

Immunisation passive post-expositionnelle

Etat: Octobre 2004

Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique et de la Commission suisse pour les vaccinations¹

L'ESSENTIEL EN BREF

Il existe différentes immunoglobulines (Ig) spécifiques commercialisées en Suisse et destinées à l'administration intramusculaire et intraveineuse. Les immunoglobulines standard actuellement à disposition (automne 2004) ne sont destinées qu'à une application intraveineuse. Les Ig spécifiques sont produites en général à partir de plasma à haut titre d'anticorps de donneurs sélectionnés. Quelques préparations proviennent encore de sérum équin. Les Ig standard sont isolées des dons poolés de plasma humain. Le présent supplément s'intéresse tout particulièrement à l'administration post-expositionnelle des Ig. Il remplace le supplément V, publié en 1990, et l'annexe 4 au supplément II (recommandations relatives à la vaccination contre l'hépatite B), publiée en 1997. Les bases scientifiques des recommandations ci-après étant limitées, elles s'appuient en partie sur des études relativement anciennes et sur les recommandations d'autres pays.

Les Ig spécifiques sont indiquées chez des personnes non immunes dans un intervalle de 0 à 12 heures après une exposition périnatale, et de 0 à 7 jours après une exposition professionnelle à l'hépatite B; elles sont également indiquées 0 à 4 jours après une exposition nosocomiale au virus Varicella-Zoster ainsi que dans les meilleurs délais (sans limite temporelle maximum pour l'administration) après une exposition à la rage chez des personnes non ou partiellement vaccinées, et le cas échéant, de 0 à 14 jours après une exposition à l'hépatite A.

L'antitoxine contre le tétanos est administrée aux personnes insuffisamment vaccinées après une exposition par des plaies souillées ou nécrotiques.

Les Ig standard peuvent être indiquées dans un intervalle de 0 à 6 jours après une exposition à la rougeole chez des personnes non immunes et en tous les cas après une infection au virus de la rubéole durant la grossesse.

Les Ig sont souvent administrées simultanément à la vaccination active, mais en des sites différents. L'immunisation active selon le plan de vaccination doit, dans la mesure du possible, être préférée à l'immunisation passive post-expositionnelle.

Des Ig spécifiques sont utilisées comme thérapie, il s'agit des antitoxines botuliniques, diphtériques et tétaniques.

Les nouveaux procédés de fabrication ont augmenté la sécurité des Ig d'origine humaine.

L'introduction de paliers spécifiques de fabrication pour l'inactivation des virus ou de leur élimination permet pratiquement d'exclure la transmission de virus avec enveloppes tels que VIH, VHC ou VHB lors de l'administration d'Ig. Il persiste un risque minimal pour les virus qui n'ont pas d'enveloppe (particulièrement le Parvovirus B19).

Les contre-indications comprennent, comme jusqu'à présent, l'anaphylaxie et les réactions allergiques systémiques aux Ig humaines, aux produits sanguins et aux produits équins.

ABRÉVIATIONS FRÉQUEMMENT UTILISÉES

HB	hépatite B
Ig	immunoglobulines
i.m.	intramusculaire
i.v.	intraveineux
p.c	poids corporel

¹ Membres: G. Bachmann, Zurich; H. Binz, Soleuren; C. Bourquin, Berne; D. Desgrandchamps, Baar; F. Gurtner, Berne; D. Koch, Berne; L. Matter, Bâle; F. Méan, Lausanne; J. Roffler, Genève; H-P. Roost, Berne; U. Schaad, Bâle; R. Seger, Zurich; C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Berne.
Rédaction: D. Stürchler (Stürchler Epidemiologics), Büren.

INTRODUCTION

Le présent supplément a été élaboré conjointement par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission suisse pour les vaccinations (CSV) qui se sont fondés sur la littérature actuelle, les renseignements pris auprès des fabricants et les recommandations émanant d'autres pays. A noter que, pour certaines problématiques, des études récentes ou randomisées font défaut, et que certaines recommandations s'appuient dans une large mesure sur les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ce supplément a pour but d'informer les médecins pratiquant en Suisse sur l'administration post-expositionnelle d'immunoglobulines (Ig).

Le présent supplément remplace le supplément V (pratique de l'immunisation passive) de juin 1990 et l'annexe 4 au supplément II (recommandations relatives à la vaccination contre l'hépatite B) de décembre 1997. En matière d'immunisation active, il convient de consulter les suppléments VIII (plan de vaccination), XVI (recommandations générales), VI (voyages à l'étranger), III (polio), VII (Hib), XI (coqueluche), XVI (ROR), IX (hépatite A), II (hépatite B), XIII (grippe) et X (rage).

LES IMMUNOGLOBULINES (IG)

Les Ig sont des produits biologiques. Elles sont fabriquées à partir de plasma humain ou de sérum équin. Des Ig spécifiques peuvent être produites par génie génétique, mais ce procédé ne concerne pas les produits discutés dans ce document. Les Ig contiennent principalement des IgG, mais également des IgM et des IgA. Contrairement aux vaccins, les Ig agissent rapidement après leur administration. Les concentrations plasma-

tiques maximum interviennent immédiatement après l'injection i.v. et 48 à 72 heures après l'injection i.m. Leur durée d'action est cependant limitée. Les Ig ont une demi-vie d'élimination de 3 à 4 semaines [1–3]. La durée de la protection clinique semble dépendre du dosage, on estime qu'elle varie de 3 semaines à 6 mois [2–4].

Dans la fabrication de l'Ig standard, on pool le plasma provenant d'au minimum 1000 donateurs et pouvant atteindre plus de 10 000 donateurs. Le spectre des anticorps contenus dans ces préparations reflète celui de la population de laquelle proviennent les donateurs. Les Ig spécifiques hyperimmunes proviennent de donateurs sélectionnés présentant des titres d'anticorps élevés. Pour les Ig spécifiques, le titre d'anticorps est défini.

Produits disponibles en Suisse

Le présent supplément se limite à la prophylaxie post-expositionnelle de maladies infectieuses et à l'administration thérapeutique en cas de botulisme, de diphtérie et de tétanos. A l'annexe 1, nous présentons un aperçu des indications supplémentaires applicables aux Ig.

Le nombre de produits disponibles sur le marché ou sur demande est très restreint en Suisse (tableau 1, état au 3^{ème} trimestre 2004). L'antitoxine botulinique peut être commandée auprès de la pharmacie de l'armée, le sérum antidiphtérique chez les grossistes ou chez Berna Biotech (adresse: cf. annexe 2). La gamme des produits est susceptible de se modifier rapidement et la disponibilité des stocks peut être compromise en raison de la durée de conservation limitée et du faible volume du chiffre d'affaires. Swissmedic ou Infovac sont en mesure de fournir des informations actualisées quant à la disponibilité des produits (adresses: cf. annexe 2). Actuellement il n'y a aucune Ig standard disponible sur le marché pour application intramusculaire.

Tableau 1: **Immunoglobulines destinées à l'immunisation passive post-expositionnelle** Suisse, 3^{ème} trimestre 2004 [5]

Type d'Ig	Maladie	Produit	Voie	Teneur en substance active	Dose de référence ^a
Spécifique	Hépatite B	Hepatitis-B-Immunglobulin Behring ZLB Behring AG	i.m.	200 UI/ml anti-HBs	0,06 ml /kg p.c
		Hepatect CP Biotest AG	i.v.	50 UI/ml anti-HBs	100–500 UI
	Rage	Berirab ZLB Behring AG	Plaie ^b	150 UI/ml antiarabique	20 UI/kg p.c
	Varicelle-zona	Varitect Biotest AG	i.v.	25 UI/ml anti-VZV	12,5 UI/kg p.c
	Hépatite A	Beriglobin ZLB Behring AG	i.m.	100 UI/ml anti-HA	0,02 ml/kg p.c
Antitoxine	Botulisme	Botulismus-Antitoxin ^c Chiron-Behring AG	Infusion	1300 UI/ml antitoxine ^d	100 000 UI
	Diphthérie	Diphtherie-Serum Berna Biotech AG	i.m.	10 000 UI/ml antitoxine	10–100 000 UI
	Tétanos	Tetagam N ZLB Behring AG	i.m.	250 UI/ml antitoxine	250–500 UI Th.: 3000–6000 UI
Standard	Rougeole	^e	i.m. (i.v.)	150–160 mg/ml Ig tot.	0,25–0,5 ml/kg p.c.
	Rubéole	^e	i.m. (i.v.)	150–160 mg/ml Ig tot.	0,55 ml/kg p.c.

^a Généralement une dose unique. Se référer au texte pour les particularités.

^b Si possible en infiltration autour de la plaie et dans les tissus sous-jacents, sinon par voie i.m.

^c Disponible auprès de la Pharmacie de l'armée (adresse voir annexe 2).

^d Avec 750 UI/ml d'anti-A, 500 UI/ml d'anti-B et 50 UI/ml d'anti-E.

^e Les immunoglobulines standard pour application intramusculaire ne sont actuellement pas disponibles en Suisse. Il n'est pas possible de savoir si cette situation va changer et quand. Les produits à administration intraveineuse peuvent, le cas échéant, être utilisés comme alternative. Le dosage est à discuter avec le fabricant (adresses dans l'annexe).

La plupart des produits commercialisés sont d'origine humaine; les antitoxines botulinique et diphtérique sont fabriquées à partir de sérum équin. En règle générale, les Ig sont stables entre +2° et +8°C, et peuvent être conservées pendant 2 ans. Il convient de respecter les informations des fabricants pour leur stockage et leur conservation.

Nous ne disposons pas de nouvelles données relatives à la concentration des anticorps contre la rougeole et la rubéole dans les Ig standard. L'on peut cependant partir du principe que le titre des anticorps dans l'Ig standard reflète le taux d'exposition et la couverture vaccinale qui prévaut dans le pool des donneurs. Les dosages établis sur la base d'informations antérieures peuvent s'écarter des présentes recommandations, qui se fondent sur la teneur actuelle supposée en substance active.

IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES

1. Exposition à l'hépatite B

L'efficacité des Ig spécifiques (HB-Ig) après une exposition à l'hépatite B a été étudiée chez le nouveau-né [6–12], les personnes exposées dans le cadre de leur profession [13] et les proches de malades [14]. Combinée à la vaccination contre l'HB, l'administration d'HB-Ig à la naissance a une efficacité de ≥90% [6, 7, 11]. Les études

portant sur des personnes exposées dans le cadre de leur profession ont démontré une efficacité de 75–95% [13, 15, 16].

Indication (actualisation de l'annexe 4 au supplément II datant de 1997):

Les HB-Ig sont recommandées pour [17, 18]:

- A. les **nouveau-nés** de mères Ag-HBs positives (cf. annexe 2, supplément II). Les Ig spécifiques doivent être administrées 0 à 12 heures après la naissance. La vaccination simultanée contre l'HB est indiquée dans tous les cas [16]. Si le statut HB de la mère est inconnu, il doit être vérifié. Faute de résultat du test dans les 12 heures post-partum, la vaccination active devrait être mise en route sans tarder. Au cas où la mère se révèle être Ag-HBs positive après la mise en route de la vaccination active, les HB Ig doivent être administrées dans les plus brefs délais, à savoir dans les 7 premiers jours de vie.
- B. les sujets non immuns **exposés dans le cadre de leur profession** (tableau 2) [19]. L'on considère comme non immuns les sujets non vaccinés ou non répondeurs (titre anti-HBs <10 UI/l). L'exposition est définie comme un contact percutané ou muqueux avec du matériel contenant de l'Ag-HBs (sang, salive (morsures), autres liquides biologiques) [16, 20, 21]. Si

Tableau 2: **Prophylaxie post-expositionnelle de l'hépatite B** (cf. [19])

Personne exposée		Procédé	
Status vaccinal Titre ¹	Sérologie	en fonction du patient-source (p-s)	
		p-s Ag-HBs positif ou situation à risque ² ou statut non identifiable	p-s Ag-HBs négatif et situation à risque improbable ou statut après HB
Vacciné (≥ 3 doses)			
>100 UI/ml ³		—	—
10–100 ³		1 D. ⁴	1 D. ⁴
<10		1 D. ⁴ + HB-Ig ^{5,6}	— ⁷
Titre?	anti-HBs (<24[48]h)		
	≥10	—	—
	<10	1 D. ⁴ + HB-Ig ^{5,6}	1 D. ⁴
Vacciné de façon incomplète			
1 ou 2 doses		1 D. ⁴	1 D. ⁴
	anti-HBs (<24(48)h)		
	≥10	compléter la vaccination	compléter la vaccination
	<10	HB-Ig ^{5,6} compléter la vaccination	compléter la vaccination
Non vacciné			
		1 D. ⁴ + HB-Ig ^{5,6} compléter la vaccination	1 D. ⁴ compléter la vaccination

¹ Titre 1-2 mois après la 3^e dose.

² Les risques comprennent une hépatite B ou une transfusion sanguine récentes, ou l'appartenance à un groupe à risques.

³ La recherche d'une infection par le VHB chez le patient-source n'est pas nécessaire.

⁴ 1D.: 1 dose de vaccin contre l'hépatite B.

⁵ HB-Ig: immunoglobulines contre l'HB.

⁶ Vérification de la séroconversion VHB (Ac-HBs, Ac-HBc, pas de détermination des Ac-HBs durant les 4 mois consécutifs aux IgG).

⁷ Le cas échéant, dose(s) complémentaire(s) de vaccin chez les non-répondeurs à la vaccination de base.

le statut HB de la source est inconnu ou que le sujet exposé n'a pas subi de contrôle sérologique après la vaccination (ou que le résultat de ce contrôle demeure inconnu), une investigation clinique et sérologique rapide s'impose pour les deux sujets (<24(48)h) [16, 21]. Seuls les sujets non immuns confirmés devraient recevoir des HB-Ig après exposition à une source Ag-HBs positive documentée. Les HB-Ig doivent être administrées le plus rapidement possible, jusqu'à 7 jours au maximum après l'exposition [16]. Chez les personnes non ou insuffisamment vaccinées (<3 doses), la vaccination active contre l'hépatite B est mise en route ou complétée simultanément avec l'immunisation passive.

C. les **expositions non professionnelles**. Une prophylaxie post-expositionnelle est également indiquée après un contact sexuel avec un/e partenaire souffrant d'hépatite B aiguë ou chronique, ou après une lésion occasionnée par une seringue. Les personnes vivant en ménage commun avec un/e patient/e souffrant d'hépatite aiguë ou chronique devraient être protégées par une vaccination active. L'administration supplémentaire d'HB-Ig (demi dose standard) n'est indiquée que chez les enfants de moins de 12 mois si la mère, ou la personne chargée de prendre soin de ces enfants, souffre d'une infection aiguë ou chronique.

Il y a lieu de vérifier par sérologie (Ac-HBs) le succès de la prophylaxie post-expositionnelle chez le nouveau-né (après >7 mois) et chez les autres sujets exposés (à 0, 3 et 6 mois) et d'exclure une infection actuelle au VHB (Ac-HBc, Ag-HBs). La détermination des Ac-HBs ne doit pas être effectuée dans les 4 mois consécutifs à l'administration d'Ig, car un résultat positif d'Ac-HBs peut n'être que le reflet de l'administration d'Ig [19].

Administration. Les produits HB-Ig disponibles chez nous affichent une concentration d'Ac-HBs de 50 à 200 UI/ml (tableau 1). La dose unique recommandée est de 200 UI i.m. pour les nouveau-nés, de 400 UI i.m. pour les enfants et de 800 UI i.m. pour les adultes (0,06 ml/kg de poids corporel) [16]. L'injection i.v. agit plus rapidement que l'injection i.m.

2. Exposition à la rage

Nous renvoyons au supplément X révisé, à paraître en automne 2004. Bien que rarissimes dans les territoires indemnes de rage terrestre, les expositions à la rage n'en sont pas pour autant exclues (animaux domestiques ou sauvages importés, chauves-souris).

Indication. L'administration d'Ig antirabique spécifique combinée avec l'immunisation active est recommandée

pour les sujets non ou incomplètement vaccinés (<3 doses) après une exposition percutanée ou muqueuse (degrés d'exposition II-III selon l'OMS): léchage de peau lésée, griffure ou morsure, contact salive – muqueuse [4, 22–25].

Administration. Les produits disponibles en Suisse ont une teneur en anticorps antirabiques de 150 UI/ml (tableau 1). La dose unique recommandée est de 20 UI/kg de poids corporel [4, 16]. Le volume nécessaire doit être infiltré le plus complètement possible autour de la plaie et dans les tissus sous-jacents [4]; le volume résiduel peut être administré par voie i.m. en un site autre que celui utilisé pour l'immunisation active simultanée.

3. Exposition à la varicelle et au zona

La varicelle est hautement contagieuse par gouttelettes et aérosols [26, 27]; le zona l'est au contact direct des parties non vêtues du corps, tant que des vésicules humides sont présentes [28]. En cas de zona sur une partie couverte du corps, le risque infectieux est minime en dehors du contact direct. En Suisse, 96% des personnes de >12 ans sont séropositives et donc protégées contre la varicelle [29, 30]. Les Ig spécifiques (Ig Varicella-Zoster) administrées dans les jours 0–4 après une exposition ont une efficacité de 80% [31]. Les traitements autres que l'immunisation passive sont l'immunisation active dans les jours 0–3 après une exposition dans un contexte épidémique ainsi que le traitement antiviral [26, 32].

On considère comme **expositions significatives** les situations suivantes:

- vie en ménage commun avec une personne contagieuse,
- séjour pendant >15 minutes dans la même pièce qu'une personne contagieuse,
- partage d'une chambre d'hôpital avec une personne contagieuse,
- contact «face-à-face» (distance <1 m) avec une personne contaminée (par ex. conversation).

On considère comme étant **susceptibles**:

- les personnes dont l'anamnèse de la maladie est incertaine ou négative (déterminer les VZV-IgG). Les personnes dont l'anamnèse de la maladie est positive sont généralement immunes.
- personnes ayant subi des transplantations hétérologues de la moelle osseuse dans la phase initiale post-transplantation, indépendamment de l'anamnèse et du résultat sérologique.

Indication. L'administration d'Ig spécifiques est recommandée pour les personnes **susceptibles** suivantes, lorsqu'elles ont subi une **exposition significative**:

- A. Les personnes **immunodéprimées**, dans les 96 heures après une exposition à la varicelle [4, 16]. Les Ig spécifiques n'empêchent pas dans tous les cas le développement de la maladie, mais elles en atténuent l'évolution [4].
- B. **Les nouveau-nés** d'une mère atteinte de varicelle, avec des symptômes ayant débuté entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement (ne s'applique pas au zona) [16, 33].
- C. **Les prématurés**: d'un poids de <1000 g à la naissance, ou nés avant la 28^e semaine de gestation, indépendamment du statut sérologique de la mère. Pour les naissances avant la 38^e semaine, lorsque la mère n'est pas immune (détermination des anticorps chez l'enfant) [33].
- D. **Les femmes enceintes**, surtout pour empêcher les complications graves chez elles et éventuellement le syndrome rare de la varicelle congénitale [16, 26, 34].
- E. **Le personnel médical hospitalier** dans les services d'hémo-oncologie, d'obstétrique et de gynécologie, de pédiatrie et de transplantation. Puisque les VZV-Ig peuvent prolonger le temps d'incubation (normalement 10 à 20 jours), le personnel médical traité par ces produits devrait se tenir éloigné des patients durant au moins une semaine de plus. La vaccination active devrait être systématiquement proposée au personnel susceptible des services mentionnés, lors de l'engagement [16].

Administration. Le produit disponible chez nous affiche une teneur en anti-VZV de 25 UI/ml (tableau 1). Il est exclusivement réservé à l'administration i.v. La dose recommandée consiste en une perfusion unique de 12,5 UI/kg de poids corporel, mais de 625 UI au maximum [16].

4. Exposition à l'hépatite A

Une hygiène environnementale et alimentaire ainsi qu'une immunisation active sont les mesures les plus efficaces contre l'hépatite A. Selon une étude italienne, l'immunisation active post-expositionnelle, à condition d'être administrée dans les 7 jours, a une efficacité de 79% (7–95%) [60]. L'immunisation active peut abréger des épidémies [61–63]. Administrée de manière précoce (<14 jours après l'exposition), l'immunisation passive a une efficacité clinique d'environ 85% [62, 64]. Son effet est cependant de courte durée [2, 65].

Indication. Chez des personnes non immunes, et notamment chez des personnes immunosupprimées, l'administration d'Ig peut être considérée dans les deux semaines après l'exposition. Pour les personnes immunocompétentes, la vaccination active est préférable en cas d'administration précoce (dans la semaine).

Administration. Le produit disponible en Suisse sous l'appellation Beriglobin contient une concentration de HA-Ig d'au moins 100 UI/ml (tableau 1). La dose unique recommandée est de 0,02 ml/kg de poids corporel.

LES ANTITOXINES

1. Antitoxine botulinique

En Suisse, des rapports font occasionnellement état de botulisme alimentaire [35, 36] et de botulisme par blessure [37–39]. Le botulisme a gagné en actualité avec le bioterrorisme [40, 41]. Le Centre national des bactéries entéropathogènes (NENT) est en mesure d'effectuer la recherche de l'agent pathogène et de la toxine [37]. L'antitoxine botulinique n'a pas été évaluée par des études cliniques randomisées et contrôlées. L'antitoxine n'en fait pas moins partie des traitements d'office: pour autant qu'elle soit administrée dans les plus brefs délais, elle atténue en effet les symptômes [40, 42, 43]. La disponibilité de l'antitoxine est extrêmement restreinte. Le cas échéant, elle peut être commandée auprès de la Pharmacie de l'armée (adresse voir annexe 2) [44].

Indication. En cas de suspicion de botulisme, c'est-à-dire en présence de signes neurologiques tels que parésies des muscles oculaires, troubles de l'accommodation ou symptômes bulbaires, avant même que le diagnostic microbiologique soit confirmé [37, 40].

Administration. Les doses pour adultes citées dans la littérature vont de 100 000 UI [35] à 144 000 UI [45], voire à 650 000 UI (500 ml du produit Behring titrant 1300 UI/ml) [39]. L'antitoxine est administrée en perfusion. L'antitoxine trivalente (dirigée contre les toxines A, B et E) est produite à partir de sérum équin. Avant de l'administrer, il y a lieu d'en vérifier la tolérance par un interrogatoire ainsi que par des tests cutanés (cf. précautions).

2. Antitoxine diphtérique

La diphtérie toxigène [46] est très rare en Suisse (dernier cas en 1983). Des cas de diphtérie non toxigène

surviennent occasionnellement [47]. Certains rapports font état de cas toxigènes importés en Europe [48, 49]. L'immunisation active empêche la maladie de se déclarer, sans pour autant empêcher la colonisation par le *Corynebacterium* [50, 51]. L'effet de l'antitoxine diphtérique n'a pas été analysé en comparaison clinique. La disponibilité de l'antitoxine est très limitée. Elle peut être commandée par l'intermédiaire des grossistes ou directement chez Berna Biotech. Il est nécessaire de prélever un échantillon de sérum initial du patient pour déterminer le taux d'antitoxine. Un titre de $\geq 0,1$ UI/ml est considéré comme protecteur [16, 50, 52].

Indication. L'antitoxine est recommandée dans les cas où la clinique fait suspecter une diphtérie toxigène pharyngée ou cutanée, avant même que les résultats des analyses microbiologiques en fournissent la confirmation [16].

Administration. Le sérum antidiphtérique encore disponible en Suisse (flacons à 5 ml) contient 10 000 UI/ml (expiration de la dernière charge en 2006). La dose est fonction de la durée et de la gravité de la maladie. Si la diphtérie est localisée et de courte durée (≤ 48 heures) 10–40 000 UI i.m. sont recommandées, mais en cas de membranes extensives, de diphtérie toxique ou de maladie de longue durée (≥ 72 heures) le dosage recommandé est de 40–120 000 UI [16, 33, 52, 53]. Le recours aux antitoxines en cas de diphtérie toxigène cutanée est controversé; quelques experts recommandent 20–40 000 UI [33]. L'antitoxine diphtérique est produite à partir de sérum équin. Avant l'administration, la tolérance doit être vérifiée au moyen d'un interrogatoire ainsi que de tests cutanés (cf. précautions). L'antitoxine est également indiquée en cas d'affections causées par le *Corynebacterium ulcerans* toxigène [52, 54].

3. Antitoxine tétanique

Chez les personnes non ou partiellement vaccinées la vaccination active doit être débutée ou complétée, de préférence avec un produit antitétanique combiné, contenant la toxoïde diphtérique (D pour les petits en-

Tableau 3: Prophylaxie antitétanique après une blessure: vaccination active et administration d'antitoxine

	Plaies propres et légères		Autres plaies ^a	
	dT ^b	antitoxine	dT ^b	antitoxine
Statut vaccinal	< 3 doses/inconnu	oui	non	oui
	≥ 3 doses	oui, si ^c	non	oui, si ^d

^a Plaies profondes et/ou souillées (contaminées par de la poussière, de la terre, de la salive, des selles), plaies avec écrasement de tissus et approvisionnement réduit en oxygène ou pénétration de corps étrangers (par ex. plaies par contusion, par déchirement, par morsure, par arme blanche, par arme à feu), brûlures sévères et gelures, nécroses tissulaires, avortements septiques.

^b En vaccins combinés, chez les enfants de < 8 ans, avec diphtérie (D, dose pédiatrique) et coqueluche (Pa).

^c Dernier rappel antérieur à > 10 ans.

^d Dernier rappel antérieur à > 5 ans.

fants, d pour les personnes de ≥ 8 ans) et, le cas échéant, l'antigène contre la coqueluche (P_{acellulaire} pour enfants de < 8 ans, p_{acellulaire} en cas d'absence de la 4^e ou 5^e dose de P pour les enfants de 8 à 15 ans) (supplément VIII). La vaccination active doit être administrée en un site distant du site d'injection de l'antitoxine tétanique. Le dosage et l'efficacité de l'antitoxine tétanique administrée après une exposition ont été étudiés dans les années 60 [55].

Indication. L'antitoxine tétanique est indiquée chez les personnes non ou insuffisamment vaccinées, présentant des lésions à risque (tableau 3, supplément VIII). L'on considère comme des lésions à risque [56]: les plaies profondes, les lésions contaminées (poussière, terre, selles, salive), les plaies présentant des nécroses tissulaires (ulcères variqueux, abcès consécutifs à des injections), les plaies aux tissus désintégrés, les lésions aux apports d'oxygène réduits, les lésions par des corps étrangers (projectiles, dents, lames, seringues), les brûlures et gelures sévères et les avortements septiques.

Administration. Le produit disponible chez nous présente une teneur en antitoxine de 250 UI/ml (tableau 1). La dose recommandée est fonction du degré de souillure et du genre de blessure. Il s'agit d'une dose unique de 250 à 500 UI administrée par voie i.m. [16, 56, 57].

Il convient de distinguer entre l'administration post-expositionnelle et l'**administration thérapeutique** en cas de tétanos clinique. La littérature recommande de traiter l'atteinte tétanique par une dose unique de 3000 à 6000 UI par voie i.m. La dose thérapeutique optimale n'est cependant pas connue [1, 16]. Dans deux études, dont l'une avait pour objet des nourrissons présentant un tétanos néonatal, une dose de seulement 500 UI par voie i.m. s'était déjà révélée efficace [58, 59]. La vaccination active doit être débutée ou complétée simultanément à l'administration d'antitoxine.

LES IMMUNOGLOBULINES STANDARD

Les immunoglobulines standard pour application intramusculaire ne sont actuellement pas disponibles en Suisse. Il n'est pas possible de savoir si cette situation va changer et quand. Les produits à administration intraveineuse peuvent, le cas échéant, être utilisés comme alternative. Le dosage est à discuter avec le fabricant (adresses dans l'annexe).

1. Exposition à la rougeole

Dans les ménages comprenant des patients atteints de rougeole, l'immunisation active des personnes exposées non immunes et non enceintes est le moyen de choix. La

vaccination doit intervenir 0 à 3 jours après l'exposition (supplément XVI). Il convient de respecter les délais de carence pour la vaccination ROR consécutive aux administrations d'Ig (cf. précautions).

Des études récentes et randomisées sur l'efficacité des Ig standard après une exposition à la rougeole font défaut. Jusqu'à 6 jours après l'exposition, les Ig standard peuvent prévenir ou atténuer les symptômes de rougeole [16]. Les Ig standard ne se prêtent pas au contrôle d'épidémies de rougeole [1].

Indication. L'Ig standard est recommandée pour [4, 16]:

- A. **les femmes enceintes** exposées non vaccinées, et dont l'immunité n'est pas documentée;
- B. les **personnes immunocompromises** exposées chez lesquelles on peut craindre un risque élevé de complications dues à la rougeole. Ce groupe comprend les patients porteurs d'un déficit immunitaire congénital, les patients atteints de sida, d'une infection VIH avancée, ainsi que les patients sous traitement médicamenteux immunosuppresseur.

Administration. Les Ig standard présentent en général une teneur en Ig totales de 150–160 mg/ml, la proportion d'anticorps contre la rougeole n'étant pas connue. La dose recommandée est de 0,25 ml/kg de poids corporel, mais au maximum de 15 ml. Pour les personnes immunosupprimées, la dose est de 0,5 ml/kg de poids corporel [16].

2. Exposition à la rubéole

L'efficacité des Ig standard pour empêcher des infections intra-utérines n'est pas garantie [16].

Indication. L'administration d'Ig standard peut être prise en considération dans le premier trimestre de la grossesse lorsque la femme enceinte exposée ne souhaite pas l'avortement thérapeutique.

Administration. Les Ig standard présentent en général une teneur en Ig totales de 150–160 mg/ml, la proportion d'anticorps contre la rubéole n'étant pas connue. La dose recommandée est de 0,55 ml/kg de poids corporel [16].

IG ET EFFETS INDÉSIRABLES

La transmission de virus avec enveloppe tels que le VIH, le VHC ou le VHB lors de l'administration d'Ig humaines, plus particulièrement d'Ig standard est à l'heure actuelle pratiquement exclue. En effet de nombreuses mesures

de sécurité existent: l'exclusion de donneurs présentant des risques infectieux; la recherche extensive de germes dans les dons individuels (par ex: test pour HBsAg, recherche AC contre VHC et VIH) et un dépistage de mini-pool respectivement de pool de production (recherche systématique du RNA du VHC et recherche facultative de matériel génétique d'autres virus); l'introduction de procédés d'inactivation voire d'élimination des virus lors de la fabrication. Le risque de contamination est un peu plus grand pour des virus sans enveloppe, plus spécialement pour le Parvovirus B19, mais il reste faible [68]. Malgré ce profil de sécurité rassurant, l'administration d'Ig ne doit pas se décider à la légère.

La douleur et d'autres effets locaux sont possibles, par ex. chez 1–77% des personnes ayant été traitées aux Ig antirabiques par voie i.m. [69–71]. Des réactions systémiques comme de la fièvre, des céphalées ou des rougeurs du visage peuvent apparaître selon le produit et la population avec une fréquence de 0–50% [2, 24, 70, 72, 73]. Les céphalées et les vomissements peuvent être un signe de méningite aseptique qui se produit rarement après de hautes doses d'Ig en i.v. [74–76]. Il est rarissime que des receveurs forment des anticorps contre des Ig humaines ou des antigènes des groupes sanguins [77]. Après une administration répétée de produits sanguins, des personnes sensibilisées peuvent réagir par une anaphylaxie [78]. L'anaphylaxie est également possible après l'administration d'Ig équine. Les Ig équines semblent cependant être mieux tolérées que ce que l'on suppose généralement [79]. Sur 419 Thaïlandais ayant été exposés à la rage et ayant reçu un traitement post-expositionnel d'Ig antirabiques d'origine équine, 15 (4%) ont développé une réaction du type maladie sérique et une personne (0,2%) a été hospitalisée après avoir développé une maladie sérique [79].

Les Ig sont considérées comme sûres pour les femmes enceintes [80] et les prématurés [72, 81].

CONTRE-INDICATIONS

L'anaphylaxie et les réactions allergiques systémiques aux Ig humaines, aux produits sanguins humains ou aux produits équins constituent des contre-indications à l'administration d'Ig, à moins qu'il ne s'agisse d'empêcher une maladie potentiellement mortelle (rage, botulisme, diphtérie). Dans ce cas, un anesthésiste doit impérativement être prêt à intervenir lors de l'administration d'Ig.

PRÉCAUTIONS

Les indications des fabricants doivent être respectées. Les produits périmés ne doivent pas être administrés. En cas de tendance hémorragique, le recours à des produits pouvant être administrés en i.v. doit être privilégié dans la mesure du possible. Les produits doivent être réchauffés à température ambiante avant l'administration. Le respect des conditions d'hygiène s'impose lors de la préparation du produit en vue de l'administration. Le contenu d'une ampoule entamée doit être administré au plus tard dans les 2 heures.

L'indication doit être pesée en cas d'**intolérance** aux Ig dans l'anamnèse. Si l'administration est impérative, un anesthésiste doit être informé et les moyens de réanimation doivent être tenus à disposition. Une transfusion lente peut retarder ou atténuer l'apparition de réactions systémiques.

Pour les **Ig de provenance équine**, il convient de questionner le patient sur ses allergies aux animaux et l'administration antérieure de produits d'origine animale. En procédant aux tests de tolérance, il faut s'assurer qu'un anesthésiste est de piquet. Pour commencer, un test Scratch ou un test Prick est effectué [16]. A cette fin, on applique respectivement une goutte de solution d'histamine (témoin positif), une goutte de NaCl (témoin négatif) et une goutte d'Ig diluées à 1:100 dans du NaCl sur une égratignure effectuée sur la partie interne de l'avant-bras. La lecture de la réaction se fait après 15 à 20 minutes. Il y a allergie lorsque l'histamine et les Ig provoquent un érythème dont le diamètre dépasse de ≥ 3 mm celui provoqué par le NaCl. Le test est négatif si seule l'histamine cause un grand érythème. Le test est invalide si les trois sites présentent des érythèmes identiques. Après un test Scratch ou Prick négatif, il est permis d'effectuer un test intracutané [16]. Les témoins positif et négatif ainsi que l'interprétation sont identiques à ceux du test Scratch, mais les Ig sont diluées à 1:1000 dans du NaCl, et 0,02 ml des solutions sont injectés par voie intracutanée. Les tests négatifs ne peuvent exclure ni une sensibilisation ni des réactions allergiques [16].

Immunisation active. Après l'administration d'Ig, il convient de respecter un délai de latence jusqu'à l'élimination des Ig avant d'administrer des vaccins vivants atténués. En fonction des indications des Ig, ce délai est de 3 à 11 mois (supplément XII).

ANNEXE 1: INDICATIONS SUPPLÉMENTAIRES POUR L'UTILISATION DES IG

Maladie	Produit	Remarques	Références
Prévention			
Virus respiratoire syncytial (VRS)	Palivizumab ^a	Limitée à de rares nouveau-nés, conformément au Consensus des néonatalogues de Suisse	[82]
Cytomégalie	Ig spécifiques	Chez des receveurs séronégatifs de transplantations provenant de donneurs séropositifs.	[83, 84]
Substitution			
Déficits primaires en Ig	Ig-standard i.v.	Administration mensuelle visant des concentrations en Ig de > 5 g/l.	[4, 77, 84, 85]
Thérapie			
Syndrome de Guillain-Barré	Ig standard i.v.		[73, 86]
Purpura thrombocytopénique idiopath.	Ig standard i.v.		[67, 84]
Maladie de Kawasaki	Ig standard i.v.		[67, 84]

^a anticorps monoclonal

ANNEXE 2: ADRESSES DE CONTACT

Infovac: des experts (C.-A. Siegrist Genève, C. Aebi Berne, D. Desgrandchamps Baar, U. Heininger Bâle, B. Vaudaux Lausanne) répondent aux questions des médecins. L'abonnement annuel (Fr. 25.-) inclut un bulletin mensuel d'information.
E-mail: infovac@medicine.unige.ch, fax 022 379 58 01, www.infovac.ch

Berna Biotech AG
www.bernabiotech.ch
Rehhagstrasse 79, CH-3018 Berne und
Auberg 6, CH-4051 Bâle
Heures de bureau tél. 061 270 80 20, fax 061 270 80 21
urgences tél. 031 980 67 50

Biotest (Schweiz) AG
www.biotest.com
Schützenstrasse 17, 5102 Rapperswil
Tél. 062 889 00 00, fax 062 889 00 01
e-mail: mail@biotest.ch

ZLB Behring AG
www.zlbbehrling.ch
Herostrasse 7, CH-8048 Zurich
Tél. 01 434 25 66/93, fax 01 434 26 65,
e-mail: info@zlb.com

Centre national des bactéries entéropathogènes (NENT)
Institut de bactériologie vétérinaire de l'Université de Berne, Länggassstrasse 122, 3012 Berne
Tél. 031 631 24 85, fax 031 631 26 34

Swissmedic
Erlachstr. 8, 3000 Berne 9
Tél. 031 322 02 11, fax 031 322 02 12
www.swissmedic.ch

BASE LOGISTIQUE DE L'ARMÉE, Pharmacie de l'armée
Worbentalstrasse 36, case postale, 3036 Ittigen
Service d'alarme DDPS: 031 324 64 64 (heures de bureau), 031 324 44 44 (hors des heures de bureau)
Single Point of Contact BLA (SPOC): 031 324 22 66 (24 heures sur 24, week-end et jours fériés inclus)
Pharmacie de l'armée: 031 324 34 08 (heures de bureau)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Drug Service
Immunobiologics distributed by the CDC
www.cdc.gov/ncidod/srp/drugservice/immuodrugs.htm

Fabricants d'immunoglobulines standard à administration intraveineuse (Biotest AG et ZLB Behring AG: voir ci-dessus)

Baxter AG
www.baxter.ch
Müllerenstrasse 3, 8604 Volketswil
Tél. 01 908 50 50, fax 01 908 50 40
Service de commande d'urgence 24 h: Tél. 01 444 92 33

Octapharma AG
www.octapharma.com
Seidenstrasse 2, Postfach 416, 8853 Lachen
Tél. 055 451 21 21, fax 055 451 21 51
Commande/Livraison pour Octagam:
Novartis Pharma (Schweiz) AG, Postfach, 3001 Bern
Tél. 031 377 51 11, fax 031 377 52 11

BIBLIOGRAPHIE

1. Minister of Health. Canadian immunization guide fifth edition. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services, 1998.
2. Shouval D, Ashur Y, Adler R, et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine* 1993; 11: S9–14.
3. Fujiyama S, Iino S, Odoh K, et al. Time course of hepatitis A virus antibody titer after active and passive immunization. *Hepatology* 1992; 15: 983–8.
4. National Health and Medical Research Council (NHMRC). The Australian immunisation handbook. Ministry of Health, Australia, 2003.
5. Morant J, Ruppner H. Compendium suisse des médicaments 2003. Bâle: Documed SA, 2002.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Program to prevent perinatal hepatitis B virus transmission in a health-maintenance organization—Northern California, 1990–1995. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46: 378–80.
7. Sangfelt P, Reichard O, Lidman K, von Sydow M and Forsgren M. Prevention of hepatitis B by immunization of the newborn infant—a long-term follow-up study in Stockholm, Sweden. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 3–7.
8. Birnbaum JM, Bromberg K. Evaluation of prophylaxis against hepatitis B in a large municipal hospital. *Am J Infect Control* 1992; 20: 172–6.
9. Niu MT, Targonski PV, Stoll BJ, Albert GP and Margolis HS. Prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. Outcome of infants in a community prevention program. *Am J Dis Child* 1992; 146: 793–6.
10. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 816–21.
11. Sehgal A, Sehgal R, Gupta I, Bhakoo ON and Ganguly NK. Use of hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immunoglobulin for immunoprophylaxis of perinatal hepatitis B infection. *J Trop Pediatr* 1992; 38: 247–51.
12. Wheeley SM, Jackson PT, Boxall EH, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV): a comparison of two prophylactic schedules. *J Med Virol* 1991; 35: 212–5.
13. Mitsui T, Iwano K, Suzuki S, et al. Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology* 1989; 10: 324–7.
14. Redeker AG, Mosley JW, Gocke DJ, McKee AP and Pollack W. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *N Engl J Med* 1975; 293: 1055–9.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001; 50 (RR-11): 1–52.
16. American Academy of Pediatrics (AAP). 2000 Red Book. 25th ed. Elk Grove Village, IL 60009–0927: American Academy of Pediatrics, 2003.
17. Sous-commission clinique SIDA. Mise à jour 2001 des expositions professionnelles à du sang et/ou à des liquides biologiques. *Bull OFSP* 2002; Nr. 10: 192–6.
18. Rime Dubey B, Telenti A and Francioli P. Prise en charge des expositions professionnelles à du sang ou à d'autres liquides biologiques contaminés par les hépatites B et C et le VIH. *Rev Méd Suisse Romande* 1999; 119: 587–92.
19. Jost M, Francioli P, Iten A, et al. Prévention des infections transmises par voie sanguine dans le secteur de la santé. Lucerne: Suva Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents, 2003 (10^e éd.).
20. Maynard JE. Passive immunization against hepatitis B: a review of recent studies and comment on current aspects of control. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 77–86.
21. Public Health Laboratory Service (PHLS). Exposure to hepatitis B virus: guidance on post-exposure prophylaxis. PHLS Hepatitis Subcommittee. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1992; 2: R97–101.
22. World Health Organization (WHO). Rabies vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidem Rec* 2002; 77: 109–19.
23. Arguin PM. Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; 49 (RR-1): 1–21.
24. Lang J, Gravenstein S, Briggs D, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of a new, heat-treated human rabies immune globulin using a sham, post-exposure prophylaxis of rabies. *Biologicals* 1998; 26: 7–15.
25. Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet* 1988; 2: 791.
26. Robert Koch Institut (RKI). Ratgeber Infektionskrankheiten. 19. Folge: Varizellen, Herpes zoster. *Epidemiol Bulletin* 2000; Nr. 46: 365–8.
27. Gustafson TL, Lavelly GB, Brawner ER, Jr., Hutcheson RH, Jr., Wright PF and Schaffner W. An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Pediatrics* 1982; 70: 550–6.
28. Bentsi-Enchil A. Varicella-Zoster virus disease and epidemiology: seeking better control strategies – Part 1. *Canada Comm Dis Rep* 1998; 24: 193–8.
29. Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, Matter L and Mühlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine* 2001; 19: 3097–103.
30. Heininger U, Braun-Fahrlander C, Desgrandchamps D, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus immunoglobulin G antibodies in Swiss adolescents and risk factor analysis for seronegativity. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 775–8.
31. Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J Infect Dis* 1992; 166 (suppl 1): S42–7.
32. Kavaliotis J, Loukou I, Trachana M, Gombakis N, Tsagaropoulou-Stigga H and Kolioukas D. Outbreak of varicella in a pediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 166–9.
33. Public Health Laboratory Service (PHLS). Immunoglobulin handbook. Colindale, 2002: 1–25.
34. Koren G, Money D, Boucher M, et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 267–74.
35. Troillat N, Praz G. Epidémie de botulisme de type B: Sion, décembre 1993-janvier 1994. *Journal suisse de médecine* 1995; 125: 1805–12.
36. Haenni PP. Botulismus-Epidemie im Wallis/Epidémie de Botulisme en Valais. *Bull OFSP* 1994; Nr. 4: 68.
37. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Botulisme de plaie chez les personnes s'injectant des drogues. *Bull OFSP* 2000; Nr. 7: 146.
38. Jermann M, Hiersemenzel L-P and Waespe W. Drogenabhängiger Patient mit multiplen Hautabszessen und einem Wundbotulismus. *Journal suisse de médecine* 1999; 129: 1467.
39. Marin C, Schaller MD and Francioli P. Ein Fall von Wundbotulismus. *Bull BAG* 1999; Nr. 4: 68–9.
40. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059–70.
41. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Possibilités et limites des premiers recours. *Bull OFSP* 2001; Nr. 43: 800–5.
42. Sandrock CE, Murin S. Clinical predictors of respiratory failure and long-term outcome in black tar heroin-associated wound botulism. *Chest* 2001; 120: 562–6.
43. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT and Blake PA. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984; 76: 794–8.
44. Moll H. Materielle Bereitschaft. *Koordinierter Sanitätsdienst* 2002; 1: 41–4.
45. Ball AP, Hopkinson RB, Farrell ID and al. e. Human botulism caused by *Clostridium botulinum* type E: the Birmingham outbreak. *Quart J Med* 1979; XLVIII: 473–91.

46. Thomann U, Gasser M, Tschopp A, Bignens C and Stahel E. Importierte Hautdiphtherie aus tropischen Ländern. *Journal suisse de médecine* 1988; 118: 676–9.
47. Gubler J, Huber-Schneider C, Gruner E and Altwegg M. An outbreak of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infection: single bacterial clone causing invasive infection among Swiss drug users. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1295–8.
48. Public Health Laboratory Service (PHLS). Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* var *mitis* isolated from a child from north west England. *Comm Dis Rep Wkly* 2002; 12.
49. Lumio J, Olander RM, Groundstroem K, Suomalainen P, Honkanen T and Vuopio-Varkila J. Epidemiology of three cases of severe diphtheria in Finnish patients with low antitoxin antibody levels. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 705–10.
50. Prospero E, Raffo M, Bagnoli M, Appignanesi R and D'Errico MM. Diphtheria: epidemiological update and review of prevention and control strategies. *Eu J Epidemiol* 1997; 13.
51. Miller LW, Older JJ, Drake J and Zimmerman S. Diphtheria immunization. Effect upon carriers and the control of outbreaks. *Am J Dis Child* 1972; 123: 197.
52. Bonnet JM, Begg NT. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. *Comm Dis Publ Hlth* 1999; 2: 242–9.
53. Baron S, Bimet F, Lequellec-Nathan M, Patey O, Rebière I and Vachon F. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphthérie. *Bull Epidémiol Hebdom* 1998; 23: 97–101.
54. Hust MH, Metzler B, Schubert U, Weidhase A and Seuffer RH. [Toxic diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*]. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 548–52.
55. Patel JC, Mehta BC. Serum requirements in tetanus. In: Eckmann L, ed. *Principles on tetanus*. Bern: Hans Huber Publishers, 1967: 471–83.
56. Ständige Impfkommision (STIKO). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2002. *Epidemiol Bulletin* 2002; Nr. 28: 227–42.
57. Goode B, Caruso K, Murphy J, Weber A and Burgett J. Neonatal tetanus – Montana, 1998. *Morbid Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 928–30.
58. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965–1971. *JAMA* 1976; 235: 42–4.
59. McCracken GHJ, Dowell DL and Marshall FN. Double-blind trial of equine antitoxin and human immune globuline in tetanus neonatorum. *Lancet* 1971; 1: 1146–9.
60. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136–9.
61. Kaic B, Borcic B, Ljubicic M, Brkic I and Mihaljevic I. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. *Vaccine* 2001; 19: 3615–9.
62. Advisory committee on immunization practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid Mortal Wkly Rep* 1999; 48 (RR-12): 1–37.
63. Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, et al. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 531–5.
64. Winokur PL, Stapleton JT. Immunoglobulin prophylaxis for hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 580–6.
65. Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, Almog R, Heering SL and Shemer J. Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: a three-year prospective study. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 411–4.
66. Schneider L, Geha R and Magnuson WG. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration – United States, October 1993–June 1994. *Morbid Mortal Wkly Rep* 1994; 43: 505–9.
67. Fasano MB. Risks and benefits of intravenous immunoglobulin treatment in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1995; 7: 688–94.
68. Koenigbauer UF, Eastlund T and Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* 2000; 40: 1203–6.
69. Chantanakajornfung A, Naraporn N, Khumphai W, Bejavongkulchai M, Mitmoonpitak C and Wilde H. A study of human rabies immune globulin manufactured by the Thai Red Cross. *Vaccine* 1999; 17: 979–81.
70. Noah DL, Smith MG, Gotthardt JC, Krebs JW, Green D and Childs JE. Mass human exposure to rabies in New Hampshire: exposures, treatment, and cost. *Am J Public Health* 1996; 86: 1149–51.
71. Seeff LB, Zimmerman HJ, Wright EC, et al. A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. A Veterans Administration cooperative study. *Gastroenterology* 1977; 72: 111–21.
72. Groothuis JR, Simoes EA and Hemming VG. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1995; 95: 463–7.
73. Urtasun M, Lopez de Munain A, Carrera N, Marti-Masso JF, Lopez de Dicastillo G and Mozo C. High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barre syndrome. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 32–3.
74. Jayabose S, Mahmoud M, Levendoglu-Tugal O, et al. Corticosteroid prophylaxis for neurologic complications of intravenous immunoglobulin G therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 514–7.
75. Sekul EA, Cupler EJ and Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259–62.
76. Kattamis AC, Shankar S and Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997; 130: 281–3.
77. Haeney M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 Suppl 1: 11–5.
78. Lederman HM, Roifman CM, Lavi S and Gelfand EW. Corticosteroids for prevention of adverse reactions to intravenous immune serum globulin infusions in hypogammaglobulinemic patients. *Am J Med* 1986; 81: 443–6.
79. Wilde H, Chutivongse S. Equine rabies immune globulin: a product with an undeserved poor reputation. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 175–8.
80. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, Chomchey P and Punthawong S. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 818–20.
81. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994; 330: 1107–13.
82. Aebi C, Nadal D, Kind C, Pfister R, C. B and Hammer J. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV) – Infektionen beim Neugeborenen und Säugling mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis TM). *Schweiz Ärztezeitung* 1999; 80: 2927–30.
83. Glowacki LS, Smaill FM. Use of immune globulin to prevent symptomatic cytomegalovirus disease in transplant recipients – a meta-analysis. *Clin Transplant* 1994; 8: 10–8.
84. Berkman SA, Lee ML and Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 1990; 112: 278–92.
85. Eijkhout HW, Van der Meer JWM, Kallenberg CGM, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 165–74.
86. Ballow M. Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 449–58.