques de l'anatoxine tétanique ont été détectées chez des enfants ayant présenté une réaction anaphylactique sévère lors d'injections de rappel [18, 23]. La valeur diagnostique de ces RAST est controversée : en effet, des IgE sériques spécifiques de l'anatoxine tétanique et de l'anatoxine diphtérique sont détectées chez respectivement 2 à 3,1 p. cent et 1,5 à 4 p. cent des sujets vaccinés par ces anatoxines, et ayant parfaitement toléré les injections de vaccin [81]. Selon Aalberse *et al* [2], les RAST à l'anatoxine tétanique sont positifs chez 25 p. cent des sujets ayant parfaitement toléré la vaccination ou la revaccination antitétanique. De plus, selon les responsables du Centre de Biologie Moléculaire Spécialisée de l'Institut Pasteur (Paris), les RAST aux anatoxines ne sont qu'exceptionnellement positifs, quelle que soit l'histoire clinique (communication personnelle). Toutefois, selon Breuil [18], des RAST de classe élevée seraient un bon témoin d'allergie immédiate à l'anatoxine tétanique.

Les tests cutanés à lecture immédiate ont surtout été effectués pour l'anatoxine tétanique. Il n'existe pas de protocole standardisé : Brindle [20] effectue des scratch-tests avec l'anatoxine pure. Jacobs [58] et Breuil [18] préconisent des IDR au 1/100 000^e, 1/10 000^e, 1/1 000^e et 1/100^e. Facktor [41] et Johnson [60] préconisent respectivement des IDR de 0,02 ml d'anatoxine à 10 LfU

(unités de floculation en milieu liquide) par ml (soit 0,2 LfU/IDR) et de 1,5 LfU/ml (soit 0,030 LfU/IDR). Breuil [18] effectue également un prick avec de l'anatoxine diluée au 1/1 000^e ; enfin, si les IDR sont négatives, Jacobs [58] effectue des injections SC d'essai de 0,02 ml au 1/10^e, 0,10 ml au 1/10^e, 0,10 ml pur, puis 0,40 ml pur. Le diagnostic des sensibilisations du type immédiat à l'anatoxine diphtérique peut être effectué par des TC à l'anatoxine brute [57], ou par déduction, en testant le vaccin DT (réaction positive) et le vaccin antitétanique (réaction négative) [77]. La valeur diagnostique de ces tests est controversée : en effet, si les scratch-tests sont toujours négatifs chez les sujets témoins et toujours positifs chez les malades [20], les IDR à l'anatoxine tétanique sont positives chez 8 p. cent [60] à 62 p. cent [41] des individus tout-venant, chez lesquels aucun antécédent particulier n'est retrouvé ; la fréquence, plus ou moins importante selon les auteurs, de ces sensibilisations latentes pourrait provenir du fait que l'hydroxyde d'aluminium, contenu dans ces vaccins, stimulerait la production des IgE spécifiques des antigènes vaccinaux auxquels il est adjoint [30, 54, 75, 81, 105, 108]. De plus, selon Jacobs, les IDR à l'anatoxine tétanique sont presque toujours négatives, y compris chez des sujets ayant des antécédents évocateurs d'une réaction d'HSI à cette substance [58] ; enfin, certaines réactions immédiates et accélérées pourraient relever, non pas d'une réaction d'HSI, mais d'une réaction d'HS semi-retardée accélérée, chez des sujets préalablement immunisés [79]. Toutefois, selon Breuil [18], bien que les tests cutanés à lecture immédiate puissent être positifs chez des sujets non allergiques, cette positivité n'est que faible, et une forte positivité (IDR ≥ 15/25 mm) serait un témoin incontestable d'allergie immédiate à l'anatoxine tétanique.

Enfin, la valeur prédictive des tests cutanés à lecture immédiate aux anatoxines est également controversée : c'est ainsi que Jacobs [58] a effectué une injection de rappel, qui a été parfaitement tolérée, chez un sujet ayant présenté une urticaire généralisée lors de l'injection précédente, et ayant des tests cutanés à lecture immédiate positifs à l'anatoxine tétanique.

En ce qui concerne les réactions d'HS semi-retardée aux anatoxines, des IDR à lecture semi-retardée ont été effectuées avec l'anatoxine tétanique, mais elles sont positives chez 32 p. cent des individus tout-venant [41], ce qui laisse planer un doute sur leur valeur diagnostique.

Il n'existe pas non plus de protocole standardisé pour l'étude des réactions d'HSR : comme pour l'exploration des réactions évocatrices d'une HSI, Facktor [41] et Johnson [60] préconisent respectivement des IDR de 0,02 ml d'anatoxine à 10 LfU/ml ou 1,5 LfU/ml ; Fairshier [42], quant à lui,

effectuée des IDR de 0,10 ml d'anatoxine à 1,5 LfU/ml. La valeur diagnostique de ces IDR est certainement faible, puisqu'elles sont retrouvées positives chez 28 p. cent [36] à 74 p. cent - 80 p. cent [41, 60] des adultes bien-portants. La fréquence des sensibilisations ainsi détectables décroît avec l'âge : elle est comprise entre 53 et 90 p. cent avant l'âge de 39 ans, 40 et 75 p. cent entre 40 et 59 ans [36, 42], et se situe aux alentours de 10 p. cent chez les sujets de plus de 60 ans [36].

Vaccin de l'hépatite B

Pour mémoire, un cas de réaction anaphylactique sévère a été rapporté après vaccination par Engerix B, et attribué à une allergie à *Saccharomyces cerevisiae* [19]. Il convient donc, avant d'injecter ce vaccin, de rechercher la notion d'allergie aux moisissures, et éventuellement d'effectuer un bilan allergologique adéquat.

Réactions allergiques aux conservateurs

En ce qui concerne le mercurothiolate, les seuls tests dont on dispose actuellement sont les tests cutanés à lecture retardée, avec les patch-tests au mercurothiolate lui-même (0,1 %) et à divers autres composés mercuriels (nitrate phénylmercurique à 0,05 p. cent ; mercure ammonié à 1 p. cent ; mercure organique à 0,5 p. cent ; acide thio-salicylique à 0,1 %), et des IDR d'une solution de mercurothiolate à 0,01 p. cent [49]. La valeur diagnostique de ces tests est certainement imparfaite, puisqu'ils sont positifs chez 16 p. cent (patch-tests) et 8 p. cent (IDR) des adultes jeunes bien-portants [52], et 10,4 p. cent (HgCl) et 16 p. cent (mercurothiolate) des patients consultant pour un eczéma non lié à des vaccinations [3, 84]. La fréquence des sensibilisations latentes au mercurothiolate est donc relativement élevée dans la population générale, et divers modes de sensibilisation occulte ont été évoqués :

- un usage régulier d'antiseptiques mercuriels, de collyres ou de solutions ophtalmologiques (nettoyage des lentilles de contact) contenant du mercurothiolate. A ce titre, le personnel de santé semble particulièrement à risque [49] ;

- des injections répétées de vaccins contenant du mercurothiolate. A l'appui de cette hypothèse, Osawa [84] montre que la fréquence des sensibilisations latentes au mercurothiolate croît avec l'âge, pour atteindre 30 p. cent chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes ne présentant pas d'exposition connue au mercurothiolate, hormis celle liée aux vaccinations ; de plus, dans la même étude, les auteurs montrent que, chez le cobaye, le mercurothiolate contenu dans le DTP

est susceptible d'induire une HSR latente, détectable par patch-tests chez 50 à 80 p. cent des animaux.

La valeur prédictive des tests cutanés à lecture retardée au mercurothiolate est certainement imparfaite, puisque la fréquence des réactions locales aux injections de vaccins contenant du mercurothiolate est la même chez les sujets qui ont des tests cutanés positifs et chez ceux qui ont des tests cutanés négatifs à ce conservateur [52], et les injections de vaccins contenant du mercurothiolate sont bien tolérées chez la plupart des allergiques connus avec tests cutanés positifs au mercurothiolate [3, 65] ; il semblerait donc ainsi que, si les concentrations de mercurothiolate contenues dans les vaccins sont suffisantes pour induire une sensibilisation, elles ne sont pas suffisamment élevées pour être déclenchantes.

Mis à part deux cas bien documentés d'urticaire et d'eczéma de contact liés au formaldéhyde, aucune réaction d'HS aux autres conservateurs (2-phénoxyéthanol, phénol) ne semble avoir été rapportée dans la littérature. Le formaldéhyde est avant tout un allergène responsable de rhinites, asthmes et eczémas de contact professionnels (industries textile, du bois, des matières plastiques et du caoutchouc, papeterie, teinturerie, cosmétiques, stérilisation, etc.) ; des manifestations anaphylactiques ont également été observées chez des sujets dialysés sur des membranes stérilisées au formol [17, 76]. Les réactions évocatrices d'une HSI au formaldéhyde peuvent être explorées par des tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests à 0,1 % et 1 %), et par un RAST-formol, dont la valeur diagnostique est bonne [76, 107] ; les sensibilisations du type retardé peuvent être explorées par des patch-tests (formaldéhyde à 1 p. cent en milieu aqueux).

Réactions allergiques aux excipients

Pour mémoire, plusieurs cas de réactions anaphylactoïdes, liées à des IgG anti-dextran, ont été rapportés lors de vaccinations par le BCG. Le diagnostic de ces réactions repose sur les TC à lecture semi-retardée, dont la valeur diagnostique semble mauvaise, et la recherche et le dosage des anticorps sériques anti-dextran par précipitation ou hémagglutination [66, 94, 95, 107]. La prévention de ces réactions passe par le choix d'un BCG dépourvu de dextran, chez les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactoïdes au dextran, survenues soit lors d'une vaccination antérieure, soit lors de perfusions de dextran.

Seul un cas de réaction anaphylactique bien documenté à la gélatine a été décrit lors d'une vaccination par le MMR ; 3 cas additionnels, probablement liés à la gélatine d'un vaccin anti-rou-

geoleux ont été récemment décrits [21]. L'expérience de ces réactions provient essentiellement des accidents observés chez les sujets perfusés par des gélamines fluides. Il n'existe actuellement pas de RAST, et le diagnostic repose sur les IDR à lecture immédiate, effectuées à concentration croissante (de 0,00035 à 3,5 mg/ml), et, éventuellement, sur le test de l'histaminolibération *in vitro* ; la valeur diagnostique de ces tests est considérée comme bonne [107]. La prévention de ces réactions passe par le choix d'un vaccin dépourvu de gélamine chez les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques à la gélamine, survenues lors d'une vaccination antérieure, lors de la consommation de gélamine alimentaire, ou lors de perfusions de gélamines fluides.

Les sujets présentant des réactions évocatrices d'une HSR à l'hydroxyde d'aluminium (eczéma, nodules persistants) peuvent être testés, en pratique courante, par contact simple avec les chambres d'aluminium pour patch-tests (Fynn chambers), et patch-tests de la batterie internationale (chlorure, acétate et sulfate d'aluminium en solution aqueuse à 2 p. cent, hydroxyde d'aluminium à 10 p. cent, et poudre d'aluminium en solution à 2 p. cent) ; certains auteurs ont également effectué des IDR d'hydroxyde d'aluminium à 0,5 p. cent [45]. La valeur diagnostique de ces tests semble bonne : en effet, il existe une réaction positive pour au moins l'une des substances testées chez la plupart des malades [15, 24, 31, 33, 34, 106], et les réactions positives chez les témoins sont exceptionnelles [31, 103]. Par ailleurs, les risques de sensibilisation occulte, que ce soit en milieu industriel [51] ou par des antiperspirants contenant des sels d'aluminium [45, 78, 106, 109], semblent très faibles. La prévention des réactions liées à l'hydroxyde d'aluminium passe par le choix de vaccins non adsorbés sur sels d'aluminium, chez les sujets ayant des antécédents évocateurs et/ou des patch-tests positifs.

Réactions allergiques aux contaminants

Les protéines d'œuf sont certainement les contaminants qui posent le plus de problèmes, au moins théoriquement. Il est bien établi que les vaccins cultivés sur œuf embryonné, et notamment le ROR, contiennent des traces d'ovalbumine [43], et peuvent induire des réactions anaphylactiques chez les allergiques à l'œuf. Chez ces derniers, la conduite classique est d'effectuer des tests cutanés à lecture immédiate avec le vaccin (prick-test pur ou au 1/10^e, puis IDR au 1/100^e et/ou au 1/10^e) ; ces tests doivent être effectués sous surveillance stricte, quelques rares cas de réaction anaphylactique ayant été rapportés [90]. Si les TC sont positifs, il est conseillé de renoncer à la vaccination ou

de recourir à une méthode d'accoutumance (voir plus loin).

Pour mémoire, des urticaires, œdèmes de Quincke ou rashes cutanés divers, de survenue immédiate ou accélérée, sont observés chez environ 15 p. cent des sujets recevant des injections de vaccin antirabique contenant de la β -propionolactone. Il n'existe pas de RAST ni de tests cutanés, et le diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques de la β -propionolactone par immunofluorescence [99] ; la prévention des récurrences repose sur le choix d'un vaccin antirabique dépourvu de β -propionolactone.

Le seul antibiotique qui semble pouvoir encore poser quelques problèmes est la néomycine, pour laquelle des sensibilisations retardées sont détectables, par patch-tests ou IDR au 1/100^e, dans 1 p. cent de la population générale, et chez 5 à 6 p. cent des sujets atteints de DA ; il n'existe pas de tests cutanés à lecture immédiate ni de RAST pour cet antibiotique. Bien qu'aucun argument ne puisse être retenu pour contre-indiquer les vaccins contenant de la néomycine chez les sujets ayant des tests cutanés à lecture retardée positifs à cet antibiotique, il est conseillé d'éviter ces vaccins chez les sujets ayant des antécédents plus ou moins évocateurs de réaction anaphylactique à la néomycine [13].

L'ensemble de ces notions est résumé dans le tableau VI.

Tableau VI. – Méthodes d'exploration immuno-allergologique des réactions allergiques aux constituants des vaccins

Substance incriminée	Tests existant	Valeur diagnostique et/ou prédictive
Anatoxines	IDR à lecture immédiate et RAST IDR à lecture semi-retardée IDR à lecture retardée	controversée (*) faible faible
<i>Sacch. cerevisiae</i>	TC à lecture immédiate	bonne
Mercuriothiolate	Patch-tests IDR à lecture retardée	imparfaite (?)
Formaldéhyde	Prick-tests et RAST Patch-tests	bonne bonne
Dextran	Dosage des IgG spécifiques	bonne
Gélatine	IDR à lecture immédiate Test de l'histaminolibération	bonne bonne
Hydroxyde d'Al.	Patch-tests IDR à lecture retardée	bonne (?)
Protéines d'œuf	Prick-test et IDR à lecture immédiate au vaccin	bonne
β -propionolactone	Dosage des IgE spécifiques par IF	bonne
Néomycine	Patch-tests IDR à lecture retardée	(?) (?)

(*) Bonne selon Breuil [18], si positivité franche.

CONCLUSIONS : CONDUITE À TENIR FACE À UNE POSSIBLE RÉACTION ALLERGIQUE À UN VACCIN

Les problèmes qui se posent le plus fréquemment sont les réactions locales importantes, les urticaires et/ou œdèmes de Quincke, et la prévention des réactions anaphylactiques aux vaccins cultivés sur œuf embryonné, chez les allergiques à l'œuf. Plus rarement se pose le problème de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes généralisées, de réactions généralisées évocatrices d'une HS semi-retardée (maladie sérique, vascularite, arthralgies, etc.), et de réactions évoquant une HSR (eczémas, abcès récurrents ou nodules persistants au point d'injection).

Réactions locales importantes

Trois principales étiologies peuvent être discutées :

- des réactions à type de phénomène d'Arthus, qui sont fréquentes pour les anatoxines diphtérique et tétanique, et les vaccins mixtes DT-Coq, DTP et DTCP/Tétracoq, chez les sujets hyperimmunisés. En l'absence de protocole standardisé et validé d'exploration immuno-allergologique, la prévention de ces réactions, mais aussi des autres manifestations liées à une HS semi-retardée, repose sur le report des injections de rappel si le taux des anticorps sériques spécifiques protecteurs est suffisamment élevé ; dans le cas contraire, il convient d'utiliser des vaccins ne contenant qu'un agent vaccinal, moins réactogènes que les vaccins associés [55, 110], de préférer la voie intramusculaire, qui entraînerait moins d'effets que la voie sous-cutanée, et de revacciner sous surveillance, en commençant par une dose d'essai faible (0,15 ml du vaccin dilué au 1/50^e, par exemple), et, en l'absence de réaction, compléter la dose [101] ;

- des réactions liées à l'hydroxyde d'aluminium, soit du fait de son caractère purement irritant, soit du fait de ses propriétés immunogènes (réaction d'HSR) : ces réactions s'accompagnent généralement d'un eczéma ou de nodules persistants, et seront envisagées plus loin. La prévention des récurrences passe en théorie par le choix de vaccins non adsorbés sur hydroxyde d'aluminium, mais cela est rarement possible ;

- des réactions liées au mercurothiolate : les seuls tests dont on dispose sont les tests cutanés à lecture retardée. La valeur diagnostique et prédictive de ces tests est très imparfaite, et rien dans la littérature ne contre-indique les vaccins contenant du mercurothiolate chez les sujets

présentant d'importantes réactions locales, même lorsqu'ils ont des tests cutanés à lecture retardée positifs ; toutefois, lorsque cela est possible, il semble souhaitable de sélectionner des vaccins contenant un autre conservateur.

Urticaires et œdèmes de Quincke

Le problème se pose le plus souvent après les vaccinations par l'anatoxine tétanique, le DT-Coq, le DTCP/Tétracoq, et plus rarement pour le BCG et les vaccins anti-HBV. Trois étiologies principales peuvent être envisagées :

- une réaction allergique à la fraction vaccinante elle-même (anatoxines diphtérique, et surtout tétanique) : il existe des RAST pour ces deux anatoxines, mais leur valeur diagnostique est controversée. Il existe aussi des tests cutanés à lecture immédiate (IDR avec les anatoxines diluées) ; toutefois, les protocoles ne sont pas standardisés, et leur valeur diagnostique et prédictive est également controversée. Néanmoins, selon Breuil [18], des IDR franchement positives et des RAST de classe élevée seraient de bons témoins d'une allergie à l'anatoxine tétanique. La prévention de ces réactions passe par le report de la revaccination si le taux des anticorps protecteurs est suffisamment élevé. Dans le cas contraire, on préconise d'avoir recours à une méthode d'accoutumance, par injections répétées de doses progressivement croissantes, sous surveillance étroite en milieu hospitalier [18, 23] (tableau VII) ;

- une réaction allergique au formaldéhyde, mais le cas semble rare : il existe des tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests à 0,1 et 1 %) et un RAST-formol, dont la valeur diagnostique est considérée comme bonne. On dispose également de tests cutanés à lecture retardée (patch-tests à 1 %), mais il n'existe aucun argument dans la littérature pour contre-indiquer les injections de vac-

**Tableau VII. – Méthode d'accoutumance
à l'anatoxine tétanique [23]**

<i>Dilution</i>	<i>Volume (ml)</i>	<i>Voie</i>	<i>Réaction(s)</i>
1/1 000	0,02	ID	0
1/100	0,02	ID	locale ++ (*)
1/10	0,02	SC	0
1/10	0,01	SC	0
pur	0,05	SC	0
pur	0,10	SC	0
pur	0,15	SC	0
pur	0,20	SC	0

(*) Ayant conduit à une seconde injection de la même dose à la même concentration.

ID : voie introdermique. SC : Voie sous-cutanée.

cins contenant du formaldéhyde chez les sujets ayant présenté des réactions à type d'urticaire et/ou œdème de Quincke, et ayant des patch-tests positifs au formaldéhyde. Par contre, chez les sujets ayant des tests cutanés à lecture immédiate et/ou des RAST positifs, il est recommandé de proscrire les vaccins contenant du formaldéhyde ;

– une réaction allergique à la β -propionolactone, pour certains vaccins antirabiques : il n'existe pas de tests cutanés ni de RAST, et le diagnostic repose sur la mise en évidence des IgE sériques spécifiques de la β -propionolactone par immunofluorescence. La prévention des récurrences repose sur le choix d'un vaccin anti-rabique dépourvu de β -propionolactone.

Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes généralisées sévères

Le problème se pose surtout pour les vaccins cultivés sur œuf embryonné (ROR notamment) chez les allergiques aux protéines d'œuf. Chez ces sujets, il convient d'effectuer des tests cutanés à lecture immédiate avec le vaccin (prick-test, puis IDR) : si les tests cutanés sont négatifs, la vaccination peut être entreprise normalement, les résultats de plusieurs études contrôlées ayant montré que les enfants qui avaient des tests positifs à l'œuf, mais négatifs au vaccin, toléraient toujours bien la vaccination [12, 43], et que les réactions syndromiques, plus ou moins sévères, ne survenaient que chez les enfants ayant des tests cutanés positifs au vaccin [68]. Si les tests cutanés sont positifs, deux attitudes sont possibles, et sont à discuter en fonction des bénéfices attendus de la vaccination et des risques encourus : soit renoncer à la vaccination, soit effectuer la vaccination sous surveillance, en milieu hospitalier, en administrant le vaccin sous forme fractionnée (0,05 ml toutes les 20 minutes, tout d'abord au 1/100^e, puis au 1/10^e, puis pur), jusqu'à la dose complète [43, 56] ; certains auteurs affirment même que le vaccin peut être administré sans accoutumance, sans induire aucune réaction allergique [59, 62, 70]. Selon Murphy [80] et Guinnepain [48], les méthodes d'accoutumance donnent de bons résultats pour le vaccin antigrippal et le vaccin anti-amaril.

Des cas rares de réactions généralisées sévères ont été rapportés pour les anatoxines : du fait de la faible valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés à lecture immédiate et des RAST, les autorités internationales recommandent de surseoir aux injections de rappel chez les sujets ayant des antécédents douteux ou fortement évocateurs, en particulier si le taux des anticorps protecteurs est élevé [18, 23] ; dans le cas contraire, il est possible d'avoir recours à une méthode d'accoutumance,

par injections répétées de doses progressivement croissantes du vaccin [18, 23].

Un cas de réaction anaphylactique généralisée sévère a été rapporté lors d'une vaccination par Engerix B, et attribué à *Saccharomyces cerevisiae*, chez un sujet allergique aux moisissures : il importe donc, avant d'injecter ce vaccin, de rechercher une possible allergie aux moisissures, et la prévention de ce type d'accident passe par le choix de vaccins anti-hépatitiques dépourvus de *saccharomyces* (Hevac B, Genhevac B). Le dextran contenu dans certains BCG est susceptible d'induire des réactions anaphylactoïdes liées à des IgG anti-dextran ; le diagnostic de ces réactions repose sur le dosage des anticorps anti-dextran par des méthodes de précipitation ou d'héماغglutination, et leur prévention repose sur le choix d'un BCG dépourvu de dextran chez les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques au dextran, survenues soit lors d'une vaccination antérieure, soit lors de perfusions de dextran. Enfin, le problème des réactions anaphylactiques à la gélatine se pose maintenant en France, où le ROR/ORR contient cet excipient depuis quelques mois.

Eczémas, abcès récurrents et nodules persistants

Pour mémoire, trois étiologies peuvent être discutées : une réaction d'HSR à la fraction vaccinnante elle-même (abcès récurrents à l'anatoxine tétanique notamment), une réaction d'HSR au mercurothiolate ou au formaldéhyde (eczéma), et une réaction d'HSR à l'hydroxyde d'aluminium (eczéma, nodules persistants).

Les tests cutanés à lecture retardée aux anatoxines (IDR avec des anatoxines diluées) ne sont pas standardisés, et leur valeur diagnostique semble faible : aussi, le diagnostic d'HSR aux anatoxines ne pourra être retenu qu'après avoir éliminé la responsabilité des autres constituants du vaccin.

Une HSR cutanée au mercurothiolate peut être explorée par des patch-tests au mercurothiolate lui-même, à l'acide thiosalicylique et à divers autres composés mercuriels ; des IDR d'une solution de mercurothiolate à 0,01 p. cent sont également possibles. La valeur diagnostique de ces tests est certainement imparfaite, des sensibilisations latentes au mercurothiolate étant détectées dans 8 à 16 p. cent de la population générale, et leur valeur prédictive semble faible également ; toutefois, il paraît souhaitable, dans la mesure du possible, de choisir des vaccins dépourvus de mercurothiolate chez les sujets présentant des risques élevés de sensibilisation occulte (personnel de santé notamment), et, a fortiori, chez les sujets ayant des antécédents évoquant une réaction

Tableau VIII. – Choix des vaccins chez les allergiques à l'un des constituants des vaccins

Allergie à	Vaccins contre-indiqués	Vaccins utilisables
Moississures	Engerix B	Hévac B, Genhévac B
Formaldéhyde	Polio injectable Mérieux & Pasteur TP, DTP, DTCP/Tétracoq Hévac B, Genhévac B Havrix (Tétavax) (Tétagrip, Ronchèse, Vaxigrip)	Polio per os DT et DTBis, Vaxicoq Engerix B VAT Pasteur Mutagrip
Mercuriothiolate	VAT Pasteur & Tétavax DT (Pasteur) et DTVax, DTBis DT-Coq Vaxicoq Tétagrip, Ronchèse, Vaxigrip Engerix B	DTPolio, DTCP/Tétracoq Mutagrip Hévac B, Genhévac B
2-phénoxyéthanol	Polio injectable Mérieux & Pasteur TP, DTP, DTCP/Tétracoq Havrix	Polio per os Tétavax, DT-Coq, DT/DTBis
Gélatine	MMR (équivalent US du ROR), ROR/ORR	
Dextran	BCG (US) & Monovax (Mérieux)	BCG (Pasteur)
Hydroxyde d'Al	VAT (Pasteur) & Tétavax (Mérieux) DT (Pasteur) & DTVax (Mérieux) TP, DT-Coq, DTCP/Tétracoq Vaxicoq Hévac B, Genhévac B, Engérix B Havrix	DTBis DTP + Polio inj. ou per os
Protéines d'œuf	Imovax oreillons Rouvax, Rudi-Rouvax ROR/ORR Tous vaccins anti-grippaux Amaril	
β-propionolactone	Mutagrip	Tétagrip, Ronchèse, Vaxigrip

d'HSR et/ou des tests cutanés à lecture retardée positifs à ce conservateur [49]. Par contre, la positivité des tests cutanés à lecture retardée ne semble pas contre-indiquer l'usage des vaccins contenant du mercurothiolate chez les sujets ayant présenté des réactions évocatrices d'HSI.

Les réactions d'HSR cutanée au formaldéhyde peuvent être explorées par les patch-tests au formaldéhyde à 1 p. cent ; la valeur diagnostique de ces tests est considérée comme bonne, et il paraît logique d'éviter les vaccins contenant du formol

chez les sujets présentant une allergie de contact à cette substance.

Enfin, les sels d'aluminium peuvent être testés par des patch-tests dont la valeur diagnostique est considérée comme bonne. La prévention des réactions d'HSR liées à cet adjuvant repose sur le refus de revacciner, si le taux des anticorps sériques protecteurs est suffisamment élevé, et sur le choix de vaccins non adsorbés sur sels d'aluminium, ce qui n'est que rarement possible.

RÉFÉRENCES

1. Aalberse R.C., Denneman A., Van Ree R., Wahn U. – The human IgE response to diphteria/tetanus in vivo is suppressed rather than enhanced by covaccination with B. pertussis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 94, 361 (Abst. 881).
2. Aalberse R.C., Van Ree R., Danneman A., Wahn U. – IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 106, 169-171.
3. Aberer W. – Vaccination despite thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis*, 1991, 24, 6-10.
4. Ajjan N. – Les vaccinations chez l'enfant. II - Vaccinations et pathologie. *Rev. Pédiatr.*, 1990, 3, 105-116.
5. Akosa A.B., Ali M.H., Khoo C.T.K., Evans D.M. – Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with tetanus toxoid vaccination. *Histopathology*, 1990, 16, 589-593.
6. Ambrosch F., Andre F.E., Delem A., D'Hondt E., Jonas S., Kunz C., Safary A., Wiedermann G. – Simultaneous vaccination against hepatitis A and B : results of a controlled study. *Vaccine*, 1992, 10 (Suppl. 1) : S142-S145.
7. American Academy of Pediatrics. – Report of the Committee on Infectious Diseases, 20th Ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 1986, 273 pp.
8. Andre F.E. – Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1990, 8 (Suppl.), S 73-S 77.
9. Aukrust L., Almeland T.L., Refsum D., Aas K. – Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy*, 1980, 35, 581.
10. Barbaud A., Mougeolle J.M. – Réactions immunoallergiques dues aux vaccins. In : 14^e cours d'actualisation en dermato-allergologie, Besançon (16-18 septembre 1993), 199-220.
11. Barbaud A., Modiano P., Trechot P., Weber M., Schmutz J.L. – Vascularite après vaccination antigrippale (abstract). *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35, 340.
12. Beck S., Williams L.W., Shirrel M.A., Burks A.W. – Egg-hypersensitivity and measles-mumps-rubella vaccine administration. *Pediatrics*, 1991, 87, 913-917.
13. Bellanti J.A., Fishman H.J., Wientzen R.L. – Adverse reactions to vaccines. *Immunol. Allergy Clin. N. Amer.*, 1987, 7, 423-445.
14. Bernstein D.I., Smith V.E., Schiff G.M., Rathfon H.M., Boscia J.A. – 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, 131-135.
15. Böhler-Sommereger K., Lindemayr H. – Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis*, 1986, 15, 278-281.
16. Boulton-Jones J., Sissons J., Naish P., Evans D.J., Peters D.K. – Self-induced glomerulitis. *Br. Med. J.*, 1974, 3, 387-390.
17. Bousquet J.P., Rivory J.P., Maurice F. – Allergy in chronic hemodialysis. Double-blind intravenous challenge with formaldehyde. *Clin. Allergy*, 1987, 17, 499.
18. Breuil K., Meurice J.C., Meunier R., Gloaguen C. – Allergie à l'anatoxine tétanique. *CR Comm. Journées Parisiennes d'Allergologie*, 1993, Abst. A7.
19. Brightman C.A., Scadding G.K., Dumbreck L.A., Latchman Y., Brostoff J. – Yeast-derived hepatitis B vaccine and yeast hypersensitivity. *Lancet*, 1989, 22, 903.
20. Brindle M.J., Twyman D.G. – Allergic reactions to tetanus toxoid. *Br. Med. J.*, 1962, 1, 1116-1117.

21. Caffarelli C., Cavagni G., Deriu F.M., Zambelloni G.F. – Adverse reactions to measles immunization. *Br. Med. J.*, 1994, 309, 808.
22. Caillaud J.F., 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 Méd.*, 1985, V, 129-132.
23. Carey A.B., Meltzer E.O. – Diagnosis and « desensitization » in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann. Allergy*, 1992, 68, 336-338.
24. Castelain P.Y., Castelain M., Vervloet D., Garbe L., Mallet B. – Sensitization to aluminium by aluminium-precipitated dust and pollen extracts. *Contact Dermatitis*, 1988, 19, 57-59.
25. Castresana-Isla C.J., Herrera-Martinez G., Vega-Molina J. – Erythema nodosum and Takayasu's arteritis after immunization with plasma-derived hepatitis B vaccine. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 1417-1418.
26. Centers for disease control. – Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Diphtheria, tetanus and pertussis : guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. *Morbid. Mortal. Week. Rep.*, 1985, 34, 405-426.
27. Cheson B. – BCG therapy and urticaria. *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, 738.
28. Church J.A., Richard W. – Recurrent abscess formation following DTP immunizations. Association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics*, 1985, 74, 899-900.
29. Clemmensen O., Knudsen E.H. – Contact sensitivity to aluminium in patients hypersensitized with aluminium-precipitated grass-pollen. *Contact Dermatitis*, 1980, 6, 305-308.
30. Cogne M., Ballet J.J., Schmitt C., Bizzini B. – Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminium adsorbed and non-adsorbed tetanus toxoid in humans. *Ann. Allergy*, 1985, 54, 148-151.
31. Cosnes A., Flechet M.L., Revuz J. – Inflammatory nodular reactions after hepatitis B vaccination due to aluminum sensitization. *Contact Dermatitis*, 1990, 23, 64-66.
32. Council on drugs. – Measles virus vaccines. *J. Am. Med. Assn.*, 1964, 188, 157-158.
33. Cox N.H., Moss C., Forsyth A. – Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Dermatitis*, 1988, 18, 143-146.
34. Cox N.H., Moss C., Forsyth A. – Cutaneous reactions to aluminium in vaccines : an avoidable problem. *Lancet*, 1988, ii, 43.
35. Cryz S.J. : In : Cryz S.J. – *Immunotherapy and vaccines*. VCH Weinheim, 1991, 1-75.
36. Delafuente J.C., Eisenberg J.D., Haelzer D.R., Slavin R.G. – Tetanus toxoid as an antigen for delayed cutaneous hypersensitivity. *J. Am. Med. Assn.*, 1983, 249, 3209-3211.
37. Dienstag J.L., Werner B.G., Polk F., Snyderman D.R., Craven D.E., Platt R., Crumpacker C.S., Ouellet-Hellstrom R., Grady G.F. – Hepatitis B vaccine in health care personnel : safety, immunogenicity and indicators of efficacy. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 34-40.
38. Drucker J. – Vaccinations : bases immunologiques et microbiologiques, indications, contre-indications, accidents, efficacité. *Rev. Pédiatr.*, 1991, 41, 2001-2004.
39. Durand C., Pineau A., Bureau B., Stalder J.F. – Complications cutanées des vaccins diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite (Tétracoq) : rôle de l'hydroxyde d'aluminium. *Nouv. Dermatol.*, 1992, 11, 523-526.
40. Fabry H. – Formaldehyde sensitivity. Two interesting cases. *Contact Dermatitis, News Letter*, 1968, 3, 51.
41. Facktor M.A., Bernstein R.A., Fireman P. – Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, 52, 1-12.
42. Fairshir R.D., Thornton D.B., Gottschalk H.R., Slater L.M., Galant S.P. – *In vivo* and *in vitro* cell-mediated immunity to tetanus toxoid in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 452-457.
43. Fasano M.B., Wood R.A., Cooke S.K., Sampson H.A. – Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccine. *J. Pediatr.*, 1992, 120, 878-881.
44. Fisher A.A. – Reactions to aluminium and its salts. *Cutis*, 1984, 33, 154-159.
45. Fisher T., Rystedt A. – A case of contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis*, 1982, 8, 343.
46. Frost L., Johansen P., Pedersen S., Veien N., Aabel-Ostergaard P., Nielsen M.H. – Persistent subcutaneous nodules in children hypersensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy*, 1985, 40, 368-372.
47. Gall Y., Stalder J.F., Mousset S., Daculsi G. – Mise en évidence de l'aluminium dans un nodule sous-cutané secondaire à une vaccination par le Tétracoq. *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 1989, 116, 79.
48. Guinépain M.T., Goujon M.L., Tour M. – Vaccination anti-amarile des grands allergiques à l'œuf. *Rev. fr. Allergol.*, 1989, 29, 100.
49. Guinépain M.T. – Eczéma après vaccination. *Allergologie*, 1992, 10-11.
50. Gupta R.K., Relyveld E.H. – 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.
51. Hall A.F. – Occupational contact dermatitis among aircraft workers. *J. Am. Med. Assn.*, 1944, 125, 179-185.
52. Hansson H., Möller H. – Cutaneous reactions to merthiolate and their relationship to vaccination with tetanus toxoid. *Acta Allergol.*, 1971, 26, 150-156.
53. Harper J.R. – Anaphylactic reaction to BCG vaccination. *Lancet*, 1982, i, 403-404.
54. Hedenskog S., Björkstén B., Blennow M., Granström G., Granström 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, 88, 155-161.
55. Henocq E. – Les vaccinations des allergiques. *Concours Méd.*, 1966, 87, 6129-6136.
56. Herman J.J., Radin R., Schneidman R. – Allergic reaction to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J. Pediatr.*, 1983, 101, 196-199.
57. Hofman B., Landsberg H.P. – Immunological drugs. In : Meyler L., Herxheimer A., *Side effects of drugs*. Vol. VI, Amsterdam. Excerpta Med. Found, 1968, 344-354.
58. Jacobs R.L., Lowe R.S., Lanier B.Q. – Adverse reactions to tetanus toxoid. *J. Am. Med. Assn.*, 1982, 247, 40-42.
59. James J.M., Burks W.A., Roberson P.K., Sampson K.A. – Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1262-1266.
60. Johnson C., Walls R.S., Ruwoldt A. – Delayed hypersensitivity to tetanus toxoid in man. *In vivo* and *in vitro* studies. *Pathology*, 1983, 15, 369-372.
61. Kalet A. – Allergic reaction to MMR vaccine. *Pediatrics*, 1992, 88, 168-169.
62. Keible L., Wilson G., James J.M., Burks A.W., Sampson H.A. – Safe administration of the MMR vaccine in egg allergic patients : an update (abstract 648). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 94, 302.
63. Kelso J.M., Jones R.T., Yunginger J.W. – Anaphylaxis to MMR vaccine and gelatin (abstract 825). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 88, 351.
64. Kelso J.M., Jones R.T., Yunginger J.W. – Anaphylaxis to Measles, Mumps and Rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 90, 867-872.
65. Kirkland L.R. – Ocular sensitivity to thimerosal : a problem with hepatitis B vaccine. *South Med. J.*, 1990, 82, 497-499.
66. Kwitten P., Rosen S., Sweinberg S. – MMR vaccine and neomycin allergy. *Am. J. Dis. Child.*, 1993, 147, 128.
67. Kraft D., Hedin H., Richter W., Scheiner O., Rumpold H., Devey M. – Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran-reactive antibodies in human reactors and non-reactors to clinical dextran. *Allergy*, 1982, 37, 481-489.
68. Lavi S., Zimmerman B., Koren G., Gold R. – Administration of measles, mumps and rubella vaccine (live) to egg-allergic children. *J. Am. Med. Assn.*, 1990, 263, 269-271.
69. Leung A.K.C. – Anaphylaxis to DPT vaccine. *J. Royal Soc. Med.*, 1985, 77, 175.
70. Levy Y., Kornbroth B., Ofer I., Garty B.Z., Danon Y.L. – Food allergy in infants and children. Clinical evaluation and management. *Isr. J. Med. Sci.*, 1994, 30, 873-879.
71. Lewis K., Jordan S.C., Cherry J.D., Sakai R.S., Le C.T. – Petechiae and urticaria after DTP vaccination : detection of circulating immune complexes containing vaccine specific antigens. *J. Pediatr.*, 1986, 108, 1009-1012.

72. Long S.S., Deforest A., Smith D.G. – Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics*, 1990, 84, 294-302.
73. Machtey I., Bandmann M., Palant A. – Unusual reaction to BCG. *Lancet*, 1968, i, 140-141.
74. Mac Mahon B., Helminiak C., Wainwright R.B., Bukkow L., Trimble B.A., Wainwright K. – Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43 618 persons. *Am. J. Med.*, 1992, 91, 254-255.
75. 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.
76. Maurice F., Rivory J.P., Larsson P.H., Bousquet J.P. – Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 76, 594-597.
77. Meyer J.P., Adessi P., Pugin J.F., Girardin P., Vigan M., Vuitton D., Laurent R. – Allergie à l'anatoxine diphtérique (abstract 3). In : CR des Journées Parisiennes d'Allergie (12-14 Janvier 1995, Paris) : 14.
78. Meding B., Augustson A., Hansson C. – Patch test-reaction to aluminium. *Contact Dermatitis*, 1984, 10, 106.
79. Mortimer E.A., Sorensen R.U. – Urticaria following administration of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1987, 6, 876-877.
80. Murphy K.R., Strunk R.C. – Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J. Pediatr.*, 1985, 105, 931.
81. 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, 334-341.
82. Naito S., Takahashi M., Ishida S., Uchida T. – Induction of IgE antibody production in mice with different DTP-vaccine preparations. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, 1995, 48, 117-122.
83. Noël I., Galloway A., Ive F.A. – Hypersensitivity to thimerosal in hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1991, 338, 705.
84. Osawa J., Kitamura K., Ikezawa Z., Nakajima H. – A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis*, 1991, 24, 178-182.
85. Ovens H. – Anaphylaxis due to vaccination in the office. *Can. Med. Assn. J.*, 1986, 134, 369-370.
86. Pineau A., Durand C., Guillard O., Bureau B., Stalder J.F. – Role of aluminium in skin reactions after diphtheria-tetanus-poliomyelitis vaccination. An experimental study in rabbits. *Toxicology*, 1992, 72, 117-125.
87. Pollock T.M., Morris J. – A 7-year survey of disorders attributed to vaccination in North West Thames region. *Lancet*, 1983, i, 753-757.
88. Ponnighaus J.M., Fine P.E.M., Moreno C. – Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet*, 1991, 337, 1039.
89. Proctor J.W., Zidar B., Pomerantz M., Yamamura Y., Eng C.P., Woodside D. – Anaphylactic reaction to intralésional BCG. *Lancet*, 1978, ii, 162.
90. Puvvada L.P. – Systemic reactions to MMR skin testing. *Pediatrics*, 1993, 90, 853-855.
91. Rietschel R.L., Adams R.L. – Reactions to thimerosal in hepatitis B vaccines. *Contact Dermatitis*, 1990, 8, 161-164.
92. Ring J. – Exacerbation of eczema by formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet*, 1986, ii, 522-523.
93. Rogerson S., Nye F.J. – Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritides. *Br. Med. J.*, 1990, 301, 345.
94. Rudin C., Amacher A., Berglund A. – Anaphylactoid reaction to BCG vaccination. *Lancet*, 1991, 337, 377.
95. 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, 941-942.
96. Sissman N.J. – Allergic reactions to MMR vaccine. *Pediatrics*, 1992, 88, 168-169.
97. Slater D.N., Underwood C.J.E., Durrant T.E., Gray T., Hopper I.P. – Aluminium hydroxyde granulomas. Light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. *Br. J. Dermatol.*, 1982, 106, 102-107.
98. Smith R.E., Wolnitsky C. – Allergic reactions to tetanus, diphtheria, influenza and poliomyelitis immunization. *Ann. Allergy*, 1962, 20, 809-813.
99. Swanson F.C., Rosanoff E., Gurwith M., Deitch M., Schnurrenberger P., Reed C.E. – IgE and IgG antibodies to beta-propiolactone and human serumalbumin associated with urticarial reactions to rabies vaccine. *J. Infect. Dis.*, 1987, 155, 909-913.
100. Szmuness W., Stevens C.E., Harley E.J. – 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, 833-841.
101. Therond C. – Comment vacciner les allergiques ? *Vie Med.*, 1981, 28, 2005-2009.
102. Tshabalaba R.T. – Anaphylactic reactions to BCG in Swaziland. *Lancet*, 1983, i, 653.
103. Tosti A., Vicenzi C., Peluso A.M. – Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Fynn chambers. *Contact Dermatitis*, 1982, 8, 343.
104. Van Assendelft A.H.W., Jukkara A. – BCG anaphylaxis. *Tubercle*, 1986, 66, 233-235.
105. Vassilev T.L. – Aluminium phosphate but not calcium phosphate stimulates the specific IgE response in guinea pigs to tetanus toxoid. *Allergy*, 1978, 33, 155-159.
106. Veien N.K., Hattel T., Justesen O., Norholm A. – Aluminium allergy. *Contact Dermatitis*, 1986, 15, 295-297.
107. Vervloet D., Pradal M. In : Vervloet D., Pradal M. – L'allergie médicamenteuse. Pharmacia, 1 Vol., 279 p.
108. Vijay H.M., Lavergne G., Huang H., Bernstein I.L. – Preferential synthesis of IgE reaginic antibodies in rats immunized with alum-adsorbed antigens. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1979, 58, 227-232.
109. Williams S., Freemont A.J. – Aerosol antiperspirants and axillary granulomas. *Br. Med. J.*, 1984, 288, 1651-1652.
110. Wolfromm R., Bernard J.G. – Accidents et incidents des vaccinations. Le point de vue de l'allergiste. *Rev. Cps Armées*, 1966, 7, 55-70.
111. Zaloga G.P., Chernow R. – Life-threatening anaphylactic reactions to tetanus toxoid. *Ann. Allergy*, 1982, 49, 106-107.

Remerciements : les auteurs remercient tout particulièrement Madame Sabine LE DUAULT, des Laboratoires Stallergènes (Fresnes, France), pour l'aide bibliographique précieuse qu'elle leur a apportée.

