

Les réactions cutanées aux vaccins associés chez l'enfant: une revue de la littérature à propos d'une étude de 8 cas

V.B. BAKONDE¹, C. PONVERT², L. LE CLAINCHE², D. BRUNET², P. SCHEINMANN², J. PAUPE²

RÉSUMÉ

La vaccination par les vaccins associés du type DTCP/ Tétracoq ou Pentacoq induisent parfois des réactions indésirables, dont certaines, telles les réactions locales inflammatoires importantes et les urticaires et/ou œdèmes de Quincke, évoquent des réactions d'hypersensibilité. Les résultats de quelques rares études, ayant comporté des tests cutanés à lecture immédiate et/ou des dosages des anticorps spécifiques, ont montré que ces réactions étaient parfois liées à une allergie à l'un des constituants des vaccins associés, et notamment aux anatoxines tétanique ou diphtérique. Nous rapportons ici les résultats d'une étude de 8 enfants ayant présenté des réactions locales très importantes ou des réactions généralisées plus ou moins sévères (urticaire et/ou œdème de Quincke, rash morbilliforme), lors de vaccinations ou revaccinations par les vaccins associés: le bilan allergologique a permis d'évoquer une allergie immédiate à l'anatoxine diphtérique chez l'un de ces enfants. Chez tous les autres, le bilan a été négatif, et la revaccination a été parfaitement tolérée lorsque les vaccins ont été injectés de façon dissociée, à quelques jours d'intervalle. Ces résultats suggèrent donc que la majorité des réactions d'allure allergique qui surviennent lors de la (re)vaccination par les vaccins associés résultent de phénomènes non spécifiques, et non d'une hypersensibilité spécifique de l'un des constituants des vaccins. Toutefois, quelques rares cas pourraient relever d'une authentique allergie immédiate à l'un des constituants des vaccins, et notamment à l'anatoxine diphtérique.

MOTS-CLÉS: Vaccins associés – Réactions cutanées – Allergie – Enfant.

SUMMARY

Cutaneous reactions to mixed/multivalent vaccines in children: results of a study of 8 cases. – A limited number of studies based on skin tests and/or serum specific antibody determinations have shown that reactions induced by mixed/multivalent vaccines were seldom related to an underlying hypersensitivity to one component of the vaccines. Therefore, we assessed 8 children with histories of adverse reactions to multivalent vaccines, such as large local reactions (2 cases), generalized urticaria and/or angioedema (5 cases), and morbilliform rash (1 case). Skin tests (prick-tests and ID) were performed with multivalent and pure vaccines in 6 children, and read after 15-20 mn (immediate-reading); specific IgE determinations (formaldehyde, tetanus and diphtheria toxoids) and serum specific IgM/IgG to toxoids and polio were performed in 4 and 5 children respectively. Immediate-reading skin tests were positive to D.T.Polio and negative to tetanus toxoid and Polio vaccine in one child reporting generalized urticaria following a booster immunization with D.T.Pertussis. Polio vaccine; these results are suggestive of an immediate-type hypersensitivity to diphtheria toxoid. In other children, skin tests, specific IgE and IgM/IgG were negative, and subsequent immunizations, performed sequentially with monovalent or bivalent vaccines, were well tolerated. These results strongly suggest that most reactions induced by multivalent vaccines are not allergic, but merely result from non-specific inflammatory mechanisms; however, they also confirm that toxoids (especially diphtheria toxoid) could be responsible for immediate-type hypersensitivity reactions in a limited number of children.

KEY-WORDS: Multivalent/mixed vaccines – Cutaneous reactions – Allergy – Child.

1. Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Campus, BP 30284, LOMÉ (Togo).

2. Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 PARIS (France).

Tirés à part : Dr C. Ponvert, adresse ci-dessus.

BAKONDE V.B., PONVERT C., LE CLAINCHE L., BRUNET D., SCHEINMANN P., PAUPE J. – Les réactions cutanées aux vaccins associés chez l'enfant: une revue de la littérature à propos d'une étude de 8 cas. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 309-314.

INTRODUCTION

Chez un certain nombre d'enfants, les vaccins associés du type DTCP/Tétracoq et Pentacoq induisent des réactions indésirables, dont certaines évoquent des réactions d'hypersensibilité (HS). Quelques rares études, ayant comporté des tests cutanés (TC) à lecture immédiate et/ou des RAST, ont fortement permis de suggérer que certaines réactions généralisées, à type de choc anaphylactique/anaphylactoïde, d'urticaire et/ou œdème de Quincke, étaient liées à une allergie à l'un des constituants des vaccins associés, et notamment aux anatoxines tétanique et diphtérique [4, 6, 20, 30]; les réactions locales importantes, quant à elles, relèvent le plus souvent d'une hypersensibilité semi-retardée, et surviennent chez des sujets hyperimmunisés [10].

Nous rapportons ici les cas de 8 enfants ayant présenté des réactions locales très importantes ou des réactions généralisées plus ou moins sévères lors de vaccinations ou revaccinations par les vaccins associés: le bilan allergologique a comporté des tests cutanés à lecture immédiate, des RAST au formol et aux anatoxines, et des dosages des anticorps sériques protecteurs. Lorsque le taux de ces derniers a été faible, non protecteur, les enfants ont été revaccinés, les vaccins (D.T.Vax ou D.T.bis, vaccins anti-coquelucheux, anti-poliomyélitique, et anti-*Haemophilus influenzae*) ayant été injectés de façon dissociée, à quelques jours d'intervalle.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

- *Enfants* : 8 enfants (5 garçons et 3 filles), âgés de 1 mois à 9,5 ans (âge moyen: 20,5 mois), et ayant présenté des réactions locales (2 cas) ou générales (6 cas) plus ou moins sévères, lors d'une première vaccination ou d'une nouvelle injection de vaccin, ont été inclus dans cette étude. La chronologie des réactions a toujours été accélérée, selon la classification de Levine [27], dans un délai de 2-3 heures à 12-24 heures après l'injection de vaccin; la durée moyenne des réactions locales a été de 24 heures (extrêmes: 3-48 heures), et celle des réactions généralisées de 12 heures (extrêmes: 1-24 heures). Le délai moyen entre la réaction et le bilan allergologique a été de 16 mois (extrêmes: 1 mois-7 ans). Des antécédents personnels d'atopie ont été retrouvés chez 2 de ces enfants.

- *Tests cutanés*: ils ont été effectués en prick (vaccin dilué au 1/10^e), puis en intradermo-réaction (IDR du vaccin dilué au 1/100^e), avec les vaccins associés D.T.Polio, T.Polio ou D.T.Vax de

l'Institut Mérieux, chez 6 enfants; leur lecture a été effectuée à la 15^e-20^e minute. Les critères de positivité retenus ont été une papule de diamètre ≥ 3 mm à celui du témoin négatif et/ou $\geq 1/2$ du diamètre moyen du témoin positif (histamine: 1 mg/ml en prick, et 0,01 mg/ml en IDR).

- *Autres tests*: des RAST formol (conservateur des vaccins), anatoxine tétanique et anatoxine diphtérique ont été respectivement effectués chez 4, 4 et 1 enfant(s). Un dosage des anticorps sériques antipoliomyélitiques a été effectué chez 3 enfants, et des anticorps antidiphtériques chez 5 enfants.

- *Rappels de vaccination*: ils ont été nécessaires chez 7 enfants, du fait d'un faible taux des anticorps protecteurs. Ils ont été effectués en hôpital de jour, avec le vaccin T.Polio (1 cas), D.T.Vax (2 cas) ou D.T.bis (4 cas), injecté selon une méthode de tolérance (2 cas) ou à dose complète d'emblée (5 cas); la méthode de tolérance utilisée est décrite dans le tableau II. Les autres vaccins (coqueluche, poliomyélite, *Haemophilus influenzae*) ont été effectués à dose complète d'emblée, en hôpital de jour chez 2 enfants, et par le pédiatre, en ambulatoire, chez les 5 autres.

L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau I.

RÉSULTATS

- *Tests cutanés*: ils ont été négatifs, tant en prick qu'en IDR, chez 5 des 6 enfants chez lesquels ils avaient été effectués. Chez le sixième (cas n° 1), rapportant une réaction urticarienne géante lors de la 5^e injection de DTCP, l'IDR au vaccin D.T.Polio dilué au 1/100^e a été fortement positive (diamètre de la papule = 20 mm, vs 5 mm pour le témoin négatif et 8 mm pour le témoin positif); par contre, les prick-tests et les IDR réalisées avec les vaccins antitétanique et anti-poliomyélitique ont été négatifs.

- *Autres tests*: les RAST formol, anatoxine tétanique et anatoxine diphtérique ont été négatifs chez les enfants chez lesquels ils avaient été effectués. Le taux des anticorps antipolio a été considéré comme non protecteur chez 2 enfants, celui des anticorps antitétaniques chez 3 enfants, et celui des anticorps antidiphtériques chez 4 enfants.

- *Revaccinations*: l'enfant dont les tests cutanés ont été positifs pour le vaccin D.T.Polio, mais négatif pour le Tetavax et le vaccin anti-poliomyélitique, n'a pas été revacciné, le taux de ses anti-

Tableau I. – Données concernant 8 enfants rapportant des réactions adverses aux vaccins associés.

Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexe	M	M	F	M	F	M	M	F
Age	9,8 ans	9 mois	7 mois	7 mois	1 mois	18 mois	9,6 ans	7,5 mois
Atopie personnelle	non	non	non	non	DA + IPLV	non	non	DA
Réaction (nature)	Urticaire	Quincke	Locale	Urticaire Quincke	Quincke	Locale	Urticaire Quincke	Rash morbill.
Vaccin (injection n°)	DTCP (5°)	Pentacoq (1°)	Pentacoq (1°)	Pentacoq (1°)	Pentacoq (1°)	DTP + HIBest (2°)	DTP (4°)	Pentacoq (1°)
Délai/bilan	2 ans	3 mois	4 mois	4 mois	1 mois	6 mois	7 ans	4 mois
Tests cutanés	DTP = + TP = 0	ND	DT = 0	DT = 0	DT = 0	ND	TP = 0	DT = 0
RAST								
– formol	ND	0	0	0	0	ND	ND	ND
– anat. tétan.	ND	0	0	0	0	ND	ND	ND
– anat. dipht.	ND	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND
Ac. sériques								
– antipolio.	+	ND	0	ND	ND	ND	0	ND
– antitétan.	+	+	0	ND	ND	0	0	ND
– antidipht.	+	0	0	0	ND	0	+	ND
Revaccination	non	D.T.bis Vaxicoq Act. HIB	D.T.bis Polio HIBest	D.T.Vax Polio	D.T.bis Polio Vaxicoq ActHIB	D.T.bis Polio Vaxicoq ActHIB	TP	D.T.Vax Polio Vaxicoq HIBest

DA: dermatite atopique.

D.T.bis: vaccin effectué selon une méthode de tolérance.

IPLV: intolérance aux protéines du lait de vache.

ND: non déterminé.

0: négatif/non protecteur.

+: positif/protecteur.

corps sériques protecteurs étant élevé. Les autres enfants n'ont présenté aucun symptôme lors des revaccinations effectuées sous forme dissociée.

• *Atopie*: aucune relation particulière entre atopie, nature et sévérité des réactions aux vaccins associés n'a été mise en évidence. Deux enfants, dont l'un rapportant un œdème de Quincke post-vaccinal, et l'autre un rash morbilliforme, avaient des antécédents personnels d'atopie; chez ces enfants, les tests cutanés et les RAST aux vaccins ont été négatifs, et les injections de rappel ont été parfaitement tolérées.

L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau I.

DISCUSSION

Les réactions aux vaccins associés sont loin d'être exceptionnelles chez l'enfant, mais elles sont le plus souvent bénignes et transitoires, à type de réaction inflammatoire, s'accompagnant parfois de fièvre et/ou d'une éruption cutanée [2, 11, 12, 28]. Toutefois, certaines d'entre elles, locales ou générales, peuvent évoquer une réac-

Tableau II. – Méthode de tolérance aux vaccins.

Les injections ont été effectuées par voie sous-cutanée, toutes les 20 mn, sur des sites différents.

Vaccin		Temps (T)
Dilution	Quantité (ml)	
1/100°	0,05	T 0
1/10°	0,05	T 20
Pur	0,05	T 40
	0,10	T 60
	0,20	T 80
	0,25	T 100

tion d'hypersensibilité, et inciter les parents et/ou le médecin à refuser les injections de rappel ou les revaccinations.

En ce qui concerne les réactions locales évocatrices d'une réaction d'hypersensibilité, les plus fréquentes sont les réactions à type de phénomène d'Arthus, qui surviennent le plus souvent chez des sujets hyperimmunisés, dont le taux des anticorps protecteurs est élevé [10]; ont également été rapportées des réactions à type d'eczéma, qui

résultent d'une hypersensibilité retardée à l'hydroxyde d'aluminium [8, 9, 14], au formaldéhyde [37], ou au mercurothiolate [18, 36], des nodules persistants, liés à une hypersensibilité retardée ou à une réaction non spécifique à l'hydroxyde d'aluminium [3, 16, 32], et des abcès récurrents stériles résultant d'une hypersensibilité retardée aux anatoxines [7]. Plusieurs arguments militent contre l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité spécifique de l'un des constituants des vaccins, chez les 2 enfants de notre série rapportant des réactions locales importantes: tout d'abord, les réactions présentées par ces enfants ne ressemblent en rien à celles évoquées ci-dessus, et ne se sont accompagnées d'aucun eczéma, nodule persistant ou abcès stérile. D'autre part, chez l'un de ces enfants, la réaction a fait suite à une première injection de vaccin, et donc en l'absence de sensibilisation antérieure. Par ailleurs, lorsqu'ils ont été effectués, les tests cutanés et/ou les RAST ont été négatifs, et les taux des IgM/IgG sériques spécifiques ont été faibles. Enfin, les revaccinations effectuées avec les vaccins dissociés ont été parfaitement tolérées; il est hautement probable que, si ces enfants avaient présenté une sensibilisation pathogène à l'un des constituants des vaccins associés, les réinjections des vaccins mono ou bivalents contenant ce constituant auraient induit une nouvelle réaction.

On peut donc fortement suggérer que les réactions locales présentées par nos deux enfants sont des réactions inflammatoires non spécifiques. L'hypothèse selon laquelle elles pourraient résulter d'une inflammation réactionnelle à l'injection de fortes quantités d'excipients et adjuvants (hydroxyde d'aluminium, formaldéhyde, mercurothiolate) est à écarter, étant donné que les concentrations de ces substances, potentiellement irritantes, sont faibles et, surtout, identiques dans tous les vaccins, associés ou non (moins de 1,25 mg/dose pour l'hydroxyde d'aluminium, de 0,1 mg/dose pour le formaldéhyde, et de 0,05 mg/dose pour le mercurothiolate: d'après le Vidal, éd. 1996). L'hypothèse la plus probable est donc que la plupart des réactions locales qui se développent dans les heures suivant l'injection ou les rappels de vaccins associés résultent d'une inflammation non spécifique, qui pourrait être liée à l'activation du complément par la voie alterne, suite à l'injection d'un «cocktail» de substances d'origine microbienne: en faveur de cette hypothèse, rappelons que la voie alterne du complément est activée par les polysaccharides bactériens, les (ana)toxines, et les (glyco)protéines agrégées, toutes substances présentes en

abondance dans les vaccins associés, et qu'elle donne naissance à de nombreux facteurs (C3a et C5a, Bb et Ba, etc.) qui exercent de puissants effets pro-inflammatoires (histamino-libération; vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire; chimiotactisme, opsonisation et activation des leucocytes) [15, 24]; les substances d'origine microbienne, et certains facteurs du complément activé, activent également les systèmes de la coagulation et des kinines [17, 25, 35, 39], et pourraient ainsi entretenir et/ou amplifier la réaction inflammatoire.

En ce qui concerne les réactions généralisées induites par les vaccins associés, les réactions les plus fréquemment rapportées sont des urticaires et/ou œdèmes de Quincke, et des rashes plus ou moins bien étiquetés [6, 31]; les réactions plus sévères, comportant une gêne respiratoire par œdème laryngé ou bronchospasme, sont rares, et les chocs anaphylactiques ou anaphylactoides exceptionnels [26, 33]. Les résultats de deux études récentes, ayant porté sur des patients rapportant des réactions anaphylactiques sévères lors d'injections de rappel ou de revaccinations, suggèrent fortement que ces réactions pourraient être liées à une allergie immédiate aux anatoxines, et notamment à l'anatoxine tétanique [4, 6]; par ailleurs, quelques cas de prurits généralisés, urticaires et/ou œdèmes de Quincke, ont été rapportés à une allergie immédiate à l'anatoxine diphtérique, lors d'injections de rappel des vaccins D.T. [20] ou D.T.Polio [30]. Dans la série que nous présentons ici, un enfant, ayant présenté une réaction urticarienne généralisée après la 5^e injection de DTCP, a eu des tests cutanés positifs en lecture immédiate au D.T.Polio, mais négatifs aux vaccins antitétanique et anti-poliomyélique; les RAST n'ont malheureusement pas été effectués chez cet enfant qui, par ailleurs, n'a pas été revacciné puisque le taux de ses anticorps sériques était suffisamment élevé, et considéré comme protecteur. Ces résultats suggèrent donc que cet enfant présente une allergie immédiate à l'anatoxine diphtérique, et sont à rapprocher des quelques rares cas évoqués ci-dessus; il faut toutefois rappeler que la valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés aux anatoxines est controversée [Rev. in: 34], ce qui laisse planer un doute relatif sur la nature allergique de la réaction présentée par cet enfant.

Chez les 5 autres enfants, rapportant des urticaires et/ou œdèmes de Quincke et un rash morbilliforme, les mêmes arguments que ceux évoqués plus haut militent contre l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité spécifiquement diri-

gée contre l'un des constituants des vaccins (réactions survenant lors d'une première vaccination, chez 4 enfants; tests cutanés et/ou RAST négatifs; bonne tolérance des injections de rappel); de plus, les taux d'IgM/IgG spécifiques ont presque toujours été faibles, confirmant ainsi les observations de Long [29], selon lesquelles la fréquence, la nature et la sévérité des réactions au D.T.Coq ne sont pas influencées par le taux des anticorps spécifiques des divers antigènes vaccinaux, chez le nourrisson et le jeune enfant. Il est également peu probable que ces réactions résultent d'un surdosage en excipients ou adjuvants, puisque, comme cela a déjà été évoqué, les quantités injectées de ces substances sont faibles et identiques dans les vaccins associés et non associés. Là encore, l'hypothèse la plus probable pour expliquer ces réactions est donc celle d'une réaction non spécifique, possiblement liée à l'activation de la voie alterne du complément et/ou du système des kinines par l'injection d'une importante quantité de (glyco)protéines et de polysaccharides microbiens, avec libération dans la circulation sanguine de facteurs vaso-actifs et pro-inflammatoires; mais seuls des dosages mettant en évidence une diminution du taux du complément hémolytique et du facteur C3, avec un taux normal de C4, au moment de la réaction clinique, auraient pu en apporter la preuve.

Finalement, aucune relation entre atopie, nature et sévérité des réactions aux vaccins n'a été mise en évidence chez les enfants de notre série. L'existence d'une telle relation n'est évoquée par aucune des études portant sur les réactions allergiques aux vaccins [5, 13], sauf pour les vaccins contenant des protéines animales, comme les protéines de l'œuf [1, 19] et la gélatine [21, 22, 23, 28, 38].

CONCLUSION

En conclusion, les résultats de cette étude de 8 enfants permettent fortement de suggérer que la majorité des réactions cutanées, locales et généralisées, faisant suite aux injections de vaccins

associés ne relèvent pas d'une hypersensibilité spécifique à l'un des constituants des vaccins, mais plus probablement d'une réaction non spécifique qui pourrait être liée à l'activation du système du complément et/ou du système des kinines, suite à l'injection simultanée de quantités importantes de substances d'origine microbienne; nous proposons donc d'effectuer des dosages du complément hémolytique, du C3 et du C4, chez les enfants rapportant de telles réactions, afin de vérifier la validité de cette hypothèse. Toutefois, les résultats obtenus chez l'un des enfants de notre série permettent aussi de confirmer l'hypothèse selon laquelle quelques rares cas pourraient relever d'une authentique allergie immédiate à l'un des constituants des vaccins, et notamment à l'anatoxine diphtérique.

En pratique, chez les enfants présentant des réactions inflammatoires locales importantes et/ou des éruptions cutanées sans signe de gravité, lors d'une première injection ou d'injections de rappel de vaccins associés du type DTCP/Tetracoq ou Pentacoq, nous recommandons de sursoir à la revaccination lorsque le taux des anticorps sériques spécifiques est élevé, et considéré comme protecteur; dans le cas contraire, il convient d'effectuer les injections de rappel avec des vaccins dissociés, à quelques jours d'intervalle. Chez les enfants dont les symptômes sont préoccupants (urticaire et/ou angio-œdème importants, *a fortiori* s'ils s'accompagnent d'une gêne respiratoire; malaise, hypotension, voire choc), il convient d'effectuer un bilan comportant des tests cutanés, des RAST, et des dosages des IgM/IgG sériques spécifiques des divers antigènes vaccinaux. Là encore, le rappel de vaccination sera reporté si l'enfant est convenablement protégé, et un nouveau bilan sera effectué un ou 2 ans plus tard; si tel n'est pas le cas, les injections de rappel du vaccin incriminé (anatoxine tétanique ou diphtérique, le plus souvent) seront effectuées selon une méthode d'accoutumance, en milieu hospitalier, et les autres vaccins pourront être injectés, de façon dissociée, à quelques jours d'intervalle, en ambulatoire.

RÉFÉRENCES

1. Aukrust L., Almeland T.L., Refsum D., Aas K. – Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy*, 1980, 35, 581.
2. 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.
3. Böhlcr-Sommereger K., Lindemayr H. – Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis*, 1986, 15, 278-281.
4. Breuil K., Meurice J.C., Meunier R., Glogaguen C. – Allergie à l'anatoxine tétanique. *CR Journées Parisiennes d'Allergologie*, 1993 (abst. A7).
5. Caillard 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 Médical*, 1985, V, 129-132.
6. Carey A.B., Meltzer E.O. – Diagnosis and «desensitization» in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann. Allergy*, 1992, 68, 336-338.

7. Church J.A., Richard W. – Recurrent abscess formation following DTP immunizations. Association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics*, 1985, 74, 899-900.
8. 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.
9. Cox N.H., Moss C., Forsyth A. – Cutaneous reactions to aluminium in vaccines: an avoidable problem. *Lancet*, 1988, ii, 43.
10. Cryz S.J. – *Immunotherapy and vaccines*, pp. 1-75, VCH Weinheim, 1991.
11. Drucker J. – Vaccinations: bases immunologiques et microbiologiques, indications, contre-indications, accidents, efficacité. *Rev. Pédiatr.*, 1991, 41, 2001-2004.
12. 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.
13. Facktor M.A., Bernstein R.A., Fireman P. – Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1973, 52, 1-12.
14. Fisher A.A. – Reactions to aluminium and its salts. *Cutis*, 1984, 33, 154-159.
15. Frenk M.M., Fries L.F. – The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol. Today*, 1991, 9, 322-326.
16. 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. Vénérol.*, 1989, 116, 79.
17. Gallin J.I. – Inflammation. In: Paul W. – *Fundamental Immunology* (2nd Ed.), pp. 721-733. New York, Raven Press Ltd., 1989.
18. Guinépain M.T. – Eczéma après vaccination. *Allergologie*, 1992, 10-11.
19. Herman J.J., Radin R., Schneiderman R. – Allergic reaction to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J. Pediatr.*, 1983, 101, 196-199.
20. Hofman B., Landsberg H.P. – Immunological drugs. In: Meyler L., Herxheimer A. – *Side effects of drugs*, vol. VI, Amsterdam, pp. 344-354. Excerpta Med. Found, 1968.
21. Inoue S., Sakaguchi M., Ogura H. – IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 364 (abst. 726).
22. Kelso J.M., Jones R.T., Yunginger J.W. – Anaphylaxis to MMR vaccine and gelatin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 88, 351 (abst. 825).
23. 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.
24. Kinoshita T. – Biology of the complement: the overture. *Immunol. Today*, 1991, 9, 291-295.
25. Kozin F., Cochrane C.G. – The contact activation system of plasma: biochemistry and pathophysiology. In: Gallin J.I., Goldstein I.M., Snyderman R. – *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, pp. 101-120. New York. Raven Press Ltd., 1988.
26. Leung A.K.C. – Anaphylaxis to DPT vaccine. *J. Royal Soc. Med.*, 1985, 77, 175.
27. Levine B.B. – Immunological mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases in man. *N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 1115-1125.
28. Levy Y., Kornbrot B., Danyon Y.L. – Allergy to measles-mumps-rubella (MMR) vaccine in a girl tolerant to egg-protein. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 239 (abst. 227).
29. 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.
30. Meyer J.P., Adessi P., Pugin J.F., Girardin P., Vigan M., Vuitton D., Laurent R. – Allergie à l'anatoxine diphtérique. In: *CR des Journées Parisiennes d'Allergie* (12-14 janvier 1995, Paris), 14 (abst. 3).
31. Mortimer E.A., Sorensen R.U. – Urticaria following administration of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1987, 6, 876-877.
32. Osawa J., Kitamura K., Ikezawa Z., Nakajima H. – A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis*, 1991, 24, 178-182.
33. Ovens H. – Anaphylaxis due to vaccination in the office. *Can. Med. Assn. J.*, 1986, 134, 369-370.
34. Ponvert C., Dassonval C., Ignatowicz B., Paupe J., Scheinmann P. – Les réactions allergiques aux vaccinations. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 482-496.
35. Proud D., Kaplan A.P. – Kinin formation: mechanisms and role in inflammatory disorders. *Annu. Rev. Immunol.*, 1988, 6, 49-84.
36. Rietschel R.L., Adams R.L. – Reactions to thimerosal in hepatitis B vaccines. *Contact Dermatitis*, 1990, 8, 161-164.
37. Ring J. – Exacerbation of eczema by formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet*, 1986, ii, 522-523.
38. Sakaguchi M., Yoshida M., Kuroda W. et al. – Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine*, 1997, 15, 121-122.
39. Sims P.J., Wiedmer T. – The response of human platelets to activated components of the complement system. *Immunol. Today*, 1991, 9, 338-342.

