

TABLE DES MATIERES

Introduction2

I/Première partie: Le tétanos.....4

1- Historique 4

2-Epidémiologie du tétanos 7

 2-1-caractères ubiquitaires 7

 2-2-groupe à risque 7

 2-3-mode de contamination 8

 a-pays industrialisés 8

 b-pays en voie de développement..... 9

3- Clostridium tétani..... 10

 3-1- Morphologie et caractères cultureux..... 11

 3-2-Biochimie 12

 3-3- la spore 12

 3-4- Germination..... 13

 3-5- Caraceristiques génétiques..... 14

 3-6- Génome de C.Tétani..... 14

 3-7- Habitat 15

4-Toxine tétanique..... 16

4-1-Type	16
4-2-Extraction	16
5- Pathogénie.....	17
5-1- Porte d'entrée	17
5-2-Fixation de la toxine tétanique sur le tissu nerveux.....	18
5-3- Transport rétrograde axonal	19
5-4- Passage transynaptique	20
5-5- mécanisme du blocage de la libération de neurotransmetteurs par la toxine tétanique.	21
6- Manifestations cliniques	22
6-1-Incubation.....	22
6-2- Invasion	22
6-3-Phase d'état	23
6-3-1- Les contractures musculaires.....	23
6-3-2- Les paroxysmes.....	25
6-3-3- Les signes contingents	26
6-4- Variantes cliniques	26
6-4-1- Tétanos partiel des membres	26
6-4-2- Tétanos céphaliques.....	27
6-5- Tétanos néonatal TNN	27
7- Complications	28

7-1- Complications liées directement au tétanos.....	28
7-1-1- Arrêt cardio-respiratoire	28
7-1-2- Hyperthermie	29
7-2- Complications liées au décubitus.....	29
7-2-1-Complications thromboemboliques.....	29
7-2-2- Les escarres.....	29
7-3- Complications iatrogènes.....	30
7-3-1- Infections nosocomiales	30
7-3-2- Complications secondaires à l'intubation et/ou à la trachéotomie	31
7-4- Autres complications.....	31
7-5- Mortalités.....	32
8- Diagnostic	32
8-1- Diagnostic positif	32
8-2- Diagnostic différentiel.....	33
8-3- Diagnostique bactériologique	34
8-4- Examens complémentaires.....	35
9- Traitement du tétanos	36
9-1- principes du traitement.....	36
9-1-1-Traitement spécifique	36
9-1-2- Traitement symptomatique	36
9-2- Moyens de traitement.....	37

9-2-1- Traitement spécifique	37
9-2-1-1- Traitement à la porte d'entrée.....	37
9-2-1-2- Sérothérapie.....	37
9-2-1-3- Antibiothérapie.....	37
9-2-1-4- Anatoxinothérapie	38
9-2-2- Traitement symptomatique	38
9-2-2-1- Relaxation musculaire médicamenteuse	38
a- Diazépam: Valium*	38
b- Autres benzodiazépines.....	39
9-2-2-2- Réanimation respiratoire	39
9-2-3- Mesures générales.....	40
9-3- Conduite thérapeutique suivie au MAROC	40
9-3-1- Sérothérapie	40
9-3-2- Pénicillinothérapie	41
9-3-3- Diazépam	41
9-3-4- Trachéotomie	41
10-Prévention du tétanos	42
10-1- Traitement des plaies tétanigènes	42
10-2- Prévention à court terme	43
10-3- Prévention à long cours.....	44

II/DEUXIEME PARTIE:L'immunité antitétanique ... 47

<u>A. Bases fondamentales de la vaccination</u>	47
1- Définition des vaccins	47
1-1- Vaccin	47
1-2- Vaccination	48
2. Efficacité d'un vaccin	49
2-1- Présence ou absence d'anticorps maternels	49
2-2- Nature et la dose de l'antigène	49
2-3- Voie d'administration du vaccin	49
2-4- Adjuvant de l'immunité	50
2-5- Etat nutritionnel	50
3. Effets indésirables du vaccin antitétanique	51
4. Contre indication du VAT	51
5. Bases immunologiques	51
5-1- Les cellules de l'immunité non spécifique.....	51
5-2- Les cellules de l'immunité spécifique.....	52
6. Bases immunologiques des réponses vaccinales	53
6-1- Réponse immunitaire humorale après injection sous cutanée ou intramusculaire	53
6-2- Réponse immunitaire après administration orale	55
6-3- Réponse immunitaire cellulaire	56
7. Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire	57
<u>B. L'immunité antitétanique</u>	57

1. Anatoxine tétanique et nature de l'immunité envers le tétanos	57
1.1 Immunité induite par l'anatoxine tétanique	57
1.2 Hypothèse de la «vaccination transplacentaire»	59
2. Techniques de mesure de la réponse anticorps	59
2.1 Test de neutralisation <i>in vivo</i>	59
2.2 Techniques <i>in vitro</i>	61
2.2.1 Hémagglutination passive.....	61
2.2.2 ELISA	62
2.2.3 Autres tests	64
3. Taux protecteurs d'anticorps antitétaniques	66
3.1 Taux protecteurs d'antitoxines	66
3.2 Mauvaise utilisation de l'expression taux «protecteur» d'anticorps	68
4. Efficacité de l'anatoxine tétanique	68
4.1 Quelle est l'efficacité de l'anatoxine tétanique?	68
4.2 Echecs de la vaccination avec l'anatoxine tétanique	69
4.3 Facteurs influençant la réponse à l'anatoxine tétanique	71
5. Mise en place de l'immunité après la vaccination.....	73

5.1 Réponse immunitaire après la vaccination.....	73
5.2 Durée de l'immunité induite par différents protocoles de vaccination.....	77
5.3 Immunité antitétanique en fonction de l'âge et du sexe	79
6. Passage transplacentaire de l'antitoxine tétanique.....	80
6.1 Un organe sélectif: le placenta	80
6.2 Passage des antitoxines vers le fœtus: influence du temps espaçant les injections d'AT et importance de l'intervalle de temps entre le dernier rappel et l'accouchement.....	80
6.3 Influence de l'immunité passive sur l'établissement de l'immunité active....	81
7. Sécurité de l'anatoxine tétanique.....	82
8. Implications pour les programmes de vaccination	83

III/TROISIEME PARTIE:

Evaluation de l'immunité antitétanique chez 120 patients qui se sont présentés aux urgences de l'hôpital Ibn Sina de RABAT avec ou sans risque tétanigène.

a. Introduction.....	86
b. Matériel et méthodes	87
c. Résultats.....	93
d. Discussion et recommandation.....	98

CONCLUSION.....108

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le tétanos est une toxi-infection due à *Clostridium tétani*, bacille gram positif sporulant anaérobie strict. Cette bactérie pénètre via une blessure ouverte ou une inoculation. Elle produit une toxine (poison) qui attaque le système nerveux central. La maladie est caractérisée par une contracture musculaire généralisée sur laquelle se greffent des spasmes toniques. Le premier symptôme est, en général, le trismus (1 ; 2).

Le tétanos fait partie des dix premières causes de mortalité dans le monde. En 1992, 594 000 décès par tétanos néonatal dans le monde sont recensés soit 4,5 décès pour 1000 naissances vivantes touchant essentiellement l'Asie du Sud-est, l'Afrique et le Pacifique Occidental. Les mères sont aussi contaminées par le tétanos si la délivrance est faite d'une manière insalubre dans un environnement qui connaît la présence des spores (2).

La prévention est basée sur le calendrier vaccinal et la mise à jour de la vaccination devant toute plaie avec injection si nécessaire d'immunoglobulines antitétaniques. Le schéma vaccinal actuel consiste en une injection SC ou IM de trois doses vaccinales à un mois d'intervalle, d'un rappel à un an puis tous les cinq ans jusqu'à 18 ans et chez l'adulte une injection tous les 10 ans (2).

L'objectif principal assigné à ce travail consiste à réaliser une étude prospective afin d'étudier l'immunité antitétanique chez les patients se présentant aux urgences du CHU IBN SINA de Rabat du 22 octobre 2007 à 01 janvier 2008.

PREMIERE PARTIE

Première partie: LE TETANOS

1- Historique (3) (4) (5) :



Tableau clinique classique de l'opisthotonos. Il s'agit d'un soldat anglais blessé lors de la bataille de Waterloo et atteint de tétanos, peint par Sir Charles Bell (1763-1842), chirurgien, anatomiste et physiologiste écossais (Edimbourg) (13).

Les premières descriptions de la maladie remontent à environ 470-360 avant Jésus-Christ par **Hippocrate**, médecin grec de l'antiquité qui décrit un syndrome d'hypercontraction généralisé chez un commandant d'un navire qui développa une suppuration à un doigt après s'être blessé en manipulant l'ancre. Il manifesta des troubles de la langue et il se plaignit qu'il ne pouvait plus parler correctement. Il présenta un opisthotonos et il mourut 7 jours après l'apparition des symptômes.

Au XIXème siècle, l'anatomiste anglais, **Sir Charles Bell** fit une description détaillée du Tétanos qui sévit chez des soldats blessés lors de la bataille de la Corogne (1809) entre anglais et troupes napoléoniennes. Il dressa le portrait célèbre d'un soldat atteint de tétanos et un risus sardonicus caractéristiques.

En 1884 **Carle** et **Rttone** montrèrent, en inoculant des lapins avec des échantillons de suppurations provenant de plaies de malades, que le tétanos était probablement d'origine nerveuse et était une maladie transmissible due à une bactérie. **Nicolaier** fut le premier à isoler la bactérie en observant la présence de bacilles longs et minces, bacille de Nicolaier, dans le prélèvement au point d'inoculation d'animaux qui avaient développé des signes cliniques de tétanos. Les cultures non pures qu'il a obtenues, étaient capables de reproduire la maladie.

Rosenbach et **Flugge** (1886) retrouvèrent le même bacille dans la plaie d'un homme mort de tétanos et notèrent des formes sporulées ressemblant à des épingles à grosse têtes ou à des baguettes de tambour, d'où le terme générique de Clostridium (en grec désignant un fuseau ou une baguette). **Kitassato**, à Berlin (1889), isola pour la première fois une culture pure de Clostridium tétani à partir d'une plaie de malade.

Behring et **Kitassato** montrèrent que les lapins pouvaient être immunisés à l'aide de toxine modifiée par du trichlorure d'iode et que le sérum de ces animaux était neutralisant. **Bazy** (1894) appliqua le premier sérum

antitétanique dans la prévention du tétanos chez l'homme. La vaccination à l'aide de la toxine modifiée fût étudiée par plusieurs auteurs tels que **Lowenstein** (1909), **Vallée** et **Bazy** (1917).

C'est à **Ramon** et **Zoeller (1924-1926)** déjà à l'origine de l'anatoxine diphtérique, que l'on doit la préparation d'anatoxine tétanique par le formol et la chaleur et à son application à la vaccination antitétanique de masse de l'homme. Ce qui a permis un réel succès à la prévention du tétanos, faisant de la vaccination antitétanique la vaccination la plus efficace et la plus inoffensive.

Les premières purifications de la toxine tétanique (TeNT) ont été obtenues par **Pillmer et al.** (1946, 1948) qui lui attribuèrent un poids moléculaire –très sous estimé- de 66000 à 74000 Da. Les travaux sur la purification de la toxine tétanique et sa constitution en sous unités furent poursuivis par différents auteurs notamment par **Raynaud, Bizzini, Matsuda, Craven et Dawson** (1951-1973) (112).

La séquence du gène de la toxine tétanique et sa localisation plasmidique furent obtenues par **Eisel et al.** Enfin la séquence complète du génome de *C.tétani* fut dévoilée récemment par **Bruggemann et al.** en 2003.

2. EPIDEMIOLOGIE DE TETANOS

2.1. Caractère ubiquitaire

Il est lié à la présence de spores dans le sol, et la présence du *C. tétani* dans le tube digestif de nombreux animaux, surtout herbivores (chevaux, vaches...) et de l'homme, raison pour laquelle le tétanos peut être observé en n'importe quel point du monde. Toutefois son incidence et ses formes varient dans le monde suivant les conditions socio-économiques des pays. Ainsi certains pays d'Europe ont obtenu la quasi disparition du tétanos (un seul cas en Suède en 1974). Alors qu'en Cameroun, par exemple, l'incidence était de 17 cas pour un million d'habitants. Et de janvier 1986 à décembre 1990, 103 nouveaux nés ont été admis dans un service Sénégalais de pédiatrie pour tétanos ombilical.

Même dans certains pays riches tels que les Etats-Unis d'Amérique et la France, le tétanos n'a pas disparu même s'il est devenu une maladie rare. Il est donc évident que le tétanos est encore loin de disparaître et l'OMS estime actuellement à 1,5 le nombre de cas annuels et à 460.000 le nombre de nouveau-nés tués par TNN (**6 ; 7 ; 8**).

2.2. Groupes à risques

Le déterminant exclusif de l'incidence et la morbidité du tétanos est le degré de protection individuelle qui, faute d'une immunité naturelle, ne peut être qu'artificiellement induite.

C'est pourquoi les catégories des sujets à risques représentent un reflet fidèle des conditions socio-économiques, des conditions d'hygiène et de la rigueur des programmes de vaccination.

- Dans les pays industrialisés, les sujets à risque sont surtout des personnes âgées ayant échappé à l'obligation des vaccinations antitétaniques ou mal vaccinées.
- Dans les pays en voie de développement, tout sujet risque de faire un tétanos. En raison de l'absence d'une couverture vaccinale toutes les effractions cutanéomuqueuses comportent un risque de tétanos. Cependant, les nouveau-nés sont les plus exposés au tétanos à cause des circonstances de l'accouchement qui se déroule le plus souvent à domicile en l'absence du moindre souci d'asepsie (6).

2.3. Mode de contamination

Les spores tétaniques pénètrent dans l'organisme à travers une solution de continuité du revêtement cutanéomuqueux.

Les principales portes d'entrée sont :

a. pays industrialisés :

Dans ces pays, les blessures sont la porte d'entrée la plus fréquente, notamment, les petites plaies parfois anciennes et oubliées, les excoriations liées aux activités domestiques ou au jardinage (piqûre de rosier, d'écharde, de clou, morsures d'animal). Les plaies chroniques sont une autre voie de pénétration

importante, en particulier les ulcères variqueux, mais aussi les troubles trophiques artéritiques, les angles incarnés, les brûlures, les lésions de grattage, les plaies torpides. Les portes d'entrée postopératoires au cours de la chirurgie digestive, vasculaire ou orthopédique sont exceptionnellement rencontrées. Les portes d'entrées consécutives à la toxicomanie intraveineuse sont également rencontrées.

b. pays en voie de développement :

Les plaies infectées spontanément ou après certaines pratiques rituelles (pansement de boue et de terre) sont plus fréquentes. De même que les portes d'entrées gynécologiques (accouchement, avortement) et les suites de chirurgie. Les injections médicamenteuses par voie intramusculaire constituent une étiologie prédominante. En Afrique, les injections de quinine, devenus de règle devant toute fièvre, sont une cause importante de tétanos.

Les portes d'entrées ORL, stomatologiques et dermatologiques sont également fréquentes : otites chroniques, infections dentaires, rhinites, sinusites, pyorrhées et surtout pyodermites, escarres, cancers, ulcères, dracunculoses...

Les pratiques traditionnelles représentent un facteur de risque important : la percée d'oreille, les tatouages péribuccaux, l'excision encore pratiquée chez les fillettes dans certains pays. La place de la circoncision est en régression dans les villes où elle est de plus en plus effectuée dans des conditions d'hygiène améliorées.

Le tétanos ombilical est dû à la section du cordon ombilical par des instruments et des moyens généralement souillés ou à cause de l'application de

divers topiques. Dans ce cadre les familles marocaines de tout un arsenal : Henné, Kohl, Harmel (9).

3. CLOSTRIDIUM TETANI

3.1. Morphologie et caractères cultureux

Le bacille tétani existe sous deux formes :

- forme végétative ou Clostridium tétani

Elle se présente sous forme d'un bâtonnet assez long et fin (4 à 8µm x 0,4 µm), mobile par ciliature péritriche. C'est un bacille gram positif, anaérobie strict, non encapsulé. Il pousse avec un optimum de 37 °C et à pH de 7 à 7,5 et ce sur milieu solide complexe additionné de réducteurs type thioglyconate de sodium.

Sous cette forme, le bacille tétanique est fragile et sensible à nombreux antibiotiques, à la température et aux antiseptiques surtout alcalins.

- Forme sporulée ou Pléctridium tétani

La caractéristique majeure de cette forme est sa très grande résistance. En effet, la spore tétanique :

- ✚ Peut conserver sa vitalité pendant de nombreuses années à l'abri de la lumière.
- ✚ Résiste 10 à 15 minutes à une température de 120 °C.

- ✚ Résiste à un grand nombre de désinfectants. Les solutions de phénol à 5%, de formol à 3%, de chlore à 1% demandent 15 à 24 heures pour les inactiver. Mais elles sont détruites par les dérivés iodés le glutaraldéhyde et l'eau oxygénée.

La germination des spores requiert des conditions d'anaérobiose et est accentuée par l'existence d'un faible potentiel d'oxydoréduction local. Cette situation se trouve au niveau des plaies avec tissus nécrosés, ischémiés et en présence de corps étrangers.

Dans les milieux de culture, les spores apparaissent après 36 heures de culture, sous forme ronde à l'extrémité des bacilles (voir photo ci-dessous) (9 ; 10 ; 11).

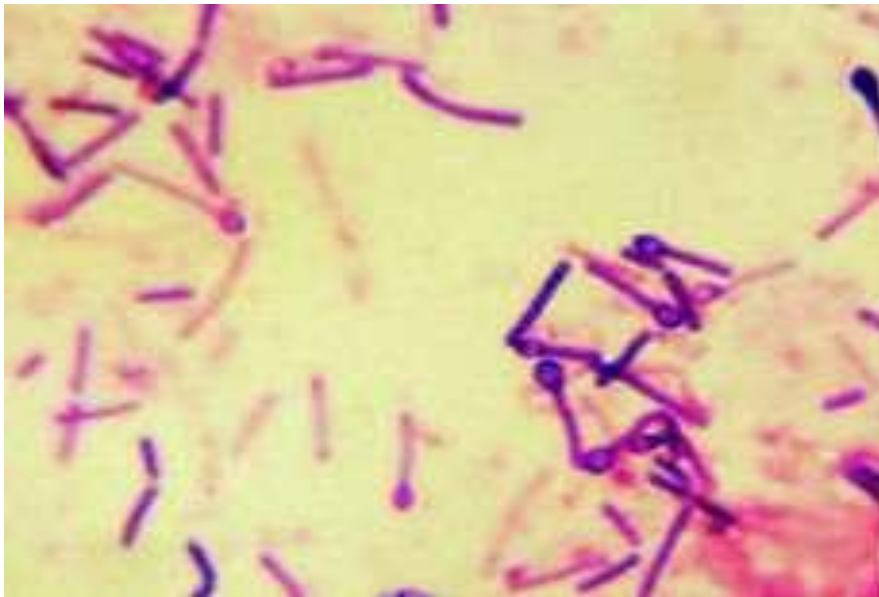


Photo 1: Bacilles tétaniques sporulés dans une plaie nécrosée du pied (12).

3.2. Biochimie

Le bacille tétanique présente peu de caractères biochimiques positifs. Il est non protéolytique, et ne produit pas d'hydrogène sulfuré. En revanche, il produit de l'indole et hydrolyse de l'esculine. Pendant leur croissance, les bacilles produisent des exotoxines : la tétanolysine qui est une hémolysine oxygénolabile et la tétanospasmine qui est la toxine tétanique **(11)**.

3.3. La Spore:

Elle constitue la forme de résistance de la bactérie (résistance à la chaleur, sécheresse, radiation...) qui peut survivre dans des conditions hostiles pendant de longues périodes. Une extrémité du bacille est très élargie du fait de la présence de spore ronde de grande taille qui déborde largement le diamètre de la bactérie et qui a une position terminale (figure 1). Les sources de carbone d'azote, le pH, la tension en oxygène et la température influencent la sporulation **(12)**. Le taux de sporulation varie selon les souches. Les spores survivent généralement à un chauffage de 80°C pendant 10 min, et habituellement détruites par des températures de 100°C pendant une heure.

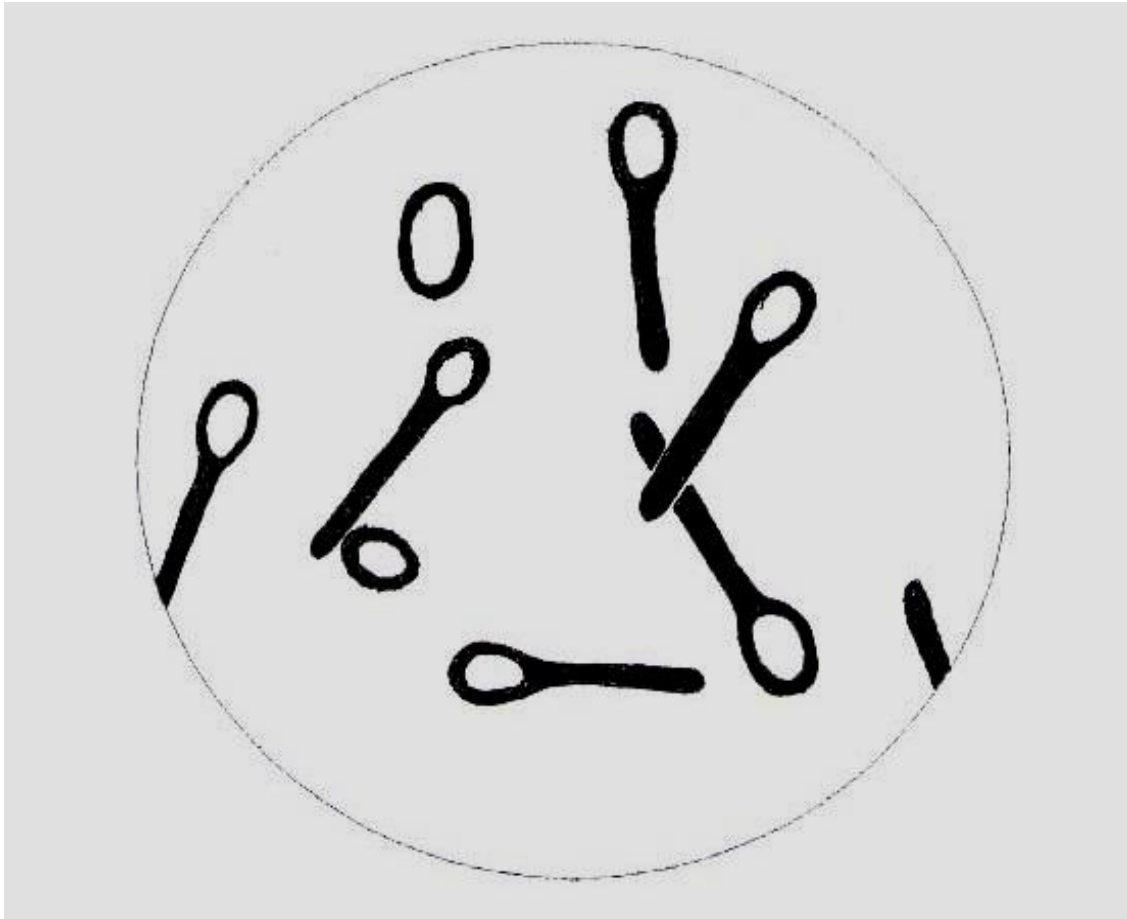


Fig.1- Clostridium tetani observé en microscope en contraste de phase. Les spores en position terminale apparaissent sous forme de sphères réfringentes (4).

3.4. Germination

La germination intervient dans des conditions d'anaérobiose et d'aérobiose, mais la croissance ultérieure est dépendante d'un bas potentiel d'oxydoréduction (14). *C.tétani* est une bactérie anaérobie stricte et forme des colonies en surface du milieu gélosé. Les souches mobiles forment un film fin et transparent sur toute la surface du milieu gélosé. Sur des milieux bien secs ou très gélosés (2 à

4%) des colonies isolées peuvent être obtenues. Elles sont rondes (2 à 5 mm), semi translucides, grises avec un contour légèrement irrégulier et entourées d'un halo étroit d'hémolyse. Elle se cultive facilement sur des milieux usuels contenant des peptones et des extraits de tissus.

3.5. Caractéristiques génétiques

C.tétani, comme la plupart des autres clostridium, a un taux bas (25-26%) en bases guanine et cytosine dans son ADN. Le genre Clostridium rassemble plus de 150 espèces qui sont hétérogènes quand à leurs caractères phénotypiques et génotypiques. Ainsi, les Clostridium se répartissent en 16 groupes.

Les souches de *C.tétani* forment une espèce homogène sur le plan génétique. Ainsi, 10 souches toxigènes et 3 souches non-toxigènes de *C.tétani* présentaient des valeurs élevées d'hybridation ADN/ADN (85-93% de similarité) **(15)**

3.6. Génome de C.tétani

Le génome de la souche de *C.tétani* E88 a été entièrement séquencé. Il comprend un chromosome de 2 799 250 paires de bases et un plasmide de 74 082 paires de bases codant respectivement pour 2368 et 61 protéines potentielles. Le chromosome héberge d'autres gènes codant pour des facteurs potentiels de virulence tels que les hémolysines (tétanolysine, hémolysine III) et des facteurs d'adhérence (protéines se liant à la fibrinogène...) **(16)**.

3.7. Habitat de *C.tétani*

C'est une bactérie ubiquitaire qui est communément rencontrée dans le sol à travers le monde entier. La fréquence de son isolement dans des échantillons de sols varie selon les différentes enquêtes. *C.tétani* a été retrouvé préférentiellement dans des échantillons de terre provenant des berges de mares et de rivières ou de champs, moins d'autres lieux tels que sols d'hôpitaux, écoles, maison d'habitation, notant une plus forte prévalence de cette bactérie en milieu rural. Dans un tiers des cas environ, la quantité minimale de terre ayant permis l'isolement de *C.tétani* était inférieure à 1mg. Ceci rend compte du fait qu'une faible quantité de terre contaminée dans une blessure est capable d'être à l'origine du tétanos (17).

Certaines régions sont considérées comme plus tétanigènes que d'autres, notamment les zones calcaires avec un pH légèrement alcalin, alors que les sols volcaniques avec un pH acide sont peu propice à la croissance de la bactérie. La présence de matière organique est également un facteur favorable. Ainsi la distribution géographique de *C.tétani* montre une plus forte prévalence dans les régions du sud que dans celles du nord. L'incidence du tétanos est plus élevée dans les pays chauds (Afrique centrale et de l'ouest, Sud est Asiatique, Inde, sud des Etats Unis) que dans le nord (Canada, Norvège, Angleterre, Suède...) (14).

C.tétani peut être rencontré dans le contenu intestinal des animaux, mais il ne représente pas un constituant habituel de la flore normale. Elle a été isolée aussi des surfaces et objets contaminés par des matières fécales, les poussières peuvent contenir *C.tétani*. Sa présence a été mise en évidence dans

l'environnement hospitalier: poussières et échantillons d'air de salles d'opération, surface de la peau chez l'homme, blessures, coton....

4. TOXINE TETANIQUE

4.1. Type

La tétanospasmine est une exotoxine à structure protéique, le support génétique est un plasmide de 75 kilo bases. Sa séquence peptidique a été établie en 1986. Elle est synthétisée sous forme d'une chaîne unique de 1315 acides aminés, de poids moléculaire 151 KDa. Cette molécule native est constituée de deux sous unités dont chacune contient deux chaînes.

Comme exotoxine, la toxine tétanique est transformée en anatoxine d'innocuité absolue irréversible maintenant son pouvoir immunisant. Cette transformation peut se faire selon la méthode de RAMON, par traitement par le formol à 5% à 40°C ou par d'autres procédés utilisant le propiolactone ou le 2.4 dinitro-flurobenzène.

4.2. Extraction

❖ Milieux

Plusieurs milieux ont été proposés pour la culture de clostridium tétani dans l'objectif d'obtenir une production élevée de toxine tétanique. Miller et Mueller ont proposé un milieu simple à base d'un hydrolysate de caséine qu'on additionne de tryptophane, de glucose et d'extrait de foie.

❖ Production

Le milieuensemencé est incubé à 33°C avec agitation constante pour éliminer les gaz produits lors de la croissance, étant donné que ces derniers puissent diminuer le pouvoir toxigène du germe. Après une durée variable de 5, 11 ou 13 jours on procède à une centrifugation puis une filtration, la toxine tétanique passe alors dans le filtrat.

La toxine tétanique peut être également extraite à partir de corps microbiens. Au début de la croissance, la toxine est synthétisée mais ne diffuse que très lentement. On peut alors l'obtenir par éclatement cellulaire avec :

- ✓ Une solution hypertonique citratée, chlorurée sodique ;
- ✓ Congélation décongélation successive ;
- ✓ Trypsine ;
- ✓ Pénicilline.

❖ Purification

La méthode de Pillemer se fait par fractionnement à phases multiples avec le méthanol. Actuellement, la toxine tétanique est purifiée par chromatographie (18 ; 19).

5-PATHOGENIE:

5-1- La porte d'entrée :

Toute effraction cutanée avec des conditions d'anaérobiose suffisante (germes associés, certains médicaments) constitue une porte d'entrée aux

spores de Clostridium tétani véhiculées par des poussières, terre, objets ou instruments contaminés. Ces spores germent et redonnent la forme bactérienne qui produit la toxine tétanique. (4)

Les plaies chirurgicales ou spontanées sont fréquemment à l'origine du tétanos. Les lésions locales d'ischémies et la présence de tissus nécrosés dans des plaies sont des conditions propices au développement du C.tétani (20). Quoique cette bactérie puisse être un hôte du tube digestif, aucun cas de tétanos d'origine digestive n'a été rapporté. En utilisant des rats et des souris axéniques, il a été montré que les spores de clostridium tétani étaient incapables de germer dans le tractus digestif. La barrière intestinale serait résistante au passage de la toxine tétanique. Au contraire la toxine botulique A, aucune liaison ni passage significatif de la toxine tétanique à travers les cellules intestinales d'origine humaine n'ont été observés (21).

5-2-Fixation de la toxine tétanique sur le tissu nerveux :

La première étape de l'intoxication correspond à la fixation de la toxine tétanique sur un récepteur spécifique à la surface des terminaisons nerveuses. Cette fonction est assurée par la moitié c-terminale de la chaîne lourde (fragment C ou Hc). A l'aide de protéines recombinantes correspondant aux différents domaines de la toxine tétanique, il a été montré que Hc est le principal domaine impliqué dans l'interaction avec le récepteur cellulaire (22). L'analyse structurale du domaine Hc complexé à des gangliosides a révélé que la toxine tétanique interagit avec son récepteur par de multiples liaisons faisant intervenir deux sites localisés dans le sous

domaine C-terminal (Hc-C) (23,24). Ainsi chaque molécule de toxine tétanique est capable de se lier simultanément à deux molécules distinctes de ganglioside (25). Ces multiples liaisons croisées augmenteraient l'affinité de la toxine tétanique pour son récepteur. De ce fait, il a été suggéré que la toxine tétanique reconnaîtrait aussi un deuxième récepteur de nature protéique assurant une liaison de haute affinité et de grande spécificité pour les cellules nerveuses (26). En effet, la toxine tétanique se lie à une glycoprotéine de 15 KDa de motoneurone ou de cellules chromaffines différenciées en culture par l'intermédiaire de son domaine Hc (27,28).

5-3-Transport rétrograde axonal:

Une propriété essentielle de la toxine tétanique est d'être transportée de la périphérie du système nerveux vers les centres nerveux en suivant une voie axonale rétrograde. Après l'injection expérimentale de toxine tétanique marquée dans les muscles, celle-ci s'accumule dans les cornes ventrales de la moelle épinière constituées de substance grise, indiquant son accumulation dans le corps cellulaire des motoneurones alpha (29,30). La toxine tétanique suit essentiellement la voie rétrograde axonale de façon analogue à certains virus neurotropes, alors que les terminaisons afférentes des fibres sensibles ne semblent pas permettre son transport.

Une fois la toxine tétanique se lie à son récepteur, le fragment Hc est internalisé dans des endosomes de structure vésiculaire et tubulo-vésiculaire. Ces endosomes de très grande taille morphologique entrent dans

la voie du transport rétrograde, une voie indépendante de celle des endosomes précoces qui conduit aux lysosomes et leur contenu ne s'acidifie pas permettant la prévention de la sortie de la chaîne légère dans le cytosol.

Ces vésicules sont mues par des moteurs vésiculaires le long des microtubules. La vitesse de migration de la toxine tétanique le long de l'axone des motoneurones est estimée de 1 à 5 $\mu\text{m/s}$ (31).

5-4-Passage transynaptique :

La toxine tétanique ne produit aucun effet dans le neurone dans lequel elle transite puisqu'elle est maintenue dans des vésicules de transport à pH neutre. Une fois arrivée dans le corps cellulaire, la toxine est libérée par exocytose et recapturée par des neurones présynaptiques de second ordre. Dans les neurones inhibiteurs la toxine tétanique est capturée par des vésicules qui s'acidifient.

Elle est alors transloquée dans le cytosol des terminaisons synaptiques et bloque la libération de GABA ou de glycine. Une fraction de la toxine est capturée dans des vésicules neutres qui sont dirigées de nouveau vers la voie du transport rétrograde axonal. La répétition de cette transcytose vers des neurones d'ordre supérieur participe à la dissémination intrathécale de la toxine tétanique.

La vitesse de propagation vers le cerveau est estimée à 70 – 100 mm/jour le long des nerfs périphériques et de 0,5 à 1 mm par heure dans les centres nerveux (32).

5-5-Mécanisme du blocage de la libération de neurotransmetteur par la toxine tétanique :

» Rappel sur la libération de transmetteur

La transmission des informations entre les neurones est basée sur l'émission de potentiels d'action propagés le long des axones vers les terminaisons nerveuses et sur la libération par ces terminaisons de molécules de neurotransmetteur. Celles-ci activent des récepteurs localisés sur les neurones postsynaptiques et selon la sélectivité ionique du récepteur activé (Na^+ , Ca^{++} , K^+ ou Cl^-), la réponse est dépolarisante (excitatrice) ou hyperpolarisante (inhibitrice). Les neurotransmetteurs (acétylcholine, GABA, Glycine...) sont stockés dans des vésicules synaptiques.

» Action de la toxine tétanique sur la libération de transmetteur

L'étude du tétanos a révélé que la toxine tétanique inhibe préférentiellement la transmission inhibitrice, GABAergique et glycinergique. Par exemple, l'injection directe de la toxine tétanique dans la moelle épinière inhibe la transmission glycinergique (**33,34**). Quand elle est injectée directement dans l'hippocampe, la toxine inhibe principalement les afférences GABAergique inhibitrices et déclenche des convulsions et des épisodes épileptiformes. Son application sur le cervelet produit le blocage de la transmission inhibitrice (GABAergique) entre les interneurones inhibiteurs (cellules étoilées) et les cellules de Purkinje (**35**). A forte concentration, elle bloque aussi la libération d'autres neurotransmetteurs. C'est le cas de l'acétylcholine à la jonction

neuromusculaire. Le blocage de la libération de neurotransmetteur survient sans aucune altération de l'entrée d'ions Ca^{++} dans les terminaisons nerveuses.

La chaîne légère de la toxine tétanique est responsable de l'activité de blocage de libération des neuromédiateurs la glycine et l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

La cible intracellulaire de la toxine tétanique est l'une des 4 protéines impliquées dans la libération du neurotransmetteur dans les terminaisons nerveuses. Il s'agit de la VAMP-synaptobrévine qui subi une action protéolytique. Cette désinhibition entraîne une augmentation du potentiel d'action de repos du motoneurone, provoquant une hypertonie musculaire.

6. MANIFESTATIONS CLINIQUES

6.1. Incubation

L'incubation est muette en dehors d'inconstants soubresauts musculaires au voisinage de la porte d'entrée. Sa durée est variable de quelques jours à quelques semaines. Elle est d'autant plus courte que le site d'inoculation est proche du SNC (blessure à la tête, au tronc...). Une courte incubation est souvent associée à une atteinte particulièrement grave.

6.2. Invasion

Elle est caractérisée par l'apparition des premières contractures. Dans plus de 90 % des cas, l'affection débute par un trismus qui correspond à des

contractures des masséters gênant initialement la parole puis la mastication. Ces contractures s'accroissent rapidement pour devenir permanentes, douloureuses, symétriques, irréductibles et renforcées par les tentatives d'ouverture forcée de la bouche.

Quelques heures ou quelques jours après l'apparition du trismus, survient la généralisation des contractures suivant une progression descendante.

6.3. Phase d'état

6.3.1. Les contractures musculaires

Elles sont permanentes, invincibles et douloureuses et intéressent:

- Les muscles de la face ce qui donne un faciès particulier dit faciès sardonique: yeux bridés, sourcils froncés, lèvres serrées donnant l'impression de sourire mais au fait il s'agit du «rire sardonique» comme on peut le voir sur la photo ci-dessous.



Photo 2: Trismus chez un homme atteint de tétanos (36).

- Les muscles de la nuque et du dos, ce qui provoque une hyper extension rachidienne avec tête rejetée en arrière et une lordose lombaire permettant de glisser aisément la main sous le corps du malade couché. C'est la position en opisthotonos (voir la photo ci-dessous).



Photo 3: opisthotonos chez un enfant (37)

- Les muscles de la paroi thoracique, ce qui réalise un blocage du thorax, le malade ne respirant plus qu'avec son diaphragme.
- Les muscles pharyngés, une dysphagie est habituelle avec risque de fausse route. Toute alimentation entérale est alors impossible et la déglutination de la salive devient également difficile.

6.3.2. Les paroxysmes

Les paroxysmes surviennent sous forme de spasmes toniques au niveau des muscles déjà contracturés. Ils sont tout d'abord déclenchés par des stimuli sensoriels (bruit, lumière, examen...) puis, en l'absence du traitement myorelaxant, deviennent de plus en plus fréquent et spontanés voir permanents.

Ils peuvent être alors à l'origine d'accidents anoxiques mortel soit par blocage des muscles de la paroi thoracique et du diaphragme, soit par spasme laryngé.

6.3.3. Signes contingents

Dans les formes sévères du tétanos, une atteinte des fonctions végétatives est toujours possible. Elle se traduit par des poussées tensionnelles, des accès de tachycardie, des sueurs profuses, de la fièvre, de la même que des épisodes de bradycardie et d'hypotension ce qui traduit le syndrome dysautonomique.

6.4. Variantes cliniques

Les variantes cliniques sont rares et correspondent au:

6.4.1. Tétanos partiel des membres

Dans cette forme de tétanos, les contractures musculaires sont limitées à un groupe de muscles dans le territoire d'inoculation. Les contractures persistent pendant quelques semaines puis disparaissent progressivement.

Le pronostic de ces formes localisées est favorable, mais la généralisation tardive quasi-rare qu'elle soit, reste possible.

6.4.2. Tétanos céphaliques

Ils succèdent à une inoculation au niveau de la face ou du cuir chevelu ou au niveau d'un orifice naturel. On distingue:

- Le tétanos céphalique de Rose: débute par un trismus auquel est associée une paralysie faciale périphérique du côté de la plaie ou bilatérale en cas de plaie médiane.
- Le tétanos céphalique de Worms: secondaire à une plaie orbitaire. Il se traduit par une ophtalmoplégie.

Ces deux types de tétanos céphaliques peuvent rester localisés ou se généraliser plus ou moins rapidement.

6.5. Tétanos néonatal (TNN)

Le signal initial d'un TNN est une difficulté de succion (équivalente au trismus) suivi de fausses routes ou de refus absolu d'alimentation.

Après, l'atteinte progresse rapidement pour réaliser un tableau clinique comparable à celui de l'adulte avec pour particularité une cyanose importante et des convulsions fréquentes (**1 ; 8 ; 38**).



Photo 4: TNN, spasme avec attitude en opisthotonos. (Photographie de la collection du Pr Gendrel, service de pédiatrie générale, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris). (65)

7. COMPLICATIONS

7.1. Complications liées directement au tétanos

7.1.1. Arrêt cardio-respiratoire (9;39)

L'arrêt cardiaque survient électivement en cas d'apnée prolongée et le plus souvent il est secondaire à une embolie pulmonaire ou à un collapsus primitif par action directe de la toxine sur le myocarde.

7.1.2. Hyperthermie

L'hyperthermie au cours du tétanos est extrêmement fréquente et est responsable d'une bonne partie des échecs thérapeutiques. Les principales causes de cette hyperthermie sont :

- ✓ l'hyper catabolisme, du aux contractures, qui majore la thermogenèse alors que la thermolyse est plus ou moins freinée par la thérapeutique utilisée.
- ✓ Les infections survenant au cours de la maladie.
- ✓ Les causes centrales: on suppose qu'il existe des dérèglements des centres thermorégulateurs dus à la toxine tétanique et éventuellement à l'acidose et l'hypoxie.

7.2. Complications liées au décubitus

7.2.1. Complications thromboemboliques

Elles surviennent surtout chez les personnes âgées à cause du mauvais état veineux.

7.2.2. Les escarres

La physiopathologie des escarres reconnaît trois mécanismes principaux: la pression prolongée, les forces de cisaillement et de friction et la macération;

ces facteurs sont facilement réunis au cours du décubitus prolongé chez les patients sous traitement antitétanique.

7.3. Complications iatrogènes

7.3.1. Infections nosocomiales

Les infections nosocomiales sont celles de toute maladie placée dans des conditions pareilles à celles rencontrées dans le traitement du tétanos en unité de soins intensifs, par l'utilisation de cathéters, intubation trachéale, ventilation assistée et l'administration de diverses drogues. Raison pour laquelle l'infection peut se produire à tous les niveaux.

Toutefois les pneumopathies nosocomiales et les infections sur cathéters sont les plus fréquentes:

- pneumopathies nosocomiales

Les contractures tétaniques entraînent une diminution du réflexe de la toux, qui associée à un blocage thoracique, provoque une stase alvéolaire se traduisant rapidement par une alvéolite et une infection broncho-alvéolaire. Etat le plus souvent aggravé par les soins agressifs utilisés: thérapeutique sédatrice, trachéotomie et surtout la ventilation assistée.

- infections liées aux cathéters

La colonisation des cathéters peut se faire de plusieurs manières, soit à partir du site d'insertion, soit par la manipulation septique des voies veineuses, soit exceptionnellement à partir d'un liquide de perfusion contaminé telles les préparations huileuses pour nutrition parentérale.

Ces infections sont très redoutables et peuvent être responsable de septicémie ou de choc septique.

7.3.2. Complications secondaires à l'intubation et/ou à la trachéotomie

La complication majeure est la sténose trachéale qui peut être également favorisée par certains facteurs locaux parmi lesquels on peut citer principalement la morphologie trachéale.

7.4. Autres complications

- Métaboliques: hyponatrémie
- Nutritionnelles
- Digestives: constipation, vomissement et hémorragie digestive.
- Hydro électrolytiques: liées à une sécrétion inappropriée de l'ADH.
- Neurologique à type de neuropathie périphérique, conséquence de compression locorégionales.

7.5. Mortalité

Malgré l'avènement des soins intensifs de réanimations, le tétanos reste une maladie potentiellement mortelle, aussi bien dans les pays développés que dans les pays défavorisés. La mortalité globale se situe actuellement entre 40 et 60%. Les causes les plus fréquentes sont les complications infectieuses et cardiovasculaires ainsi que la difficulté d'accès aux soins intensifs de coût très élevé. Ainsi, le tétanos reste une des causes majeures de mort par infection dans le monde (**38 ; 40; 41**).

8. DIAGNOSTIC

8.1. Diagnostic positif

Au moment de l'incubation, le diagnostic du tétanos ne peut être posé, mais il faut attendre la survenue du trismus qui est le maître symptôme de la maladie.

Le meilleur élément d'accompagnement est représenté par le faciès ou l'on trouve des manifestations spécifiques de l'affection.

On cherche alors une porte d'entrée dont la présence est un élément fondateur du diagnostic. Toutefois son absence n'élimine pas le diagnostic du tétanos puisque les spores tétaniques peuvent accéder à l'organisme par des plaies minimes qui passent inaperçues.

Ainsi, le diagnostic du tétanos est exclusivement clinique et nécessite du clinicien une parfaite connaissance de la symptomatologie de la maladie et de pouvoir éliminer toute autre cause pouvant donner un trismus plus ou moins semblable. D'où l'intérêt du diagnostic différentiel surtout au début de la maladie.

8.2. Diagnostic différentiel

Il est habituellement aisé d'éliminer les autres causes de trismus qui peuvent être:

- ✚ ORL et stomatologique: accident dentaire (dent de sagesse) phlegmon de l'amygdale, ostéomyélite, tumeur de maxillaire. Pour toutes ces affections le trismus est symétrique et l'absence de fièvre et des adénopathies permet de les écarter.
- ✚ Les accidents neuroleptiques pouvant apparaître au début du traitement à doses minimales, réalisent un tableau très particulier associant à un trismus variable des dyskinésies faciales, pharyngées et des attitudes dystoniques du tronc et des membres. Ces attitudes cèdent très rapidement après injection intraveineuse d'éthylbenzotrope, ce qui permet de trancher.
- ✚ Dans certains cas il faut éliminer un trismus hystérique qui disparaît avec le sommeil.

Pour le tétanos néonatal, le diagnostic différentiel porte surtout sur les affections suivantes

- ✚ Hémorragies cérébro-méningées et les méningites infectieuses néonatales. Ces affections débutent le plus souvent par une hypertonie, des convulsions et un refus de téter mais pas un trismus vrai.

- ✚ Tétanie néonatale: la confusion avec le tétanos néonatal est due aux convulsions, l'hypertonie et l'hyperexcitabilité neuromusculaire engendrées par cette maladie, et surtout l'apparition de spasmes faciaux simulant un trismus. Normalement l'argument évolutif permet à lui seul de trancher. Cependant, au besoin, le dosage de la calcémie permet de confirmer de façon exacte l'origine des signes cliniques.

Donc, une bonne connaissance des signes cliniques du tétanos à son début, un interrogatoire bien mené de l'entourage du malade portant surtout sur le statut immunitaire et un examen clinique minutieux et complet permettent largement au clinicien d'affirmer ou infirmer un tétanos.

8.3- Diagnostic bactériologique (42; 43)

Les prélèvements à visée bactériologique ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic. En effet, le diagnostic du tétanos est avant tout clinique :

- Association d'un statut vaccinal défectueux,
- Effraction cutanée ou muqueuse,
- Trismus et faciès caractéristiques.

La recherche de *Clostridium tetani* est négative dans 75 % des cas car les prélèvements sont effectués tardivement et *Clostridium tetani* est supplanté par d'autres bactéries. De plus, *C. tetani* peut être isolé de la plaie d'un patient n'ayant pas le tétanos.

Par ailleurs, l'examen du liquide céphalorachidien est normal, les enzymes musculaires peuvent être élevées et l'électromyogramme peut montrer une décharge continue des unités motrices et un raccourcissement ou une absence d'intervalle silencieux normalement observé à la suite d'un potentiel d'action.

Un taux sérique d'anticorps antitoxine supérieur ou égal à 0,01 unités internationales (UI)/ml est considéré comme protecteur et rend le diagnostic de tétanos peu probable.

Le diagnostic sérologique n'est pas réalisable car le tétanos ne provoque pas de réponse immunitaire.

8.4. Examens complémentaires

Le tétanos offre une symptomatologie en règle suffisamment évocatrice et aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Par ailleurs, la recherche du *Clostridium tétanie* par examen direct et culture est assez rarement positive, vu que le germe ne se développe jamais en périphérique mais, gagne toujours la profondeur en recherche d'anaérobiose, et que la porte d'entrée est souvent peuplée par d'autres germes contaminants.

D'autre part le sérodiagnostic n'est d'aucune utilité puisqu'aucun anticorps ne peut être détecté au cours ou au décours de la maladie. Cependant, la mise en évidence précoce d'un taux d'anticorps antitétaniques supérieurs à 0,01 UI/ml est un très bon argument négatif (44 ; 45; 65).

9. TRAITEMENT DU TETANOS

Le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire et tout patient doit être hospitalisé en unité de soins intensifs.

9. 1. Principes du traitement

9. 1. 1. Traitement spécifiques

Il vise à détruire les bacilles tétaniques par nettoyage de la plaie et l'antibiothérapie et à inhiber la toxine encore circulante par la sérothérapie.

9. 1. 2. Traitement symptomatique

Ce traitement vise les contractures, les paroxysmes, et leurs conséquences: apnée par spasmes, asphyxie par rigidité thoraco-abdominale, fausse routes. Les mesures à prendre dépendent de la gravité du tétanos, ce sont la relaxation musculaire médicamenteuse et la réanimation respiratoire.

9. 2. Moyens du traitement

9. 2. 1. Traitement spécifique

9. 2. 1. 1. Traitement de la porte d'entrée

Il doit être précoce pour éliminer le foyer infectieux et doit être associé à une sérothérapie pour éliminer la propagation de la toxine tétanique. Selon la profondeur de la plaie, il nécessitera une simple désinfection à l'eau oxygénée ou au soluté de Dakin, ou bien un parage chirurgical avec mise à plat.

9. 2. 1. 2. Sérothérapie

Elle doit être systématique dans le traitement du tétanos, se fait par voie intramusculaire, même s'il n'a pas un rôle curatif, elle a une place importante dans l'évolution favorable de la maladie.

9. 2. 1. 3. Antibiothérapie

Elle est nécessaire pour détruire les bacilles tétaniques persistant au niveau de la porte d'entrée et arrêter ainsi la production de toxine, elle doit être associée à la sérothérapie.

La pénicilline G est préconisée à la dose de 4 à 8 MU/24 heures, ou le metronidazole à la dose de 500 mg toutes les 6 heures par voie parentérale puis enterale 7 à 10 jours.

9. 2. 1. 4. Anatoxinothérapie

Le tétanos est une maladie non immunisante, il faut recourir à la vaccination systématique des malades à traiter pour éviter les récurrences. La première injection doit se faire le premier jour d'hospitalisation, la deuxième injection au cours de la convalescence et les rappels en temps normal. Contrairement, aux sujets sains, vis-à-vis des injections de rappel. Cette difficulté d'acquisition de l'immunité active rend inutile les tentatives d'immunisation accélérée au début de la maladie.

9. 2. 2. Traitement symptomatique

9. 2. 2. 1. Relaxation musculaire médicamenteuse

a. Diazépam : Valium*

C'est le produit de choix dans le traitement sédatif du tétanos, il est hypnotique, myorelaxant, anxiolytique et anticonvulsivant, et il stimule des récepteurs centraux et périphériques.

Le diazépam possède des propriétés pharmacocinétiques particulières dont la connaissance parfaite est indispensable pour une meilleure utilisation du produit:

- Il possède une demi-vie longue et variable selon l'âge:

Age	Prématuré	Nouveau-né	Enfant	Adulte	+65ans
Demi-vie (heures)	75	31	18	30-35	+80

Variation de la demi-vie du diazépam selon l'âge (50)

- L'absorption du diazépam par voie intramusculaire est moins bonne que par voie orale, ce qui explique le temps plus lent d'apparition du pic sérique après administration intramusculaire.

b. autres benzodiazépines

Clorazépate (Tranxène), clonazepam (Rivotril*), et le midazolam (Hypnovel*).

9. 2. 2. 2. Réanimation respiratoire

Les contractures tétaniques entraînent une diminution de la PAO₂ et une augmentation de PACO₂ ce qui peut provoquer une acidose respiratoire, une hypersécrétion bronchique qui va aggraver l'insuffisance respiratoire et occasionner une hyperthermie qui va diminuer à son tour l'efficacité des sédatifs en augmentant le catabolisme. La réanimation respiratoire peut se faire par:

- Intubation: par voie nasotrachéale en raison du trismus, elle est indiquée surtout chez le nouveau-né et le jeune enfant.

- Trachéotomie: ses indications sont très limitées:

- trouble de la déglutition avec fausses routes salivaires
- contractures des muscles de la nuque ou du cou ou sensation de striction laryngée
- encombrement bronchique ou hypoventilation
- apnée ou spasme de la glotte.

9. 2. 3. Mesures générales

- Nursing:

- ✓ Soins infirmiers
 - ✓ kinésithérapie
 - ✓ Prévention des complications thrombo-emboliques: héparine non fractionnée.
 - ✓ Prévention des infections nosocomiales.
- Rééquilibrage hydro-électrolytique et apport calorique.

9. 3. Conduite thérapeutique suivie au Maroc

9. 3. 1. Sérothérapie

Habituellement administrée par voie intramusculaire à raison de quatre ampoules de 1500 UI administrée à une heure d'intervalle.

Récemment, on utilise la voie intrathécale surtout dans le tétanos néonatal à la dose de 250 à 1500 UI en une seule injection.

9. 3 .2. Pénicillothérapie

6 MU/jour pendant 6 à 10 jours.

9. 3. 3. Diazépam

- Si le malade sous assistance respiratoire: Perfusion continue de diazépam à la seringue électrique à raison de 3 à 4 mg/kg/jour.
- En absence de ventilation artificielle, le diazépam est administré par voie intraveineuse directe, toute les heures à une dose maximale de 10 mg par injection chez l'adulte, ou par voie intramusculaire à la dose de 10 mg toutes les 2-4 heures, dans tout les cas il ne faut pas dépasser 2mg/kg/jours.

9. 3. 4. Trachéotomie

Toute personne présentant un tétanos généralisé devrait être trachéotomie dès son arrivée à l'hôpital. En l'absence de trouble respiratoire on se contentera d'humidifier les voies respiratoires avec un aérosol. L'indication de l'assistance respiratoire se pose devant l'apparition du moindre trouble respiratoire. (9 ;46 ;47 ;48 ;49 ;50 ;51 ;52 ;53 ;54 ;55 ;56).

10. PREVENTION DU TETANOS

Le traitement préventif du tétanos est aussi efficace que bien toléré. L'insuffisance de campagne de prévention, tant auprès des médecins que des patients, explique que cette maladie, au pronostic redoutable, n'ait pas disparu. Le traitement préventif comporte trois volets :

- Le traitement de la plaie suspecte d'être tétanigène ;
- Le traitement préventif des patients à haut risque de tétanos (victime d'une plaie tétanigène) ;
- La prévention à long terme du tétanos.

10.1. Traitement des plaies tétanigènes

Ce sont toutes les plaies, peu hémorragiques et souillées de terre qui permettent le développement des germes telluriques, anaérobies. Toutes ces plaies doivent être soigneusement nettoyées avec ablation des corps étrangers et des tissus nécrotiques.

On peut recommander l'utilisation de l'eau oxygénée étant donné qu'il s'agit d'un germe anaérobie strict. L'utilisation d'antibiotiques de la famille des b-lactamines, si le patient n'est pas allergique, peut limiter la pullulation d'une flore commensale qui, en accentuant l'anaérobiose, permet au bacille tétanique de quitter sa forme sporulée végétative pour libérer sa toxique neurotrope.

De même, dans le tétanos déclaré, le parage correct du foyer tétanique est indispensable pour permettre la guérison du tétanos. Parage qui, parfois, pourra

aller jusqu'à l'amputation d'un membre artéritique siège d'une plaie tétanigène, impossible à stériliser (57).

10.2. Prévention à court terme

Elle concerne les patients à haut risque de tétanos, c'est-à-dire les patients porteurs d'une plaie fortement tétanigène qui n'ont jamais eu de vaccination antitétanique correcte ou qui sont incapables de savoir la date de leur dernière vaccination.

La détermination par un test rapide, utilisable dans un service d'urgences, du niveau de protection des blessés ignorant leur statut vaccinal ne s'est pas encore imposée en raison d'une sensibilité insuffisante (76 %), d'autant que le taux d'anticorps supposé protéger le patient (0,10 à 0,15 UI) fait encore l'objet de débats.

Par ailleurs on dispose actuellement de gammaglobulines humaines au risque allergique pratiquement inexistant. Elles ont toutefois l'inconvénient d'être coûteuses, dérivées du sang et leur rôle dans la prévention du tétanos n'a jamais été démontré.

Toutes les études portant sur le dosage des anticorps antitétaniques pour prédire le degré de protection des patients vis-à-vis du tétanos n'ont pas réussi à mettre en évidence une relation entre protection antitétanique et taux d'anticorps.

Dans ces conditions, l'utilisation de gammaglobulines ne peut pas se substituer à un parage correct des plaies et surtout à une prévention à long terme par une vaccination correcte (19 ; 20)

10.3. Prévention au long cours

Elle fait appel à la vaccination par l'anatoxine de Ramon mise au point en 1923. Parfaitement bien supportée, sans contre indication en dehors de très exceptionnelles réactions allergiques, elle nécessite, pour être efficace, deux ou trois injections avec un intervalle de 3 à 6 semaines et un rappel à 1 an. Ce n'est qu'à l'issue de ce rappel que la protection est réelle et durable.

Malgré la simplicité de cette vaccination, les études épidémiologiques montrent qu'une protection efficace n'existe que chez moins de 70 % des patients de plus de 6 ans avec une diminution de cette protection avec le temps. En effet, elle atteint près de 90 % de la population entre 6 et 11 ans, ne dépasse pas 28 % des sujets de plus de 70 ans. Cela explique que cette catégorie d'âge continue à payer un trop lourd tribut à cette maladie.

Une politique volontariste de vaccination antitétanique est nécessaire, d'autant que la disparition du service militaire fait disparaître un moment de la vie chez l'homme où le contrôle de cette vaccination était effectué. Cet effort de vaccination doit porter tout particulièrement sur la population rurale à bas niveau de vie qui échappe le plus, actuellement, à la vaccination.

Un effort tout particulier doit porter sur une primo vaccination complète correcte, car les cas de tétanos sont exceptionnels dans la population qui a reçu une fois dans sa vie une vaccination correcte. Une injection de rappel même 25 à 30 ans après une première vaccination correcte permet une montée rapide et efficace des anticorps en cas de risque tétanique. À l'heure actuelle, la plupart des auteurs retiennent l'intérêt d'un rappel tous les 10 ans ; toutefois, un rappel à 50 ans pourrait être suffisant si le patient a été correctement vacciné dans l'enfance et a reçu un rappel à l'adolescence. Des rappels plus rapprochés ne sont pas justifiés, et ont même été rendus responsables de neuropathies du plexus brachial toutefois exceptionnelles (entre 0,5 et 1 cas pour 100 000 vaccinés).

Toutefois, les dangers liés à une hypervaccination sont beaucoup trop hypothétiques pour faire renoncer à une injection d'anatoxine si l'on n'obtient pas la certitude d'une vaccination antitétanique à jour.

La vaccination contre le tétanos peut et doit être associée à la vaccination contre la diphtérie dont la réapparition dans les pays à bas niveau sanitaire peut faire craindre la dissémination ou le retour dans les pays où la diphtérie a été éradiquée (**58 ; 59 ; 60 ; 61 ; 62 ; 63 ; 64**).

DEUXIEME PARTIE

Deuxième partie: L'immunité antitétanique

A-BASES FONDAMENTALES DE LA VACCINATION

1-DEFINITION DES VACCINS :

1-1-Vaccin:

C'est un produit fabriqué à partir de bactéries ou de virus complets, de leurs constituants (polysaccharides, protéines) ou de leurs produits (toxines), dont on diminue ou on enlève, par différents procédés, la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une réponse immunitaire (immunogénicité).

Le vaccin tétanique est produit en traitant une préparation de toxine par le formol, qui la transforme en anatoxine immunogène mais sans toxicité. L'immunogénicité de ce produit, exprimée en unités internationales (UI) ou en pouvoir protecteur pour l'animal, est renforcée par l'adjonction d'un adjuvant, l'hydroxyde d'aluminium. Le vaccin coquelucheux agit aussi comme un adjuvant. Le vaccin se présente sous deux formes, soit seul « vaccin monovalent » soit associé « vaccin polyvalent »:

- Le vaccin monovalent se présente sous forme liquide.
- Les vaccins polyvalents ou associés sont adsorbés ou non adsorbés.

Les associations sont multiples : DT, TP, DTP, DTCP (Tetracoq), DTC P Hib (Pentacoq). Les vaccins adsorbés sont moins immunogènes et sont réservés en général aux rappels.

1-2- Vaccination (66):

La vaccination est l'introduction artificielle dans le corps, par différentes voies (injection, absorption, etc....), d'antigènes sous forme d'un vaccin, en vue d'induire l'immunité. C'est l'un des fondements de l'amélioration de la santé des populations dans le monde. Grâce à la vaccination, un grand nombre de décès et d'handicaps sont évités chaque année aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Le principe de la vaccination est de permettre à l'organisme d'acquérir un système de défense propre à l'individu et proche, sinon identique, de celui qui est conféré par la maladie naturelle.

Dans la plupart des cas, la nature de la protection est une immunité humorale, elle est donc en théorie mesurable. Seul le Bacille de Calmette Guérin (BCG) confère une immunité à médiation cellulaire dont l'existence est évaluée par le test cutané tuberculinique.

2. EFFICACITE D'UN VACIN. (65)

Elle dépend de plusieurs facteurs.

2.1. Présence ou absence d'anticorps maternels

L'âge de la vaccination doit donc tenir compte de la disparition des anticorps d'origine maternelle, surtout en ce qui concerne les vaccins vivants atténués contre la rougeole, la rubéole, les oreillons.

2.2. Nature et la dose de l'antigène

La qualité antigénique des vaccins varie selon qu'ils sont constitués de germes ou de virus vivants atténués ou inactivés tués. De même, la dose d'antigène administrée et le mode de préparation du vaccin (vaccin simple ou adsorbé) peuvent influencer la réponse en anticorps.

2.3. Voies d'administration du vaccin

La voie intramusculaire constitue le mode habituel d'introduction de nombreux vaccins. Certains sont administrés par voie sous-cutanée. La voie intradermique est surtout réservée au BCG et la voie buccale au vaccin poliomyélitique oral type Sabin.

2.4. Adjuvants de l'immunité

Les adjuvants de l'immunité potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigène. Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogène. Les plus largement utilisés sont les composés d'aluminium (l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium).

L'injection d'un vaccin adsorbé peut être suivie d'un nodule persistant et dans des cas exceptionnels d'abcès local stérile. En revanche, l'Agence française de sécurité sanitaire pour les produits de santé (AFSSAPS) a conclu que les composés de l'aluminium n'ont pas de rôle dans le déterminisme des myofasciites à macrophages :

- L'association entre l'entité histologique et l'administration de vaccins est hautement probable ;
- Aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination ;
- Il n'y a pas à remettre en cause la balance bénéfice-risque des vaccins contenant de l'aluminium.

2.5.État nutritionnel

La malnutrition protéino-calorique provoque une diminution de l'immunité à médiation cellulaire due à une involution thymique et une diminution des lymphocytes des organes lymphoïdes. En revanche, la majorité des études effectuées n'a pas révélé de modifications apparentes de l'immunité humorale.

3. EFFETS INDESIRABLES DU VACCIN TETANIQUE (VAT)

Rarement ont été observées des réactions douloureuses locales. Une fièvre modérée est possible pendant les 24 à 48 heures suivant l'injection.

4. CONTRE-INDICATIONS DU (VAT)

Il n'y a pas de contre-indications spécifiques à la vaccination tétanique.

5. BASES IMMUNOLOGIQUES:

Le but de la vaccination est d'induire une réponse qui prévienne la prolifération d'un agent infectieux bactérien ou viral introduit dans l'organisme. C'est le premier contact informatif qui engendre une réponse immunitaire acquise, visant à mimer le premier contact infectant d'un agent pathogène. Cette immunisation active est semblable aux mécanismes qu'utilise l'organisme pour lutter contre ces infections. Il est donc essentiel de bien connaître les constituants qui interviennent dans ce premier contact et les modalités des réponses immunitaires qui induisent la protection secondaire.

5-1-Les cellules de l'immunité non spécifiques (67):

Les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques) jouent un rôle important dans le déclenchement et l'expression des réponses immunitaires, en dehors de toute spécificité antigénique. Elles "traitent" les protéines étrangères ingérées, et exposent à leur surface les

peptides antigéniques qui en dérivent. Ces peptides doivent être présentés par les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH), pour être reconnus par les lymphocytes T.

Les lymphocytes T CD4 reconnaissent les peptides antigéniques présentés par molécules du CMH de type II. Les lymphocytes TCD8, ceux qui sont associés aux molécules de type I.

5-2-Les cellules de l'immunité spécifique:

Les lymphocytes proviennent essentiellement de la moelle osseuse.

- Les lymphocytes T(LT):

Ils achèvent leur différenciation dans le thymus .Ils sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire, qui est a l'origine des processus d'hypersensibilité retardée, assurée par les lymphocytes T activés. L'activation des cellules tueuses ou cytotoxiques détruisent les cellules virales infectées.

Il existe également des cellules T mémoires qui jouent un rôle important dans les réponses anamnesiques, lors des rappels. **(68)**

- Les lymphocytes B (LB)

Ils sont responsables de l'immunité humorale. Les LB synthétisent des anticorps, encore nommés immunoglobulines, qu'ils expriment à leur surface. La

fixation de ces antigènes spécifiques conduit à la stimulation des lymphocytes qui les portent, laquelle entraîne la différenciation des lymphocytes en plasmocytes, cellules spécialisées dans la production d'immunoglobulines (Ig) circulantes dans le sang.

Des cellules B mémoires sont également produites: Elles expriment des récepteurs IgG et IgA très spécifiques et spécialisés permettant une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée.

Les agents pathogènes ne peuvent être combattus avec succès que par la collaboration étroite avec les macrophages, des anticorps humoraux et des différents types de lymphocytes.

6-BASES IMMUNOLOGIQUES DES REPONSES VACCINALES:

6-1-Réponses immunitaires humorales après injections sous cutanée ou intramusculaires(69):

Lors de l'injection d'une préparation contenant des protéines, ou un micro-organisme entier, qu'il soit inactivé ou vivant, la réponse observée est celle décrite vis-à-vis d'antigènes thymo-dépendants. Il existera alors un phénomène important qui est celui de la réaction de rappel.

Lors d'injections contenant des polysaccharides de la capsule de bactéries (exemple: pneumocoque et méningocoques), la réponse sera celle décrites vis-à-vis des antigènes thymo-indépendants, caractérisée en particulier par l'absence de rappel.

- Réponse primaire:

Lors de la première injection d'un vaccin, la cinétique d'apparition des anticorps spécifiques peut être schématiquement décrite en 3 phases:

»Phase de latence: entre l'injection et l'apparition des anticorps. Cette période varie entre 24 heures et 2 semaines en fonction de l'âge du sujet, ainsi que de la nature, de la forme et de la dose de la préparation utilisée.

»Phase de croissance exponentielle: les concentrations d'anticorps (Ac) peuvent atteindre un maximum en un temps variable allant de 4 jours à 4 semaines, la production d'anticorps de la classe Ig M précède celle des Ig G.

»Phase de décroissance: le taux des Ac décline d'abord rapidement puis plus lentement, la longueur de cette phase dépend à la fois de la synthèse des Ac et leur catabolisme.

- Réponse secondaire:

La réintroduction du même antigène après un délai suffisant, déclenche une réponse dite « secondaire » ou de rappel.

La production des anticorps est rapide, leur concentration est beaucoup plus importante et prolongée.

Cette réponse fait intervenir d'emblée les anticorps de type Ig G, elle est d'autant plus efficace qu'un intervalle minimal est respecté entre la 1^o dose du vaccin et l'injection de rappel. Si l'intervalle est trop court, la 2^o stimulation antigénique peut être inefficace. Certains antigènes vaccinaux nécessitent l'administration de 2 à 3 doses de vaccins pour déclencher une réponse primaire (exemple: vaccin anti-hépatite B).

6-2-Réponse immunitaires après l'administration orale:

Les vaccins administrés par voie orale font déclencher une réponse immunitaire d'abord principalement au niveau des muqueuses, et qui sera secondairement étendue au système immunitaire générale (69).

- Réponse locale:

L'information du système immunitaire intestinal se fait au niveau des plaques de Payer à partir desquelles les lymphocytes B, stimulés localement par l'intermédiaire des lymphocytes T, migrent vers les ganglions mésentériques puis, vers le canal thoracique, vers l'ensemble des muqueuses qu'ils atteignent, transformés en plasmocytes, par voie sanguine. Ces plasmocytes sont principalement engagés dans la synthèse d'Ig A, qui transitent par voie transépithéliale vers la lumière des muqueuses.

Après vaccination antipoliomyélitique par voie orale par exemple, on trouve des concentrations élevées d'anticorps de classe Ig A dirigés contre le

virus polio dans toutes les sécrétions (lacrymales, nasales...), alors que l'administration a eu lieu par voie orale.

- Réponse générale:

Cette réponse se développe parallèlement à la réponse locale. Elle présente des Ac de classe Ig M mais également de façon caractéristique des Ac de la classe Ig A (69).

6-3-Réponse immunitaire cellulaire :

La rapidité de la production d'anticorps observée au cours d'une réponse vaccinale anamnesiques, est l'expression d'une mémoire immunologique induite lors de la primo vaccination par l'intermédiaire de la stimulation des lymphocytes T mémoires.

Le développement de la mémoire immunologique, conditionne la qualité et la durée de l'immunité conférée par la vaccination. Les rappels naturels (contact asymptomatique avec l'agent infectieux sauvage) peuvent aussi «entretenir» l'immunité post-vaccinale.

Lors d'un contact avec l'antigène vaccinal, se produit une activation de LT et la production de médiateurs tels que les cytokines qui vont lyser les cellules infectées et favoriser la synthèse d'anticorps.

Il est possible, de contrôler in vivo, le développement des réactions d'immunité cellulaire, sous forme d'«hypersensibilité retardée». Cela est réalisé en routine après la vaccination par le BCG

7-FACTEURS INTERVENANT DANS LA REPOSE VACCINALE IMMUNITAIRE:

La réponse immunitaire dépend de l'âge du sujet, de la nature et de la dose d'antigène, de la voie d'introduction, de la présence ou non d'adjuvant, des facteurs génétiques, de l'état nutritionnel, de l'immunodéficience et de l'administration concomitante de gammaglobulines.

B- L'IMMUNITE ANTITETANIQUE:

1. ANATOXINE TETANIQUE ET NATURE DE L'IMMUNITE ENVERS LE TETANOS

1.2. Immunité induite par l'anatoxine tétanique (70)

L'anatoxine tétanique est obtenue après inactivation de la toxine par le formol. On utilise pour la vaccination des adultes un vaccin simple avec l'anatoxine tétanique et pour les enfants les vaccins mixtes diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC) ou diphtérie-tétanos (DT). Le vaccin tétanos-diphtérie pour adulte est constitué d'un taux normal d'anatoxine tétanique et d'une quantité réduite d'anatoxine diphtérie. L'anatoxine tétanique est absorbée sur des sels d'aluminium afin d'augmenter son antigénicité. Elle est stable et ne perd pas

son potentiel immunogène après plusieurs mois à température ambiante ou après plusieurs semaines à 37° C (70).

Des recherches sont en cours afin d'obtenir une anatoxine dont une seule injection procurerait une immunité durable. Dans ce but, on étudie la possibilité d'incorporer l'anatoxine tétanique dans des microsphères biodégradables, constitués de polymères bien tolérés par l'organisme.

Après l'injection de ces microsphères, l'anatoxine serait reléguée à partir du site d'injection, à des intervalles de temps près déterminés.

L'immunité envers le tétanos est médié par des anticorps spécifiques. Ces antitoxines jouent un rôle important car la protection contre le tétanos dépend de leur capacité à neutraliser la toxine tétanique. Les antitoxines tétaniques, comme les antitoxines diphtériques appartiennent à la classe des IgG; elles traversent aisément la barrière placentaire et diffusent à travers le système sanguin et les zones extravasculaires. Elles peuvent neutraliser la toxine tétanique dans une plaie infectée. La vaccination des mères peut protéger le fœtus du tétanos néonatal grâce au passage transplacentaire des antitoxines maternelles.

Seule la vaccination permet d'induire une immunité envers la toxine tétanique. Lors du tétanos clinique, la guérison ne s'accompagne pas d'une protection contre de futures infections par clostridium tétani. En effet, une faible quantité de toxine tétanique suffisant à provoquer la maladie ne permet pas d'induire la production d'anticorps. Aussi les personnes ayant contracté la

maladie doivent être vaccinés au moment du diagnostic ou durant leur convalescence.

1.3. Hypothèse de la vaccination transplacentaire(71)

Lorsqu'une mère est vaccinée, les Ig G passent la barrière placentaire et procurent au nouveau né une immunité passive transitoire contre le tétanos. La présence des Ig M antitétanique à la naissance, chez les enfants nés de mères vaccinées lors de la grossesse par l'anatoxine tétanique constitue le principal argument en faveur de cette hypothèse.

2. TECHNIQUE DE MESURE DE LA REponse ANTICORPS

La toxine tétanique n'entraîne pas de nécrose de la peau chez l'homme ou d'effets cytopathogènes sur des tissus en culture. On ne peut donc pas utiliser des tests basés sur ces propriétés, on utilisera des méthodes in vivo ou in vitro.

2.1. Tests de neutralisation in vivo (72)

Ce test mesure directement l'activité biologique de l'antitoxine tétanique. Il met en évidence la capacité d'un sérum d'animal de laboratoire généralement la souris, à neutraliser la toxine. Ce test de neutralisation est cher, long, requiert un personnel très expérimenté, un grand nombre d'animaux et une assez grande quantité de sérum. Il est cependant sensible et permet la détection de taux d'antitoxines sériques de type Ig G.

Les méthodes de titrage des antitoxines tétaniques sont réparties en trois groupes. Les techniques de mesure de premier groupe repose sur l'existence d'une relation étroite entre le moment de décès de la souris et la concentration en toxines non neutralisées encore présentes dans le mélange sérum/toxine. Le moment exact de la mort de la souris est déterminé sur une période de cinq jours après injection d'une préparation contenant différentes dilutions de sérum et une quantité connue de toxine.

Cette méthode requiert peu de matériel mais nécessite de fréquentes observations pendant cinq jours.

Le second groupe de techniques est basé sur les pourcentages de souris mortes et vivantes après l'injection d'un mélange sérum/toxine, au bout d'un temps donné, en général quatre jours. L'inconvénient de cette méthode est de nécessiter une quantité relativement importante de sérum (1 à 2 ml) alors que la concentration sérique d'antitoxine est faible.

Le troisième groupe de techniques s'appuient sur la distinction entre une paralysie des pattes de la souris et une complète neutralisation des symptômes de tétanos, après injection d'un mélange sérum/toxine.

L'évaluation de ce type de résultats s'avère difficile et imprécise car la distinction entre une faible paralysie et une complète neutralisation varie en fonction de l'observateur. Cette méthode nécessite une faible quantité de sérum mais détecte seulement les titres supérieurs ou égaux à 0,02 UI/ml.

La nature de la toxine utilisée, la quantité de toxine utilisée dans le test et le poids des souris influencent la précision et la sensibilité de ces tests de neutralisation.

2.2. Technique in vitro

L'hémagglutination passive (HA), les tests ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) ou radio-immunologique (RIA) permettent de mesurer in vitro, les interactions entre les anticorps antitétaniques et la toxine tétanique. Ces techniques sont simples, sensibles, rapides et peu coûteuses, mais sont généralement moins spécifiques que les tests de neutralisation in vivo. En effet ces techniques in vitro détectent facilement les anticorps Ig M que les anticorps Ig G, notamment au début de la réponse primaire. Les résultats de ces méthodes in vitro doivent être utilisés avec précaution et vérifiés avec les méthodes in vivo.

2.2.1. Hémagglutination passive

Le principe du test d'hémagglutination passive (HA) est simple; en présence d'anticorps antitétaniques on observe une agglutination spécifique des globules rouges sensibilisés à l'anatoxine tétanique. On a beaucoup utilisé le test HA pour évaluer le statut immunitaire en fonction de l'âge, du sexe, de la classe socio-économique et professionnelle (73). Ce test a également permis d'estimer la durée de l'immunité après la vaccination et de comparer l'efficacité de différents vaccins et schémas de vaccination. On a aussi utilisé cette méthode pour tester les sérums ou les plasmas destinés à la production

d'immunoglobulines humaines antitétaniques et pour détecter les anticorps antitétaniques chez les blessés.

Un personnel entraîné aux techniques de base de laboratoire peut effectuer ce test avec peu d'équipement et de résultats sont obtenus dans l'heure qui suit.

Le test HA présente le principal désavantage de reconnaître de façon préférentielle les Ig M, qui sont incapables de neutraliser la toxine tétanique mais s'associent à l'anatoxine tétanique et donnent un test HA faussement positif. Il existe une bonne corrélation entre le test HA et le test de neutralisation, mais des études ont mis en évidence pour un même sérum testé avec les deux techniques, des résultats différents d'un rapport dix ou plus. Ces résultats sont d'autant plus marqués que les titres d'anticorps sont bas.

2.2.2. ELISA (74,75)

Lors de l'ELISA indirect, l'anticorps antitétanique du sérum à tester, forme un complexe avec l'anatoxine tétanique adsorbée passivement sur une surface plastique. Puis un anticorps couplé à un enzyme, dirigé contre l'anticorps antitétanique (habituellement un anti-Ig G) se lie au complexe antigène-anticorps. La disparition du substrat de l'enzyme lié indique la concentration d'anticorps antitétaniques dans le sérum testé. En général on choisit un substrat qui change de couleur après la réaction enzymatique afin de permettre une mesure visuelle ou photométrique. On utilise régulièrement

l'ELISA pour déterminer les titres d'anticorps antitétaniques. Une simple modification de ce test permet une estimation rapide de l'immunité antitétanique d'un blessé.

L'ELISA donne souvent des valeurs plus élevées que celles obtenues par les tests *in vivo*, et de ce fait n'est pas fiable pour les personnes ayant une vaccination incomplète. Ces résultats sont probablement dus à la présence d'anticorps non spécifiques ou de faible avidité. L'importance de ces déviations est inversement proportionnelle au titre d'anticorps neutralisant dans les échantillons. On a déterminé à 0,16 UI/ml la plus faible valeur obtenue par ELISA permettant d'estimer l'activité protectrice du sérum, sans tenir compte d'une vaccination antérieure.

L'ELISA indirect a été modifiée pour réduire la surestimation des titres sériques d'anticorps antitétaniques lorsque ceux-ci sont faibles. Ce nouveau test, appelé ELISA compétitif, repose sur la différence de liaison de l'antitoxine à l'anatoxine ou à la toxine lorsque celle-ci est d'une part absorbée à la surface d'une microplaque, d'autre part en solution. Lors de cet ELISA compétitif, l'anticorps réagit avec l'anatoxine en solution, et ne peut donc se lier à l'anatoxine adsorbée. Cette méthode est appelée ELISA compétitif car il y a une compétition entre l'antigène libre en solution et l'antigène adsorbé sur la microplaque. Il existe une bonne corrélation entre les résultats de ce test et ceux obtenus avec les techniques de neutralisation *in vivo*.

Le test d'inhibition de liaison de la toxine (ToBI) est aussi une version modifiée du test ELISA. La toxine tétanique est incubée avec des dilutions de sérum, puis ce mélange est mis en présence de l'antitoxine adsorbée dans les puits d'une microplaque. Ce test ressemble au test de neutralisation car il est basé sur la détection de la toxine non liée dans un mélange toxine-antitoxine.

La différence entre ces deux tests repose sur la façon dont la toxine libre est détectée : dans le test ToBI, il est détecté par le complexe antitoxine liée à une enzyme permettant sa mesure; tandis que dans le test de neutralisation, les effets toxiques sont directement observés chez la souris.

Comparé à l'ELISA standard, le test ToBI permet d'obtenir de meilleures corrélations avec les tests in vivo. Cependant en raison de l'utilisation relativement récente de ces tests, des données supplémentaires sont nécessaires pour les comparer avec les tests in vivo, notamment lorsque le titre sérique est bas.

2.2.3. Tests radio-immunologiques (75; 76)

Les titres d'anticorps antitétaniques sont aussi déterminés par les tests radio-immunologiques (RIA). Ces derniers ont subi plusieurs modifications. L'anatoxine tétanique peut être liée à un support insoluble tel la cellulose ou l'agarose ou adsorbée de façon passive à une surface plastique comme dans le test ELISA. Les anticorps spécifiques (antitoxines tétaniques) se lient à l'antigène adsorbé. Une immunoglobuline humaine marquée par un isotope reconnaît alors les complexes antigène-anticorps ainsi formé, et permet leur quantification. Le test RIA présente une sensibilité élevée et ses résultats

concordent avec ceux du test HA et de l'ELISA. Cependant, d'une part les réactifs et l'équipement nécessaire au test RIA sont chers, d'autre part le marquage isotopique pouvant décroître rapidement; la durée de la détection du conjugué est courte. Cette technique nécessite un personnel hautement qualifié et la manipulation de substances radioactives constitue un danger potentiel.

L'agglutination sur latex et les différentes méthodes de diffusion en gel sont des techniques simples et économiques, mais moins sensibles. Elles peuvent être utiles pour la détection de titres élevés d'antitoxine chez les donneurs de sang pour la production d'immunoglobulines antitétaniques humaines.

2.2.4. Test immunochromatographique (TQS) (77)

Toutes les techniques décrites précédemment sont longues, coûteuses et nécessitent un équipement de laboratoire non disponible aux urgences, ainsi qu'un personnel qualifié aux techniques de laboratoire et ne sont donc pas adaptables en situation d'urgence.

Le Tétanos Quick Stick est un test immunochromatographique unitaire nouvellement mis sur le marché permettant de connaître en 20 minutes le statut immunitaire d'un patient vis-à-vis du tétanos. Ce test apparaît donc comme un outil diagnostique intéressant dans la prise en charge d'un patient présentant aux urgences avec une plaie. En effet, dans la majorité des cas, le patient ne peut fournir la preuve écrite de son état vaccinal lors de l'interrogatoire. A l'issue du

test, le patient est déclaré ayant ou non des anticorps protecteurs antitétaniques. Le choix de l'immunoprophylaxie, de la sérothérapie et/ou de la vaccination, sera alors adapté à chaque patient en tenant compte du résultat du test.

3. TAUX PROTECTEURS D'ANTICORPS ANTITÉTANIQUES

3.1. Taux protecteurs d'antitoxines (78)

On ne connaît pas avec certitude la quantité d'antitoxines circulantes nécessaire à une immunité totale envers le tétanos. La détermination d'un taux fixe d'antitoxine tétanique ne prend pas en considération les différentes conditions de production et d'absorption de la toxine tétanique dans les zones anaérobies d'une plaie ou d'une nécrose ombilicale. En présence d'une forte dose de toxine, un titre sérique donné peut ne pas être protecteur absolu. On observe une protection lorsqu'il y a suffisamment d'anticorps neutralisant la toxine, par rapport à la quantité de toxine.

Lors de l'évaluation des conséquences d'une infection avec des spores de bacilles tétaniques, le mémoire immunologique et la rapidité de la réponse immunitaire à des rappels avec l'anatoxine tétanique peuvent être aussi importants que les taux d'anticorps circulants.

Ainsi bien que le rôle de l'antitoxine tétanique ait été bien étudié, il est arbitraire de préciser un taux protecteur. La concentration d'antitoxine tétanique s'exprime en unités internationales (UI) et on considère le taux protecteur minimum à 0,01 UI/ml de sérum. Cette valeur a été déterminée à

partir des résultats d'étude chez l'animal et qui montrent une relation entre les concentrations d'anatoxine et les symptômes cliniques du tétanos ou le décès. On a peu de données expérimentales chez l'humain et il est rare d'observer directement des taux protecteurs d'anticorps.

Wolters et Dehmel se sont eux-mêmes injectés une dose de toxine tétanique équivalente à 2 ou 3 doses humaines (calculée en fonction de leurs poids, selon des expériences réalisées chez le cobaye). La concentration des anticorps après le vaccin était de 0,004 à 0,005 UI/ml et ils n'ont pas souffert du tétanos après l'injection intramusculaire de la toxine tétanique, mais ne sachant pas qu'elle est la « dose humaine » nécessaire à l'apparition du tétanos, il est difficile d'interpréter cette expérience.

Derger et al. (1978) ont rapporté un titre d'anticorps de 0,004 UI/ml chez un patient, au tout début de la maladie. Passen et al. (1986) ont décrit un cas de tétanos grave généralisé chez une personne qui avait eu une vaccination complète pendant l'enfance et deux rappels huit et quatre ans avant la maladie. Le titre d'antitoxine était de 0,16 UI/ml au début de la maladie. Compte tenu de la courte durée d'incubation, de la progression rapide des symptômes vers les spasmes généralisés et la gravité d'état du patient lors de son admission, ses chances de guérison paraissaient faibles. Sa survie et sa guérison sont probablement dus à la préexistence d'anticorps neutralisants assurant une protection partielle, de la bonne réponse immunitaire aux injections d'anatoxine durant la phase aiguë de la maladie, du jeune âge et du bon état général du malade.

3.2. Mauvaise utilisation du taux «protecteur» d'anticorps

Le terme «taux protecteur» est souvent mal utilisé car il signifie que le taux 0,01 UI/ml déterminé par hémagglutination passive et ELISA ou RIA est identique au taux obtenu par le test de neutralisation ceci n'est pas toujours vrai car les méthodes *in vitro* incluant le test HA et ELISA classique tendent à surestimer des titres qui sont alors considérés comme protecteur. L'utilisation du terme «taux protecteur» est particulièrement risquée lors des études concernant l'immunité naturelle ou l'estimation des titres individuels chez des blessés. Lors d'utilisation des tests *in vitro*, il est alors plus judicieux d'utiliser un taux d'anticorps équivalent à 0,01 UI/ml déterminé par la méthode *in vivo*. Ce taux varie en fonction du test utilisé. En général 0,1UI/ml constitue une estimation sûre.

4. EFFICACITE DE L'ANATOXINE TETANIQUE

4.1. Quelle est l'efficacité de l'anatoxine tétanique?

De nombreuses études cliniques sur le terrain et en milieu hospitalier ont démontré sans ambiguïté l'efficacité de l'anatoxine tétanique. En 1960, dans une région rurale de Colombie, une étude réalisée en aveugle sur le terrain a montré que l'administration de l'anatoxine adsorbée à des femmes en âge de procréer assurait une bonne immunité envers le tétanos néonatal. Le taux de mortalité liée au tétanos chez les enfants appartenant au groupe témoin était de 78 pour 1000 naissances, tandis que dans le groupe des mères ayant reçu deux à trois doses d'anatoxine, il n'y a pas eu de cas de tétanos néonatal (79). La mise en place de

programmes de vaccination pour les femmes en âge d'avoir des enfants et en particulier les femmes enceintes, a permis de diminuer la mortalité liée au tétanos néonatal **(80)**.

L'étude de la mortalité liée au tétanos néonatal chez les enfants nés de mères vaccinées ou non, fournit des informations qui permettent d'évaluer l'efficacité du vaccin antitétanique. Dans la plupart des études cette efficacité se situe entre 80 et 100%.

4.2 Echs de la vaccination avec l'anatoxine tétanique

La vaccination avec l'anatoxine tétanique constitue l'une des plus efficaces méthodes de prophylaxie, cependant on a apparemment observé plusieurs échecs. En effet dans quelques cas d'échec, la vaccination n'avait pas été complète et les cas de tétanos sont apparus des années après la primo-vaccination. Seuls quelques uns des malades avaient eu des injections de rappel.

Récemment, le nombre de rapports concernant l'incapacité de la vaccination antitétanique des mères à prévenir le tétanos néonatal a augmenté. La vaccination s'étendant, la proportion de cas de tétanos néonatal chez des enfants nés de mères vaccinées est plus importante, même si l'efficacité de l'anatoxine est très bonne. En Inde, le nombre de cas de tétanos néonatal est passé de 88 en 1984 à 19 cas en 1989, cependant la proportion de mères vaccinées avec au moins deux doses d'anatoxine ayant pourtant un enfant atteint de tétanos néonatal était de 20% en 1987 et de 32% en 1989**(81)**. Dans ce pays, de 1984 à 1989, la vaccination antitétanique a augmenté de 33% à 69%.

Ces cas de tétanos néonatal chez des enfants nés de mères se disant vaccinées, peuvent s'expliquer de diverses façons:

- Passé vaccinal imprécis: Il est souvent basé sur les affirmations verbales de ces femmes et non sur des documents écrits. Dans plusieurs de ces pays, les femmes ne possèdent pas de certificats de vaccination ou les ont perdus. Dans certains pays, les femmes enceintes reçoivent de nombreuses injections n'ayant rien à voir avec la vaccination antitétanique et entraînant des confusions à propos de leur état immunitaire vis à vis du tétanos.

- Schéma de vaccination inadapté: De nombreuses femmes enceintes déclarent leur état trop tardivement. Par conséquent la vaccination ne débute pas à temps et la seconde dose d'anatoxine est administrée trop près du terme pour permettre à la mère de développer une réponse immunitaire qui protégerait le nouveau-né.

- Faible potentiel immunogène du vaccin: L'anatoxine tétanique peut être inefficace s'il y a eu des problèmes de production, de stockage ou de transport. On connaît au moins un pays en développement où des données épidémiologiques et expérimentales ont montré qu'une anatoxine tétanique produite localement avait un potentiel immunogène inférieur à la normale.

- Réponse immunitaire maternelle faible: La plupart des études réalisées dans les pays en développement indiquent que deux doses d'anatoxine suffisent à stimuler la production d'anticorps antitétaniques à un niveau considéré comme

protecteur chez 80% des femmes. Cependant certaines mères présentent des titres inférieurs au taux protecteur « faibles répondeurs ».

- Mauvais passage transplacentaire: Selon de récentes études, les mères, dans certaines régions, possèdent de très forts titres d'anticorps en raison d'une constante stimulation antigénique. Dans ce cas, le passage transplacentaire des immunoglobulines pourrait être plus lent, laissant ainsi le nouveau-né mal protégé.

- Exposition trop importante à la toxine: Parfois lorsque la contamination au niveau de la section du cordon ombilical est très élevée, l'immunité peu élevée du nouveau-né, induite par deux doses de vaccin administrées à la mère, ne suffit pas à neutraliser la trop importante quantité de toxine tétanique produite.

4.3 Facteurs influençant la réponse à l'anatoxine tétanique

Le paludisme et le SIDA peuvent altérer la réponse immunitaire à l'anatoxine tétanique. Le paludisme est présent à l'état endémique dans de nombreuses régions où le tétanos néonatal est répandu.

Selon certaines études, la réponse à la vaccination antitétanique est aussi bonne chez les femmes enceintes souffrant de paludisme que chez les femmes en bonne santé ne portant pas d'enfants.

D'autres analyses n'ont pas montré de différences dans la réponse à l'anatoxine tétanique entre des personnes ayant reçu un traitement préventif à long terme contre le paludisme et des sujets témoins. Cependant, on a observé une diminution de la réponse immunitaire après deux doses d'anatoxine tétanique chez des enfants atteints d'un accès de fièvre palustre.

Pour les personnes souffrant du SIDA, l'inefficacité de la vaccination constitue le problème principal. L'infection par le VIH entraîne des désordres immunologiques dont, une hypergammaglobulinémie, une diminution des lymphocytes CD4, une faible réponse des lymphocytes T à une stimulation mitogène et une altération de l'immunité humorale. Ces malades ont une réponse anticorps primaire et secondaire anormale et ceci diminue l'efficacité de la vaccination. Ces anomalies de la réponse immunitaire s'aggravent avec la progression de la maladie. L'infection par le VIH affecte la réponse immunitaire à l'anatoxine tétanique lorsque le premier contact avec l'anatoxine est établi après l'infection, mais elle n'altère pas de façon aussi importante la réponse des lymphocytes « éduqués » avant l'infection.

Les effets de l'infection par le VIH sur la réponse anticorps seront plus prononcés chez les enfants, avant même que les symptômes immunitaires soient apparents, car ils ont un répertoire d'anticorps plus limité(82). Chez ces enfants, la réponse anticorps aux anatoxines tétaniques et diphtériques, et au vaccin pneumocoque, est absente ou très faible par rapport à celle observée chez les enfants témoins d'un même groupe d'âge.

Au contraire, les parents de ces enfants, également infectés par le VIH possèdent des taux protecteurs d'anticorps antitétaniques et antidiphtériques,

conséquences de la vaccination dans leur enfance. Selon de récentes études, la plupart des enfants infectés par le VIH durant la période périnatale ont une bonne réponse immunitaire antitétanique et antidiphtérique durant les deux premières années de leur vie. Puis ces taux d'anticorps chutent rapidement entre l'âge de deux et quatre ans. (83)

La réponse antitétanique varie chez les adultes infectés par le VIH. On a observé une diminution de la réponse au rappel antitétanique chez ces adultes, présentant *ou non* les symptômes du SIDA.

Une autre étude a montré que les réponses anticorps à la vaccination antitétanique chez 21 recrues militaires infectées par le VIH étaient identiques à celles observées chez des témoins non infectés. Cependant, seulement 11 parmi ces 21 militaires avaient une réponse sérologique antidiphtérique comparable à celle de 18 témoins parmi 21. En Afrique après l'administration de deux doses d'anatoxine pendant la grossesse, les femmes séropositives ont les mêmes titres d'anticorps antitétaniques que les femmes séronégatives.

5. MISE EN PLACE DE L'IMMUNITE APRES LA VACCINATION

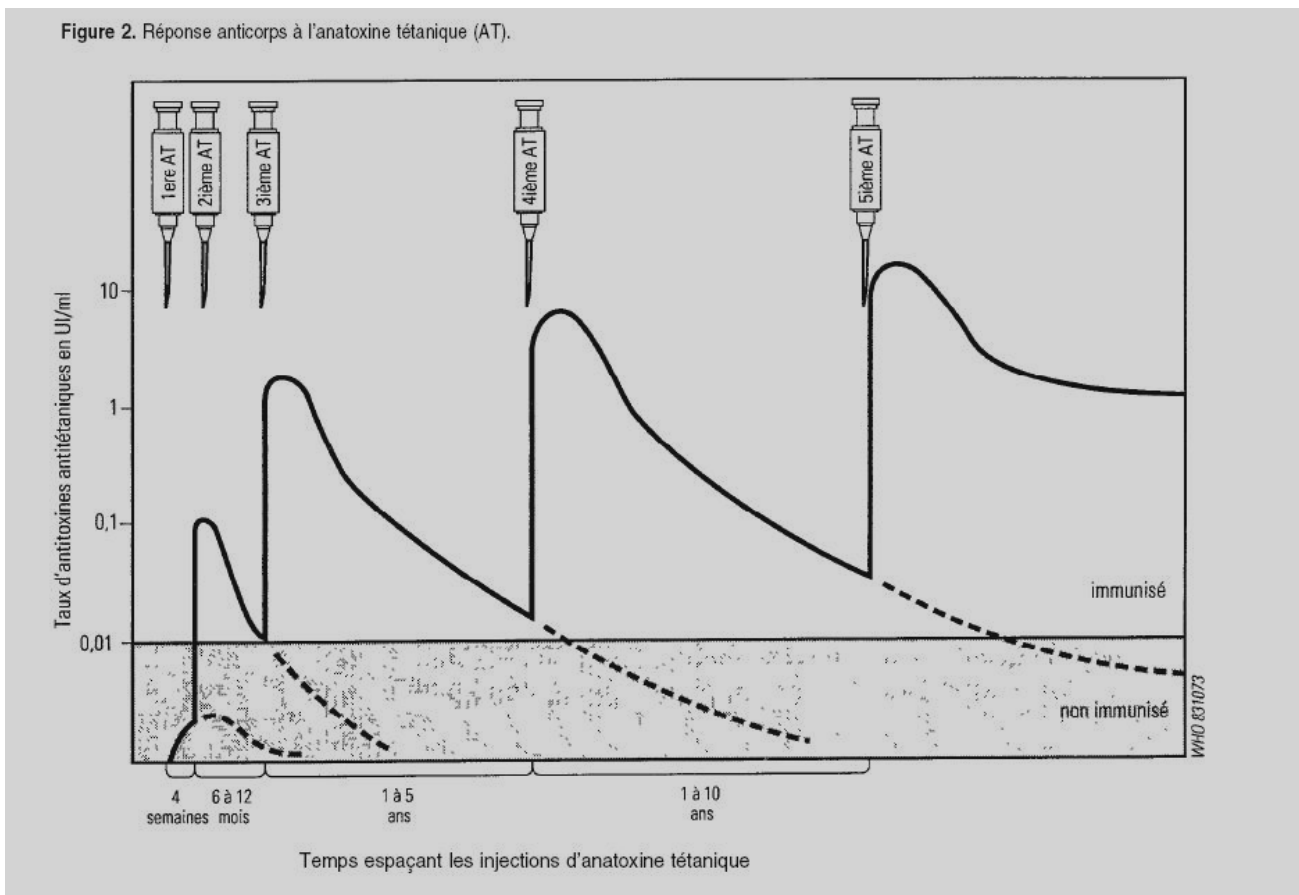
5.1 Réponse immunitaire après la vaccination (84)

La Figure 2 représente les titres d'antitoxines de l'adulte après la primo-vaccination et les rappels avec l'anatoxine tétanique. Le niveau et la durée de l'immunité augmentent avec le nombre d'injections d'anatoxine. La protection obtenue avec une seule dose d'anatoxine est faible ou inexistante.

Deux à quatre semaines après la seconde injection, le taux moyen d'anticorps antitétaniques dépasse le taux protecteur minimum à 0,01 UI/ml,

bien que le pourcentage de personnes faiblement immunisées («faibles répondeurs») soit encore de 10%. L'immunité diminue avec le temps. Un an après, le pourcentage d'individus peu immunisés peut atteindre 20% et le titre moyen d'anticorps décroît vers un seuil.

Figure 2: courbe montrant la durée de protection contre le tétanos après chaque rappel.



Le risque de tétanos est plus élevé pour les enfants dont les mères ont une faible réponse immunitaire. Pour cette raison, il est nécessaire d'administrer une troisième dose d'anatoxine lors de la grossesse suivante ou 6 à 12 mois après les deux premières injections.

Une troisième dose d'anatoxine induit une très forte production d'antitoxines, avec des titres moyens variant de 1 à 10 UI/ml. Dans ce cas, l'immunité est élevée et de longue durée. Un mois après la troisième injection, le pourcentage de faibles répondeurs est négligeable et les taux protecteurs se maintiennent pendant au moins cinq ans.

Après cette troisième dose, chaque injection supplémentaire, espacée d'au moins un an, augmente le taux d'antitoxine et prolonge la durée de l'immunité. L'immunité durera 10 ans après la quatrième injection, et au moins vingt ans après la cinquième.

Tableau I : Calendrier OMS de vaccination antitétanique des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes (85).

DOSES	MOMENT DE L'ADMINISTRATION	% DE PROTECTIN	DUREE DE LA PROTECTION
VAT1	Au premier contact ou chez les femmes le plutôt possible lors d'une grossesse	Néant	Néant
VAT2	Au moins 4 semaines après VAT1	80%	3ans
VAT3	Au moins 6 mois après le VAT2 ou chez les femmes lors d'une grossesse antérieure.	95%	5 ans
VAT 4	Au moins 1 an après le VAT 3 ou chez les femmes lors d'une grossesse ultérieure.	99%	10 ans
VAT5	Au moins 1 an après le VAT 4 ou chez les femmes lors d'une grossesse ultérieure.	99%	A vie

5.2 Durée de l'immunité induite par différents protocoles de vaccination

La vaccination des enfants avec 3 injections de DTC leur assure une protection contre le tétanos sur un an à trois ans. On considère généralement que ces trois doses administrées à l'enfant correspondent à deux doses chez l'adulte. Un quatrième rappel entre l'âge de 15 et 24 mois renforce l'immunité de l'enfant contre le tétanos et la prolonge pour cinq nouvelles années, jusqu'à l'âge de 6 ou 7 ans. Lors de l'entrée à l'école, un cinquième rappel antitétanique (sous forme de vaccin DT) assure dix nouvelles années de protection antitétanique, jusqu'à 17 ou 18 ans.

Une injection supplémentaire à la sortie de l'école ou pendant le service militaire, prolongera cette immunité pendant les deux prochaines décennies ou plus (86;87).

Pour déterminer le pourcentage d'enfants nés protégés contre le tétanos néonatal par l'intermédiaire de la vaccination des mères par «VAT», le personnel de toutes les cellules de santé maternelles et infantiles vérifie automatiquement si l'enfant est né durant la période de protection de la mère.

Cette vérification a lieu quand l'enfant est emmené pour une prise DTC, en utilisant la carte de vaccination de la mère, sinon un interrogatoire va être mené.

Si l'enfant est né durant la période de protection de la mère (tableau ci-dessous), le nouveau-né est considéré protégé contre le tétanos néonatal.

Cependant, il faut préciser:

- Le nombre de prise de VAT par la mère.
- La date de la dernière injection de VAT.
- La date de naissance du nouveau-né.

Exemple: Si la mère a reçu deux doses de VAT, elle aura une durée de protection trois ans contre le tétanos. Si son enfant est né durant la période de protection, il est considéré protégé contre le tétanos néonatal. Par contre s'il est né en dehors de cet intervalle de trois ans, il ne serait pas protégé. (1)

Tableau II: montrant la durée de protection après les rappels du vaccin antitétanique

Prestation	Durée de protection
VAT 1	0
VAT 2	3 ans
VAT 3	5 ans
VAT 4	10 ans
VAT 5	A vie

Il y a peu de données concernant l'immunité acquise au tout début de l'enfance avec trois doses de vaccin DTC. Selon les récentes observations de Scheibel au Danemark, trois doses de vaccin DT permettent d'obtenir une immunité de longue durée. D'autres études ont montré que trois injections de vaccin DT-polio à l'âge de 5, 6 et 15 mois induisent des taux protecteurs d'anticorps sur une durée allant de 14 à 18 ans pour 90% des personnes, de 20 à

25 ans pour 85% des individus et de 26 à 30 ans pour 72% des gens(85). Une nouvelle vaccination 30 ans après cette primo-vaccination entraîne une forte réponse anticorps de longue durée. Cependant, ces observations ne peuvent pas être généralisées car on utilise des vaccins et des schémas de vaccination différents.

5.3 Immunité antitétanique en fonction de l'âge et du sexe

Seuls les individus vaccinés sont protégés. Les personnes non vaccinées risquent de développer un tétanos lors de blessures et les mères d'avoir un enfant atteint de tétanos néonatal lors de la section du cordon ombilical.

Le profil immunitaire contre la maladie a beaucoup changé depuis l'introduction de l'anatoxine tétanique dans les programmes de vaccination infantile. Ceci se traduit par une très importante diminution des cas de tétanos déclarés chez les jeunes gens.

Les niveaux d'immunité sont nettement différents entre les hommes et les femmes plus âgés. Dans les pays industrialisés, les vaccinations supplémentaires reçues à l'armée ou lors de la vie professionnelle expliquent probablement le meilleur niveau de protection observé chez les hommes. En Inde par exemple, on observe au contraire une meilleure immunité chez les femmes, car lorsqu'elles sont en âge d'avoir des enfants et particulièrement lorsqu'elles sont enceintes, elles reçoivent une injection d'anatoxine tétanique (87).

6. PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DE L'ANATOXINE TETANIQUE

6.1 Un organe sélectif: le placenta

Lorsque la mère est vaccinée, les anticorps antitétaniques sont transportés passivement vers le fœtus, et assurent ainsi de façon transitoire, une protection antitétanique au nouveau-né. Le placenta humain laisse passer sélectivement les anticorps de type IgG, de la mère vers le fœtus. Les taux d'IgG du fœtus augmentent progressivement à partir du quatrième mois de la grossesse jusqu'au terme de celle-ci. A la naissance, les titres d'anticorps de l'enfant sont identiques et parfois supérieurs à ceux de sa mère. Des études avaient montré que les titres d'antitoxines dans le sérum de cordon et dans le sérum maternel étaient habituellement identiques, bien que dans 20 à 30% des cas, la concentration d'anticorps du sérum de cordon soit inférieure à celle du sérum maternel. Plus récemment on a observé un rapport, (taux d'anticorps du cordon/taux d'anticorps maternels), plus élevé chez les Européens que chez les Africains. Cette différence peut s'expliquer par la présence de forts titres d'immunoglobulines chez les mères africaines exposées à de nombreux stimuli antigéniques. Or on sait que le passage transplacentaire est meilleur lorsque les taux d'IgG maternels sont faibles (89).

6.2. Passage des antitoxines vers le fœtus : influence du temps espaçant les injections d'AT et importance de l'intervalle de temps entre le dernier rappel et l'accouchement

Le rapport du titre sérique maternel / titre sérique de cordon dépend du temps espaçant les injections d'anatoxine tétanique et de l'intervalle entre la

dernière dose et l'accouchement. L'espacement dans le temps des injections d'anatoxine constitue la meilleure façon d'obtenir une réponse immunitaire optimale et de longue durée.

En réalité dans les pays en développement, les femmes enceintes se présentent tardivement aux services de santé et sont vaccinées à un stade avancé de leur grossesse. Dans ce cas, le transfert d'une quantité suffisante d'anticorps de la mère vers le fœtus est limité car la deuxième dose d'anatoxine tétanique est souvent administrée juste avant l'accouchement. Lorsque la deuxième injection est éloignée de la naissance, le rapport des anticorps antitétaniques du cordon/anticorps maternels augmente. Ces résultats sont en faveur d'une politique de vaccination débutant aussitôt que possible lors de la grossesse. Ceci permettrait d'espacer suffisamment les injections d'anatoxine, avec une seconde dose éloignée de la date d'accouchement. (90)

6.3 Influence de l'immunité passive sur l'établissement de l'immunité active

Durant la période néonatale, la diminution des titres d'antitoxines tétaniques est identique à celle qui est observée pour les anticorps dirigés contre *Neisseria meningitidis* A, *Haemophilus influenzae* b et *Streptococcus* B, suite à la vaccination des mères durant leur grossesse avec les polysaccharides bactériens (91). Un mois après la naissance, le nouveau-né possède encore 80% des antitoxines qui lui ont été transférées (92).

Si la proportion de femmes vaccinées avec l'anatoxine tétanique augmente, le nombre d'enfants possédant une immunité antitétanique acquise

passivement augmentera également. Cette immunité passive pourrait interférer avec l'établissement d'une immunité active lors de la vaccination précoce avec le DTC. Une telle interférence a été observée chez des enfants vaccinés avec le DTC à l'âge de 2 à 6 mois ou de 3 à 7 mois, et dont les mères avaient reçu 3 doses d'anatoxine durant leur grossesse. Cette interférence est plus marquée pour les enfants dont le titre sérique de cordon est supérieur à 0,1 UI/ml.

Dans les pays industrialisés, la majorité des femmes en âge d'avoir des enfants sont vaccinées contre le tétanos. Des concentrations très élevées d'anticorps antitétaniques, avec des titres souvent supérieurs à 10 UI/ml, ont été détectées dans le sérum de cordon par hemagglutination passive lors d'une étude aux Etats-Unis (95). La demi-vie de ces anticorps est d'environ un mois et dans certaines études, le test de neutralisation met en évidence une diminution de leur taux qui se situe entre 0,3 et 0,5 UI/ml à l'âge de deux mois lorsque la première dose de DTC est injectée (93;94).

7. SECURITE DE L'ANATOXINE TETANIQUE (96; 97)

L'anatoxine tétanique est un antigène qui ne présente aucun danger. Dans les années 1940, la présence d'agents sensibilisants (peptones) dans le milieu de culture était probablement à l'origine des réactions anaphylactiques aiguës qui avaient été observées. Ces risques ont été considérablement réduits par l'amélioration des techniques de production de l'anatoxine, le développement de milieux de culture ne contenant pas d'agents sensibilisants et l'utilisation de produits hautement purifiés.

Les réactions généralisées graves sont très rares. Une faible proportion des personnes vaccinées peut souffrir de petites réactions locales. Des individus hyperimmunisés ayant un titre d'anticorps très élevé, suite à de nombreuses injections d'anatoxine par le passé, développent parfois des réactions allergiques lors d'un rappel antitétanique(98). Dans ce cas la formation de complexes anticorps-anatoxine active les voies du complément et stimule les leucocytes, entraînant ainsi des altérations vasculaires localisées accompagnées d'œdèmes locaux, de douleurs et de malaise. Une utilisation excessive de l'anatoxine tétanique peut également être responsable d'une polyneuropathie.

Dans certains pays les femmes reçoivent deux doses d'anatoxine lors de chaque grossesse. Considérant le danger crée par une utilisation exagérée de l'anatoxine, il serait souhaitable de remplacer cette pratique par le schéma de vaccination classique comportant cinq injections.

On considère que l'anatoxine tétanique ne présente aucun danger pour la femme enceinte. Lors de la grossesse, la vaccination avec l'anatoxine tétanique ou diphtérique ne fait pas courir de risques au fœtus.

8. IMPLICATION POUR LES PROGRAMMES DE VACCINATION

La protection du nouveau-né contre le tétanos néonatal dépend d'un schéma de vaccination optimum qui dépend lui même du passé vaccinal antitétanique de la mère. La mise en place du schéma de vaccination comportant cinq doses est essentielle, lorsqu'il existe une population de femmes en âge de

porter des enfants, n'ayant jamais été vaccinées contre le tétanos durant leur enfance ou leur adolescence. La vaccination des femmes enceintes représente la stratégie la plus efficace.

Toutes les femmes doivent avoir un carnet de vaccination et être vaccinées contre le tétanos si nécessaire. L'effort principal doit être tourné vers la vaccination de ces femmes avec trois doses d'anatoxine leur assurant une protection minimum de 5 ans. Un quatrième rappel prolongera cette immunité sur 10 ans et un cinquième rappel la prolongera sur 20 ans **(99, 100)**.

La vaccination des enfants scolarisés constitue une autre approche importante. Les enfants du cycle primaire doivent être vaccinés avec le vaccin DT (type enfant) ou Td (type adulte); les enfants plus âgés recevront l'anatoxine tétanique ou le vaccin Td. Le schéma de vaccination le plus pratique comporte deux premières injections lors de l'entrée à l'école (espacées d'au moins 4 semaines) et un troisième rappel dans la classe suivante (un an après la deuxième dose). Un quatrième rappel peut être administré à la sortie de l'école. Dans les pays où cette procédure est en place depuis de nombreuses années et où une forte proportion de la population féminine est scolarisée, on peut réviser la politique de vaccination des femmes. En effet, si une femme a reçu quatre injections d'anatoxine durant sa scolarité, un seul rappel au début de la grossesse lui assurera une protection durant les deux prochaines décennies. Cependant la mise en place d'une telle pratique nécessite le bon enregistrement des vaccinations ou des études sérologiques **(1)**.

Partie pratique

1) Introduction :

Les recommandations de la direction générale de la santé ainsi que les recommandations Nord-américaines, Suisses et Françaises considèrent l'interrogatoire comme un élément décisionnel dans la prise en charge des plaies aux urgences pour la prévention du tétanos **(101)**.

Au cours de l'interrogatoire médical avec nos patients, aux questions: «êtes-vous vaccinés contre le tétanos?» et «êtes-vous à jour de vos rappels?» certains d'entre eux ne savaient pas ce que c'est le tétanos. La majorité ne savait pas s'ils étaient vaccinés contre la maladie ou s'ils étaient à jours de leurs rappels. Tous les patients déclarent être ou ne pas être protégés contre cette affection sans avoir une preuve écrite des vaccinations antérieures.

Comme il est difficile de connaître le statut vaccinal du patient qui souvent ne peut apporter la preuve écrite de ce qu'il annonce à l'interrogatoire, tout patient à risque se présentant au service des urgences chirurgicales reçoit systématiquement une injection de sérum antitétanique.

Le tétanos quick stick est un test immunochromatographique, unitaire, simple, rapide et fiable pour la détection des anticorps spécifiques antitétaniques. Il permet donc de cibler les personnes non protégées qui nécessiteront une sérothérapie **(102)**.

Le but de cette étude est d'évaluer le statut vaccinal des patients en situation d'urgence, en se basant sur des arguments objectifs, pour décider la conduite à tenir en cas de blessure. L'évaluation du TQS permettra en fonction d'un statut vaccinal mieux précisé de réaliser un traitement mieux adapté, conforme aux connaissances scientifiques actuelles. **(102)**

Après une évaluation du statut vaccinal de 120 patients et évaluation analytique du téтанos quick stick par rapport à la méthode de référence ELISA, l'objectif principal de ce travail c'est d'étudier la possibilité de la mise en place du téтанos quick stick en discutant son intérêt dans la prise en charge des patients à risque au niveau du service des urgences chirurgicales au centre hospitalier universitaire Ibn Sina.

2) Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective menée du 22/10/2007 au 01/01/2008 au service des urgences chirurgicales du CHU Ibn Sina.

La population étudiée concerne 120 patients âgés de 19 à 80 ans qui se sont présentés aux urgences pendant cette période avec ou sans risque téтанigène.

Les données recueillies à partir de l'interrogatoire et des dossiers médicaux ont été enregistrées dans une fiche individuelle qui a été créée dans un souci de traçabilité biologique, elle permet de garder une trace écrite du

test: à propos du patient (nom, prénom, âge, sexe, profession, statut vaccinal supposé vis-à-vis du tétanos) ; à propos de la plaie (type de la plaie, contexte de survenue de la plaie) ; à propos du test (numéros de lot réactif, résultat du test) **(103)** (figure 3).

Les prélèvements sanguins veineux sur tubes secs ont été centrifugés et aliquotés dans trois tubes type épindorff pour chaque prélèvement et conservé à -40C °. Deux tests biologiques ont été effectués pour chaque sérum :

1. **Test ELISA** : trousse Clostridium tétani IgG **ELISA** de Nova Tec (image 1).
2. **Test immunochromatographique** : Tétanos Quick-stick (**TQS**) Gamma (image2).

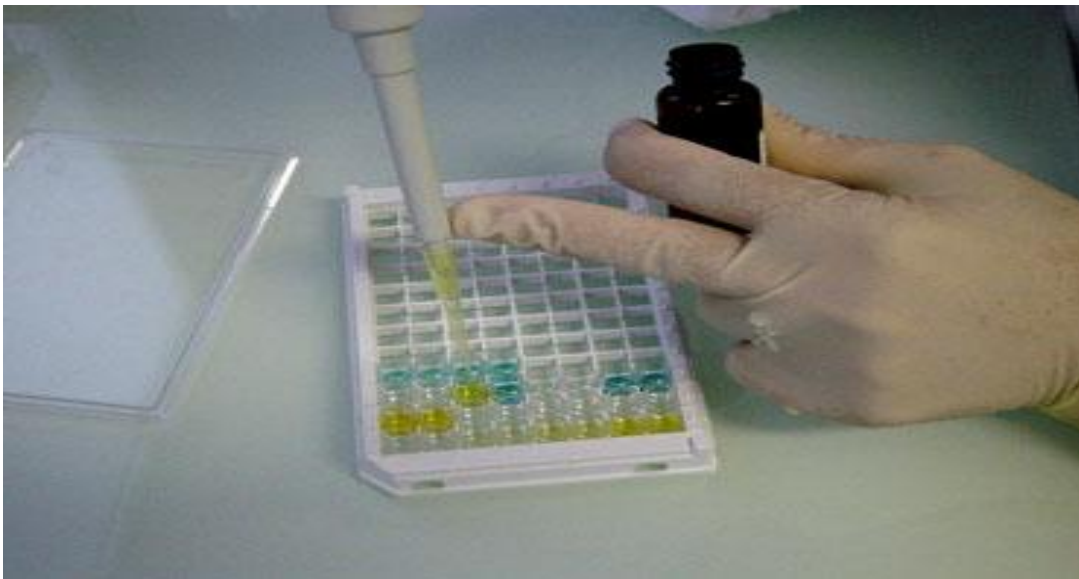


Image 1: microplaque ELISA

Les puits des barrettes de microtitration sont revêtus d'antigènes inactivés de la toxine de tétanos pour lier les anticorps correspondant de

l'échantillon. Après le lavage des puits pour éliminer l'échantillon non lié, le conjugué anti-IgG humaines marquées à la peroxydase du raifort (HRP) est ajouté. Ce conjugué se lie aux anticorps capturés spécifiques de la toxine du C.tétani. Le complexe immun constitué par le conjugué lié est visualisé en ajoutant le substrat de Tétraméthylbenzidine (TMB) qui donne un produit de réaction bleu. L'intensité de ce produit est proportionnelle à la quantité d'anticorps IgG spécifiques de l'anatoxine dans l'échantillon du patient. De l'acide sulfurique est ajoutée pour arrêter la réaction. Ceci produit une couleur jaune. L'absorbance à 450nm est lue en utilisant un lecteur de microplaque ELISA.

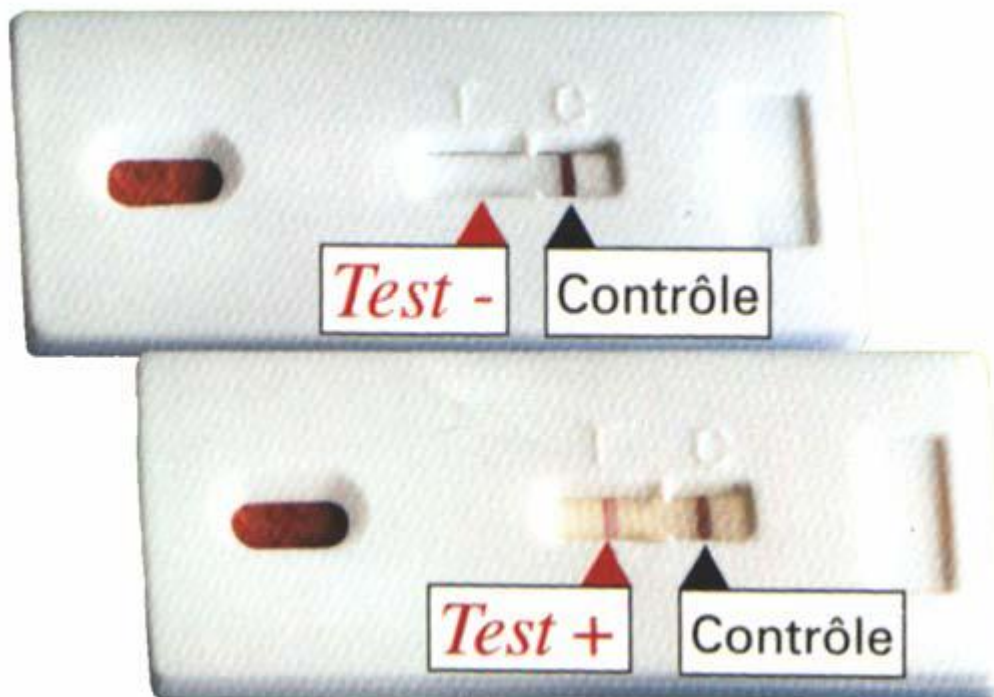


Image 2: Boitier de Tétanos Quick Stick (TQS).

A l'aide d'une pipette précalibrée 20 µl on dépose la totalité du sérum, le plasma, ou le sang dans la fenêtre de dépôt, puis on ajoute rapidement (dans les 10 secondes) 3 gouttes de diluant dans la fenêtre de dépôt et on lit les résultats après 10 minutes :

-Test – (négatif): une ligne colorée apparaît dans la zone contrôle C.

-Test+ (positif): deux lignes colorées apparaissent dans la zone test T et la zone contrôle C.

Il est généralement admis dans la littérature qu'un sujet est:

- Peu ou pas protégé: lorsque le titre des anticorps antitétaniques dans le sérum est $< 0,1$ UI/ml
- Bien protégé: lorsque le titre est $> 0,1$ UI/ml.

Le stick est inclus dans un boîtier à 2 fenêtres contenant:

-1 puits: zone de dépôt de l'échantillon et de diluant.

-T : zone où apparaît le résultat du test.

-C : zone Contrôle.

Le TQS est un test immunologique basé sur le principe de l'immunochromatographie. Cette méthode utilise la combinaison de l'anatoxine tétanique couplée à l'or et de l'anatoxine tétanique fixée à la phase solide **(104, 105)**.

L'échantillon de sang, de sérum ou de plasma est déposé dans le puits du TETANOS QUICK STICK. On ajoute ensuite le diluant dans le même puits.

Le diluant migre sur le stick, entraînant le conjugué à l'or qui forme un complexe avec les immunoglobulines antitétaniques présentes dans l'échantillon.

Ces complexes réagissent avec l'anatoxine immobilisée, ce qui entraîne l'apparition d'une ligne colorée dans la fenêtre "T".

S'il n'y a pas d'immunoglobulines antitétaniques dans l'échantillon, aucune ligne colorée n'apparaît dans la fenêtre "T".

L'excès de conjugué à l'or est capté par un réactif contrôle fixé au niveau de la fenêtre "C", pour former une ligne rose, témoin du bon fonctionnement du test.

Figure 3 :

Fiche d'évaluation de l'immunité antitétanique au service des urgences

Centre hospitalier Ibn Sina

Date :
Nom et prénom :
Age :
Numéro d'entrée :
Niveau de scolarité :
Profession :

Evaluation du statut vaccinal

_ Immunisation complète prouvée

Dernier rappel :

< à 5 ans :

5 à 10 ans :

> à 10 ans :

_ Incomplète

_ Absente ou douteuse

Evaluation du risque tétanogène de la plaie.

Circonstances de la plaie :

Délai de la prise en charge :..... <6h....., >6h.....

Type de la plaie : mineure propre :

Grave

Décision du traitement prophylactique

Anatoxine :..... dose=.....

Ig G :..... dose=.....

Résultats des testes biologiques :

TQS :.....positif..........négatif.....

Test ELISA tétanos Ig G :

3) Résultats :

1) Résultats de l'interrogatoire :

- Données globales :

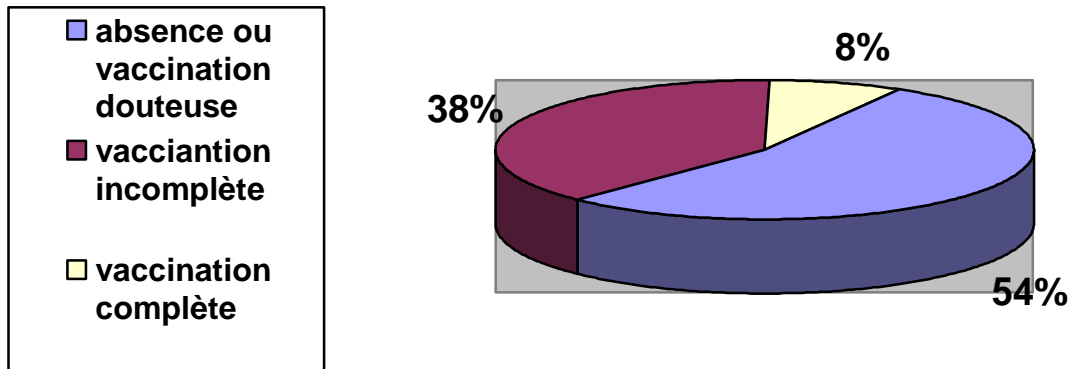
Tableau III: Répartition de 120 patients étudiés selon le sexe et la scolarisation.

<u>Sexes</u>	
H	81 patients
F	39 patientes
<u>Scolarisation</u>	
Oui	25 patients
Non	95 patients

L'âge moyen de la population étudiée est de 48 ans dont 21% sont scolarisés et 79% sont des analphabètes.

Statut vaccinal :

Graphique 1 : Pourcentage de patients ayant eu une vaccination complète.



2) Résultats des tests biologiques :

Tableau IV : Comparaison entre les résultats du **TQS** avec la technique de référence **ELISA**.

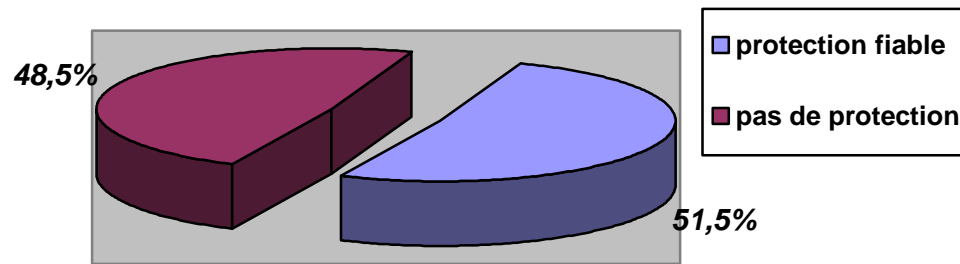
Taux d'anticorps (UI/ml)	ELISA	TQS+	TQS-
0.01 à 0.1 (pas de protection)	58 cas (48.5%)	0	58cas (48.5%)
0.11 à 0.5 (protection fiable mais il faut faire un rappel)	58 cas (48.5%)	17 cas (14%)	41 cas (34,5%)
0.5 à 1 (protection fiable)	4cas (3%)	4 cas (3%)	0

➤ **TQS : Tétanos Quick Stick**

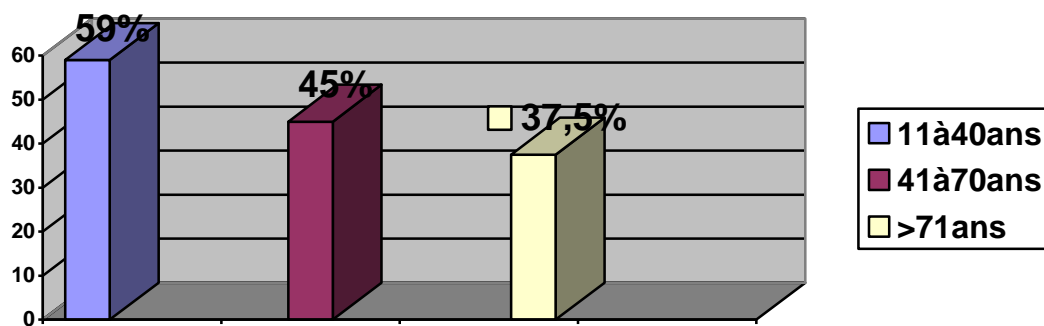
➤ **ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay**

- **ELISA :**

Graphique 2 : Pourcentage de patients ayant une protection fiable contre le tétanos selon le test ELISA.

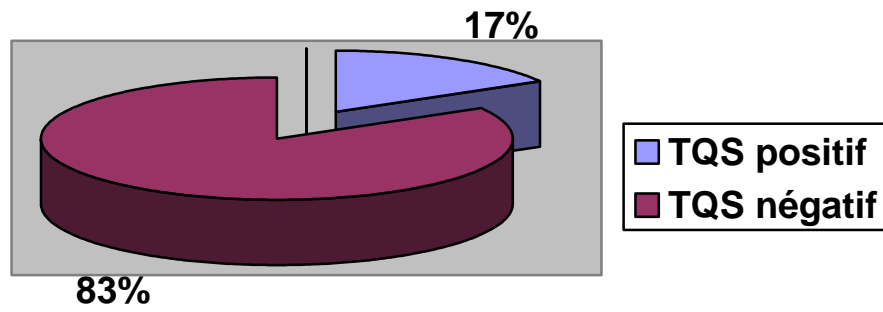


Graphique 3 : Pourcentage de patients immunisés en fonction de l'âge selon le test ELISA



- TQS :

Graphique 4 : Pourcentage de patients ayant un test TQS positif.



4) Discussion :

Le risque de développer un tétanos varie de moins de 1 pour 1000 pour les plaies mineures et près de 5% pour les plaies à haut risque (blessures de guerre). Il est donc particulièrement important d'identifier les plaies qui présentent un risque élevé et qui devront faire l'objet d'une attitude plus agressive.

Le rôle de l'urgentiste est d'identifier les plaies à risque, déterminer la nécessité d'administrer la prophylaxie adéquate et en assurer le suivi. Le tableau 3 résume les facteurs devant faire partie de l'estimation du risque tétanigène d'une plaie : l'âge de la blessure, son aspect, le mécanisme, l'aspect macroscopique **(101)**.

Tableau V: Evaluation du risque tétanigène d'une plaie.

	Faible risque	Haut risque
Caractéristique clinique		
Délai de prise en charge	< 6 heures	≥ 6 heures
Mécanisme de la plaie	Coupure par objet tranchant	Écrasement, brûlure, gelure, morsure animale
Aspect macroscopique	Absence de signes de : infection dévitalisation contamination visible (terre, selles, salive...) ischémie	Signes de : infection dévitalisation contamination visible (terre, selles, salive...) ischémie

Après avoir identifié le risque, il faut savoir administrer la prophylaxie adaptée au cas du patient selon les recommandations en vigueur. La prophylaxie consiste en l'administration d'anatoxine, combinée ou non à des immunoglobulines humaines.

Les recommandations des différents pays intègrent le risque tétanigène de la plaie et le statut vaccinal du patient. En France on distingue trois types de plaies et deux schémas d'administration d'immunoglobulines (250 ou 500UI) sont proposés en fonction du type de la plaie et de la date du dernier rappel (tableau 4). En Amérique et certains pays européens (en particulier les recommandations suisses) on distingue seulement deux types de plaies et on ne propose qu'un seul schéma d'administration d'immunoglobulines (250UI). Au service des urgences chirurgicales tout patient qui présente une plaie (de faible ou de haut risque) reçoit une injection de sérum antitétanique (1500UI) sans anatoxines et sans suivi **(101)**.

Tableau VI: Recommandations françaises de prise en charge en cas de blessure (106).

Statut vaccinal	Plaie mineure propre		Plaie majeure propre ou tétanigène		Plaie tétanigène débridement retardé ou incomplet	
	Anatoxine 0,5 ml	IgG	Anatoxine 0,5 ml	IgG	Anatoxine 0,5 ml	IgG
Patient non immunisé ou vaccination incomplète	Oui	Non	Oui	Oui 250 UI	Oui	Oui 500 UI
Patient totalement immunisé, rappel > 10 ans	Oui	Non	Oui	Oui 250 UI	Oui	Oui 500 UI
Patient totalement immunisé, dernier rappel entre 5-10 ans	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non

Aucun de nos patient (avec ou sans plaie) n'a pu fournir des documents concernant son statut vaccinal vis-à-vis du tétanos. En effet seuls de rares patients (environ 2% selon les études) se présentent aux urgences avec une preuve écrite de leur état vaccinal (102). De plus, l'anamnèse est très imprécise, en particulier chez la personne âgée. On estime que la valeur prédictive positive de l'interrogatoire est d'environ 50%, et sa valeur prédictive négative est de 76%.

L'interrogatoire, peu fiable, reste paradoxalement un élément décisionnel dans la prise en charge des plaies aux urgences pour la prévention du tétanos.

La conséquence directe est une administration par excès des immunoglobulines antitétaniques à des patients qui sont en réalité protégés, et inversement, l'absence de sérothérapie à des patients qui ne sont en réalité pas immunisés. Bien que la sérothérapie constitue le traitement préventif de référence, les gammaglobulines restent un produit dérivé de sang, non dénué de risque et d'un coût élevé **(107)**.

En effet 8% seulement de nos patients ont annoncé avoir eu une vaccination complète et donc protégés ; Alors qu'en réalité 51.5% avaient une protection fiable contre le tétanos (selon les résultats du test ELISA).

Parmi les 39 femmes et 81 hommes étudiés, le taux des patients non protégés est de 48.5%, donc près de un patient sur deux est non protégé. Dans une étude faite à Guyane en 2001, 23% seulement de la population admise au service d'accueil des urgences était mal protégés en regard du tétanos. Dans une autre étude faite en 2002 au service des urgences de l'hôpital Delafontaine, Saint-Denis (France) pour 300 patients, seulement 29,6% qui ont été non protégés. Le taux élevé de cas non protégés retrouvé dans notre étude traduirait une couverture vaccinale antitétanique bien insuffisante à l'âge adulte au Maroc, plusieurs facteurs expliquent cette situation: l'analphabétisme, le bas niveau socioéconomique, l'éloignement des centres de santé dans les régions rurales. **(101) (108)**.

Les femmes sont plus protégées que les hommes avec un pourcentage de 69% versus 38% pour les hommes. Ce résultat pourrait s'expliquer par la politique adoptée par le ministère de la santé public qui vise à maintenir l'élimination du tétanos néonatal actuellement, la couverture vaccinale des

femmes en âge de procréer a dépassée 90% dans notre pays (65). Il faut rappeler que le Maroc était le premier pays de la région de la Méditerranée orientale, à avoir validé et éliminé le tétanos néonatal, selon le nouveau protocole OMS/UNICEF. Le taux des enfants marocains nés protégés contre le tétanos néonatal en 2006 est de 87%, ces données concordent avec le résultat de femmes immunisées dans cette étude **(109)**.

Le graphique 3 montre que le taux de patients immunisés décroît avec l'âge. La diminution de l'immunité selon l'âge a été observée dans plusieurs études, dans les pays développés le manque d'immunisation est surtout retrouvé chez les sujets âgés **(101) (110)**.

L'ELISA est un test immunoenzymatique qui permet la détermination quantitative des anticorps IgG antitoxine du *Clostridium tetani* dans le sérum humain. Elle permet la détermination du statut immunitaire des patients et facilite ainsi la décision à prendre sur la nécessité d'une immunisation ou d'une piqûre de rappel **(111)**.

Tableau VIII : résume les recommandations nécessaires selon le taux d'anticorps retrouvé.

< 0.01 (UI/ml). Aucune protection par anticorps, l'administration complète et immédiate de base est recommandée.
0.01-0.1 (UI/ml). Pas de protection fiable, une injection de rappel et le contrôle de la concentration d'anticorps après 4 à 6 semaines sont recommandés.
0.11-0.5 (UI/ml). Protection fiable, une injection de rappel et le contrôle de la concentration d'anticorps après 4 à 6 semaines sont recommandés.
0.51-1.0 (UI/ml). Protection fiable, un contrôle de la concentration d'anticorps après environ 2 ans est recommandé.
1.1-5.0 (UI/ml). Protection à long terme. Contrôle après 5 à 10 ans
>5.0 (UI/ml). Protection à long terme. Contrôle après 10 ans

Référence : TETGOBDS *Clostridium tétani* Ig G-ELISA (96 déterminations)

- aucun de nos patient n'avait un taux < 0.01 et donc ils avaient tous une immunité de base.

- 48.5% de nos patients étaient sans protection fiable et nécessitaient une injection de rappel. Un de ces patients était décédé par cette affection, son taux d'anticorps antitétanique était égale à 0.043UI/ml.
- 48.5% avaient une protection fiable et donc ne présentent pas de risque antitétanique en cas de plaie ; En revanche ils doivent faire une injection de rappel.
- 3% seulement de patients avaient une protection fiable et ne nécessitent pas d'injection d'anatoxines.
- Enfin aucun de ces patients n'avaient une protection à long terme.

L'étude comparative (tableau 2) du test TQS réalisé sur sérum et la technique de référence ELISA réalisée au laboratoire montre une concordance dans 83 cas. 41 sérums sont discordants, dans le sens TQS-/Elisa+. Les discordances observées sont toujours dans le même sens. Aucun faux positif n'a été observé avec la technique TQS: aucun sérum négatif en Elisa n'est trouvé positif en TQS, ce qui permet de détecter tous les patients non protégés.

Le calcul de la sensibilité et de la spécificité, a donné les résultats suivants :

- Sensibilité = 76 %.
- Spécificité = 100 %.

Il est à noter une excellente spécificité du TQS, ce qui est en fait un test très fiable pour la décision de la mise en œuvre d'une prophylaxie. **(102)**

Les résultats obtenus dans notre étude sont proches des données décrites par la littérature. En effet l'absence de résultat faussement positif en TQS est toujours soulignée (aucun sérum négatif en Elisa n'est trouvé positif en TQS, ce qui permet de détecter tous les patients non protégés). Par conséquent le TQS est considéré comme un test très fiable pour la décision de la mise en œuvre d'une prophylaxie **(107) (103)**.

Ce test ne nécessitant qu'un minimum du matériel est rapide, simple à réaliser et à interpréter. Il pourra être utilisé en condition d'urgence aussi bien dans le laboratoire qu'au service des urgences par l'urgentiste pour déterminer le statut réel du patient et d'éviter les erreurs thérapeutiques (excès ou insuffisance de traitement) avant la mise en œuvre d'une prophylaxie **(101) (107) (103)**.

L'analyse des résultats d'une étude multicentrique (Protocole TETAQuick 1000- Laboratoires InGen) réalisée récemment permettra de confirmer la possibilité d'une application systématique du TQS dans les services d'accueil des hôpitaux à une grande échelle. **(101)**

Ce test a été mis en place au service d'accueil des urgences de certains centres hospitaliers en France (centre Douai par exemple).

La limite de la mise en place de ce test au service des urgences chirurgicales du centre hospitalier universitaire Ibn Sina serait le coût. En effet le prix TTC d'un test unitaire est de 178.60 DH et celui du SAT est 26.17DH. Le coût du TQS comparé avec d'autre pays est excessivement élevé, par exemple en

France le TQS fait 4.28 € et celui des immunoglobulines antitétaniques est 22.42euros/injection de 250 UI (103).

RECOMMANDATIONS:

Le tétanos constitue l'une des principales maladies infectieuses dans les pays en voie de développement, il touche essentiellement les nouveau-nés car les mères ne sont pas vaccinées par le vaccin antitétanique, et quand elles le sont, elles ne poursuivent pas les rappels régulièrement, d'où l'importance de prendre les mesures pour vacciner les femmes et protéger les nouveau-nés contre le tétanos pour cela il faut :

- augmenter le nombre de personnel paramédical.
- Informer les gens par l'intermédiaire des masses médias (télévision, radio....)
- Etablir une législation pour vacciner les filles dès leur jeune âge.
- Que les femmes doivent prendre les cinq injections de vaccins et doivent garder leur carnet de vaccination.
- Demander le carnet de vaccination de la femme lors de chaque contact avec la formation sanitaire pour vérifier son statut vaccinal.
- Assurer une disponibilité des services facilement accessible.
- Les accouchements doivent se dérouler en milieu surveillé (maternité, maison d'accouchement) où on utilise du matériel stérile pour éviter les infections.

- Que le stock des vaccins doit répondre toujours à la demande.

- Il faut éduquer la population, surtout les accoucheuses traditionnelles à :
 - ne pas couper le cordon avec des objets septiques,
 - ne pas appliquer des substances traditionnelles ou autres sur le cordon

- Créer des maternités correctement équipées en matériel et en personnel sensibilisé.

- Distribution des kits de soin de l'ombilic contenant du matériel aseptique pour l'accouchement aux femmes entre 36 et 40 semaines d'âge gestationnel en milieu rural avec les instructions relatives à leur utilisation **(65,113)**.

- L'éducation sanitaire reste l'arme essentielle pour lutter contre le TNN, à l'instar de l'Inde où les accoucheurs éduquent les femmes dans les villages.

5) Conclusion :

Cette étude nous a permis de constater que près de la moitié de la population étudiée n'était pas immunisée correctement et donc non protégée contre le tétanos. Le pourcentage de femmes immunisées était supérieur à celui des hommes. L'immunisation diminue avec l'âge.

La prévention du tétanos est basée sur la vaccination par l'anatoxine tétanique offrant une excellente protection et les immunoglobulines antitétaniques en cas de blessure. Ainsi, il est nécessaire de connaître le statut vaccinal du patient, en cas de plaie exposant à un risque tétanique.

La vaccination des patients ayant des concentrations d'anticorps supérieur à 0.5 UI/ml peut causer des effets secondaires tels que la polyneuropathie. De même les sérums antitétaniques ne sont pas dénués de risque vu que ce sont des produits dérivés de sang.

La carte de vaccinations antérieures ou la mesure du taux d'anticorps antitétaniques représente le seul moyen de connaître le statut immunitaire réel du patient car l'interrogatoire n'est pas fiable.

L'ELISA est la méthode de référence pour le dosage des anticorps antitétaniques mais elle n'est pas adaptée à la condition d'urgence. L'étude comparative du nouveau test immunochromatographique (TQS) avec l'ELISA a montré qu'il représente un test spécifique (100%) et de grande sensibilité. Le

TQS aurait un grand intérêt dans la prise en charge prophylactique des patients à risques reçus au service des urgences.

La mise en place de ce test dans le service des urgences changera l'attitude de l'urgentiste vis-à-vis de l'action préventive habituellement entreprise : faire administrer systématiquement le sérum antitétanique à tout patient présentant n'importe quel type de blessure. En effet ; Vérifiant l'existence d'une protection fiable chez un patient on lui évitera une administration en excès d'immunoglobulines qui ne sont pas dénués d'effets secondaires. Étant donné que le TQS présente une grande sensibilité, l'urgentiste pourrait indiquer une administration d'un rappel de vaccination antitétanique au patient qui gardera une immunité plus longue et plus fiable que celle offerte par le sérum.

Le coût du test constituerait malheureusement un obstacle pour sa mise en place dans le service des urgences chirurgical au centre hospitalier universitaire Ibn Sina.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. TAHIRI M.

Vaccination antitétanique chez les femmes en âge de procréer. Etude à l'échelle de la wilaya de Rabat entre 1999 et 2003 ; thèse N° 220/2005.

2. FLORENCE B.et CYRILLE V.

Le téтанos dans l'ouest guyanais, décembre 2006.

3-SOLANGE G. et MAURICE G.

Le traitement du téтанos. La revue du praticien 1998, 48, 478-81.

4-POPOFF M.R.et POULAIN B.

Tétanos : Physiologie, épidémiologie, formes cliniques, traitement et vaccination. Antibiotiques 2005 ; 7 :23-41.

5-WILLY H. et FRENEY J.

Le téтанos : histoire d'une maladie redoutée et celle du bacille de Nicolaier. Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 34-81.

6. KOULLA -SHIRO. S.A.

Tétanos de l'adulte à Yaoundé : Etude épidémiologique. Med -mal. Inf. 1994, 24:67-68.

7. BREMAN. JG.

The primary response to a signale dose of adsorbed tetanus toxoid, high concentration type. WHO 1981; 59: 745-752

8. POPOFF M.R, POULAIN B.

Tétanos : Physiopathologie, épidémiologie, formes cliniques, traitement et vaccination ; Masson 2005 ; 7 : 23-41

9. LAPYRE. E, DEBORD.T.

Tétanos. Encycl. Méd. Chir. (Paris) ; maladies infectieuses ; 8-038-G-10, urgences ; 24-135-A-10 ; 1995.

10. BLETTERY B., DOISE J.-M.

Tétanos : prévention et diagnostic. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-090-B-10, 2007.

11. ANTONA D.

Le téтанos en France en 2000 et 2001. Bull Epidémiol Hebd 2002; 40:197-9.

12 - Bleck TP

- Clostridium tetani. - in Principles and practice of infectious diseases, 4th edition 1995, G Mandell, J Bennett, R Dolin eds, Churchill Livingstone, New York, p 2173-78.

13. MITCHELL WJ.

Biologie et physiologie p.49-104. In.Bahl H. Durre P.Clostridia.Weinheim, 2000.

14. SMITH LDS.

Clostridium tétani p.177-201.La Pathogénie de la bactérie anaérobie. Charles C, Thomas Publisher, 1975.

15. NAKAMURA S, OKADO I, ABE T, et al.

Taxonomy of Clostridium tétani and related species. J Gen Microbiol 1979; 113:29-35.

16. BRUGGEMANN H, BAUMER S, FRICKE WF, et al.

The genome séquence of Clostridium tétani, the causative agent of tétanus disease. Proc Ntl Acad Sci 2003,100.

17. EBISAWA I, KURATA M.

Quantitative study of C.tetani in the earth. Seventh International conference on tetanus. 1985. Rome.

18. HATHEWAY. CL

Toxigenic clostridia. Clin Microbiol Rev.; 1990; 3; 66-68

19. JOGER. A; MAUTZ. JM; BAROIE. A; PECHER. JC.

Grandes toxi-infections : tétanos, botulisme, diphtérie. Les urgences (2^o édition)
Maloine- Paris ; 1990 : 649-656.

20. KARP.P; WYSS. E; MONS .P.

Traitement de tétanos par le baclofène intrathécal. Réanim. Soins intensifs.
1991, 7, 5, 304.

21. MAKSYMOWYCH AB, SYMPSON LL.

Binding and transcytosis of botulium neurotoxin by polarized human carcinoma
cells. 1998; 273; 21950-7.

22. LALLI G, HERREROS J, OSBORNE S, et al.

Functional characterization of tétanus and botulinium neurotoxins binding
domains. 1999; 112: 2715-24.

23. EMSLEY P, FOTINO C, BLACK I, et al.

The structure of the Hc fragment of Tetanus Toxin With carbohydrate subunit
complexes provides insight into ganglioside binding. 2000; 275: 8889-94.

24. FOTINO C, EMSLEY P, BLACK I

The crystal structure of tetanus Toxin Hc fragment complexed with a synthetic
GT1b analogue suggests cross linking between ganglioside receptors and the
toxin. 2001; 276-81.

25. RUMMEL A, BADE S, ALVES J.

The carbohydrate binding sites in the Hc-domaine of tetnus neurotoxin are
required of toxicity. 2003, 326:835-47.

26. MONTECUCCO C.

How do tetanus and botulinum toxin bind to neuronal membranes 1986: 314-7.

27. DRREROS J. LALLI J, SCHIAVO J.

C-terminal half of tetanus toxin fragment C is sufficient for neuronal binding and interaction with a putative protein receptor. 2000; 199-204.

28. HERREROS J, LALLI J, MONTECUCCOS C.

Tetanus toxin fragment C binds to a protein present in neuronal cell lines and motoneurons. 2000; 74-50.

29. WELLHONER HH.

Tetanus and botulinum Neurotoxins p.357-417. In: Herken H.Hucho selective neurotoxicity, Handbook of experimental pharmacology. 1992

30. WELLHONER HH.

Tetanus and the central nervous system: studies on in situ tissu p.231-53. In simpson L.L. Botulinum neurotoxin and Tetanus Toxin. 1989.

31. LALLI G, SCHIAVO G.

Analysis of retrograde transport in motor neurons reveals common endocytic carriers for tetanus toxin and neurotrophin receptor 2002; 156: 233-9.

32. ANTONA D.

Le tétanos en France en 2001 et 2001. Bull Epidémiol Hebd 2002; **40:197-9.**

33. SCHIAVO G, MATTEOLLI M, MONTECUCCOS C.

Neurotoxin affecting neuroexocytosis. Physiol Rev 2000; 80: 717-66.

34. MEUNIER FA, HERREROS J, SCHIAVO G.

Molecular mechanism of action of butiinal neurotoxins and the synaptic remodeling they induce in vivo at the skeletal neuromuscular junction p.305-47; 2002.

35. ATTYGALLE D, RODRIGO N.

New trends in the management of tetanus. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; **2:73-84.**

36. GENTILINI. M.

- Médecine Tropicale. - 5ème édition 1993, Médecine-Sciences Flammarion, p 369-72.

37. ROBIERE. I.

- Le tétanos en France en 1996. - BEH février 1998.

38. FIHER. Y.

Le coût de tétanos en milieu de réanimation. Thèse de médecine Casablanca n° 192 ,1993.

39. SIMONSEN. O.

The fall-off in serum concentration of tétanus antitoxin after primary and booster vaccination. 1986 ; 94 :77-82.

40. LIN.N, DELOONEY.Y, DUVAL-DESTIN.P.

Médicaments de la sedation.Réanim.Soin intensifs 1991 ; 5 : 263-273

41. BUISSON. Y.

Les infections nosocomiales. La lettre de l'infectiologie, Tome IX ; 2 : 37-39.

42. MAGALI .C, BERTRAND .G.

Tétanos : Physiologie, diagnostic, prévention. La revue du praticien 1999, 49, 2145-8.

43. Blettery.B, J.-M. DOISE.

Tétanos : prévention et diagnostic. Encycl. Méd. Chir, Médecine d'urgence.25-090-B-10, 2007,5p.

44. J-P BONSIGNOR, J-M ROUSSEAU.

Tétanos : physiopathologie, diagnostic, prévention. La revue de praticien (paris) 1996. 46.

45. CIROLDI. M. BERTRAND. G.

Tétanos : physiopathologie, diagnostic, prévention. La revue de praticien. 1999. 49.

46. ABRUTYN. E, BERLIN. JA.

Intrathecal therapy in tetanus : a meta analysis. JAMA 1991 ; 262 : 2262-2267.

47. BORGEAT.A.

Sédation en soins intensifs.médecine et hygiène 1991 ; 49 ; 19 : 2696- 2701.

48. BUNODIERE. M, DELIGNE.P.

Pharmacologie des benzodiazépines. Encycl. Méd. Chir. (paris) ; anesthésie ; 36-309 B-10 ; 4 ; 5 ; 10.

49. DESMONTS .JM, FICHELE.A.

Quelle benzodiazépine choisir pour la sédation en réanimation. Journées méditerranéennes d'anesthésie et de réanimation ; Montpellier 1990.73-79.

50. DUVALDESTIN. P, CONTINEAU. JP, VALENTE. E.

Pharmacocinétique et pharmacodynamiques des médicaments utilisés dans la sédation en réanimation. Actualités en réanimation et urgence arnette ; Paris 1992 ; 3-15.

51. GUIDON-ATTALIC. C, DENIS. JP.

Indications et modalités pratiques de la sédation. Actualités en réanimation et urgences arnettes, paris 1992 : 25-40.

52. LAGHZAOUI. B.

Les benzodiazépines en anesthésie- Réanimation. Thèse pharmacie Rabat N° 7 ; 1992.

53. MARUANI. G.

Tétanos. Encycl. Méd. Chir. (Paris) hématologie- infections : 1998 ; 45-12.

54. REINERT. P.

Prophylaxie : les vaccines. Lettre de l'infectiologue 1994 ; ½ (IX).

55. SEBALD. M.

Clostridium tétani. Bactériologie médicale. Médecine sciences Flammarion.
PARIS 1989 :912-917

56. VUITTON.DA.

“Bases immunologiques de la vaccination” Encycl. De l'étudiant en médecine.
Immunologie. 1990 ; 319-338.

57. CASSEL OC.

Death from tetanus after a pretibial laceration. BMJ 2002; **324**:1442-3.

**58. GERGEN PJ, McQUILLAN GM, KIELY M, EZZATI-RICE TM,
SUTTER RW, VIRELLA G.**

Apopulation-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States.
N Engl J Med 1995; 332:761-7.

**59. SCHER KS, BALDERA A, WHEELER WE, WALKER R, JONES
CW.**

Inadequate tetanus protection among the rural elderly. South *Med J* 1985;
78:153-6.

60. BALESTRA DJ, LITTENBERG B.

Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993; 8:405-12.

61. SIMONSEN O, KJELDTSEN K, HERON I.

Immunity against tetanus and effect of revaccination. 25-30 years after primary vaccination. *Lancet* 1984; 2:1240-2.

62. GARDNER P, LAFORCE FM.

Protection against tetanus. *N Engl J Med* 1995; 333:599-600.

63. Myers MG, Beckman CW, Vosdingh RA, Hankins WA.

Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids: reaction rates and Immunogenicity in older children and adults. *JAMA* 1982; 248: 2478-80.

64. VIRELLA G, HYMAN B.

Quantitation of anti-tetanus and anti-diphtheria antibodies by enzymeimmunoassay: methodology and applications. *J Clin Lab Anal* 1991; 5:43-8.

65. OULAHIANE N., ECH-CHERIF EL KETTANI S., ALAOUI I.

Tétanos néonatal. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-R-95, 2006.

66. OTTENI. JC.

La sédation en réanimation. Réanim. Soins intensifs. 1991; 5: 241-242.

67. LAGRANGE.

Vaccination. La revue du praticien, 2000; 50: 2275-2283, 1361.

68. GUERIN. N, AJJAN. N.

Vaccination. Encycl. Med. Chir. Pédiatrie, 4-002-B-50, 1995, 1-2,6-13, 18.

69. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

«Direction de la population », les bases immunologiques de la vaccination
“Le tétanos”entre 1999 et 2003.

70. GALAZKA .A.

Stability of vaccines. Document WHO/EPI/ GEN/89.8. Geneva: World Health Organization, 1989.

71. GILL TJ.

Immunization of the human fetus to tetanus by immunization of the mother.
J Clin Invest 1983; 72:987-996.

72. RITZ. R.

Benzodiazépines, sédation in ICU patients. Intensive Care Med. 1991; 17:911-914

73. AGUZZI.F, GALLINA. M.

Détermination des anticorps antitétaniques relevé méthodologique et épidémiologique 1980; 59: 530-535.

74. LAU. RCH.

Detection of tetanus toxoid antibodies in human sera in New Zealand by ELISA. Epidemiol Infect 1987; 98:199-202.

75. LAYTON GT.

A micro-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and radioimmunosorbent technique (RIST) for the detection of immunity to clinical tetanus. Med Lab Sci 1980; 37:323-329.

76. STIFFLER-ROSENBERG G, Fey H.

Radioimmunologische Messung von Tetanusantitoxin. Schweiz Med Wschr 1975;105:804-810.

77. LESIMPLE .B. FIEVET .P.

Mise en place du Tétanos Quick Stick® au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Douai : suivi, évaluation. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20 (2005) 45–48.

78. RENAUDIN.

Tétanos néonatal: Aspects épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques : expérience du service de pédiatrie de l'hôpital de saint louis (Sénégal). Pédiatrie en Afrique 1993; 9:19-23.

79. NEWELL. KW.

The use of tetanus toxoid for the Prevention of neonatal tetanus in developing countries for the prevention of tetanus neonatorum. Bull WHO 1966; 35:863-871.

80. BERGGREN. GG.

Traditional midwives tetanus immunization and infant mortality in rural Haiti. Trop Doctor 1983; 13:79-87.

81. DEIVANAYAGAM .N. NEDUNCHELIAN K, KAMALA KG.

Neonatal tetanus: observations on antenatal immunization, natal and immediate post-natal factors. Indian J Pediatr 1991; 58:119-122.

82. PINCHING AJ.

Antibody responses in HIV infection. Clin Exp Immunol 1991; 84:181-184.

83. BORKOWSKY W, et AL.

Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human Immunodeficiency virus. J Pediatr 1987; 110; 563-566.

84. ANDERSON. EL

Difference in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis Vaccin combined with diphtheria and tetanus in infants. 1988; 157: 731-737.

85. A.H. GABADOE, A.D.GABADOE, M. GRUNITZKY-BEKELE, A.K.S. HODONOU, et O. TIDJANI.

Immunité antitétanique dans le couple mère-enfant à Lomé (Togo). Med. Mal. Infect.1998; 28: 423-7.

86. BIZZINI. B.

Etude de l'immunité antitétanique d'une population d'ouvriers des usines Renault. Ann Microbiol 1978; 129B:437-440.

87. CHRISTENSEN .B, BOTTIGER M.

Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden. Scand J Infect Dis 1987; 19:429- 435.

88. COLLIER. LH, POLIAKOFF S, MORTIMER J.

Réaction and antibody responses to reinforcing doses of adsorbed and plain tetanus toxoid. Lancet 1979; 242: 2298-2300.

89. GENDRE. DI.

Transfert placentaire des anticorps antitétaniques et protection du nouveau-né. Arch Franc Pediatr 1990a; 47:725-729.

90. STANFIELD JP, GALL D, BRACKEN PN.

Single dose anténatal tetanus immunisation. Lancet 1973;1:215-219.

91. AMSTEY MS, et al.

Fetal-neonatal passive immunization against Hemophilus influenzae, type b. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:607-611.

92. SANGPETCHSONG V.

Effect of passive immunity to tetanus in DTP vaccinated infants. Southeast Asian J Trop Med Publ Hlth 1985; 16:117-123.

93. EDWARDS KM, et al.

Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children. 1989; 160: 417-427.

94. BARKIN RM, SAMUELSON JS, GOTLIN LP.

DTP reactions and serologic response with reduced dose schedule. 1984; 105:189-194.

95. ANDERSEN EL, BEKSHE RB, BARTRAM J.

Differences in reactogenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. 1988; 157: 731-737.

96. HOLLIDAY PL, BAUER RB.

Polyradiculoneuritis secondary to immunization with tetanus and diphtheria toxoids. Arch Neurol 1983; 40:56-57.

97. RUTLEDGE SL, SNEAD OC.

Neurological complications of immunizations. J Pediatr 1986; 109:917-924.

98. COLOMBET I, SAGUEZ C, SANSON-Le PORS MJ, COUDERT B, CHATELLIER G, ESPIONZA P, et al.

Diagnostic of tetanus immunizationstatus: multicenter assessment of a rapid biological test. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:1057-62.

99. HSU SS, GROLEAU G.

Tetanus in the emergency department: a current review. *J Emerg Med* 2001; 20:357-65.

100. COOK TM, PROTHEROE RT, HANDEL JM.

Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth* 2001; 87:477-87.

101. RUTCHMANN .O.

Prophylaxie antitétanique aux urgences. Conférences médecins année 2004. 415-24.

102. ARDELEAN-JABY D. KADDARI-HIMEUR .F, NKANA-TAMEZE.K, PAULIN .C, SANCHO, J, CAILLIEZ. M.

Évaluation du test sanguin « Tétanos Quick Stick » (TQS) en situation d'urgence. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (2002) 330–335.

103. LESIMPLE.B, FIEVET P.

Mise en place du Tétanos Quick Stick® au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Douai : suivi, évaluation. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 45–48.

104. TARDY H.

Situation vaccinale antitétanique et statut immunitaire des patients consultant au service d'accueil des urgences du centre hospitalier d'Annecy (étude comparative). Université Josef Fourier, Faculté de Médecine de Grenoble. 1995

105. GALAZKA, A.M.

Les bases immunologiques de la vaccination: 3 Le tétanos Organisation Mondiale de la Santé, Genève 1993.

106. DIRECTION GENERALE DE LA SANTE.

Comité technique de la vaccination. Guide des vaccinations 1999: 148-151.

107. THIEBAUX I. CLAUDON A. DEMANGE C.

Intérêt clinique et économique d'un test rapide de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique. *Journal de pharmacie clinique*. Volume 22.n°1, 31-5, mars 2003.

108. FLORANCE B. et CYRILLE V.

Le tétanos dans l'ouest Guyanais. *Bulletin d'alerte et de surveillance Antilles Guyane* Décembre n° 8 année 2006, 2-4.

109. OMS/GEN.

Validation de l'élimination du tétanos néonatal, Maroc, 2002. Relevé épidémiologique hebdomadaire. N0 39, 2002, 77, 325-328.

110. DENISE ANTONA.

Le tétanos en France en 2002-2004. BEH numéro 7(2006) 53-55.

111. WHO/EPI/.

Les bases immunologiques de la vaccination (module 3): Le tétanos. GEN/ 1993. 13. 19p.

112. NIEMAN H.

Molecular biology of Clostridial neurotoxins p.299-344 Alouf J.E. Freer J. Sourcebook of bacterial Protein Toxins. Academic Press, 1991.

113. KAPOOR SK, REDDAIAH UP, LOBO J.

Control of tetanus neonatorum in rural area. Indian J Pediatr 1991; 58:341-4.