

## Un germe et sa prévention

# Le tétanos



**J. GAUDELUS**

Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Pôle Femme-Enfant, Service de Pédiatrie, Hôpital Jean-Verdier, BONDY.

Le tétanos est une toxi-infection aiguë provoquée par des souches toxigènes du bacille *Clostridium tetani* (*C. tetani*). Le tétanos demeure un problème de santé publique important dans de nombreuses parties du monde où les programmes de vaccination sont inadéquats, en particulier dans les zones les moins développées des pays à faible revenu.

Dans les pays où les programmes de vaccination parviennent, depuis des décennies, à maintenir une couverture élevée de la vaccination par l'anatoxine tétanique, les taux d'incidence du tétanos sont très faibles et la plupart des cas signalés se voient après une plaie ou une blessure chez des personnes non vaccinées ou insuffisamment vaccinées.

Les objectifs de la vaccination anti-tétanique [1] sont d'éliminer le tétanos maternel et néonatal et de conférer à toutes les personnes une protection à

vie, en obtenant et en maintenant une couverture vaccinale par 6 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique.

### ■ L'agent pathogène

*C. tetani* est un bacille sporogène à Gram positif, strictement anaérobie. Il est ubiquitaire. Ses spores sont présentes en grande quantité dans l'environnement, en particulier dans les sols chauds et humides. Il est présent occasionnellement dans le tube digestif des animaux et persiste dans les déjections animales et le sol sous forme sporulée, très résistante. *C. tetani* pénètre dans l'organisme par les plaies ou des lésions tissulaires contaminées.

Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, les spores dormantes peuvent se transformer en bacilles tétaniques actifs producteurs de toxine. La toxine la plus importante de *C. tetani* est la tétanospasmine, qui bloque la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs du système nerveux central (glycine, GABA) et provoque les contractions et les spasmes musculaires caractéristiques du tétanos généralisé.

### ■ Épidémiologie

Le tétanos reste un problème de santé publique important dans de nombreuses parties du monde où les programmes de vaccination sont inadéquats. La majorité des cas de tétanos signalés sont liés à la naissance et surviennent dans les pays à faible revenu, chez des mères insuffisamment vaccinées ou chez leurs nouveau-nés à la suite d'un accouchement, d'un avortement, de soins post-natals ou de

soins de cordon ombilical pratiqués dans de mauvaises conditions d'hygiène. Les nouveau-nés contractent le tétanos lorsque des instruments non stériles sont utilisés pour couper le cordon ombilical ou lorsque des substances contaminées sont utilisées pour couvrir le cordon ombilical.

Dans de nombreux pays, la surveillance du tétanos n'est pas bien établie et on ignore l'incidence exacte de la maladie. L'OMS estime qu'en 2015, quelque 34 000 nouveau-nés sont décédés de tétanos néonatal [2]. Cela représente une baisse de 96 % par rapport à 1988 [1], témoignant des progrès considérables accomplis. L'objectif de l'OMS est l'élimination mondiale du tétanos maternel et néonatal, définie comme l'obtention de moins de 1 cas de tétanos néonatal pour 1 000 naissances vivantes dans tous les districts de tous les pays. Il n'existe aucune estimation mondiale du nombre de décès dus au tétanos chez les sujets de plus de 5 ans, y compris pour le tétanos maternel.

Dans les pays où les programmes de vaccination parviennent depuis des décennies à maintenir une couverture élevée de la vaccination par l'anatoxine tétanique, les taux d'incidence du tétanos sont très faibles et la plupart des cas signalés concernent des personnes non vaccinées ou insuffisamment vaccinées :

>>> Dans l'Union européenne, le nombre de cas confirmés de tétanos identifiés depuis 2006 varie entre 49 et 167 par an, avec une tendance à la baisse. En 2014, l'incidence totale signalée dans l'Union européenne était de 0,01 cas pour 100 000 habitants et 65 % des

personnes atteintes étaient âgées de 65 ans ou plus [1].

>>> **Aux États-Unis**, l'incidence annuelle moyenne enregistrée entre 2001 et 2008 était de 0,01 cas pour 100 000 habitants. Parmi les cas observés pendant cette période, 30 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 60 % avaient entre 20 et 64 ans et 10 % moins de 20 ans [3]. Le risque de décès lié au tétanos était 5 fois plus important chez les patients de 65 ans ou plus.

>>> **En France**, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire (DO). La DO permet de suivre l'évolution de l'incidence de la maladie, d'en connaître les principales caractéristiques épidémiologiques et d'évaluer l'impact des mesures préventives. Les cas à déclarer sont uniquement les tétanos généralisés. Son exhaustivité est estimée à 50 % [4]. Au cours des années 2012 à 2017, 35 cas de tétanos ont été déclarés et se répartissent ainsi : 5 en 2012, 10 en 2013, 3 en 2014, 9 en 2015, 4 en 2016 et 4 en 2017. Cela correspond à une incidence des cas déclarés comprise entre 0,05 et 0,15 cas par million d'habitants.

La **figure 1** montre une diminution importante de l'incidence du tétanos de 1960 à 2017. Au cours des 12 dernières années, le nombre annuel de cas a varié entre 4 et 15 cas par an. Les cas concernent principalement des personnes âgées (25 sur les 35, soit 71 % ont 70 ans et plus) et des femmes (22 soit 63 %). L'âge médian des cas était de 83 ans (extrêmes : 3-94 ans). 3 cas ont été déclarés chez de jeunes garçons âgés respectivement de 3, 4 et 8 ans, tous nés en France métropolitaine. Le taux d'incidence annuelle moyen, calculé sur les 6 années de surveillance (2012-2017), était de 0,09 cas par million d'habitants, plus élevé chez les femmes que chez les hommes (0,11 vs 0,07 par million). Les taux d'incidence par tranche d'âge et par sexe montrent que le taux d'incidence le plus élevé est chez les sujets âgés de 80 ans et plus (0,98 cas par million), plus

élevé chez les femmes (1,2 par million) que chez les hommes (0,49 par million) dans cette tranche d'âge.

Sur le total des cas déclarés, à une exception près, la porte d'entrée a toujours été identifiée. Il s'agissait de plaies chroniques dans 7 cas (20 %) : ulcères variqueux, souillure sur plaie préexistante lors de travaux de jardinage, moignon d'amputation mal protégé. Pour les 27 autres cas (77 %), il s'agissait de blessures, le plus souvent minimales : blessure par du matériel souillé (13 cas) lors de travaux de jardinage ou d'extérieur, chute avec plaie souillée par du matériel ou de la terre (9 cas) mais aussi suite à un accident.

Tous ces cas ont été hospitalisés en service de réanimation. Si on exclut les décès, la durée médiane d'hospitalisation en réanimation était de 40 jours (extrêmes : 2-85 jours, n = 27). Pour les 3 enfants, la durée de séjour en réanimation a été de 9 jours pour l'un et de 26 jours pour les deux autres. 8 patients sont décédés, soit une létalité de 23 %. L'âge médian des sujets décédés était de 84 ans (extrêmes : 55-93 ans). Des séquelles (difficultés motrices, rétractions musculaires et autres complications ostéo-articulaires) ont été signalées

pour 12 patients (34 %) dont 2 des 3 enfants. Les 15 autres patients ont guéri sans séquelle (43 %).

Pour 20 patients (57 %), le statut vaccinal était inconnu. Pour les 15 patients pour lesquels le statut vaccinal était renseigné, 13 étaient non vaccinés et 2 auraient eu des antécédents de vaccination. Le premier, âgé de 51 ans, avait une date de dernière dose connue remontant à 27 ans mais un nombre total de doses reçues inconnu et, pour le second, âgé de 71 ans, la vaccination n'a pu être documentée. Concernant les 3 enfants, l'un avait une vaccination incomplète (à l'âge de 4 ans, il n'avait eu que 2 doses prévues pour la primovaccination) et les deux autres n'étaient pas vaccinés.

## ■ La maladie

La période d'incubation est de 3 à 21 jours. L'intervalle médian entre l'infection et la survenue des symptômes est de 7 jours, mais la maladie peut apparaître jusqu'à 178 jours après l'infection. En règle générale, plus la lésion est éloignée du système nerveux central, plus la période d'incubation est longue. Les périodes d'incubation plus courtes sont associées à des taux de mortalité plus

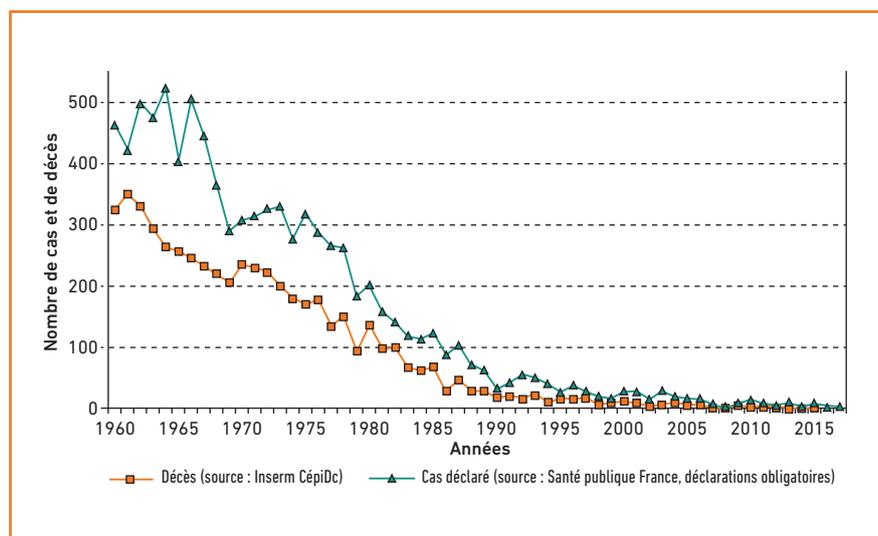


Fig. 1 : Le tétanos en France de 1960 à 2017, cas déclarés et décès annuels.

## Un germe et sa prévention

élevés. Pour le tétanos néonatal, les symptômes apparaissent dans 90 % des cas dans un délai de 3 à 14 jours (moyenne 7) après la naissance.

Trois tableaux cliniques peuvent être distingués :

>>> **Le tétanos localisé** se caractérise par une contraction durable des muscles situés dans la même région que la plaie. La létalité est inférieure à 1 %.

>>> **Le tétanos céphalique** est une forme rare de la maladie liée à la présence d'une otite moyenne ou de lésions sur la tête. Il se manifeste par une paralysie des nerfs crâniens. Cette forme de tétanos a une période d'incubation courte (de 1 à 2 jours) et un taux de létalité de 15 à 30 %. Le tétanos céphalique peut évoluer vers la forme généralisée.

>>> **Le tétanos généralisé** est la forme la plus fréquente (plus de 80 % cas) et la plus grave. L'apparition de la maladie se caractérise par des spasmes des muscles de la mâchoire : **trismus** se traduisant par une incapacité à ouvrir la bouche (**fig. 2**). Les spasmes des muscles de la face produisent un **rire sardonique**, expression particulière du visage qui ressemble à un sourire forcé. Des spasmes continus des muscles du dos provoquent un **opisthotonos** caractérisé par une cambrure vers l'arrière de la tête, du cou et de la colonne vertébrale (**fig. 3**), et des **convulsions généralisées** souvent en réaction à des stimuli. Un spasme de la glotte peut entraîner un décès brutal. Dans le tétanos néonatal (**fig. 4**), les spasmes généralisés sont souvent précédés d'une incapacité à téter ou à s'alimenter et de pleurs excessifs.

La sévérité globale du tétanos généralisé et son taux de létalité sont très variables. Le taux de létalité se situe entre 10 et 70 % selon le traitement, l'âge et l'état de santé général du patient. En l'absence de soins intensifs, il est de près de 100 % chez les patients les plus jeunes et les plus âgés.



Fig. 2 : Trismus.

### Diagnostic

Le diagnostic de tétanos est établi sur des signes cliniques et sur le contexte, et ne dépend pas d'une confirmation en laboratoire. L'OMS définit les cas confirmés de tétanos néonatal comme suit : maladie survenant chez un nourrisson qui tète et pleure normalement au cours des deux premiers jours de vie, mais qui perd cette capacité entre le 3<sup>e</sup> et le 25<sup>e</sup> jour et devient raide ou



Fig. 3 : Opisthotonos.



Fig. 4 : Tétanos néonatal.

présente des spasmes. La définition OMS du tétanos adulte repose sur la présence d'au moins un des signes suivants : trismus ou "rire sardonique" ou contractions musculaires douloureuses.

## ■ Traitement

L'administration d'immunoglobuline antitétanique humaine, qui permet d'éviter que la maladie ne progresse davantage en éliminant les toxines tétaniques non liées, est recommandée même si elle a peu de chance de modifier la pathologie existante. L'antitoxine tétanique d'origine équine est associée à de graves réactions allergiques et ne doit être utilisée que sous forme d'une forte dose en administration unique après avoir réalisé des tests d'hypersensibilité. Les antibiotiques peuvent également prévenir la progression de la maladie : métronidazole ou pénicilline G.

Des soins de soutien sont indispensables :

- placer les patients dans un environnement sombre et calme pour réduire les risques de spasmes réflexes ;
- alimentation par sonde nasogastrique ;
- les benzodiazépines constituent le traitement de choix pour contrôler les spasmes musculaires ;
- en présence de spasmes musculaires, il est vital de maintenir les voies respiratoires ouvertes.

## ■ Prévention

Contrairement aux autres maladies à prévention vaccinale, le tétanos n'est pas à transmission interhumaine et il n'existe aucune immunité individuelle indirecte vis-à-vis de l'infection. Le tétanos ne peut être prévenu que grâce aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique. De plus, l'immunité contre le tétanos ne peut être acquise naturellement. Seule une vaccination bien conduite offre une protection vis-à-vis de la maladie. La guérison du tétanos ne confère aucune protection.

Le tétanos néonatal a quasiment disparu des pays industrialisés à couverture vaccinale élevée, mais est encore à l'origine de nombreux cas dans les pays en développement (cf. épidémiologie). La persistance de cas dans la population adulte est liée à l'absence d'entretien de l'immunité par les injections de rappels.

L'immunité induite par les anticorps dépend de la capacité des anticorps antitétaniques à neutraliser la téta-nospasme. Les nourrissons peuvent être protégés par les anticorps maternels, transmis au fœtus par le placenta. Une vaccination suffisante de la mère, conformément au calendrier vaccinal, confère une protection au nourrisson pendant la période néonatale.

## ■ Le vaccin

Le vaccin contenant l'anatoxine tétanique, mis au point en 1924, a été utilisé la première fois à grand échelle pour vacciner les soldats au cours de la Seconde Guerre mondiale.

La méthode traditionnelle de production du vaccin contenant l'anatoxine tétanique consiste à cultiver des souches toxigènes de *C. tetani* dans un milieu liquide favorisant la production de toxine, à récolter cette toxine par filtration, à l'inactiver par le formaldéhyde (elle devient ainsi une anatoxine) et à la soumettre à plusieurs étapes de purification et de stérilisation. Pour accroître son immunogénicité, l'anatoxine est adsorbée sur un adjuvant.

L'activité de l'anatoxine tétanique, exprimée en unités internationales (UI) de protection, est déterminée en étudiant la survie de cobayes et de souris vaccinés après inoculation d'épreuve par la toxine tétanique.

Selon les prescriptions de l'OMS, l'activité des vaccins antitétaniques administrés aux enfants ne doit

pas être inférieure à 40 UI par dose. Pour la vaccination de rappel des enfants plus âgés ou des adultes, l'activité minimale exigée peut être plus faible et doit être approuvée par les autorités réglementaires compétentes. La dose standard de vaccin à base d'anatoxine tétanique est de 0,5 mL. Elle est administrée par voie intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus âgés.

De nombreux vaccins différents contenant l'anatoxine tétanique sont homologués dans le monde. L'anatoxine tétanique est disponible sous forme de vaccin monovalent ou en tant que composante de vaccins combinés protégeant contre d'autres maladies à prévention vaccinale telle que la diphtérie (D ou d en fonction de la dose d'antigène), la coqueluche (Ce pour vaccin coquelucheux à germes entiers ; Ca pour vaccin coquelucheux acellulaire ; C ou c en fonction de la dose d'antigène) la poliomyélite (P), l'*Hæmophilus influenzae* de type B (Hib) et l'hépatite B (HB).

L'anatoxine (quantité d'antigène au moins égale à 40 UI par dose) entre dans la composition des vaccins tétravalents DTTPCa, des vaccins pentavalents DTTPCaHib et des vaccins hexavalents DTTPCaHib HB. Seuls ces vaccins sont susceptibles d'être utilisés en primovaccination chez l'enfant ainsi que pour le premier rappel.

Pour les doses de rappel ultérieur (à partir de 6 ans), des vaccins combinés antitétaniques et antidiphtériques à teneur réduite en antigène diphtérique (d : dose 15 fois moins importante que D) mais aussi antitétanique (quantité d'antigène au moins égale à 20 UI par dose) sont disponibles et auxquels on peut associer le vaccin anti-poliomyélitique injectable dTPCa et le vaccin coquelucheux acellulaire.

L'anatoxine tétanique sert également de protéine porteuse dans certains vaccins conjugués, notamment

## Un germe et sa prévention

### LE SAVIEZ-VOUS ?

L'histoire de la fabrication de l'anatoxine tétanique est très liée à celle de la toxine diphtérique. Le bacille de la diphtérie a été observé pour la première fois par Edwin Klebs sur un frottis de membrane et mis en culture en 1884 par Friedrich Loeffler (bacille de Klebs-Loeffler), qui a aussi montré que la bactérie était pathogène chez les animaux. Les bacilles n'étaient présents que dans la gorge et on ne les retrouvait pas dans les autres organes présentant pourtant des lésions caractéristiques. Loeffler avait déjà pensé à l'existence d'une toxine secrétée par les bacilles.

En 1888, Émile Roux et Alexandre Yersin établirent une corrélation entre l'infection focale et les lésions distantes, et postulèrent que celles-ci pouvaient être produites par une exotoxine thermolabile présente dans les filtrats de culture bactérienne. En 1890, Emil Von Behring et Shibasaburo Kitasato montraient l'existence d'une antitoxine spécifique dans le sérum d'animaux ayant reçu des doses sublétales de toxine. Ce sérum avait la capacité de neutraliser la toxine présente dans les filtrats de culture. On commença à traiter les enfants par sérothérapie un an plus tard. Les essais commencèrent à l'hôpital des Enfants Malades. Pendant ce temps, à l'hôpital Trousseau, on conservait les soins classiques par manque d'antisérum. La mortalité aux Enfants Malades chuta de 51 % à 24 % alors qu'elle restait constante, autour de 60 %, à Trousseau.

Roux présenta ses brillants résultats au congrès d'hygiène de Budapest en 1894 et rendit hommage à la découverte de Behring et Kitasato. Theobald Smith, aux États-Unis, utilisa un mélange neutre de toxine diphtérique et d'antitoxine de cheval pour immuniser des cobayes et des chevaux puis des enfants. Un programme à grande échelle de vaccination des enfants scolarisés dans la ville de New York fut entrepris par Park en 1922. Cette technique fut utilisée jusqu'en 1924 puis remplacée par des anatoxines.

Alexander Glenny et Hopkins en Angleterre montrèrent, en 1923, que l'action du formol pouvait transformer la toxine diphtérique en toxine atténuée ou *Toxoid*. Une anatoxine (*ana* en grec : en arrière, en sens inverse) diphtérique stable, totalement dépourvue de toxicité fut finalement produite en 1923 par Gaston Ramon par action conjuguée du formol et de la chaleur. Cet auteur rapporta également un essai d'inoculation sans effet secondaire... sur lui-même. La vaccination par l'anatoxine de Ramon commença en 1923 sur un petit nombre d'enfants puis devint d'emploi courant vers 1928 et obligatoire en France le 28 juin 1938.

La mise au point de l'anatoxine tétanique emprunte une voie parallèle. Des expériences chez l'animal permirent à Arthur Nicolaïer, en 1884, de découvrir que le tétanos était associé à certains bacilles du sol. Il pensait que le tétanos était dû à la diffusion d'un poison produit au niveau des blessures contaminées par le sol. En 1889, Kitasato isola l'agent causal. L'existence d'une toxine tétanique fut démontrée en 1890 par Knud Faber et l'antitoxine tétanique identifiée la même année par Von Behring et Kitasato après immunisation de lapin par une toxine atténuée. L'antitoxine tétanique fut préparée ensuite en grande quantité par immunisation de chevaux. De nombreuses tentatives visant à préparer une anatoxine sans danger, stable et efficace chez l'homme échouèrent. Le même procédé que celui utilisé pour la mise au point de l'anatoxine diphtérique fut utilisé par Ramon.

Ramon et Zoeller réussirent ainsi les premières vaccinations humaines avec l'anatoxine tétanique.

des vaccins conjugués anti-Hib, anti-méningococciques (A, C, ACYW et les associations C-Hib, CY-Hib), antipneumococciques (VPC) et anti-typhoïdiques (VTC).

#### Immunogénicité et efficacité

Il n'existe pas d'indicateur immunologique avéré de la protection contre le tétanos. La quantité minimale

d'anticorps circulants (AC) qui garantit, dans la plupart des cas, une immunité contre le tétanos dépend de l'épreuve utilisée. Dans les tests de neutralisation *in vivo* ou les titrages

immuno-enzymatiques ELISA modifiés, on estime généralement que les concentrations dépassant 0,01 UI sont protectrices, tandis que des concentrations d'anticorps d'au moins 0,1-0,2 UI/mL sont considérées comme productrices pour les méthodes ELISA standards. Le but doit être de maintenir une forte concentration en anticorps tout au long de la vie.

La protection est incomplète après la première dose de vaccin, mais des concentrations en AC suffisantes pour conférer une protection à court terme sont obtenues chez la majorité des sujets après l'administration de 2 doses espacées d'au moins 4 semaines. L'immunité baisse au cours du temps. Un an après la vaccination, la proportion de personnes insuffisamment protégées peut atteindre 20 % et la concentration moyenne en AC peut tomber en dessous du seuil de protection [1]. Une troisième dose induit l'immunité chez près de 100 % des personnes vaccinées.

Dans une étude réalisée auprès de femmes enceintes sans antécédent de vaccination antitétanique, 78 % des femmes ayant reçu 2 doses de vaccin au cours de la grossesse présentaient des taux d'AC antitétaniques supérieurs au seuil de protection 3 ans plus tard. Les nourrissons nés de mères dont les taux d'AC antitétaniques sont insuffisants peuvent être exposés à un risque de tétanos. Une troisième dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être administrée lors de la grossesse suivante ou au moins 6-12 mois après les 2 premières doses [1].

Les doses de vaccin antitétanique doivent être espacées d'au moins 4 semaines pour induire une réponse immunitaire suffisante, s'accompagnant d'une augmentation de la concentration en AC antitétaniques. L'allongement de cet intervalle à 2 mois provoque une réponse immunitaire plus forte. Après la troisième dose, toute dose supplémentaire administrée après un intervalle

d'au moins 1 an se traduit par une hausse du taux d'AC antitétaniques et une prolongation de la durée de l'immunité.

La réponse immunitaire aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique a tendance à décliner avec l'âge. Des études comparatives montrent que les enfants parviennent généralement à des taux d'AC plus élevés que les adultes. Chez les adultes non préalablement vaccinés, une troisième dose administrée 6-12 mois après les 2 premières induit des titres élevés d'AC antitétaniques de longue durée de vie.

Plusieurs vaccins conjugués polysideprotéine utilisant l'anatoxine tétanique comme protéine porteuse ont été mis au point. Il a été montré que l'administration concomitante du vaccin anti-Hib conjugué à l'anatoxine tétanique (PRP-T) et du vaccin DTC induit une réponse en AC antitétaniques équivalente ou supérieure à celle produite par le seul DT. Bien que les vaccins PRP-T et DT induisent un taux d'AC supérieur au seuil de protection proposé (0,01 UI/mL), la réponse en AC est plus faible avec le vaccin PRP-T qu'avec le vaccin DT. Les vaccins PRP-T ne peuvent donc pas se substituer aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique. Les données rapportées aux Philippines et au Royaume-Uni ont montré que les vaccins conjugués à l'anatoxine tétanique sont susceptibles de renforcer la réponse en AC antitétaniques et de servir de rappel [1].

Le vaccin anti-méningococcique contenant le polyside capsulaire A (PsA) conjugué à l'anatoxine tétanique (PsA-TT) augmente le taux d'AC antitétaniques chez les sujets préalablement vaccinés âgés de 12 mois à 35 ans dans plusieurs pays africains et en Inde. Le vaccin PsA-TT ne doit pas se substituer aux vaccins à base d'anatoxine tétanique mais son utilisation présente l'avantage supplémentaire d'une dose additionnelle de rappel par l'anatoxine tétanique [5]. La vaccination maternelle par le Tdca/VPI induit une réponse

immunitaire accrue du nourrisson à l'anatoxine tétanique et aux vaccins conjugués la contenant [1].

Le programme de vaccination français est rappelé dans l'encadré I [6].

L'efficacité des vaccins contenant l'anatoxine tétanique a été constatée de manière empirique depuis la Deuxième Guerre mondiale. Aucun essai clinique conforme aux normes actuelles de conduite des essais contrôlés randomisés n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité des vaccins contenant l'anatoxine antitétanique contre le tétanos non néonatal. Les résultats d'études d'efficacité menées auprès des femmes enceintes et de femmes en âge de procréer vaccinées par l'anatoxine tétanique pour prévenir le tétanos néonatal peuvent être admis comme preuve d'efficacité de ce vaccin [1]. Ils montrent qu'une dose unique de vaccin contenant l'anatoxine tétanique n'a pas d'effet protecteur contre le tétanos néonatal. L'efficacité de 2 doses ou plus d'anatoxine tétanique,

#### Calendrier vaccinal français

Le vaccin antitétanique fait partie des vaccins obligatoires du nourrisson depuis 1940 et, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, il est inclus dans la liste des 11 vaccinations obligatoires à administrer avant l'âge de 18 mois pour tout enfant né après le 1<sup>er</sup> janvier 2018.

Chez les nourrissons et les enfants, le calendrier vaccinal prévoit 2 doses à 2 mois d'intervalle dès l'âge de 2 mois, puis des rappels aux âges de 11 mois, 6 ans et 11-13 ans.

Les rappels suivants seront administrés à l'âge adulte à 25, 45 et 65 ans, puis tous les 10 ans à partir de 75 ans.

Pour les adultes non vaccinés, la primovaccination comporte deux doses à 2 mois d'intervalle, avec un rappel à 6 à 12 mois plus tard puis l'administration de rappels aux âges prévus par le calendrier vaccinal en vigueur.

Encadré I.

## Un germe et sa prévention

administrées selon un calendrier approprié aux femmes enceintes ou en âge de procréer pour prévenir la mortalité néonatale due au tétanos, était de 94 % (IC 95 % : 80-98).

La prévention du tétanos néonatal dépend de la vaccination antitétanique maternelle qui induit une production d'ACIgG spécifiques, qui sont transmis au fœtus par voie transplacentaire. La concentration sérique du nourrisson en AC antitétaniques à la naissance est égale ou supérieure à celle de la mère. La transmission transplacentaire des AC peut être réduite si l'intervalle entre la dernière dose d'anatoxine tétanique et l'accouchement est court (moins de 14 jours) ainsi qu'en cas de prématurité ou d'infections maternelles telles que l'infection à VIH, l'hypergammaglobulinémie dans un contexte palustre ou l'infection palustre chronique du placenta [1].

### Durée de la protection et nécessité des rappels

La durée de la protection dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'âge de la personne vaccinée, du nombre de doses administrées et de l'intervalle entre ces doses. Les données des études sérologiques indiquent que l'administration d'une série de primovaccination de 3 doses d'anatoxine tétanique au nourrisson, suivies d'une dose de rappel dans la deuxième année de vie, confèrent une protection pendant 3 à 5 ans. Une dose de rappel supplémentaire (chez le jeune enfant) protège jusqu'à l'adolescence et une autre administrée à l'adolescence induit une immunité pendant une bonne partie de l'âge adulte, protégeant ainsi les femmes pendant la période où elles sont en âge de procréer.

Certains experts estiment que l'administration de 5 doses au cours de l'enfance suffit à fournir une protection à long terme, dans la mesure où la plupart des cas de tétanos observés dans

les pays développés concernent des personnes non vaccinées ou ayant reçu moins de 5 doses de vaccin. Les rappels peuvent encore induire une réponse au bout de 25-30 ans, ce qui témoigne de la persistance de la mémoire immunitaire. Les données d'enquêtes sérologiques indiquent que les doses de rappel sont cruciales chez l'adolescent et l'adulte pour maintenir le taux élevé d'AC susceptibles de persister pendant des décennies [1].

Les données recueillies dans le cadre d'une revue systématique [7] indiquent que l'administration d'une dose de rappel du vaccin Tdca ou Td aux adolescents et aux adultes induit une forte réponse immunitaire humorale à tous les antigènes vaccinaux. Dix ans après la vaccination, les taux d'AC antitétaniques demeurent supérieurs à leur niveau pré-vaccinal et restent protecteurs ( $\geq 0,1$  UI/mL) chez 97 % des adolescents et des adultes.

### Tolérance du vaccin

L'anatoxine tétanique, utilisée seule ou dans diverses associations, est considérée comme très sûre. Des réactions locales bénignes de type douleur et érythème sont fréquentes de même que des réactions systémiques bénignes (fièvre). L'intensité et la fréquence des réactions locales et systémiques ont tendance à augmenter avec le nombre de doses reçues. Il existe par ailleurs un risque de réaction locale exagérée lorsqu'on vaccine un sujet dont les AC antitétaniques sont déjà élevés (phénomène d'Arthus). Les manifestations générales graves sont très rares. Des cas de neuropathies périphériques de type névrite du plexus brachial ont été signalés. Selon les données de surveillance passive aux États-Unis, le nombre de cas notifiés dans les 60 jours de la vaccination était de 0,69 pour 10 millions de doses. Il en est de même pour de rares cas de syndrome de Guillain Barré, mais la relation causale n'a pas été clairement établie [8].

Une revue systématique récente [9] a montré que l'utilisation des vaccins combinés DTCa-hepB-Hib et DTcE-HepB-Hib n'augmentait pas l'incidence de manifestations indésirables graves par rapport aux vaccins individuels, mais provoquait des réactions mineures un peu plus fréquentes telles que rougeur et douleur.

Toute réaction anaphylactique sévère à un composant vaccinal ou à une dose antérieure constitue une contre-indication à des vaccins contenant l'anatoxine tétanique. Les vaccins contenant l'anatoxine tétanique sont considérés comme sûrs pour les femmes enceintes, et la vaccination de ces dernières est recommandée dans l'objectif de prévenir le tétanos maternel et néonatal.

### Soins des plaies pour la prévention du tétanos

Le type de prophylaxie antitétanique nécessaire à la suite d'une blessure dépend de la nature de la lésion et des antécédents vaccinaux du patient [10]. Toutes les plaies doivent être rapidement nettoyées et débridées. L'immunisation passive par immunoglobuline antitétanique, de préférence d'origine humaine, est recommandée à titre de prophylaxie en présence de plaies souillées chez les personnes dont la vaccination est incomplète ou dont les antécédents vaccinaux sont incertains. L'administration d'une dose de rappel de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, adaptée à l'âge du patient, est préconisée en cas de vaccination incomplète. Les recommandations françaises sont reproduites dans le **tableau I**.

### Conclusion

Le tétanos maternel et néonatal reste un problème de santé publique dans le monde, dans les pays où les programmes de vaccination ne sont pas applicables ou

Type de blessure	Personne à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur*	Personne non à jour
Mineure, propre	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Dans un bras, immunoglobuline tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.

\* Personnes âgées de moins de 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de vingt ans. Personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de dix ans.  
\*\* Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.

**Tableau I :** Recommandations françaises pour la prévention du tétanos.

appliqués. Dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée, les taux d'incidence du tétanos sont faibles, survenant après une plaie ou une blessure chez les personnes non ou insuffisamment vaccinées. La prévention de la maladie repose sur la vaccination par l'anatoxine tétanique. La maladie elle-même n'est pas immunisante. Tous les cas et les décès sont évitables par l'application d'un programme de vaccination adéquat visant à créer et entretenir l'immunité.

### Les recommandations de l'OMS [1, 11]

Les objectifs de la vaccination antitétanique sont d'éliminer le tétanos maternel et néonatal et de conférer à toutes les personnes une protection à vie contre le tétanos, en obtenant et en maintenant une couverture de la vaccination par 6 doses de vaccin

contenant l'anatoxine tétanique (3 doses de primovaccination et 3 doses de rappel) dans le cadre des programmes de vaccination systématique de l'enfant.

Tous les enfants dans le monde entier devraient être vaccinés contre le tétanos. Une série de 3 doses de primovaccination par l'anatoxine tétanique est recommandée, la première devant être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Les doses suivantes seront administrées avec un intervalle minimal de 4 semaines entre les doses.

Les programmes de vaccination devront veiller à ce que 3 doses de rappel de l'anatoxine tétanique (portant ainsi à 6 le nombre total de doses) soient administrées, de préférence pendant l'enfance pour s'achever à l'adolescence afin de garantir une protection tout au long de l'adolescence et de l'âge adulte. Ces trois doses de

rappel devraient être administrées aux âges suivants : 12-23 mois, 4-7 ans et 9-15 ans. Dans l'idéal, elles devraient être espacées d'au moins 4 ans. Il convient de saisir toutes les occasions d'administrer ou d'achever la série complète de vaccination par l'anatoxine tétanique chez les personnes qui n'ont pas été vaccinées ou l'ont été de manière incomplète. Chaque individu devrait se voir remettre un carnet de vaccination et être informé de la nécessité de le conserver.

D'autres efforts de prévention du tétanos doivent également être effectués, pour tous les âges et pour les deux sexes, en assurant une éducation individuelle et communautaire sur les règles d'hygiène applicables aux soins des plaies et sur l'importance des protocoles chirurgicaux standards conformes aux lignes directives de l'OMS.

Dans les pays où le tétanos maternel et néonatal n'a pas encore été éliminé et dans les zones où il demeure un problème de santé publique, une attention toute particulière doit être portée à la vaccination des femmes en âge de procréer. Il convient, en tant que stratégie minimale de protection des nouveau-nés, de vérifier les antécédents de vaccination antitétanique de toutes les femmes enceintes lors de leur première consultation prénatale, et d'administrer les doses manquantes à cette occasion ainsi que lors des consultations suivantes le cas échéant.

Les femmes enceintes pour lesquelles on ne dispose pas de renseignements fiables sur les vaccinations antitétaniques antérieures doivent recevoir au moins 2 doses contenant l'anatoxine tétanique (de préférence Td) espacées d'au moins 4 semaines, la deuxième dose devant être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Pour garantir une protection pour une période d'au moins 5 ans, une troisième dose doit être administrée 6 mois plus tard au moins. Une quatrième et une cinquième dose seront administrées à intervalle d'au moins 1 an

## Un germe et sa prévention

ou lors des grossesses suivantes, pour induire une protection à vie.

Les femmes enceintes qui n'ont reçu que 3 doses d'anatoxine tétanique au cours de l'enfance, sans dose de rappel, doivent recevoir 2 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique dès que possible durant la grossesse, les doses devant être espacées d'un mois 4 semaines et la deuxième dose devant être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Les femmes qui ont reçu 4 doses d'anatoxine tétanique au cours de l'enfance ou de l'adolescence n'ont besoin que d'un rappel qui doit être administré dès que possible. Dans ces deux scénarios, l'obtention d'une protection à vie exige une sixième dose administrée au moins un an après la cinquième.

Dans les pays qui n'ont pas atteint l'objectif d'élimination du tétanos maternel et néonatal, l'approche "haut risque" devrait être intégrée à la stratégie d'élimination. Cette approche cible l'ensemble des femmes en âge de procréer et consiste à réaliser 3 tournées de vaccination sous forme de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, quel que soit le statut vaccinal, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses 1 et 2 et d'au moins 6 mois entre les doses 2 et 3. La promotion des règles d'hygiène lors des accouchements et des soins du cordon ombilical constitue une activité complémentaire importante pour prévenir le tétanos maternel et néonatal.

**Vaccination en cas de lésion :** bien que la vaccination, si elle est adéquate, soit censée garantir une protection suffisante contre le tétanos, les médecins peuvent décider d'administrer une dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique (de préférence le Td) en cas de lésion traumatique, en sus d'autres mesures préventives dans le cadre d'une prise en charge des plaies, si la lésion est grave ou si les informations sur les antécédents de vaccination antitétanique du patient sont peu fiables.

### POINTS FORTS

- *Clostridium tetani*, bactérie responsable du tétanos, pénètre dans l'organisme par les plaies et les lésions tissulaires contaminées.
- Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, les spores dormantes peuvent se transformer en bacilles producteurs de toxine.
- De nombreux cas de tétanos sont liés à la naissance et surviennent chez les mères insuffisamment vaccinées ou chez leur nouveau-né.
- L'OMS estime qu'en 2015, quelques 34 000 nouveau-nés sont décédés de tétanos néonatal.
- En France, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire. Entre 2012 et 2017, 35 cas de tétanos ont été déclarés avant tout chez des personnes âgées, majoritairement des femmes. La létalité est de 23 %.
- Le tétanos ne peut être prévenu que grâce aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique. La maladie n'est pas immunisante. La guérison du tétanos ne confère aucune protection.
- La tolérance du vaccin est bonne. Son efficacité a été démontrée de manière empirique.

L'immunisation passive par immunoglobulines antitétaniques, de préférence d'origine humaine, peut être indiquée à titre de prophylaxie en présence de plaies souillées chez les patients dont la vaccination est incomplète.

Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins antitétaniques. *WER* 2017;92:53-76.

2. LIU L, OZA S, HOGAN D *et al.* Global, regional and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 2016;388:3027-3035.
3. CDC. Tétanos surveillance – United States, 2001-2008. *MMWR*, 2011;60:365-369.
4. ANTONA D, MAINE C, LEVY-BRUHL D. Le tétanos en France entre 2012 et 2017. *Bull Epidemiol Hebd*, 2018;42:828-833.
5. BORROW R, TANG Y, YABUKU A *et al.* MenAfriVac as an antitetanus vaccine. *Clin Infect Dis*, 2015;61:S570-S577.
6. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Paris : Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019. [solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal](http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal)
7. CAPUA T, KATZ JA, BOCCHINI JA. Update on adolescent immunizations: selected review of US recommendations

### BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Organisation mondiale de la santé. Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire.

- and literature. *Curr Opin Pediatr*, 2013;25:397-406.
8. TUTTLE J, CHEN RT, RANTALA H *et al*. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanos-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health*, 1997;87:2045-2048.
  9. BAR-ON ES, GOLDBERG E, HELLMANN S *et al*. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and haemophilus influenzae b (HIB). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012:CD005530.
  10. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies du 24 mai 2013. [www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports-domaine?clefr=350](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports-domaine?clefr=350)
  11. WHO. Tetanus vaccines: WHO position paper. February 2017. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/tetanus-vaccines>
- Recommandations. *Vaccine*, 2018; 36:3573-3575.

---

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: consultant et/ou participation à des réunions ou des enseignements postuniversitaires pouvant être rémunérés; invitation à des congrès: ESPID, ICAAC, SFP; pour les laboratoires Sanofi Pasteur, GSK, Pfizer, MSD, Novartis et Astrazeneca. Liens d'intérêts déclarés et consultables sur [www.transparence.sante.gouv.fr](http://www.transparence.sante.gouv.fr)

---

**Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.**