

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HYPERTET[®] S/D

Immunoglobuline anti-tétanique humaine

Traité par solvant/détergent

Seringue et fiole de 250 unités

Solution injectable

Normes du fabricant

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Immunothérapie passive

Fabricant :
Grifols Therapeutics, Inc.
8368 US 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord
27520 É.-U.

Approbation : 3 février 2012

Distribution et importation :
Grifols Canada Ltée.
5060 Spectrum Way, Bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5

Numéro de référence : 152494

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HYPERTET[®] S/D

Immunoglobuline anti-tétanique humaine

Traité par solvant/détergent

Seringue et fiole de 250 unités

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Immunothérapie passive

Solution injectable

Normes du fabricant

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Aux États-Unis, la fréquence du tétanos a considérablement baissé : 560 cas de tétanos ont été signalés en 1947, année de l'instauration du système national d'enregistrement, par rapport à 48 en 1987, soit le plus petit nombre de cas jamais signalé¹. La baisse est attribuable à la généralisation de l'emploi de l'anatoxine tétanique et à l'amélioration du traitement des plaies, entre autres par la prophylaxie anti-tétanique dans les salles d'urgence^{2,3}.

L'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D sert à l'immunisation passive des personnes dont la résistance à la toxine élaborée par le microorganisme responsable du tétanos, *Clostridium tetani*, est faible ou nulle. Les anticorps neutralisent la forme libre de la puissante exotoxine élaborée par cette bactérie. Dans le passé, l'immunité passive était conférée par l'antitoxine provenant de sérum équin ou bovin. Toutefois, la protéine étrangère contenue dans ces produits hétérologues produisait souvent des réactions allergiques graves, même quand le test cutané et/ou le test de provocation conjonctivale effectués avant l'administration étaient négatifs. On estime que l'administration d'une antitoxine équine entraînait de telles réactions dans 5 à 30 % des cas⁴⁻⁷.

Pour l'immunisation passive, l'immunoglobuline anti-tétanique (IGAT) humaine est le produit

de choix. Elle confère une protection plus durable et cause moins de réactions indésirables que l'antitoxine d'origine animale³.

Selon plusieurs études, l'immunoglobuline anti-tétanique humaine serait utile quand le tétanos est déclaré^{8,9}. En 1961 et 1962, Nation et ses collaborateurs⁸ ont utilisé l'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D pour traiter 20 patients atteints de tétanos. En plus des soins médicaux et infirmiers reconnus, les patients ont reçu une dose unique de 3000 à 6000 unités d'antitoxine. Six décès non attribuables au tétanos sont survenus chez des patients de plus de 45 ans. Les auteurs étaient d'avis que le taux de mortalité (30 %) était relativement faible par rapport aux taux observés lorsqu'ils avaient administré des doses supérieures d'antitoxine équine et qu'il était bien en deçà du taux national de décès attribuable au tétanos entre 1951 et 1954, soit 60 %¹⁰. Cependant, Blake et ses collaborateurs¹¹ ont analysé les données portant sur 545 cas de tétanos signalés aux *Centers for Disease Control* de 1965 à 1971 et constaté que le taux de survie n'était pas meilleur chez les patients ayant reçu 8000 unités d'immunoglobuline anti-tétanique (IGAT) que chez ceux en ayant reçu 500 unités. Les auteurs n'ont toutefois pas pu définir la dose optimale.

Les tests sérologiques révèlent que l'immunité acquise naturelle à la toxine tétanique ne se rencontre pas aux États-Unis. Une primovaccination universelle suivie d'injections de rappel permettant de maintenir des taux d'antitoxine convenables s'impose donc pour protéger les personnes de tout âge. L'anatoxine tétanique est un antigène très efficace : une première série d'injections complète assure pendant au moins 10 ans des taux protecteurs d'antitoxine dans le sérum³.

L'immunothérapie passive par HYPERTET[®] S/D peut être amorcée en même temps que l'immunothérapie active par l'anatoxine tétanique chez les personnes qui doivent recevoir sur-le-champ une injection de sérum anti-tétanique et chez qui il est souhaitable de commencer le processus d'immunisation active. Selon les travaux de Rubbo¹², de McComb et Dwyer¹³ et de Levine et ses collaborateurs¹⁴, cette façon de procéder permet au médecin de conférer une immunité passive immédiate contre le tétanos tout en commençant à conférer une immunité active au blessé. Une fois que le patient a reçu **toute la série d'injections de l'anatoxine**, il

n'aura plus jamais besoin de recevoir le sérum anti-tétanique.

Le taux maximal d'immunoglobulines G (IgG) est atteint environ 2 jours après l'injection intramusculaire. La demi-vie des IgG dans la circulation est d'environ 23 jours quand les taux d'IgG sont normaux¹⁵.

Au cours d'une étude clinique menée auprès d'adultes en santé recevant une autre immunoglobuline hyperimmune traitée par solvant/détergent et fabriquée selon le même procédé – immunoglobuline anti-rabique humaine – des titres d'anticorps passifs décelables ont été observés dans le sérum de tous les sujets 24 heures après l'injection et y sont demeurés pendant les 21 jours de l'étude. Ces résultats donnent à penser que le traitement par solvant/détergent ne modifie pas l'immunisation passive par les immunoglobulines.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D est indiquée pour la prophylaxie du tétanos après une blessure chez les patients dont l'immunisation est incomplète ou incertaine (voir ci-dessous). Elle est aussi indiquée pour le traitement du tétanos déclaré, bien que son efficacité ne soit pas bien démontrée dans ce cas^{8,9,16}.

Il faut s'efforcer de déterminer si le patient a reçu une première série complète de vaccins. Quand on ne sait pas si le patient a reçu tous les vaccins, on doit procéder comme s'il n'avait jamais reçu d'anatoxine tétanique. On peut supposer que les personnes qui ont été dans l'armée depuis 1941 ont reçu au moins une injection. La plupart de ces personnes peuvent avoir reçu une première série complète d'injections d'anatoxine tétanique, mais on ne peut supposer que c'est le cas de chacune d'entre elles. Quand l'anatoxine tétanique est contre-indiquée chez un patient présentant une plaie importante ou souillée, il faut administrer l'immunoglobuline antitétanique². Chez un patient qui n'a pas reçu une primovaccination complète, il peut être nécessaire d'administrer l'anatoxine tétanique et de conférer une immunité passive au moment du nettoyage et de l'excision de la plaie^{2,3}.

Le tableau qui suit constitue un résumé de la prophylaxie anti-tétanique recommandée dans le traitement des plaies.

Directives pour la prophylaxie anti-tétanique dans le traitement des plaies^{2,3}				
Immunisation anti-tétanique antérieure	Plaies mineures propres		Toutes autres plaies*	
	Td**	IGAT§	Td	IGAT
Nombre d'injections incertain ou inférieur à 3	Oui	Non	Oui	Oui
Au moins 3 injections†	Non‡	Non	Non¶	Non

* Par exemple plaies souillées (saleté, excréments, terre, salive), plaies perforantes, blessures par arrachement, plaies par projectile ou par écrasement, brûlures et gelures.

** Anatoxines tétanique et diphtérique, type adulte. Si le patient a moins de 7 ans, il est préférable d'administrer le vaccin DT ou DTP plutôt que l'anatoxine tétanique seulement. Si le patient a 7 ans ou plus, il est préférable d'administrer les anatoxines Td plutôt que l'anatoxine tétanique seulement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

§ Immunoglobuline anti-tétanique humaine.

† Si le patient n'a reçu que trois injections de l'anatoxine tétanique liquide, une quatrième injection, de préférence d'anatoxine adsorbée, doit être administrée.

‡ Oui si la dernière injection remonte à plus de 10 ans.

¶ Oui si la dernière injection remonte à plus de 5 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication connue.

MISES EN GARDE

L'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D est fabriquée à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, comme des virus, pouvant causer des maladies. Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux, on effectue chez les donneurs de plasma des tests pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales et on procède à l'inactivation et/ou à l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il y a quand même un risque de transmission de maladies. Il se peut aussi que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Des signes et symptômes de certaines infections virales, notamment l'hépatite C, peuvent apparaître chez les personnes qui reçoivent du sang ou des dérivés plasmatiques. DANS TOUS LES CAS, si le médecin croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par l'entremise du produit, lui ou un autre pourvoyeur de soins doit en informer Grifols Canada ltée en composant le 1 866 482-5226.

Avant de prescrire ou d'administrer le produit à un patient, le médecin doit lui parler des risques et des avantages qui y sont associés.

L'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D doit être administrée avec prudence aux patients ayant déjà présenté des réactions allergiques généralisées à la suite de l'administration de préparations d'immunoglobulines humaines.

Chez les patients présentant une thrombopénie grave ou un trouble de la coagulation constituant une contre-indication aux injections intramusculaires, HYPERTET[®] S/D ne doit être administré que si les avantages prévus l'emportent sur les risques.

PRÉCAUTIONS

Généralités

L'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D ne doit pas être administrée par voie intraveineuse. L'injection par voie intraveineuse d'une immunoglobuline devant être administrée par voie intramusculaire peut à l'occasion provoquer un effondrement de la tension artérielle ainsi qu'un tableau évoquant l'anaphylaxie. Les injections ne doivent être faites que **par voie intramusculaire** et il faut prendre soin de tirer le piston de la seringue avant l'injection pour s'assurer que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin. Il est préférable de faire les injections intramusculaires dans la partie antéro-latérale du haut de la cuisse ou dans le muscle deltoïde du bras. Les injections ne doivent pas être systématiquement administrées dans la région fessière en raison du risque de lésion du nerf sciatique. Si des injections doivent être administrés dans la région fessière, **IL FAUT ABSOLUMENT ÉVITER** la région centrale et ne les administrer que dans le quadrant supérieur externe¹⁷ .

La chimioprophylaxie anti-tétanique n'est ni pratique ni utile pour le traitement des plaies. Il est important de nettoyer la plaie, de l'exciser au besoin et de conférer une immunité adéquate. La décision d'administrer ou non l'anatoxine tétanique (immunisation active), avec ou sans l'IGAT (immunisation passive), dépend de l'état de la plaie de même que des vaccins que le patient a reçus dans le passé. Le tétanos est rarement survenu chez des personnes ayant reçu une première série d'injections d'anatoxine^{2,3} . Voir le tableau de la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.

Il ne faut pas effectuer de tests cutanés. L'injection intradermique de solutions concentrées d'IgG cause souvent une réaction inflammatoire locale pouvant être interprétée à tort comme une réaction allergique positive. Cette inflammation n'est en fait pas de nature allergique : c'est plutôt une irritation localisée. S'il interprète mal le résultat d'un tel test, le médecin pourrait renoncer à administrer l'antitoxine humaine à un patient qui en a besoin et qui en réalité n'y est pas allergique. Il est rare que les IgG humaines causent de réelles réactions allergiques quand elles sont administrées par voie intramusculaire.

Bien que l'administration de préparations d'immunoglobulines humaines entraîne rarement des réactions généralisées, on doit avoir de l'adrénaline à portée de la main pour contrer les réactions anaphylactiques aiguës.

Interactions médicamenteuses

Les anticorps que contiennent les préparations d'immunoglobulines peuvent entraver la réaction aux vaccins à virus vivants, dont les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la poliomyélite et la rubéole. Par conséquent, ces vaccins ne doivent être administrés qu'environ 3 mois après l'administration de HYPERTET[®] S/D.

Il n'y a pas d'interactions connues avec d'autres produits.

Grossesse

Aucune étude sur les effets de HYPERTET[®] S/D sur la reproduction animale n'a été menée. On ne sait pas si HYPERTET[®] S/D peut porter atteinte au fœtus ou entraver la reproduction chez l'humain. HYPERTET[®] S/D ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. _

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Une légère douleur au point d'injection et une légère fièvre peuvent parfois survenir. Il est extrêmement rare que des injections répétées d'immunoglobuline humaine entraînent une sensibilisation.

Après l'administration de routine d'injections d'immunoglobuline à un grand nombre de personnes, des cas isolés d'œdème de Quincke, de syndrome néphrotique et de choc anaphylactique ont été observés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible, mais l'expérience de l'administration d'autres préparations d'immunoglobulines semble indiquer que les seules manifestations seraient une douleur et une sensibilité à la pression au point d'injection.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Injecter par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intraveineuse.

Schéma posologique pour la prophylaxie de routine :

Adultes et enfants de 7 ans ou plus : Administrer 250 unités de l'immunoglobuline antitétanique humaine HYPERTET[®] S/D par injection intramusculaire profonde (voir PRÉCAUTIONS). Au même moment mais dans un autre membre et à l'aide d'une seringue différente, administrer les anatoxines adsorbées tétanique et diphtérique destinées aux adultes (Td) selon les directives du feuillet d'emballage. Quand on ne sait pas si un adulte a déjà reçu une primovaccination complète, il convient d'administrer une première série d'injections des anatoxines Td. Pour que l'immunité soit soutenue, administrer les anatoxines Td tous les 10 ans^{2,3}.

Enfants de moins de 7 ans : Pour la prophylaxie de routine chez les jeunes enfants, administrer 4 unités de HYPERTET[®] S/D par kilogramme de poids corporel. Il peut toutefois être bon d'administrer tout le contenu de la fiole ou de la seringue de HYPERTET[®] S/D (250 unités), car en théorie, le microorganisme responsable du tétanos élabore chez l'enfant la même quantité de toxine que chez l'adulte. Au même moment mais dans un autre membre et à l'aide d'une seringue différente, administrer le vaccin adsorbé antidiphtérique, anti-tétanique et anticoquelucheux (DTC) ou les anatoxines adsorbées diphtérique et tétanique destinées aux enfants (DT), si le vaccin anticoquelucheux est contre-indiqué, selon les directives du feuillet d'emballage.

Remarque : L'injection de l'anatoxine tétanique n'est que la première de la série d'injections

destinées à conférer une immunité active. Le médecin doit bien faire comprendre au patient qu'il doit recevoir d'autres injections d'anatoxine un mois et un an plus tard, sans quoi l'immunisation est incomplète. Quand les préparations contenant l'anatoxine tétanique sont contre-indiquées chez une personne n'ayant pas reçu une première série complète d'injections d'anatoxine tétanique et qui présente une plaie qui n'est ni propre ni mineure, administrer l'immunoglobuline anti-tétanique humaine (IGAT) *seulement* pour conférer une immunité passive^{2,3}. Voir le tableau de la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.

Selon les données actuelles, une primovaccination anti-tétanique complète confère une protection pendant au moins 10 ans dans la plupart des cas. Par conséquent, après une primovaccination anti-tétanique complète, il n'est nécessaire d'administrer une injection de rappel que tous les 10 ans, même en présence d'une plaie, à condition que celle-ci soit mineure et qu'elle ne soit pas souillée. Si la plaie est majeure ou souillée, il convient d'administrer une injection de rappel si la dernière injection de l'anatoxine tétanique remonte à plus de 5 ans. Quand au moins deux injections de l'anatoxine tétanique ont été administrées, des antitoxines sont rapidement produites^{2,3}. Pour la prophylaxie chez les patients ayant reçu au moins deux injections ou ceux dont l'immunisation est incomplète ou incertaine, voir le schéma posologique figurant au tableau de la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.

Comme le tétanos est en fait une infection locale, le traitement initial approprié de la plaie revêt une très grande importance. L'antitoxine est administrée à titre d'appoint thérapeutique. Toutefois, environ 10 % des cas de tétanos signalés récemment n'ont pu être attribués à une plaie ni à une autre effraction du revêtement cutané ou d'une muqueuse¹⁸.

Traitement du tétanos déclaré :

Le traitement type du tétanos déclaré, prévoyant entre autres l'injection de HYPERTET[®] S/D, doit être mis en route sans tarder. La posologie doit être adaptée en fonction de la gravité de l'infection^{8,9}.

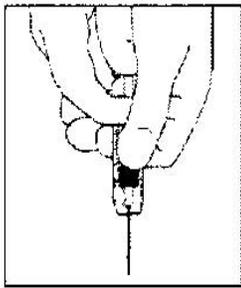
Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Il ne faut pas

administrer une solution qui contient des particules ou qui est décolorée.

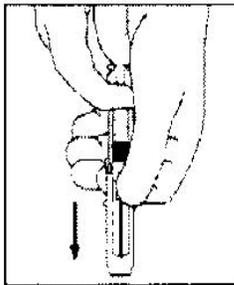
HYPERTET[®] S/D est présenté dans une seringue munie d'une gaine UltraSafe[®] pour prévenir les piqûres accidentelles. Se conformer aux directives ci-dessous pour l'emploi de la seringue et de la gaine UltraSafe[®].

MODE D'EMPLOI DE LA SERINGUE

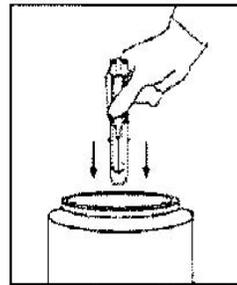
- 1 Prendre la seringue par le cylindre **et non par le piston** et la retirer de l'emballage.
- 2 Tourner le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que les filets soient engagés.
- 3 Sans retirer le protecteur en caoutchouc de l'aiguille, pousser le piston de quelques millimètres pour dégager le bouchon en caoutchouc du cylindre de la seringue.
- 4 Retirer le protecteur de l'aiguille et chasser les bulles d'air. (Ne retirer le protecteur en caoutchouc de l'aiguille pour préparer le produit en vue de l'administration qu'immédiatement avant le moment prévu de l'injection.)
- 5 Introduire l'aiguille dans la peau.
- 6 Tirer sur le piston pour s'assurer que l'aiguille n'est pas dans une veine ou une artère.
- 7 Injecter le médicament.
- 8 D'une main, tenir la seringue par le cylindre et, de l'autre main, faire glisser la gaine pour recouvrir complètement l'aiguille, soit jusqu'au déclic. S'il n'y a pas de déclic, il est possible que la gaine ne soit pas bien en place (voir schémas A et B).
- 9 Une fois la gaine en place, jeter la seringue dans un contenant pour objets pointus et tranchants convenables (voir schéma C).



A



B



C

Des facteurs indépendants de la volonté du fabricant peuvent réduire l'efficacité de ce produit ou même entraîner un effet délétère après son utilisation. Ces facteurs comprennent un rangement ou une manutention non appropriés du produit après livraison, le diagnostic, la posologie, le mode d'administration et les différences biologiques entre les patients. Étant donné ces facteurs, il est important de se conformer exactement aux directives concernant le rangement et l'administration.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

L'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D traitée par solvant/détergent est une solution stérile d'immunoglobuline hyperimmune anti-tétanique devant être administrée par voie intramusculaire. Elle ne contient pas d'agent de conservation et est présentée en seringue et en fiole à dose unique. HYPERTET[®] S/D est préparé par fractionnement selon Cohn à partir de plasma provenant de donneurs ayant été immunisés par l'anatoxine tétanique. L'immunoglobuline est isolée dans la fraction II de Cohn solubilisée. La solution de fraction II est ajustée de façon à ce que la concentration finale de phosphate de tri-*n*-butyl soit de 0,3 % et celle de cholate de sodium, de 0,2 %. Après l'ajout du solvant (le phosphate de tri-*n*-butyl) et du détergent (le cholate de sodium), la température de la solution est portée à 30 °C, température qui est maintenue pendant au moins 6 heures. Une fois l'inactivation virale effectuée, les réactants sont retirés par précipitation et filtration et, enfin, par ultrafiltration et diafiltration. HYPERTET[®] S/D est une solution contenant 15 à 18 % de protéines dans 0,21 à 0,32 M de glycine et dont le pH est d'entre 6,4 et 7,2. Le pH de la solution est ajusté à l'aide de carbonate de sodium. HYPERTET[®] S/D est ensuite mis en incubation dans son contenant final pendant 21 à 28 jours entre 20 et 27 °C. Le produit est standardisé d'après l'antitoxine étalon américaine et la toxine tétanique témoin américaine. Une fiole ou une seringue ne contient pas moins de 250 unités de sérum anti-tétanique.

L'élimination et l'inactivation de virus avec et sans enveloppe pendant le processus de fabrication de HYPERTET[®] S/D ont été validées au cours d'études de laboratoire sur des échantillons artificiellement traités. On a choisi le virus de l'immunodéficiency humaine de type 1 (VIH 1) comme virus pertinent pour les produits sanguins; le virus de la diarrhée virale des bovins a été choisi comme modèle du virus de l'hépatite C; le virus de la pseudo-rage a été choisi comme modèle du virus de l'hépatite B et des virus de l'herpès; et le réovirus de type 3 a été choisi comme modèle des virus sans enveloppe en raison de sa résistance à l'inactivation par des procédés physiques et chimiques.

Une élimination importante des modèles de virus avec et sans enveloppe est observée entre les étapes de la fraction II et IIIW et du surnageant III et une élimination importante du virus de la

pseudo-rage et du réovirus est observée entre les étapes du surnageant III et du filtrat III. Une inactivation importante des virus avec enveloppe est obtenue au moment du traitement par solvant/détergent de la fraction II de Cohn solubilisée.

RANGEMENT

Ranger entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Ne pas congeler. Ne pas administrer la solution si elle a gelé. Ne pas utiliser après la date de péremption.

PRÉSENTATION

L'immunoglobuline anti-tétanique humaine HYPERTET[®] S/D est présentée dans une seringue à dose unique jetable munie d'une aiguille contenant 250 unités et dans une fiole à dose unique contenant 250 unités.

RÉFÉRENCES

1. Tetanus - United States, 1987 and 1988, MMWR, 1990, 39 (3), p. 37- 41.
2. Guide canadien d'immunisation, Recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation, quatrième édition, 1993.
3. Diphtheria, Tetanus and Pertussis: Recommendations for Vaccine Use and Other Preventative Measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), MMWR, 1991, 40 (RR-10), p. 1-28.
4. Moynihan N.H., Tetanus prophylaxis and serum sensitivity tests, Br Med J, 1956, 1, p. 260-264.
5. Scheibel I., The uses and results of active tetanus immunization. Bull WHO, 1955, 13, p. 381-394.
6. Edsall G., Specific prophylaxis of tetanus, JAMA, 1959, 171 (4), p. 417-427.
7. Bardenwerper H.W., Serum neuritis from tetanus antitoxin, JAMA, 1962, 179 (10), p. 763-766.
8. Nation N.S., Pierce N.F., Adler S.J. et coll., Tetanus: the use of human hyperimmune globulin in treatment, Calif Med, 1963, 98 (6), p. 305-306.
9. Ellis M., Human antitetanus serum in the treatment of tetanus, Br Med J, 1963, 1 (5338), p. 1123-1126.
10. Axnick N.W. et Alexander E.R., Tetanus in the United States: A review of the problem, Am J Public Health, 1957, 47 (12), p. 1493-1501.

11. Blake P.A., Feldman R.A., Buchanan T.M. et coll., Serologic therapy of tetanus in the United States 1965-1971, *JAMA*, 1976, 235 (1), p. 42-44.
12. Rubbo S.D., New approaches to tetanus prophylaxis, *Lancet*, 1966, 2 (7461), p. 449-453.
13. McComb J.A. et Dwyer R.C., Passive-active immunization with tetanus immune globulin (human), *N Engl J Med*, 1963, 268 (16), p. 857-862.
14. Levine L., McComb J.A., Dwyer R.C. et coll., Active-passive tetanus immunization: choice of toxoid dose of tetanus immune globulin and timing of injections, *N Engl J Med*, 1968, 274 (4), p. 186-190.
15. Waldmann T.A., Strober W. et Blaese R.M., Variations in the metabolism of immunoglobulin measured by turnover rates, dans Merler E. (éd.), *Immunoglobulins: biologic aspects and clinical uses*, Washington, DC, Nat Acad Sci, 1970, p. 33-51.
16. McCracken G.H. Jr., Dowell D.L. et Marshall F.N., Double-blind trial of equine antitoxin and human immune globulin in tetanus neonatorum, *Lancet*, 1971, 1 (7710), p.11461149.
17. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), General recommendations on immunization, *MMWR*, 1989, 38 (13), p. 205-214; 219-227.
18. Tetanus - Rates by year, United States, 1955-1984, Annual Summary 1984, *MMWR*, 1986, 33 (54), p. 61.