



REACTIONS A LA VACCINATION ANTIVARIOLIQUE,
PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DES COMPLICATIONS^a

par

le Dr Joel A. Goldstein,^b le Dr John M. Neff^c et le Dr J. Michael Lane^d

INTRODUCTION

En octobre 1971, le Service de Santé publique des Etats-Unis a modifié ses recommandations sur la vaccination antivariolique : celle-ci sera appliquée non plus systématiquement aux enfants d'âge préscolaire, mais sélectivement aux personnes exposées à un risque de variole.¹ Ainsi, seuls devront être vaccinées les personnes se rendant dans les zones infectées d'Asie ou d'Afrique, les employés des hôpitaux et le personnel amené à voir des patients à des fins sanitaires. Par suite de ces nouvelles recommandations, le nombre de primovaccinations et de revaccinations devrait décroître nettement par rapport à 1970, où 3,9 millions de primovaccinations et 8 millions de revaccinations furent pratiquées.² L'incidence des complications étant déterminée sur des millions de vaccinations, il est probable qu'un praticien se conformant aux nouvelles recommandations ne verra virtuellement plus aucune complication sérieuse et le risque de complications moins graves devrait également baisser de façon proportionnelle.

On connaît plusieurs complications de la vaccination antivariolique dont certaines peuvent être évitées ou traitées.^{3,4,5} La présente étude porte sur les réactions normales à la vaccination antivariolique, les indications prophylactiques, et la conduite à tenir devant les complications. On y explore également le problème de la revaccination des personnes ayant déjà présenté une complication. Les opinions avancées se basent sur des rapports publiés et sur l'expérience des auteurs.

La nouvelle politique de vaccination antivariolique

Selon la politique actuelle des Etats-Unis, il est recommandé de vacciner uniquement les personnes qui courent un grand risque de contracter la maladie. Il n'existe pas de contre-indication absolue à vacciner un individu en cas de risque certain d'exposition à la variole;

^a Du Smallpox Eradication Program, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, et le Department of Pediatrics, Johns Hopkins School of Medicine.

^b Medical Epidemiologist, Smallpox Eradication Program, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia.

^c Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins School of Medicine.

^d Assistant to the Director, State and Community Services Division, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia.

Adresser les demandes de tirés à part à : Smallpox Eradication Program, CDC, Atlanta, Georgia 30333.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

cela concerne en particulier les personnes qui se trouvent dans des zones d'infection variolique. Les contre-indications (grossesse, âge inférieur à 12 mois, antécédents ou présence d'eczéma ou d'autres infections cutanées chroniques, ou états de déficience immunitaire) sont relatives, car les sujets qui risquent le plus de présenter des complications postvaccinales graves sont également ceux qui risquent le plus de mourir de variole.⁶

Techniques - Réactions normales - Prophylaxie

Techniques. La vaccination est faite, de préférence, sur la peau couvrant l'insertion du deltoïde ou la face postérieure du bras au niveau du triceps. Si l'on applique la technique des pressions multiples, on nettoie au besoin la peau avec de l'eau, on laisse sécher, puis on dépose une goutte de vaccin sur la surface nettoyée et l'on presse, tangentielle à la peau, une aiguille pointue stérile à travers le vaccin. On recommande dix pressions pour les primovaccinations et 30 pour les revaccinations. Pour la technique des piqûres multiples, on utilise une aiguille bifurquée qui retient entre ses pointes une goutte de vaccin; celle-ci est déposée sur la peau, et à travers elle, on exerce cinq pressions pour la primovaccination et 15 pour une revaccination, en tenant l'aiguille perpendiculairement à la peau. Une pression suffisante pour faire apparaître une trace de sang entraîne d'ordinaire, avec l'une ou l'autre méthode, une réaction "majeure". L'excès de vaccin doit être essuyé et la région laissée découverte.^{6,7}

Réactions normales à la primovaccination et à la revaccination. L'inoculation correcte d'un vaccin antivariolique actif provoque une réaction vaccinale majeure chez près de 100 % des primovaccinés et chez environ 70 à 100 % des revaccinés selon le nombre de vaccinations antérieures et le temps écoulé depuis la dernière réaction majeure.^{8,9,10,11,12} Deux ou trois jours après la vaccination, un prurit, un érythème et parfois une vésicule se développent à l'endroit de l'inoculation. Il s'agit là probablement d'un phénomène allergique qui disparaît en un ou deux jours.¹³ Six à huit jours après la vaccination, et à son siège, apparaît une vésicule jennérienne chez les primovaccinés et les vaccinés non immuns, ou bien une zone érythémateuse ou indurée entourant une lésion centrale (ulcération ou croûte), chez les personnes présentant une immunité résiduelle due à une infection variolique ou à une vaccination antérieure.⁷ La vésicule jennérienne se résorbe graduellement, et se couvre d'une croûte du dixième au quatorzième jour. La formation de la croûte coïncide souvent avec le développement d'une immunité suffisante (à la fois cellulaire et humorale) pour combattre la réaction.^{14,15} Chez un faible pourcentage de patients, une vésicule jennérienne n'apparaît qu'au-delà du huitième jour après l'inoculation, et la formation de la croûte ne commence que quatre à six jours plus tard. Dans certaines réactions primaires d'une gravité inhabituelle, la régression de la lésion s'amorce seulement 12 à 15 jours après la vaccination. De nombreuses réactions primaires s'accompagnent d'érythème avec adénopathie, de lymphangite et de fièvre.

La réaction est douteuse si la vésicule ou la lésion centrale (croûte ou ulcération) fait défaut dans les six à huit jours suivant l'inoculation, qu'il y ait ou non induration et érythème, car cette réponse minime peut être causée par un vaccin inactif, une mauvaise technique de vaccination, ou (rarement) par une hyperimmunité à la vaccine. Comme une réponse douteuse ne traduit pas un regain d'immunité, la revaccination est indiquée.

Prophylaxie en cas de contre-indications. Lorsqu'une personne doit être vaccinée malgré une contre-indication (antécédents ou présence d'eczéma chez le sujet même ou chez un contact au foyer; état de déficience immunitaire acquise ou héréditaire; grossesse; âge inférieur à 12 mois), l'administration de globuline hyperimmune anti-vaccine (VIG*) à doses appropriées (voir ci-après) devrait empêcher les réactions adverses^{3,16} et ne gêne pas l'évolution normale d'une vaccination effectuée correctement à l'aide d'un vaccin très actif.

* La mention de noms commerciaux est uniquement destinée à l'identification et n'implique pas l'approbation par le Public Health Service ou l'US Department of Health, Education, and Welfare.

Agents utilisés pour la prophylaxie ou le traitement. La VIG est la préparation la plus communément utilisée pour la prophylaxie ou le traitement des complications de la vaccination antivariolique. La dose prophylactique recommandée est de 0,3 cm³ par kg, et la dose thérapeutique de 0,6 mg/kg/24 heures, à répéter autant que nécessaire.⁶ La thiosémi-carbazone (Marboran, Isatin B*) est un médicament couramment demandé, mais rarement utilisé, pour le traitement des complications de la vaccination.¹⁷ Il en est encore au stade expérimental, et ne peut être obtenu qu'auprès des médecins autorisés à l'essayer. D'autres médicaments, tels que l'idoxuridine¹⁸ (Stoxil*), la rifampicine^{19,20} (Rifampin*) et la cytarabine²¹ (Ara-C,* cytosar*) possèdent une activité in vitro contre la vaccine et peuvent être utiles en cas de complications sévères, telles que la vaccinia necrosum (ou vaccine progressive). Les stéroïdes ne sont généralement pas recommandés à cause de leur effet immunosuppresseur possible.²² Ils sont parfois utilisés pour le traitement du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'œdème cérébral secondaire à l'encéphalite postvaccinale.

Prophylaxie selon la contre-indication

1. Antécédents ou présence d'eczéma ou d'une autre affection cutanée chronique

A tout enfant porteur d'un eczéma ou d'une affection chronique étendue de la peau, et qui doit être vacciné, il convient d'administrer, en même temps que le vaccin, une dose prophylactique de VIG, pour empêcher l'apparition d'un eczéma vaccinatium. Il faut également donner une dose prophylactique à un enfant eczémateux vacciné par erreur ou qui entre en contact étroit avec des enfants récemment vaccinés.

2. Déficiences immunitaires acquises ou héréditaires

Lorsqu'une personne atteinte d'un défaut immunologique connu a été vaccinée par erreur ou se trouve en contact avec une personne récemment vaccinée, la VIG devrait lui être administrée à doses thérapeutiques. De tels sujets doivent être soigneusement suivis après l'exposition, car on a pu voir parmi eux des vaccinations apparemment en voie de guérison donner lieu à des complications jusqu'à deux mois après.²³

3. Grossesse

La fréquence de l'infection foetale par le virus vaccinal administré à la mère est si faible que l'on ne peut la mesurer à partir des données existantes. Après des recherches approfondies dans la littérature anglaise et américaine, on a seulement retrouvé 16 cas de vaccine foetale, tous survenus depuis 1932.^{5,22,24,25} La plupart de ces infections sont provoquées par une primovaccination de la mère. Rien ne permet de conclure à un accroissement des morts ou atteintes foetales après vaccination en cours de grossesse.^{26,27,28} Le virus n'est pas tératogène.²⁹ Lorsqu'une femme enceinte qui doit être vaccinée n'a pas eu de vaccination avec réaction majeure depuis 10 ans, on peut lui administrer une dose prophylactique de VIG au moment de la vaccination.

4. Age - Nourrissons de moins de 12 mois

Une dose prophylactique de VIG peut être donnée aux nourrissons de moins de 12 mois que l'on doit vacciner afin, principalement, de les protéger contre l'encéphalite postvaccinale. Aux Etats-Unis, la fréquence totale de l'encéphalite postvaccinale par million de primovaccinés est de 2,9 dans la population générale, mais de 6,5 parmi les enfants de moins d'un an.^{3,4,5} La vaccination ne devrait cependant pas être repoussée au-delà du premier anniversaire si l'on pense que l'enfant risque d'être en contact avec la variole.

* La mention de noms commerciaux est uniquement destinée à l'identification et n'implique pas l'approbation par le Public Health Service ou l'US Department of Health, Education, and Welfare.

Complications de la vaccination : diagnostic, conduite à tenir, et pronosticA. Vaccinia necrosum (vaccine progressive, vaccine gangréneuse)

1. Diagnostic. Si la lésion vaccinale initiale continue à progresser sans guérison apparente 15 jours ou plus après la vaccination antivariolique, on doit alors penser à la vaccinia necrosum. L'érythème et la lymphadénite peuvent ou non être présents. Une déficience immunologique sous-jacente est associée à cette complication; elle doit être recherchée si elle n'avait pas été reconnue antérieurement.^{3,23} Il faut éliminer les infections bactériennes et fongiques et les carcinomes de la peau.

2. Conduite à tenir. Tout sujet suspect de cette complication devrait être hospitalisé, et présenté à des spécialistes. On envisagera une thérapeutique immunologique spécifique, un débridement chirurgical, une surveillance attentive de l'équilibre des liquides et des électrolytes, et le traitement d'une éventuelle infection bactérienne associée. Cette affection comportant une mortalité élevée, le traitement devrait être conduit par un médecin familiarisé avec la thérapeutique des affections virales chez les malades immunologiquement déficients.

3. Pronostic. Cette complication était toujours fatale avant l'application de la VIG. Depuis l'introduction d'une thérapeutique immunologique plus avancée, le taux de létalité est tombé à environ 20 %, ^{3,4} la gravité dépendant de la cause initiale de l'altération de la réponse immunologique. L'absence d'érythème et de lymphadénite peut traduire une atteinte de l'immunité cellulaire, et assombrit le pronostic.

B. Eczéma vaccinatum

1. Diagnostic. Ce diagnostic doit être envisagé lorsqu'un individu, ayant des antécédents ou des signes cliniques d'eczéma, présente des lésions vaccinales à distance du point d'inoculation. Les cliniciens doivent se rappeler que la vaccine peut se propager par contact à partir d'un enfant vacciné à un eczémateux en contact étroit avec lui. Le diagnostic différentiel doit envisager l'impetigo pustuleux, l'eczéma herpétiforme et la variole.

2. Conduite à tenir. Administrer de la VIG à dose thérapeutique. De nouvelles lésions ne devraient pas apparaître plus de 24 heures après le début du traitement. La fièvre devrait tomber en 48 heures. Si de nouvelles lésions apparaissent après 24 heures, une dose supplémentaire de VIG est indiquée. S'il continue d'en apparaître 24 heures après la seconde dose, il faut envisager l'emploi d'agents antiviraux tels que la thiosémiticarbazone (qu'on peut obtenir des Laboratoires Burroughs Wellcome) ou l'idoxuridine (IDU). Les stéroïdes sont contre-indiqués dans ce cas. Les enfants de moins de 2 ans atteints de lésions eczémateuses étendues meurent souvent par dissémination du virus, infection bactérienne, déséquilibre liquidien et électrolytique, ou une combinaison de ces causes.

3. Pronostic. L'âge, l'étendue de l'atteinte cutanée, l'état de vaccination antérieur et la source de la vaccine (enfant lui-même vacciné, ou bien en contact avec un vacciné) sont des facteurs déterminants du pronostic. Le taux de mortalité parmi les cas non traités serait d'au moins 6 %.³⁰ La mortalité des contacts, qui sont plus exposés, peut être, après traitement par la VIG, de 4 %.⁴ Pour tout malade sérieusement atteint par cette affection, il faut consulter des spécialistes.

C. Encéphalite postvaccinale

1. Diagnostic. Cette complication est semblable aux autres encéphalites postinfectieuses. Elle survient chez les individus apparemment normaux et indemnes de maladies prédisposantes. On observe les symptômes habituellement liés à une augmentation de la pression intracrânienne et une encéphalite générale. Myélite transversée, convulsions, paralysie musculaire, polynévrite, et névrite brachiale ont également été décrites.^{3,31,32,33} Comme il n'existe pas

d'épreuves diagnostiques spécifiques de cette complication, d'autres affections susceptibles d'être traitées devraient être activement recherchées.

2. Conduite à tenir. La VIG ne s'est pas montrée efficace pour le traitement de ce syndrome, une fois qu'il a débuté.³ Le traitement habituel de l'œdème cérébral doit être entrepris, avec éventuellement utilisation de stéroïdes.

3. Pronostic. Parmi les malades présentant cette complication, 30 % environ succombent et 20 % gardent des séquelles permanentes.^{3,4}

D. Vaccin généralisé

1. Diagnostic. Il s'agit d'une éruption érythémateuse maculo-papulaire généralisée, survenant chez des primovaccinés, sur une peau saine par ailleurs. Ces lésions présentent souvent une vésicule qui s'ombilique ensuite comme le ferait toute lésion vaccinale. La vaccin généralisée provient probablement de la dissémination du virus par voie sanguine, accident rare chez l'homme normal. Des éruptions allergiques sont souvent confondues avec cette complication. D'autres infections à virus, dont l'herpès simple, les entéroviroses et la variole, doivent également être éliminées.

2. Conduite à tenir. La VIG est recommandée si le patient présente des symptômes toxiques ou s'il est atteint d'une maladie concomitante sérieuse. Si l'évolution clinique dépasse 15 jours, la vaccinia necrosum ou l'eczéma vaccinatum devraient être sérieusement envisagés comme diagnostic possible.

3. Pronostic. En général, les patients atteints de vaccin généralisé véritable guérissent avec ou sans traitement spécifique.

E. Eruption érythémateuse

1. Diagnostic. Des éruptions érythémateuses ou urticariennes apparaissent souvent après une vaccination antivariolique. Elles surviennent généralement environ 10 jours après la primo-vaccination (4 à 17 jours), sous l'apparence d'une roséole ou d'un érythème multiforme, accompagnés éventuellement d'un élément vésiculaire, semblable à celui que donnent les entérovirus. Ce rash peut être bénin, et le sujet est souvent apyrétique. Un érythème bulleux polymorphe (syndrome de Stevens-Johnson) survient exceptionnellement.

2. Conduite à tenir. La VIG n'est pas recommandée pour cette éruption, et les stéroïdes sont à éviter. L'état général des malades atteints du syndrome de Stevens-Johnson étant d'ordinaire grave, l'hospitalisation est indiquée et un traitement liquidien et électrolytique, ainsi que d'autres mesures de soutien devraient être appliqués au besoin.

3. Pronostic. Ces éruptions bénignes se résolvent spontanément dans les 2 à 4 jours.

F. Infection ou inoculation accidentelle, y compris la vaccin oculaire

1. Diagnostic. Des vésicules apparaissant soit autour du point de la vaccination d'origine, soit sur la face, les bras, les jambes, le tronc, les fesses et les organes génitaux externes font penser à ce diagnostic. Elles surviennent fréquemment sur les paupières ou le nez et ne sont pas propagées par voie sanguine. Le patient ne présente d'ordinaire pas plus de signes toxiques qu'après une vaccination normale. Le virus vaccinal peut être cultivé à partir de ces lésions.

2. Conduite à tenir. S'il s'agit de nourrissons présentant des manifestations toxiques, la VIG à dose thérapeutique peut être utile. Sinon, cette préparation offre peu d'avantages. Il faut chercher à isoler des bactéries par culture à partir des lésions, qui sont parfois

infectées secondairement. Une antibiothérapie sera instituée si l'on trouve des bactéries pathogènes. En présence de lésions palpébrales, on adressera l'enfant à un ophtalmologiste pour qu'il recherche une éventuelle atteinte cornéenne, laquelle pourrait bénéficier d'un traitement local par l'IDU.^{34,35} Les lésions qui surviennent lorsque le siège de la vaccination est en voie de guérison ne demandent habituellement pas de VIG, car l'immunité cellulaire et humorale à la vaccine a déjà commencé à se développer.

3. Pronostic. Après guérison, les lésions ne laissent généralement pas de cicatrices. Les infections oculaires aboutissent parfois à la perte des cils ou à des déformations palpébrales. Dans une vaste étude rétrospective, on n'a retrouvé qu'un seul cas de cicatrice cornéenne sur 348 malades ayant eu une vaccine oculaire.³⁵

G. Autres affections survenant pendant ou après la vaccination antivariolique

1. Varicelle

Conduite à tenir. La VIG n'est pas recommandée en cas de varicelle et de vaccine concomitantes, à moins que la vaccine n'ait largement surinfecté les lésions de varicelle.

2. Traumatismes, brûlures, blessures ouvertes

Conduite à tenir. L'auto-inoculation de la vaccine peut aboutir à une infection virale gravissime chez ces sujets. Lorsque la lésion est étendue mais non infectée, la VIG à doses prophylactiques est recommandée. Si la vaccine a déjà atteint la lésion, la VIG est nécessaire à doses thérapeutiques. La prophylaxie par la VIG est superflue lorsque les lésions sont de faible étendue.

3. Divers

La myocardite,^{4,36} l'ostéomyélite,³⁷ le mélanome malin,³⁸ et diverses autres affections ont été décrites en association avec la vaccination antivariolique.^{39,40,41,42} La relation étiologique de ces affections avec la vaccine n'est pas claire. La rareté et la diversité de ces complications obligent à adapter le traitement à chaque cas particulier.

Revaccination après des complications vaccinales

Une éruption érythémateuse et une infection accidentelle à la suite d'une vaccination ne constituent pas des contre-indications à une nouvelle vaccination; la VIG n'est pas recommandée. Les personnes atteintes d'eczéma ou ayant des antécédents d'eczéma peuvent aussi être revaccinées sous protection par la VIG. Certains experts pensent que ces sujets devraient être revaccinés à des intervalles rapprochés pour tirer avantage de leur immunité endogène, qui les protégerait des complications.

On ignore le risque lié à la revaccination chez les individus ayant présenté une encéphalite postvaccinale. Il n'existe pas de publication sur les conséquences possibles de cet acte. D'après sa physiopathologie, il n'est pas exclu que cette complication soit un phénomène de nature allergique.⁴³ Comme l'agent responsable peut être un antigène du véhicule ou le virus lui-même, la revaccination est susceptible de réactiver le facteur, quel qu'il soit, qui a provoqué l'accident initial.

Des antécédents de vaccinia necrosum sont une contre-indication à la revaccination. Cependant, si l'immunosuppression était temporaire (notamment suscitée par un médicament), le risque de récurrence serait le même que dans la population générale, soit moins de 1 pour un million de vaccinations. En revanche, si la cause persiste, il faudra peser le risque entraîné par la revaccination sous protection de doses thérapeutiques de VIG, par rapport au risque de contracter la variole. Il faut se rappeler que la mortalité par variole est plus

élevée parmi les individus immunodéprimés que parmi les personnes normales, mais que la déficience immunitaire est une contre-indication catégorique à la vaccination en l'absence d'un risque immédiat de contamination variolique.

RESUME

Aux Etats-Unis, la vaccination antivariolique est une mesure de santé publique systématique qui a été l'objet d'un examen approfondi durant la dernière décade. Les plus fréquentes parmi les réactions adverses sont bénignes et demandent rarement un traitement général. Ces réactions comprennent l'infection accidentelle, l'éruption érythémateuse et urticarienne, et la vaccine généralisée. La varicelle survenant en même temps que la vaccination ne pose pas de problème, à moins que la vaccine n'ait largement surinfecté les lésions de varicelle. La femme enceinte vaccinée ne court aucun danger, mais il existe un léger risque de vaccine foetale. La vaccine ne cause pas de malformations congénitales. La globuline hyperimmune anti-vaccine, à doses prophylactiques, peut être administrée à la femme enceinte qui doit se rendre dans une région d'infection ou d'endémie variolique afin de prévenir l'apparition de la vaccine foetale.

La vaccinia necrosum et l'eczéma vaccinatum demandent une vigoureuse thérapeutique générale par la VIG, et souvent la thiosémicarbazone. Quant à l'encéphalite postvaccinale, fréquemment grave, elle ne s'est malheureusement pas montrée sensible au traitement par la VIG, bien que d'après certaines données, cette préparation ne soit pas sans efficacité prophylactique. La prophylaxie, un diagnostic précoce, une thérapeutique correcte peuvent réduire les taux de mortalité de ces complications.

La revaccination d'un sujet ayant présenté une complication est un problème clinique fréquent. S'il s'est agi d'une encéphalite postvaccinale ou d'une vaccinia necrosum, la revaccination est contre-indiquée, à moins que le risque de contracter la variole ne surpasse le risque que comportent ces deux maladies. La revaccination d'enfants ayant eu un eczéma vaccinatum n'est pas contre-indiquée. Celle d'enfants ayant un antécédent d'infection vaccinale accidentelle, d'éruption érythémateuse ou d'urticaire ne comporte aucun accroissement, démontré ou théorique, du risque normal.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Center for Disease Control (1971) Morbidity and Mortality Weekly Report, 20 (38), 339
2. Center for Disease Control (1971) United States Immunization Survey, Atlanta, Georgia United States Public Health Service, p. 43
3. Lane, J. M. et al. (1968) Complications of smallpox vaccination, New Engl. J. Med., 281, 22-29
4. Neff, J. M. et al. (1963) Complications of smallpox vaccination I. National survey in the United States, New Engl. J. Med., 276, 125-132
5. Lane, J. M. et al. (1970) Complications of smallpox vaccination, 1968: Results of 10 statewide surveys, J. infect. Dis., 122, 303-309
6. Recommendations of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices (1972) Smallpox vaccine
7. Organisation mondiale de la Santé : Groupe scientifique OMS sur l'Eradication de la Variole (OMS Rapp. techn. N° 393) Genève, 1968, pp. 30-31
8. Roberto, R. R., Wulff, H. & Millar, J. D., Smallpox vaccination by intradermal jet injection. 2. Cutaneous and serologic responses to primary vaccination in children, Bull. Org. mond. Santé
9. Millar, J. D. et al. (1969) Smallpox vaccination by intradermal jet injection. 1. Introduction, background and results of pilot studies. Bull. Org. mond. Santé, 41, 749-760
10. Neff, J. M. et al. (1969) Smallpox vaccination by intradermal jet injection. 3. Evaluation in a well-vaccinated population, Bull. Org. mond. Santé, 41, 771-778
11. Espmark, J. A. (1965) Smallpox vaccination studies with serial dilutions of vaccine. 1. Primary vaccination and revaccination in human adults, Acta path. microbiol. scand., 63, 97-115
12. Espmark, J. A. & Ralso, E. (1965) Smallpox vaccination studies with serial dilutions of vaccine. III. Comparison of take rates in two age groups of infants, Acta paediat. scand., 54, 149-154
13. Benenson, A. S. (1950) Immediate reaction to smallpox vaccination, J. Amer. med. Ass., 143, 1238-1240
14. Pincus, W. B. & Flick, J. A. (1963) The role of hypersensitivity in the pathogenesis of vaccinia virus infection in humans, J. pediat. 62, 57-62
15. McCarthy, K., Downie, A. W. & Bradley, W. H. (1958) The antibody response in man following infection with viruses of the pox group. II. Antibody response following vaccination, J. Hyg. (Camb.), 56, 466-487
16. Kempe, C. H. (1960) Studies on smallpox and complications of smallpox vaccination, Pediatrics, 26, 176-189
17. American Academy of Pediatrics (1970) Report of the committee on the control of infectious diseases, 16th ed., Evanston, Illinois, the Academy, p. 142

18. Kaufman, H. E., Nesburn, A. E. & Maloney, E. D. (1962) Cure of vaccinia infection by 5-iodo-2'-deoxyuridine, Virology, 18, 567-569
19. Grimley, P. M. et al. (1970) Interruption by rifampin of an early stage in vaccinia virus morphogenesis: Accumulation of membranes which are precursors of virus envelopes, J. Virol., 6, 519-533
20. Moshkowitz, A., Goldblum, N. & Heller, E. (1971) Studies on the antiviral effect of rifampicin in volunteers, Nature (Lond.) 229, 422-424
21. Letter from Richard Hong, M.D., Professor of Pediatrics, University of Wisconsin Medical Center, to Joel Goldstein, M.D., dated 3 February 1971
22. American Academy of Pediatrics (1970) Report of the committee on the control of infectious diseases, 16th ed., Evanston, Illinois, the Academy, p. 8
23. Fulginiti, V. A. et al. (1968) Progressive vaccinia in immunologic deficient individuals, Immunologic Diseases in Man (Birth Defects Original Article Series, Vol. 4, No. 1). Edited by D. Bergsma. New York, the National Foundation, pp. 129-145
24. Green, D. M., Reid, S. M. & Rhaney, K. (1966) Generalized vaccinia in the human fetus, Lancet 1, 1296-1298
25. Harley, J. D. & Gillespie, A. M. (1972) Complicated congenital vaccinia, Pediatrics, 50, 150-153
26. Bieniarz, J. & Dabrowski, Z. (1956) Effect of smallpox vaccination on pregnancy, Pol. Tyg. lek., 11, 2183-2188
27. MacArthur, P. (1952) Congenital vaccinia and vaccinia gravidarum, Lancet II, 1104-1106
28. Saxen, L., Cantell, K. & Hakama, M. (1968) Relation between smallpox vaccination and outcome of pregnancy, Amer. J. publ. Hlth, 58, 1910-1921
29. Greenberg, M. et al. (1949) The effect of smallpox vaccination during pregnancy on the incidence of congenital malformations, Pediatrics, 3, 456-467
30. Copeman, P. W. M. & Wallace, H. J. (1964) Eczema vaccinatum, Brit. med. J., 2, 906-908
31. Neff, J. M. et al. (1967) Complications of smallpox vaccination, United States 1963. II. Results obtained by four statewide surveys, Pediatrics, 39, 916-923
32. de Vries, E. (1959) Postvaccinial perivenous encephalitis. Amsterdam, Elsevier Publishing Company
33. Spillane, J. D. & Wells, C. D. C. (1964) The neurology of Jennerian vaccination: A clinical account of the neurologic complications which occurred during the smallpox epidemic in South Wales in 1962, Brain, 87, 1-44
34. Fulginiti, V. A., Winograd, L. A. & Jackson, M. (1965) Therapy of experimental vaccinia keratitis, Arch. Ophthal., 74, 539-544
35. Ruben, F. L. & Lane, J. M. (1970) Ocular vaccinia, Arch. Ophthal., 84, 45-48
36. Dalgaard, J. B. (1957) Fatal myocarditis after smallpox vaccination, Amer. Heart J., 54, 156-157

37. Elliot, W. D. (1959) Vaccinial osteomyelitis, Lancet 2, 1053-1055
38. Marmelzat, W. L. (1968) Malignant tumors in smallpox vaccination scars, Arch. Derm., 97, 400-406
39. Cochran, W. (1963) Bone involvement after vaccination against smallpox, Brit. med. J., 2, 285-287
40. Silby, H. M. et al. (1965) Acute monarticular arthritis after vaccination: Report of a case with isolation of vaccinia virus from synovial fluid, Ann. Intern. Med., 62, 347-350
41. Isbister, W. H. (1966) Upper limb fractures as a complication of vaccination, Acta Paediat. scand., 55, 229-232
42. Shafer von K. H. (1963) Kidney disease after first vaccination with smallpox, Mschr. Kinderheilk., 111, 361-368
43. Alvord, E. C. (1952) Acute disseminated encephalomyelitis and "allergic" neuro-encephalopathies. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 9, edited by Vinken, P. J., Bruyn, G. W. Amsterdam, North-Holland Publishing Company, pp. 500-571