

Revue critique  
**Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique  
aux vaccins contenant des anatoxines<sup>☆</sup>**

*Allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to toxoid-containing vaccines*

C. Ponvert

Service de pneumologie et allergologie, département de pédiatrie, groupe hospitalier Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 20 mars 2009 ; accepté le 28 avril 2009

Disponible sur Internet le 7 juillet 2009

## Résumé

Les réactions aux vaccins contenant des anatoxines sont les réactions vaccinales les plus fréquemment rapportées. Les réactions inflammatoires locales sont les plus fréquentes, mais le plus souvent non spécifiques. Le phénomène d'Arthus survient chez des sujets hyperimmunisés par des injections antérieures de vaccins. Son diagnostic repose sur la chronologie de la réaction et la détection de taux élevés d'IgG spécifiques, peu après la réaction. Pour les autres réactions locales (nodules persistants, abcès stériles, etc.), la valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés (TC) à lecture non immédiate et, éventuellement, des examens biologiques varie avec la nature de la réaction et la substance en cause. La valeur diagnostique des TC à lecture immédiate et des dosages des anticorps sériques spécifiques est bonne dans les anaphylaxies, urticaires et/ou œdèmes de chronologie immédiate ou très accélérée. La majorité des réactions généralisées non immédiates paraît résulter de phénomènes non spécifiques, mais certaines pourraient être liées à une hypersensibilité semi-retardée ou retardée dirigée contre les anatoxines. La prévention repose sur le report des injections de rappel (taux élevés des anticorps protecteurs), des injections séquentielles de vaccins mono- ou paucivalents par voie intramusculaire profonde (réactions locales et généralisées peu graves) ou une méthode d'accoutumance (réactions IgE-dépendantes). Enfin, mis à part le choix de vaccins exempts des substances responsables, lorsqu'il est possible, il n'existe pas de méthode de prévention efficace connue des autres réactions.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Allergie ; Vaccins associés ; Anatoxines ; Tests cutanés ; Anticorps spécifiques

## Abstract

Most allergic (like) reactions to vaccines are reported in patients immunized with diphtheria and tetanus toxoid-containing vaccines. Local inflammatory reactions are the most frequent, but most of them are nonspecific. Diagnosis of Arthus-type reactions is based on clinical history and specific IgM/IgG anti-toxoid determination. For other local reactions (persistent nodules, sterile abscesses, etc.), diagnostic value of nonimmediate responses in skin tests varies with clinical symptoms and substances involved. Immediate responses in skin tests and specific antibody determination have good diagnostic and/or predictive value in anaphylaxis and immediate and accelerated urticaria and angioedema. Although a few generalized nonimmediate reactions may result from toxoid-specific semi-late or delayed-type hypersensitivity, most reactions are nonspecific. Withholding booster injections is advised if specific IgM/IgG levels are high. If the levels are low, sequential intramuscular injections of mono- or paucivalent vaccines are usually tolerated. However, injections of the vaccine should be performed using a “desensitization” procedure in patients reporting anaphylaxis and immediate or accelerated urticaria or angioedema.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Comme tous les médicaments et substances biologiques, les vaccins peuvent être à l'origine de réactions allergiques. Le taux des réactions présumées allergiques serait de l'ordre d'un pour 450 000 doses injectées, les vaccins les plus fréquemment

<sup>☆</sup> Cet article est paru dans les *Archives de pédiatrie* 16 (4) (2009) 391–95.

Adresse e-mail : [claud.ponvert@nck.aphp.fr](mailto:claud.ponvert@nck.aphp.fr).

accusés étant les vaccins contenant des anatoxines [1–4]. Dans une étude ayant porté sur près de 1000 enfants, 20 % des enfants immunisés par des vaccins divers ont rapporté des réactions, le plus souvent locales ou généralisées peu préoccupantes, et seuls quatre enfants (0,4 %) ont présenté une réaction généralisée susceptible d'évoquer une réaction allergique [3]. Dans une autre étude de 810 enfants ayant reçu une injection de rappel du vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche acellulaire (DTPaC), 35 % des enfants ont présenté une réaction locale plus ou moins importante, et 13 % une réaction généralisée qui, dans la grande majorité des cas, n'a en rien évoqué une allergie [2]. La majorité des réactions locales et généralisées bénignes ou modérément graves aux vaccins ne résulte pas d'une réaction d'hypersensibilité (HS) dirigée contre l'un des constituants des vaccins, mais plutôt d'une activation non spécifique des divers systèmes et cellules de l'inflammation, comme en témoigne la bonne tolérance des injections de rappel chez la grande majorité des enfants rapportant de telles réactions [5].

Toutefois, les vaccins contenant des anatoxines peuvent induire des réactions d'HS immédiate (HSI), dépendantes des IgE, plus ou moins graves [1,6].

Dans une étude prospective basée sur les données informatisées de quatre grands centres de santé américains pour enfants et adolescents, le taux moyen de réactions anaphylactiques a été de 0,65 pour un million de doses injectées, les taux les plus élevés étant rapportés pour les vaccins contenant des anatoxines (jusqu'à 21,2 pour un million de doses pour le vaccin DT) [1]. Enfin, les vaccins contenant des anatoxines peuvent induire des réactions d'HS non immédiate, essentiellement locales, comme des phénomènes d'Arthus [7], des nodules persistants [8,9], des abcès récurrents [10,11] et des eczémas [12], ces derniers étant exceptionnels chez l'enfant.

## 2. Réactions locales

Des réactions locales diverses sont rapportées chez 3 à 25 % des enfants immunisés par des vaccins multivalents contenant des anatoxines [13,14].

Le phénomène d'Arthus (réaction inflammatoire importante, liée à la formation locale de complexes immuns activant le système du complément, se développant dans les six à 12 h suivant l'injection et régressant en quelques jours) survient chez des sujets hyperimmunisés par des injections antérieures de vaccin [7,12,15]. Les intradermoréactions (IDR) aux vaccins ont été positives en lecture semi-retardée (6–8 h) chez des adultes rapportant de telles réactions aux injections de rappel de vaccins contenant des anatoxines [15], mais ces résultats n'ont pas été retrouvés chez l'enfant [6]. En pratique, le diagnostic repose sur l'histoire clinique et sur des taux élevés d'anticorps (IgM/IgG) sériques spécifiques, quelques semaines ou mois après la réaction [16,17]. La prévention des récurrences est simple et repose sur le report des injections de rappel au moment où le taux des anticorps spécifiques (antitétaniques, antidiphtériques, antipoliomyélitiques, etc.) aura atteint la limite du taux protecteur.

Des réactions locales importantes peuvent aussi être observées lors d'une première injection ou d'injections de rappel avec des lots de vaccins contenant des taux élevés d'anatoxines et/ou d'hydroxyde d'aluminium, indépendamment des taux sériques des anticorps spécifiques [18,19]. La majorité de ces réactions paraît donc résulter d'une inflammation non allergique (non spécifique) induite par des facteurs variés et, peut-être, associés (teneur élevée en hydroxyde d'aluminium et/ou en substances d'origine microbienne), comme en témoigne, dans la grande majorité des cas, la bonne tolérance des injections de rappel [5], notamment lorsqu'elles sont effectuées de façon séquentielle avec des vaccins mono- ou paucivalents [6]. Par ailleurs, le vaccin coquelucheux, bien souvent associé aux vaccins contenant des anatoxines, est, par lui-même, l'un des plus grands pourvoyeurs de réactions inflammatoires locales importantes, probablement non spécifiques, notamment lorsqu'il s'agit du vaccin acellulaire et, tout particulièrement, lors des injections de rappel de vaccin acellulaire chez les enfants déjà immunisés par ce même vaccin [20,21].

La positivité des IDR à lecture retardée (48–72 h) a suggéré le diagnostic d'HS retardée à l'anatoxine tétanique chez un enfant présentant des abcès récurrents [10], mais la valeur diagnostique des IDR à lecture retardée aux anatoxines est controversée [15,22–24].

Des eczémas ont été rapportés chez des adultes après l'injection de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium, avec des patch-tests positifs avec les sels d'aluminium [12]. L'hydroxyde d'aluminium induit aussi des nodules sous-cutanés, généralement transitoires [8,9,25,26], et de rares abcès récurrents stériles [11]. Les patch-tests sont parfois positifs [8,11], mais la majorité de ces réactions résulterait d'une réaction à corps étranger dont la fréquence et l'importance sont positivement et significativement corrélées avec la dose d'hydroxyde d'aluminium présente dans le vaccin [26].

Enfin, quelques rares réactions inflammatoires non immédiates, associées à une hypertrichose persistant pendant plusieurs semaines à plusieurs mois, ont été rapportées à la vaccination associée DT [27]. La physiopathologie de ces réactions est inconnue, mais les mécanismes en cause sont probablement non spécifiques, puisque des réactions identiques ont également été rapportées avec d'autres vaccins (rougeole, BCG, variole) et chez des patients désensibilisés avec des extraits allergéniques.

## 3. Réactions généralisées

Elles sont plus rares mais plus préoccupantes que les réactions locales. Cinq à 13 % des sujets vaccinés rapportent des réactions généralisées de chronologies diverses, le plus souvent bénignes ou modérément graves, aux vaccins contenant des anatoxines [7]. Les résultats des bilans basés sur les tests cutanés (TC) à lecture immédiate (15–20 min), semi-retardée et retardée aux vaccins, les dosages d'anticorps sériques spécifiques (IgM/IgG, IgE) et les injections de rappel suggèrent que la majorité de ces réactions résulte de mécanismes non spécifiques et ne récidive pas lors des injections de rappel [5,6].

Cependant, des urticaires et/ou œdèmes résultant d'une authentique HSI ou d'une HS semi-retardée (par complexes immuns) aux anatoxines ont été rapportés [6,7,28–30]. C'est ainsi que, dans l'étude de Ponvert et al. [6], les résultats des TC à lecture immédiate et des dosages des anticorps sériques spécifiques ont permis de mettre en évidence une HSI aux anatoxines tétanique ou diphtérique chez six enfants rapportant des urticaires et/ou œdèmes de chronologie immédiate (inférieure ou égale à 1 h) ou très accélérée (2–6 h), lors d'injections de rappel. Les TC à lecture immédiate, semi-retardée et retardée aux vaccins ont été négatifs chez tous les enfants rapportant des réactions non anaphylactiques, non immédiates et non urticariennes, et, chez ces enfants, les injections de rappel, effectuées de façon séquentielle avec des vaccins mono- ou paucivalents ont été bien tolérées. Les résultats de cette étude ayant porté sur une trentaine d'enfants ont, depuis, été confirmés sur un très grand nombre d'enfants (résultats non encore publiés). Cependant, des taux faibles d'IgE sériques spécifiques des anatoxines diphtérique et tétanique ont été détectés dans le sérum d'enfants et adolescents tolérant parfaitement les injections de ces anatoxines [31–33], et seule la franche positivité des TC aux vaccins et des dosages des IgE sériques spécifiques permet d'affirmer avec certitude la réalité de l'HSI aux anatoxines.

Depuis l'introduction des anatoxines hautement purifiées, les réactions anaphylactiques aux vaccins contenant des anatoxines sont devenues exceptionnelles et ont rarement été explorées [1,7,34]. Dans une étude récente, une HSI aux anatoxines tétanique ou diphtérique a été diagnostiquée par les TC aux vaccins et les dosages d'IgE sériques spécifiques chez la majorité des enfants rapportant une réaction anaphylactique grave lors d'injections de rappel [6].

Ainsi, chez les patients rapportant des urticaires ou œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée et des réactions anaphylactiques graves aux injections de rappel de vaccins, il est nécessaire d'effectuer un bilan immunoallergologique comportant des TC (prick-tests avec les vaccins purs ou dilués au dixième, IDR au 1/1000<sup>e</sup> et 1/100<sup>e</sup>) et des dosages d'anticorps sériques spécifiques (IgE, IgM/IgG), pour diagnostiquer une possible HSI ou semi-retardée aux anatoxines [6,24].

Enfin, au Japon, de nombreuses réactions généralisées de chronologie immédiate, souvent graves, ont été rapportées à une HSI à la gélatine incluse dans de nombreux vaccins, dont les vaccins multivalents contenant des anatoxines [35]. Ce problème, qui ne s'est jamais posé en Europe, a maintenant été résolu par les Japonais qui ont supprimé la gélatine des vaccins anatoxiniques.

#### 4. Conclusion

Mises à part les réactions (potentiellement) graves (urticaire avec ou sans angio-œdème, anaphylaxie) et/ou de chronologie immédiate ou accélérée, la majorité des réactions de type allergique aux vaccins contenant des anatoxines n'est pas préoccupante et ne pose pas de problème particulier. La prévention des réactions aux injections de rappel de ces vaccins repose sur une anamnèse détaillée (chronologie, type et gravité de la réaction vaccinale), l'analyse de la composition du vaccin suspect et le calcul du rapport entre le risque et l'intérêt clinique des injections de rappel. D'une façon générale, quelles que soient la nature (locale ou générale), la chronologie (immédiate ou non immédiate) et la gravité des réactions, il est recommandé, lorsque les taux des anticorps spécifiques (IgM/IgG) sont élevés, de reporter l'injection de rappel au moment où le taux de ces anticorps se rapproche du taux protecteur limite.

Lorsque l'injection de rappel est indispensable malgré une allergie prouvée ou hautement probable, on peut parfois recourir à un vaccin ne contenant pas la substance jugée responsable (Tableau 1). Même si, en France, le Vidal « amalgame » toutes les réactions d'HS, qu'elles soient allergiques (spécifiques) ou non allergiques (non spécifiques), locales ou généralisées, bénignes ou graves, il est clair que, si un tel vaccin n'existe pas, l'attitude à tenir dépend de la nature et de la gravité des réactions vaccinales.

Chez les enfants dont les réactions relèvent d'une HSI prouvée ou hautement probable, l'injection de vaccin devra être effectuée, si possible sous forme monovalente ou la moins multivalente possible, selon une méthode d'accoutumance, sous surveillance, en milieu hospitalier (Tableau 2).

Tableau 1

Choix des vaccins associés contenant des anatoxines chez les patients (présomés) allergiques aux constituants des vaccins (données du eVidal 2008 : les substances contenues dans les vaccins sont indiquées par une cellule centrée par une croix).

| Vaccins et excipients | T pasteur | Imovax polio | Revaxis (dTP) | DT polio | Boostix-4 | Infanrix-4 | Repevac (dTCaP) | Tetravac acellulaire | Infanrix-5 | Pentavac | Infanrix-6 |
|-----------------------|-----------|--------------|---------------|----------|-----------|------------|-----------------|----------------------|------------|----------|------------|
| Aluminium             | +         |              | +             |          | +         | +          |                 |                      | +          | +        | +          |
| Formaldéhyde          |           | +            | +             | +        |           | +          |                 | +                    | +          | +        |            |
| Merthiolate           |           |              |               |          |           |            |                 |                      |            |          |            |
| 2-PNE                 |           | +            |               | +        |           | +          | +               |                      | +          | +        | +          |
| Néomycine             |           | +            |               |          | +         | +          |                 |                      | +          | +        | +          |
| Polymyxine B          |           | +            |               |          | +         | +          |                 |                      | +          | +        | +          |
| Streptomycine         |           | +            |               |          |           |            |                 |                      |            | +        |            |
| Polysorbates          |           | +            |               |          | +         |            | +               |                      |            |          |            |
| Acides aminés         |           | +            | +             |          | +         | +          |                 |                      |            |          | +          |
| Divers <sup>a</sup>   | +         | +            | +             |          | +         | +          |                 | +                    | +          | +        | +          |

D : anatoxine diphtérique ; C : coqueluche ; P : poliomyélite ; T : anatoxine tétanique ; 2-PNE : 2-phénoxyéthanol.

<sup>a</sup> Divers : acides divers, phénylalanine, sels minéraux, sucres (lactose, saccharose), trométamol, vitamines.

Tableau 2

Exemple d'accoutumance aux vaccins [1].

| Vaccin dilution | Dose (ml) | Horaire des injections (min) |
|-----------------|-----------|------------------------------|
| 1/100           | 0,05      | T0                           |
| 1/10            | 0,05      | T20                          |
| pure            | 0,05      | T40                          |
|                 | 0,10      | T60                          |
|                 | 0,20      | T80                          |
|                 | 0,25      | T100                         |

Chez les enfants ayant présenté des réactions accélérées, même peu préoccupantes, et dont le bilan allergologique est négatif, il peut être prudent d'effectuer l'injection de rappel à dose complète, sous surveillance (24–48 h), en milieu de type hospitalier. En effet, même si elles paraissent globalement bonnes, la sensibilité et la spécificité des TC aux vaccins contenant des anatoxines ne sont pas parfaites, et mieux vaut être un peu trop prudent que pas assez.

Chez les enfants rapportant des réactions inflammatoires locales et des réactions généralisées de chronologie retardée et non préoccupantes, les injections séquentielles de vaccins monovalents ou le moins multivalents possible, de préférence par voie intramusculaire [34,35], à quelques jours d'intervalle, sont généralement bien tolérées [6]. La prévention des réactions inflammatoires locales, des nodules sous-cutanés persistants et, peut-être, des abcès récurrents stériles et des eczémas pourrait aussi passer par l'injection des vaccins avec des aiguilles plus longues et plus grosses que les aiguilles habituellement utilisées [36].

### Conflit d'intérêt

Aucun.

### Remerciements

Nous remercions la rédaction des *Archives de pédiatrie* de nous avoir autorisé la republication de cet article.

### Références

- [1] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815–20.
- [2] Bults M, Kemmeren JM, Van der Maas NAT. Adverse events following booster doses of diphtheria-tetanus-inactivated polio virus and acellular pertussis vaccines for 4-year-old children. *Vaccine* 2007;25:5272–7.
- [3] Carrasco-Garrido P, Gallardo-Pino C, Jiménez-García R, et al. Incidence of adverse reactions to vaccines in a pediatric population. *Clin Drug Invest* 2004;24:457–63.
- [4] Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, et al. Immediate allergic reactions after vaccination. A post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr* 2002;161:21–5.
- [5] Gold M, Goodwin H, Botham S, et al. Revaccination of 421 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000;83:128–31.
- [6] Ponvert C, Scheinmann P, Karila C, et al. L'allergie aux vaccins associés chez l'enfant : une étude de 30 cas fondée sur les tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, sur les dosages des anticorps spécifiques et sur les injections de rappel. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:701–11.
- [7] Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *J Am Med Assoc* 1982;247:40–2.
- [8] Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64–9.
- [9] Netterlid E, Bruze M, Hindsén M, et al. Persistent itching nodules after the fourth dose of diphtheria-tetanus toxoid vaccines without evidence of delayed hypersensitivity to aluminium. *Vaccine* 2004;22:3698–706.
- [10] Church JA, Richard W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: Association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985;75:899–900.
- [11] Lehman HK, Faden HS, Fang YV, et al. A case of recurrent sterile abscesses following vaccination: Delayed hypersensitivity to aluminium. *J Pediatr* 2008;152:133–5.
- [12] Cox NH, Moss C, Forsyth A. Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Derm* 1988;18:143–6.
- [13] Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis* 2000;19:119–27.
- [14] Southern J, Andrews N, Burrage M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. *Vaccine* 2005;23:3829–35.
- [15] Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:1–12.
- [16] Cryz SJ. Bacterial vaccines. In: Cryz SJ, editor. *Immunotherapy and vaccines*. Weinheim: VCH; 1991. p. 13–75.
- [17] Scheifele DW, Meekison W, Grace M, et al. Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in canadian children. *Can Med Assoc J* 1991;145:641–7.
- [18] Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000;105:e12–8.
- [19] Rennels MR, Deloria MA, Pichichero ME, et al. Lack of consistent relationship between quantity of aluminium in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions. *Vaccine* 2002;20:44–547.
- [20] Skowronski DM, Remple VP, Macnabb J, et al. Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: Rate, severity, and anticipated impact. *Pediatrics* 2003;112:e453–9.
- [21] Gold MS, Noonan S, Osbourn M, et al. Local reactions after the fourth dose of acellular pertussis vaccine in South Australia. *Med J Aust* 2003;179:191–4.
- [22] Delafuente JC, Eisenberg JD, Moelzer DR, et al. Tetanus toxoid as an antigen for delayed cutaneous hypersensitivity. *J Am Med Assoc* 1983;249:3209–11.
- [23] Fairschter RD, Thornton DB, Gottschalk HR, et al. In vivo and in vitro cell-mediated immunity to tetanus toxoid in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:452–7.
- [24] Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:478–81.
- [25] Durand C, Pineau A, Bureau B, et al. Complications cutanées des vaccinations diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite (Tetracoq) : rôle de l'hydroxyde d'aluminium. *Nouv Dermatol* 1992;11:523–6.
- [26] Slater DN, Underwood JCE, Durrant TE, et al. Aluminium hydroxide granulomas: light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. *Brit J Dermatol* 1982;107:103–8.
- [27] Pembroke AC, Marten RH. Unusual cutaneous reactions following diphtheria and tetanus immunization. *Clin Exp Dermatol* 1979;4:345–8.
- [28] Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and “desensitisation” in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;69:336–8.
- [29] Lewis K, Jordan SC, Cherry JD, et al. Petechiae and urticaria after DTP vaccination: detection of circulating immune complexes containing vaccine-specific antigens. *J Pediatr* 1986;109:1009–12.
- [30] Skov PS, Pelck I, Ebbesen F, et al. Hypersensitivity to the diphtheria component in the Di-Te-Pol vaccine: a type I allergic reaction demonstrated by basophil histamine release. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:156–8.

- [31] Aalberse RC, van Ree R, Danneman A, et al. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107: 169–71.
- [32] Dannemann A, van Ree R, Kulig M, et al. Specific IgE and IgG4 immune responses to tetanus and diphtheria toxoids in atopic and non atopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:262–7.
- [33] Nagel J, Svec D, Waters T, et al. IgE synthesis in man. I. Development of specific IgE antibodies after immunization with tetanus-diphtheria (Td) toxoids. *J Immunol* 1977;118:334–41.
- [34] Cody CI, Baraff U, Cherry JD. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650–60.
- [35] Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatine allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatine-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:321–5.
- [36] Pittman PR. Aluminium-containing vaccine associated adverse events: role of route of administration and gender. *Vaccine* 2002;20:S48–50.