

EXPANDED PROGRAMME ON IMMUNIZATION

Reactions to Tetanus Toxoids

CANADA. — A clinical study was carried out on volunteer recruits from a military base to compare the local and systemic reactions and *in vitro* serological response to adsorbed and fluid tetanus toxoids.

A total of 168 adults (118 male and 50 female), aged 17 to 24, participated. All were in good health with no history of current or recent febrile illness.

Two lots of adsorbed toxoid were used and one of the fluid; these were distributed at random. Each dose contained 5 Lf of tetanus toxoid and 0.01% thimerosal as a preservative. The adsorbed toxoid also contained 1.5 mg of aluminium phosphate.

The adsorbed toxoid (0.5 mL dose) was administered intramuscularly in the upper deltoid muscle. The fluid toxoid (0.5 mL dose) was given subcutaneously in the deltoid region. The amounts given were considered booster doses because it was assumed that these young adults had already received tetanus toxoid.

Temperature was taken prior to immunization and 18 and 36 hours following administration of the toxoid. Local pain was also noted in addition to such symptoms as chills, malaise, myalgia, cephalalgia, feeling feverish, and nausea. The intensity of the symptom experienced was classified as follows: none, slight, moderate, and severe. At the same time, the injection site was examined to detect pain on pressure, and reactions were recorded using the same classification. Redness, oedema and induration were measured in mm.

No subject had an initial temperature of over 37.5 °C; only two had a slight rise (between 37.8 and 38.3 °C) which was noted after 18 hours. These two had received the adsorbed toxoid.

PROGRAMME ÉLARGI DE VACCINATION

Réactions aux anatoxines tétaniques

CANADA. — On a procédé à une étude clinique sur des volontaires (recrues d'une base militaire) afin de comparer les réactions générales et locales, ainsi que la réponse sérologique *in vitro* suscitées par les anatoxines tétaniques adsorbée et non adsorbée.

En tout, 168 jeunes adultes (118 hommes et 50 femmes), âgés de 17 à 24 ans, ont participé à cette recherche. Tous étaient en bonne santé, sans antécédents de maladie fébrile actuelle ou récente.

Deux lots d'anatoxine adsorbée et un lot d'anatoxine non adsorbée ont été distribués au hasard. Chaque dose contenait 5 Lf d'anatoxine tétanique et 0,01% de thimérozal à titre d'agent de conservation. L'anatoxine adsorbée contenait en outre 1,5 mg de phosphate d'aluminium.

L'anatoxine adsorbée a été administrée en doses de 0,5 ml, par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde supérieur. L'anatoxine non adsorbée a été administrée par doses de 0,5 ml, par injection sous-cutanée dans la région deltoïde. Les quantités données étaient considérées comme doses de rappel car on présumait que ces jeunes adultes avaient déjà reçu de l'anatoxine tétanique.

On a pris la température des sujets avant l'injection, puis 18 et 36 heures après. On a aussi pris en note la douleur locale, ainsi que divers symptômes tels que frissons, malaises, myalgie, céphalées, sensation fébrile et nausées. L'intensité des symptômes ressentis était classée de la façon suivante: nul, léger, modéré, sévère. En même temps, on a examiné le point d'injection pour déterminer s'il y avait douleur à la pression; les réactions ont été notées selon la même classification. La rougeur, l'œdème et l'induration ont été mesurés en mm.

Aucun des sujets n'avait une température initiale supérieure à 37,5° C; chez deux d'entre eux seulement, on nota une légère élévation (entre 37,8° C et 38,3° C) 18 heures après l'injection. Tous deux avaient reçu de l'anatoxine adsorbée.

Symptoms reported were slight or moderate in character. Three recipients of the fluid toxoid experienced pain at the injection site, and another one, some malaise. One recipient of the adsorbed toxoid had epistaxis; two others experienced dizziness.

All local pain on pressure was reported either as slight or moderate; none was reported as severe. Erythema measured between 0 and 10 mm, and oedema between 0 and 6 mm. Induration varied between 0 and 10 mm; however, one subject who had received the fluid toxoid had an induration of 25 mm. Subjects receiving the adsorbed type showed significantly less pain on pressure ($p < 0.05$), erythema and induration after one day, and significantly less pain on pressure and erythema after two days than those who had received the fluid type (Table 1).

Les symptômes rapportés étaient légers ou modérés. Trois des personnes qui avaient reçu l'anatoxine non adsorbée ont éprouvé de la douleur au point d'injection, et une autre s'est plainte de malaise. Une des personnes qui avaient reçu l'anatoxine adsorbée a souffert d'épistaxis et deux autres ont eu des étourdissements.

Aucun cas de douleur locale à la pression n'a été signalé comme étant sévère; tous étaient légers ou modérés. La taille de l'érythème allait de 0 à 10 mm et celle de l'œdème de 0 à 6 mm. La taille de l'induration variait de 0 à 10 mm sauf chez un sujet qui avait reçu l'anatoxine non adsorbée, où elle était de 25 mm. La douleur à la pression ($p < 0,05$), l'érythème et l'induration au bout d'un jour, ainsi que la douleur à la pression et l'érythème au bout de deux jours étaient notablement moins importants chez les sujets qui avaient reçu le produit adsorbé (Tableau 1).

Table 1. Number and Percentage of Vaccinees with Post-Immunization Clinical Signs
Tableau 1. Nombre et pourcentage de vaccinés ayant présenté des signes cliniques après l'immunisation

Toxoid - Anatoxine	Observation	Number of Recipients Examined Nombre de vaccinés examinés	Local Pain on Pressure Douleur locale à la pression	Erythema Erythème ≥ 5 mm	Oedema Oedème ≥ 5 mm	Induration > 5 mm
Adsorbed Toxoid - Anatoxine adsorbée	After 1 day - Après 1 jour	111	11 (10)	2 (2)	0	2 (2)
	After 2 days - Après 2 jours	113	6 (5)	0	0	0
Fluid Toxoid - Anatoxine non adsorbée	After 1 day - Après 1 jour	54	20 (37)	13 (24)	3 (6)	6 (11)
	After 2 days - Après 2 jours	55	10 (18)	8 (15)	0	1 (2)

* Percentages are in parentheses - Les pourcentages sont indiqués entre parenthèses.

Titration of tetanus antibodies *in vitro* was carried out using passive haemagglutination. The analysis was done on sera from blood samples obtained immediately before and four weeks after immunization. Fifteen subjects did not return to have the second blood sample taken. Serological response was therefore studied in 153 subjects.

All subjects were seropositive with a titre of at least 1:28 (0,625 units of antitoxin) before immunization and a four-fold rise could not be demonstrated following immunization because of the dilutions chosen. A four-fold or higher increase in titre levels was observed in 83% of subjects given adsorbed toxoid, and in 73% of those who received fluid toxoid (Table 2). This difference is not significant.

Le titrage des anticorps antitétaniques *in vitro* a été effectué par hémagglutination passive sur des sérums prélevés immédiatement avant et quatre semaines après l'immunisation. Quinze sujets ne sont pas revenus pour la deuxième prise de sang. La réponse sérologique a donc été étudiée chez 153 sujets.

Toutes ces personnes étaient séropositives avant l'immunisation avec un titre d'anticorps d'au moins 1:128 (soit 0,625 unités antitoxique). Un des sujets avait un titre supérieur à 1:65 536 avant immunisation, et, à cause des dilutions choisies, on n'a pu démontrer une élévation quadruple du titre. On a pu observer une augmentation du titre de quatre fois et plus chez 83% des sujets qui avaient reçu l'anatoxine adsorbée, et chez 73% de ceux qui avaient reçu l'anatoxine non adsorbée (Tableau 2). Cette différence n'est pas significative.

Table 2. Pre- and Post-Immunization Titres of Tetanus Hemagglutination Antibodies
Tableau 2. Titres d'anticorps antitétaniques mesurés par hémagglutination avant et après l'immunisation

Toxoid - Anatoxine	Sample Taken Echantillon	No. of Subjects Nbre de sujets	Passive haemagglutination antibody titre Titre d'anticorps (hémagglutination passive)					Geometrical Mean HAU/ml Moyenne géométrique unités/ml	% with ≥ 4 -fold increase in Titre % de sujets dont le titre a plus que quadruplé
			1:128 1:256	1:512 1:1 024	1:2 048 1:4 096	1:8 192 1:16 384	$\geq 1:32 768$		
Adsorbed - Adsorbée	Pre	105	42	35	23	4	1	3	83
	Post	105	3	5	19	41	37	59	
Fluid - Non adsorbé	Pre	48	17	15	12	3	1	4	73
	Post	48	2	1	11	25	9	45	

As expected, fewer local reactions occurred following the administration of adsorbed toxoid and the immunity level achieved was as good as, if not better than, with the fluid toxoid.

Comme on s'y attendait, il y a eu moins de réactions locales à la suite de l'administration de l'anatoxine adsorbée qu'après injection de l'anatoxine non adsorbée, alors que le niveau d'immunité obtenu était aussi légal, sinon supérieur.

(Based on/D'après: Canada Diseases Weekly Report/Rapport hebdomadaire des maladies au Canada, Health and Welfare/Santé et Bien-Être social Canada, Vol. 8, No. 15, 1982.)

EDITORIAL NOTE: Some authors recommend the use of fluid tetanus toxoid for booster doses because they consider that it would have fewer side effects than the adsorbed product.

The above study shows that, in a highly immune population, adsorbed tetanus toxoid given by the intramuscular route results in significantly fewer side reactions than the fluid product administered subcutaneously. WHO recommends the exclusive use of adsorbed tetanus toxoid for initial immunization as well as for subsequent doses.

NOTE DE LA RÉDACTION: Certains auteurs recommandent d'utiliser l'anatoxine tétanique non adsorbée pour les doses de rappel car elle aurait moins d'effets secondaires que le produit adsorbé.

L'étude ci-dessus montre que, dans une population fortement immune, l'anatoxine tétanique adsorbée administrée par voie intramusculaire entraîne sensiblement moins de réactions secondaires que l'anatoxine non adsorbée administrée par voie sous-cutanée. L'OMS recommande d'utiliser exclusivement l'anatoxine tétanique adsorbée, pour la première injection comme pour les injections de rappel.