



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

10 FEBRUARY 2017, 92th YEAR / 10 FÉVRIER 2017, 92^e ANNÉE

No 6, 2017, 92, 53–76

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 53 Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017

Sommaire

- 53 Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins antitétaniques – février 2017

Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.¹ A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at:

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the general public.

Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins antitétaniques – février 2017

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations.¹ Une description des procédures suivies pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse:

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les bailleurs de fonds internationaux, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2017

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations: www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf; accessed January 2017.

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations: www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf; consulté en janvier 2017.

This position paper replaces the previous 2006 WHO position paper on tetanus toxoid (TT) vaccines.² It incorporates recent developments in the field of tetanus prevention and provides revised guidance on the optimal timing of recommended tetanus vaccine booster doses. Recommendations on the use of TT-containing vaccines (TTCVs) were discussed by SAGE in October 2016; evidence presented at the meeting can be accessed at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/

Background

Epidemiology

Tetanus is an acute infectious disease caused by toxigenic strains of the bacterium *Clostridium tetani* (*C. tetani*). The spores of *C. tetani* are present in the environment irrespective of geographical location; they enter the body through contaminated skin wounds or tissue injuries including puncture wounds. The disease may occur at any age and case-fatality rates are high even where intensive care is available. In the absence of medical intervention, the case-fatality rate approaches 100%.³ The disease remains an important public health problem in many parts of the world where immunization programmes are suboptimal, particularly in the least developed districts of low income countries. The majority of reported tetanus cases are birth-associated, occurring in low income countries among insufficiently vaccinated mothers and their newborn infants, following unhygienic deliveries and abortions, and poor postnatal hygiene and cord care practices. Neonatal tetanus occurs when non-sterile instruments are used to cut the umbilical cord or when contaminated material is used to cover the umbilical stump. Deliveries carried out by persons with uncleansed hands or on a contaminated surface are also risk factors.⁴ In countries that have reduced the burden of maternal and neonatal tetanus (MNT) through vaccination, a considerable proportion tetanus cases occur following injuries in children and adults.

In many countries tetanus disease surveillance is not well established, and its incidence is not known accurately. Historically, surveillance systems have focused on detection of neonatal tetanus cases in health facilities. However, many cases occur outside the reach of the health system and are not reported. WHO estimates that in 2015, approximately 34 000 neonates died from neonatal tetanus.⁵ This represents a 96% reduction since 1988 and demonstrates significant progress towards the global MNT elimination (MNTE) goal of <1 case of

Le présent document remplace la note de synthèse publiée en 2006 par l'OMS au sujet des vaccins contenant l'anatoxine tétanique (AT).² Il tient compte des évolutions les plus récentes en matière de prévention du tétanos et fournit des orientations actualisées sur le calendrier optimal d'administration des doses de rappel de vaccin antitétanique recommandées. Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins contenant l'anatoxine tétanique ont été examinées par le SAGE en octobre 2016; les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/

Généralités

Épidémiologie

Le tétanos est une maladie infectieuse aiguë provoquée par des souches toxigènes du bacille *Clostridium tetani* (*C. tetani*). Les spores de *C. tetani* sont présentes dans l'environnement indépendamment de la situation géographique; elles pénètrent dans l'organisme par des lésions contaminées de la peau ou des tissus, plaies punctiformes comprises. La maladie peut survenir à tout âge et présente un taux de létalité élevé, même lorsque des soins intensifs sont accessibles. En l'absence d'intervention médicale, le taux de létalité est de près de 100%.³ Le tétanos maladie demeure un problème de santé publique important dans de nombreuses parties du monde où les programmes de vaccination sont inadéquats, en particulier dans les districts les moins développés des pays à faible revenu. La majorité des cas de tétanos signalés sont liés à la naissance et surviennent dans les pays à faible revenu chez des mères insuffisamment vaccinées ou chez leurs nouveau-nés à la suite d'un accouchement, d'un avortement et de soins postnatals ou de soins du cordon ombilical pratiqués dans de mauvaises conditions d'hygiène. Les nouveau-nés contractent le tétanos lorsque des instruments non stériles sont utilisés pour couper le cordon ombilical ou lorsque des substances contaminées sont employées pour couvrir le moignon ombilical. Les accouchements pratiqués par des personnes qui ne se sont pas lavé les mains ou qui ont lieu sur une surface contaminée constituent également des facteurs de risque.⁴ Dans les pays qui sont parvenus à réduire la charge du tétanos maternel et néonatal (TMN) par la vaccination, une proportion considérable des cas de tétanos résulte de blessures, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Dans de nombreux pays, la surveillance du tétanos n'est pas bien établie et on ignore l'incidence exacte de la maladie. Traditionnellement, les systèmes de surveillance se sont concentrés sur la détection des cas de tétanos néonatal dans les établissements de santé. Cependant, de nombreux cas surviennent en dehors du système de santé et ne sont pas notifiés. L'OMS estime qu'en 2015, quelque 34 000 nouveau-nés sont décédés du tétanos néonatal.⁵ Cela représente une baisse de 96% par rapport à 1988, témoignant des progrès considérables accomplis sur la voie de l'élimination mondiale du TMN, définie comme l'obten-

² See No. 20, 2006, pp. 198–208.

³ Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. The Lancet. 2007;370(9603):1947–1959.

⁴ Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2013:447–492.

⁵ Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. The Lancet. 2016;388(10063):3027–3035.

² Voir N° 20, 2006, pp. 198–208.

³ Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. The Lancet. 2007;370(9603):1947–1959.

⁴ Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2013:447–492.

⁵ Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. The Lancet. 2016;388(10063):3027–3035.

neonatal tetanus per 1000 live births in every district of every country.⁶ There are no global estimates of tetanus deaths beyond 5 years of age, including for maternal tetanus.

Tetanus is preventable through immunization with TTCVs, which are included in routine childhood immunization programmes globally, and administered during antenatal care contacts in many countries. Clean medical practices can also prevent tetanus disease including clean delivery and cord care for childbirth and proper wound care for surgical and dental procedures. In countries where national programmes have maintained high coverage of TTCVs for several decades, tetanus incidence rates are very low; in these settings, tetanus cases tend to occur in unimmunized or insufficiently immunized individuals. In areas at high risk of MNT, TTCVs are often delivered through a campaign approach, targeting all women of reproductive age (WRA), aged 15–49.

In 2015, a total of 10301 tetanus cases including 3551 neonatal cases were reported through the WHO/UNICEF Joint Reporting Form, reflecting the low reporting sensitivity for tetanus cases and uncertainty about the true disease incidence.⁷ In the European Union (EU), where most Member States have well-functioning immunization and surveillance systems, between 49 and 167 confirmed tetanus cases have been identified per year since 2006, with a declining trend. In 2014, the total reported tetanus incidence in the EU was 0.01 per 100 000 population, with 65% of cases aged ≥ 65 years.⁸ The average annual incidence in the United States of America (USA) from 2001 to 2008 was 0.01 per 100 000 population. During that period, 30%, 60%, and 10% of reported cases were in persons aged ≥ 65 years, 20–64 years and < 20 years, respectively, and the risk of dying from tetanus was 5 times greater in patients older than 65 years.⁹

In developing countries, where extensive efforts have been made to provide TTCVs in routine immunization programmes, in particular targeting children and pregnant women, the tetanus incidence has decreased in recent years.^{10, 11} Innovative devices such as the single-

tion de < 1 cas de tétanos néonatal pour 1000 naissances vivantes dans tous les districts de tous les pays.⁶ Il n'existe aucune estimation mondiale du nombre de décès dus au tétanos chez les sujets de > 5 ans, y compris pour le tétanos maternel.

Le tétanos peut être prévenu grâce aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique, qui sont inclus dans les programmes de vaccination systématique de l'enfant à l'échelle mondiale et administrés à l'occasion des visites prénatales dans de nombreux pays. L'adoption de pratiques médicales conformes aux règles d'hygiène, notamment pour les accouchements, les soins du cordon ombilical lors de la naissance et les soins des plaies durant les interventions chirurgicales et dentaires, contribue également à prévenir le tétanos. Dans les pays où les programmes nationaux parviennent depuis des décennies à maintenir une couverture élevée de la vaccination par l'anatoxine tétanique, les taux d'incidence du tétanos sont très faibles et la plupart des cas signalés concernent des personnes non vaccinées ou insuffisamment vaccinées. Dans les zones à haut risque de TMN, les vaccins contenant l'anatoxine tétanique sont souvent administrés dans le cadre d'une campagne ciblant toutes les femmes en âge de procréer, âgées de 15 à 49 ans.

En 2015, 10301 cas de tétanos, dont 3551 cas néonataux, ont été signalés au moyen du formulaire commun de notification de l'OMS/UNICEF, illustrant la faible sensibilité de notification des cas de tétanos et l'incertitude subsistant quant à l'incidence réelle de la maladie.⁷ Dans l'Union européenne, où la plupart des États Membres disposent de systèmes efficaces de vaccination et de surveillance, le nombre de cas confirmés de tétanos identifiés depuis 2006 varie entre 49 et 167 par an, avec une tendance à la baisse. En 2014, l'incidence totale signalée dans l'Union européenne était de 0,01 cas pour 100 000 habitants et 65% des personnes atteintes étaient âgées de ≥ 65 ans.⁸ Aux États-Unis d'Amérique, l'incidence annuelle moyenne enregistrée entre 2001 et 2008 était de 0,01 cas pour 100 000 habitants. Parmi les cas observés durant cette période, 30% étaient âgés de ≥ 65 ans, 60% avaient entre 20 et 64 ans, et 10% avaient < 20 ans. Le risque de décès lié au tétanos était 5 fois plus important chez les patients de ≥ 65 ans.⁹

Dans les pays en développement, où des efforts intenses ont été déployés pour administrer les vaccins contenant l'anatoxine tétanique dans le cadre des programmes de vaccination systématique, en particulier auprès des enfants et des femmes enceintes, l'incidence du tétanos a décliné ces dernières années.^{10, 11} Des

⁶ WHO. Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Available at http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/; accessed November 2016.

⁷ WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2016 global summary. Available at http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidence/tetanus.html; accessed November 2016.

⁸ European Center for Disease Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>; accessed November 2016.

⁹ CDC. Tetanus surveillance — United States, 2001–2008. *MMWR* 2011;60:365–396.

¹⁰ Chatchatee P, Chatproedprai S, Warinsathien P, et al: Seroprevalence of tetanus antibody in the Thai population: a national survey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007; 25: 219–223.

¹¹ Gouveia PA da C, Silva CEF, Miranda Filho D de B, Bernardino SN, Escarião AG, Ximenes RA de A. Mortality trend due to accidental tetanus from 1981 to 2004 in Pernambuco and analysis of the impact on intensive care unit attendance. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):54–57.

⁶ OMS. Plan d'action mondial pour les vaccins 2011–2020. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/; consulté en novembre 2016.

⁷ WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2016 global summary. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidence/tetanus.html; consulté en novembre 2016.

⁸ European Center for Disease Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponible à l'adresse: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>; consulté en novembre 2016.

⁹ CDC. Tetanus surveillance — United States, 2001–2008. *MMWR* 2011;60:365–396.

¹⁰ Chatchatee P, Chatproedprai S, Warinsathien P, et al: Seroprevalence of tetanus antibody in the Thai population: a national survey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007; 25: 219–223.

¹¹ Gouveia PA da C, Silva CEF, Miranda Filho D de B, Bernardino SN, Escarião AG, Ximenes RA de A. Mortality trend due to accidental tetanus from 1981 to 2004 in Pernambuco and analysis of the impact on intensive care unit attendance. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):54–57.

dose compact pre-filled auto-disable (cPAD) injection technology have been designed to facilitate vaccination in the most marginalized populations.

In settings where high TTCV coverage has not been achieved, immunity gaps exist, notably in WRA and therefore in their newborn infants who are not protected against birth-associated tetanus. This immunity gap contributes to the continuing MNT burden in developing countries. Immunity gaps have also been identified in adolescents and adult males in low income countries among those who did not receive booster doses following the initial primary series given in infancy. For instance, following over >11 million voluntary medical male circumcision (VMMC) procedures in 14 priority countries in Africa, 13 tetanus cases were reported from 2012 to 2016. A subsequent literature review identified studies from 10 African countries which showed that among hospitalized non-neonatal tetanus cases a median of 71% of patients were men.^{12, 13} Hospital admission and serological data from 3 African countries (Kenya, Mozambique and the United Republic of Tanzania) suggest that a considerable proportion of adolescents of both sexes and adult males, who are not the focus of MNTE efforts, are not protected against tetanus.^{12, 14}

Pathogen

C. tetani is a gram-positive, spore-forming, strictly anaerobic bacterium. Spores are prevalent in the environment, particularly in the soil of warm and moist areas, and may be carried in the intestinal tracts and feces of humans and animals. Manure-treated soil may also contain a large number of spores. *C. tetani* enters the human body through contaminated wounds or tissue injuries including those resulting from unclean deliveries, burns, surgery, and dental extractions. The site of entry is in some cases unknown or no longer visible at the onset of symptoms. Tetanus is not transmitted from person to person. Under favourable anaerobic conditions, such as in devitalized or necrotic tissue, or dirty wounds, the dormant spores may convert to active toxin-producing tetanus bacilli. The most important toxin of *C. tetani* is the highly potent tetanospasmin. This toxin blocks inhibitory neurotransmitters in the central nervous system and causes the muscular rigidity and spasms typical of generalized tetanus. Tetanospasmin is one of the most potent known poisons on

méthodes d'administration innovantes, comme l'emploi de dispositifs d'injection compacts préremplis autobloquants, ont été mises au point pour faciliter la vaccination parmi les populations les plus marginalisées.

Dans les zones où une forte couverture par l'anatoxine tétanique n'a pu être atteinte, des lacunes immunitaires subsistent, notamment parmi les femmes en âge de procréer et par extension chez leurs nouveau-nés, qui ne sont pas protégés contre le tétanos lié à la naissance. Ces lacunes immunitaires contribuent à la persistance de la charge du TMN dans les pays en développement. Des lacunes immunitaires ont également été constatées, dans les pays à faible revenu, chez des adolescents et des hommes adultes qui n'ont pas reçu de dose de rappel après la série de primovaccination administrée durant la petite enfance. Par exemple, le suivi de >11 millions d'interventions de circoncision masculine médicalisée volontaire dans 14 pays prioritaires d'Afrique a mis en évidence 13 cas de tétanos entre 2012 et 2016. Par la suite, une revue de la littérature a identifié des études provenant de 10 pays africains qui montraient que parmi les cas non néonataux hospitalisés de tétanos, la proportion médiane de patients de sexe masculin était de 71%.^{12, 13} Les informations relatives aux hospitalisations et les données sérologiques de 3 pays africains (Kenya, Mozambique et République Unie de Tanzanie) indiquent qu'une proportion considérable d'adolescents des deux sexes et d'hommes adultes, qui ne sont pas ciblés par les efforts d'élimination du TMN, ne sont pas protégés contre le tétanos.^{12, 14}

Agent pathogène

C. tetani est un bacille sporogène à Gram positif strictement anaérobie. Ses spores sont présentes en grandes quantités dans l'environnement, en particulier dans les sols chauds et humides, et peuvent être transportées dans l'intestin et les excréments de l'homme et de l'animal. Les sols traités par du lisier peuvent également contenir de nombreuses spores. *C. tetani* pénètre dans l'organisme par des plaies ou des lésions tissulaires contaminées, y compris celles qui résultent d'accouchements pratiqués dans de mauvaises conditions d'hygiène, de brûlures, d'interventions chirurgicales ou d'extractions dentaires. Dans certains cas, le point d'entrée dans l'organisme n'est pas connu ou n'est plus visible lorsque les symptômes apparaissent. Le tétanos ne peut pas se transmettre d'une personne à l'autre. Dans des conditions anaérobies favorables, par exemple en présence de tissus dévitalisés ou nécrosés ou de plaies souillées, les spores dormantes peuvent se transformer en bacilles tétaniques actifs producteurs de toxine. La toxine la plus importante de *C. tetani* est la très puissante téta-nospasme, qui bloque les neuromédiateurs inhibiteurs du système nerveux central et provoque la raideur et les spasmes musculaires carac-

¹² Dalal S, Samuelson J, Reed J, Yakubu A, Ncube B, Baggaley R. Tetanus disease and deaths in men reveal need for vaccination. Bull World Health Organ. 2016;94(8):613–621.

¹³ Tetanus and voluntary medical male circumcision: risk according to circumcision method and risk mitigation. Report of the WHO Technical Advisory Group on Innovations in Male Circumcision – consultative review of additional information, 12 August 2016. WHO 2016. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250146/1/WHO-HIV-2016.19-eng.pdf>; accessed December 2016.

¹⁴ Scobie HM, Patel M, Martin D, Mkocho H, Njenga SM, Odiere MR, et al. Tetanus immunity gaps in children 5–14 Years and men ≥ 15 years of age revealed by integrated disease serosurveillance in Kenya, Tanzania, and Mozambique. Am J Trop Med Hyg. 2016; doi: 10.4269/ajtmh.16-0452. Published online 5 December 2016.

¹² Dalal S, Samuelson J, Reed J, Yakubu A, Ncube B, Baggaley R. Tetanus disease and deaths in men reveal need for vaccination. Bull World Health Organ. 2016;94(8):613–621.

¹³ Tetanus and voluntary medical male circumcision: risk according to circumcision method and risk mitigation. Report of the WHO Technical Advisory Group on Innovations in Male Circumcision – consultative review of additional information, 12 August 2016. WHO 2016. Disponible à l'adresse: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250146/1/WHO-HIV-2016.19-eng.pdf>; consulté en décembre 2016.

¹⁴ Scobie HM, Patel M, Martin D, Mkocho H, Njenga SM, Odiere MR, et al. Tetanus immunity gaps in children 5–14 Years and men ≥ 15 years of age revealed by integrated disease serosurveillance in Kenya, Tanzania, and Mozambique. Am J Trop Med Hyg. 2016; doi: 10.4269/ajtmh.16-0452. Publié en ligne le 5 décembre 2016.

a weight basis (estimated minimum human lethal dose 2.5ng/kg).¹⁵

Disease

The incubation period of non-neonatal tetanus usually varies between 3 and 21 days after infection.¹⁶ The median interval between entry of the organism and onset of symptoms is 7 days, but tetanus can develop up to 178 days after infection. In general, the further the injury site from the central nervous system, the longer the incubation period. Shorter incubation periods are associated with higher mortality rates. In neonatal tetanus, symptoms usually present 3 to 14 days, averaging 7 days, after birth in 90% of cases.³

Three clinical presentations are characteristic of tetanus infection: localized, cephalic, and generalized tetanus. In a study of tetanus cases reported from 1972 to 2009 in the USA, clinical presentation was reported for 736 cases, of which 12% were localized, 1% were cephalic and 88% were generalized.⁴

Localized tetanus is uncommon; it is characterized by sustained contraction of the muscles in the same area as the injury site. Case-fatality rates for localized tetanus are <1%.¹⁷

Cephalic tetanus is a rare form of the disease associated with ear infections (otitis media) or head lesions. It presents clinically as cranial nerve palsies. This form of tetanus has a short incubation period of only 1 to 2 days and a case-fatality rate of 15–30%.¹⁸ Cephalic tetanus can progress to generalized tetanus, in which case it has a similarly poor prognosis.⁴

Generalized tetanus occurs in >80% of cases, presenting as a generalized spastic disease.⁴ Characteristic features of disease onset are early spasms of the muscles of the jaw known as trismus or lockjaw (inability to open the mouth). Spasm of the facial muscles produces *risus sardonicus*, a distinctive facial expression that resembles a forced grin. Subsequently, sustained spasm of the muscles of the back leads to *opisthotonos*, the backward arching of the head, neck and spine, and to sudden generalized seizure-like spasms, frequently in response to stimuli. Spasm of the glottis may cause sudden death. In neonatal tetanus, generalized spasms are commonly preceded by the inability to suck or breastfeed and excessive crying. The overall severity of generalized tetanus disease and the case-fatality rate are highly variable. Case-fatality rates vary from 10% to 70% depending on treatment, age and general health of the patient. Among patients in the youngest and oldest age groups

téristiques du tétanos généralisé. La tétanospasme compte parmi les plus puissants poisons connus, avec une dose létale humaine minimale estimée à 2,5ng par kg de poids corporel.¹⁵

Maladie

La période d'incubation du tétanos non néonatal est en général de 3 à 21 jours après l'infection. L'intervalle médian entre l'infection et la survenue des symptômes est de 7 jours, mais la maladie peut apparaître jusqu'à 178 jours après l'infection.¹⁶ En règle générale, plus la lésion est éloignée du système nerveux central, plus la période d'incubation est longue. Les périodes d'incubation plus courtes sont associées à des taux de mortalité plus élevés. Pour le tétanos néonatal, les symptômes apparaissent dans 90% des cas dans un délai de 3 à 14 jours (moyenne de 7 jours) après la naissance.³

Trois tableaux cliniques sont caractéristiques de l'infection tétanique: le tétanos localisé, céphalique et généralisé. Dans une étude des cas de tétanos notifiés aux États-Unis d'Amérique entre 1972 et 2009, le tableau clinique a été signalé dans 736 cas, dont 12% présentaient un tétanos localisé, 1% un tétanos céphalique et 88% un tétanos généralisé.⁴

Le tétanos localisé est rare; il se caractérise par une contraction durable des muscles situés dans la même région que la plaie. Le taux de létalité du tétanos localisé est <1%.¹⁷

Le tétanos céphalique est une forme rare de la maladie, liée à la présence d'une otite moyenne ou de lésions sur la tête. Sur le plan clinique, il se manifeste par une paralysie des nerfs crâniens. Cette forme de tétanos a une période d'incubation courte, de seulement 1 à 2 jours, et un taux de létalité de 15-30%.¹⁸ Le tétanos céphalique peut évoluer vers la forme généralisée de la maladie, avec un pronostic tout aussi défavorable.⁴

Le tétanos généralisé, qui représente >80% des cas, se présente sous forme de maladie spastique généralisée.⁴ L'apparition de la maladie se caractérise par des spasmes précoces des muscles de la mâchoire (trismus), se traduisant par une incapacité à ouvrir la bouche. Les spasmes des muscles de la face produisent un «rire sardonique», une expression particulière du visage qui ressemble à un sourire forcé. Ensuite, des spasmes continus des muscles du dos provoquent un *opisthotonos*, caractérisé par une cambrure vers l'arrière de la tête, du cou et de la colonne vertébrale, et des convulsions généralisées soudaines, souvent en réaction à des stimuli. Un spasme de la glotte peut entraîner un décès brutal. Dans le tétanos néonatal, les spasmes généralisés sont souvent précédés d'une incapacité à téter ou à s'alimenter et de pleurs excessifs. La sévérité globale du tétanos généralisé et son taux de létalité sont très variables. Le taux de létalité se situe entre 10% et 70%, selon le traitement, l'âge et l'état de santé général du patient. En l'absence de soins intensifs, il est de près de 100% chez les patients les plus jeunes et les

¹⁵ Schiavo G, Matteoli M, and Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80:717–766.

¹⁶ Srivastava P, Brown K, Chen J, et al: Trends in tetanus epidemiology in the United States, 1972–2001. Presented at the 39th National Immunization Conference, Washington, D.C., 21–24 March 2005. Available at http://cdc.confex.com/cdc/nic2005/techprogram/paper_7813.htm; accessed January 2017.

¹⁷ Millard AH. Local Tetanus. *The Lancet*. 1954;264(6843):844–846.

¹⁸ Jagoda A, Riggio S, Burguières T. Cephalic tetanus: A case report and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 1988;6(2):128–130.

¹⁵ Schiavo G, Matteoli M, and Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80:717–766.

¹⁶ Srivastava P, Brown K, Chen J, et al: Trends in tetanus epidemiology in the United States, 1972–2001. Présenté à la 39th National Immunization Conference, Washington, D.C., 21–24 mars 2005. Disponible à l'adresse: http://cdc.confex.com/cdc/nic2005/techprogram/paper_7813.htm; consulté en janvier 2017.

¹⁷ Millard AH. Local Tetanus. *The Lancet*. 1954;264(6843):844–846.

¹⁸ Jagoda A, Riggio S, Burguières T. Cephalic tetanus: A case report and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 1988;6(2):128–130.

without intensive care, case-fatality rates approach 100%. In settings where intensive care units are available, the case-fatality rate can be reduced to 10–20% in both neonatal and older patients.^{3,4}

Diagnosis

The diagnosis of tetanus is primarily based on clinical features and does not depend on laboratory confirmation. The WHO definition of a confirmed neonatal tetanus case is an illness occurring in an infant who has the normal ability to suck and cry in the first 2 days of life, but who loses this ability between days 3 and 28 of life and becomes rigid or has spasms.^{19, 20} The WHO definition of adult tetanus requires at least one of the following signs: trismus or *risus sardonicus*; or painful muscular contractions. Although this definition requires a history of injury or wound, tetanus may also occur in patients who are unable to recall a specific wound or injury.²¹

A clinical test, the “spatula test”, may be performed, in which tetanus is diagnosed by reflex spasm of the jaw in response to touching the posterior wall of the pharynx with a soft instrument. This test has high specificity (100%) and sensitivity (94%).²²

Treatment

Management of tetanus cases

Administration of human tetanus immune globulin (TIG) is recommended to prevent further progression of the disease by removing unbound tetanus toxin, but is unlikely to influence existing pathology. A single intramuscular (IM) dose is recommended as soon as possible. If human or equine TIG is not available, intravenous immune globulin (IVIG) may be used.²³ Equine-derived tetanus antitoxin is associated with serious allergic reactions and should only be used in a single large dose after conducting hypersensitivity testing.

Antibiotics may also prevent further disease progression. The preferred antibiotics are metronidazole or penicillin G.²¹

plus âgés. Dans les structures dotées d'unités de soins intensifs, le taux de létalité peut être réduit à 10-20%, aussi bien chez les nouveau-nés que chez les patients plus âgés.^{3, 4}

Diagnostic

Le diagnostic du téτανos se fonde essentiellement sur les caractéristiques cliniques et ne dépend pas d'une confirmation en laboratoire. L'OMS définit les cas confirmés de téτανos néonatal comme suit: maladie survenant chez un nourrisson qui tète et pleure normalement au cours des 2 premiers jours de vie, mais qui perd cette capacité entre le 3^e et le 28^e jour et devient raide ou présente des spasmes.^{19, 20} La définition OMS du téτανos adulte repose sur la présence d'au moins un des signes suivants: trismus ou «rire sardonique»; ou contractions musculaires douloureuses. Bien que cette définition suppose un antécédent de lésion ou de plaie, le téτανos peut également toucher des patients qui n'ont pas souvenir d'avoir subi une blessure particulière.²¹

Le diagnostic peut être établi au moyen d'un test clinique, le «test de spatule», consistant à observer les spasmes réflexes de la mâchoire lorsqu'une pression est exercée sur la paroi postérieure du pharynx à l'aide d'un instrument doux. Ce test présente un niveau élevé de spécificité (100%) et de sensibilité (94%).²²

Traitement

Prise en charge des cas de téτανos

L'administration d'immunoglobuline antitétanique humaine, qui permet d'éviter que la maladie ne progresse davantage en éliminant les toxines tétaniques non liées, est recommandée, même si elle a peu de chances de modifier la pathologie existante. Il est recommandé de l'administrer en dose intramusculaire unique le plus rapidement possible. En l'absence d'immunoglobuline antitétanique humaine ou équine, on peut recourir à l'administration d'immunoglobuline intraveineuse.²³ L'antitoxine tétanique d'origine équine est associée à de graves réactions allergiques et ne doit être utilisée que sous forme d'une forte dose en administration unique après avoir réalisé des tests d'hypersensibilité.

Les antibiotiques peuvent également prévenir la progression de la maladie. On privilégiera le métronidazole ou la pénicilline G.²¹

¹⁹ WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. World Health Organization, Geneva, 2003. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_V-B_03.01_eng.pdf; accessed November 2016.

²⁰ WHO. Department of Reproductive Health and Research. Managing newborn problems: A guide for doctors, nurses and midwives. 2003. Available at http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241546220/en/; accessed November 2016.

²¹ WHO. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies. Technical Note 2010. Available at http://www.who.int/disease-control_emergencies/publications/who_hse_gar_dce_2010.2/en/; accessed October 2016.

²² Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53(4):386–387.

²³ Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care.* 2014;18(2):217.

¹⁹ WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2003. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_V-B_03.01_eng.pdf; consulté en novembre 2016.

²⁰ OMS, Département Santé reproductive et recherche Prise en charge des problèmes du nouveau-né: Manuel de la sage-femme, de l'infirmière et du médecin. 2003. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241546220/fr/; consulté en novembre 2016.

²¹ WHO. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies. Technical Note 2010. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/publications/who_hse_gar_dce_2010.2/en/; consulté en octobre 2016.

²² Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53(4):386–387.

²³ Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care.* 2014;18(2):217.

Supportive care should be provided including keeping patients in a dark and quiet environment to reduce the risk of reflex spasms, and nasogastric feeding for newborn infants.^{20, 21}

Benzodiazepines are the preferred treatment to control muscle spasms. The dose should be adjusted to achieve spasm control without excessive sedation and hypoventilation. If muscle spasms are occurring, it is critical to maintain a safe airway. If mechanical ventilation is not available, patients should be carefully monitored in order to minimize spasm and autonomic dysfunction while avoiding respiratory failure.^{20, 23}

Wound management for prevention of tetanus

The type of tetanus prophylaxis that is required following injury depends on the nature of the lesion and patient's immunization history. To prevent the development of tetanus after contaminated wounds or tissue injury, all wounds should be cleaned and debrided promptly and appropriately.^{21, 24}

Passive immunization using TIG, preferably of human origin, is recommended for prophylaxis in the case of dirty wounds in incompletely vaccinated individuals and those with uncertain vaccination history. Age-appropriate TTCV booster doses are recommended for those with incomplete vaccination.^{4, 24} The full vaccination schedule should be completed as soon as possible for those who had not received all doses of the basic schedule, in order to provide long-term protection against tetanus.²¹

Naturally-acquired immunity

There is no naturally-acquired immunity to tetanus. Immunity to tetanus can be acquired only by active or passive immunization. Recovery from tetanus disease does not confer immunity. Immunity is antibody-mediated and depends on the ability of tetanus-specific antibodies to neutralize tetanospasmin. The very small amount of tetanus toxin that is enough to cause disease is not sufficient to stimulate antibody production. Infants can be protected by maternal tetanus antibodies which are transmitted through the placenta to the fetus. Sufficient maternal vaccination, as indicated by the schedule, provides protection for the infant during the neonatal period.

Tetanus toxoid vaccines

TT vaccine was first produced in 1924 and used extensively for the first time among soldiers during World War II. Since then, immunization programmes using TTCVs have been highly successful in preventing MNT as well as injury-associated tetanus.

Des soins de soutien devront être dispensés, consistant notamment à placer les patients dans un environnement sombre et calme pour réduire les risques de spasmes réflexes et à instaurer une alimentation par sonde nasogastrique pour les nourrissons.^{20, 21}

Les benzodiazépines constituent le traitement de choix pour contrôler les spasmes musculaires. La dose doit être ajustée de sorte à maîtriser les spasmes sans provoquer de sédation et d'hypoventilation excessives. En présence de spasmes musculaires, il est vital de maintenir les voies respiratoires ouvertes. Si une ventilation mécanique n'est pas disponible, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour réduire les spasmes et la dystonie neurovégétative tout en prévenant l'insuffisance respiratoire.^{20, 23}

Soins des plaies pour la prévention du tétanos

Le type de prophylaxie antitétanique nécessaire à la suite d'une blessure dépend de la nature de la lésion et des antécédents vaccinaux du patient. Pour prévenir le tétanos résultant de plaies ou de lésions tissulaires contaminées, toutes les plaies doivent être rapidement et convenablement nettoyées et débridées.^{21, 24}

L'immunisation passive par l'immunoglobuline antitétanique, de préférence d'origine humaine, est recommandée à titre de prophylaxie en présence de plaies souillées chez les personnes dont la vaccination est incomplète ou dont les antécédents vaccinaux sont incertains. L'administration d'une dose de rappel de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, adaptée à l'âge du patient, est préconisée en cas de vaccination incomplète.^{4, 24} Le calendrier vaccinal complet doit être mené à son terme dans les meilleurs délais chez les sujets qui n'ont pas reçu toutes les doses du calendrier de base afin de garantir une protection à long terme contre le tétanos.²¹

Immunité acquise naturellement

L'immunité contre le tétanos ne peut être acquise naturellement. Elle peut uniquement être obtenue par la vaccination active ou passive. La guérison du tétanos ne confère aucune protection. L'immunité, induite par les anticorps, dépend de la capacité des anticorps antitétaniques à neutraliser la tétoanospasmine. La maladie peut être provoquée par une très faible quantité de toxine tétanique, qui ne suffit pas à stimuler la production d'anticorps. Les nourrissons peuvent être protégés par les anticorps maternels, transmis au fœtus par le placenta. Une vaccination suffisante de la mère, conformément au calendrier vaccinal, confère une protection au nourrisson pendant la période néonatale.

Vaccins à base d'anatoxine tétanique

Le vaccin contenant l'anatoxine tétanique, mis au point en 1924, a été utilisé pour la première fois à grande échelle pour vacciner les soldats au cours de la seconde guerre mondiale. Depuis lors, les programmes de vaccination par l'anatoxine tétanique se sont révélés très efficaces pour prévenir le TMN, ainsi que le tétanos résultant de blessures.

²⁴ Department of Violence and Injury Prevention and Disability. Prevention and management of wound infection. Guidance from WHO's Department of Violence and Injury Prevention and Disability and the Department of Essential Health Technologies. Available at http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf?ua=1; accessed November 2016.

²⁴ Department of Violence and Injury Prevention and Disability. Prevention and management of wound infection. Guidance from WHO's Department of Violence and Injury Prevention and Disability and the Department of Essential Health Technologies. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf?ua=1; consulté en novembre 2016.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

Conventional TTCV production involves growth of toxigenic strains of *C. tetani* in a liquid medium that favours toxin production, toxin harvest by filtration, inactivation of toxin with formaldehyde and several steps of purification and sterilization. To increase immunogenicity, the toxoid is adsorbed to an adjuvant. Contrary to isolated concerns, human chorionic gonadotropin (HCG) or any HCG derivatives have never been used in the production of tetanus vaccines.

TT potency is expressed in international units (IU) of protection and determined by assessing the survival of immunized guinea pigs or mice following challenge with tetanus toxin. According to WHO specifications, the potency of tetanus vaccines given to children should be no less than 40 IU per dose.²⁵ When TTCV is intended for booster immunization of older children and adults, the minimum potency specification may be lower and should be approved by the relevant regulatory authority.²⁶ The standard dose of TTCV is 0.5 ml. This is administered IM in the anterolateral thigh of infants and in the deltoid muscle in older age groups.

Many different TTCVs are licensed worldwide.²⁷ The most common vaccine preparations are summarized below. Each dose usually contains an aluminium or calcium salt adjuvant, sodium chloride, and no more than 100 µg of residual formaldehyde. In some formulations, thimerosal is present in trace amounts (<0.5 µg per dose) as a residue of the manufacturing process or as a preservative (10–50 µg per dose) for multi-dose formulations. For some combination vaccines, phenoxyethanol rather than thimerosal is used as a preservative.

TT is available as a single-antigen vaccine and in combination vaccines to protect against other vaccine-preventable diseases including diphtheria, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B and illness caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib). The pentavalent vaccine, which provides protection against diphtheria, tetanus, pertussis, Hib and hepatitis B (DTP-Hib-HepB), is the most commonly used childhood vaccine worldwide, but other pentavalent (DTaP-IPV/Hib) and hexavalent (DTaP-IPV/Hib-HepB) combinations are also available. For booster dosing a tetanus-diphtheria combina-

Propriétés, contenu, dosage, administration et stockage du vaccin

La méthode traditionnelle de production du vaccin contenant l'anatoxine tétanique consiste à cultiver des souches toxigènes de *C. tetani* dans un milieu liquide favorisant la production de toxine, à récolter cette toxine par filtration, à l'inactiver par le formaldéhyde et à la soumettre à plusieurs étapes de purification et de stérilisation. Pour accroître son immunogénicité, l'anatoxine est adsorbée sur un adjuvant. Contrairement aux inquiétudes suscitées par certaines allégations isolées, la gonadotrophine chorionique humaine (HCG) et ses dérivés n'ont jamais été utilisés dans la production des vaccins antitétaniques.

L'activité de l'anatoxine tétanique, exprimée en unités internationales (UI) de protection, est déterminée en étudiant la survie de cobayes et de souris vaccinés après inoculation d'épreuve par la toxine tétanique. Selon les prescriptions de l'OMS, l'activité des vaccins antitétaniques administrés aux enfants ne doit pas être inférieure à 40 UI par dose.²⁵ Pour la vaccination de rappel des enfants plus âgés ou des adultes, l'activité minimale exigée peut être plus faible et doit être approuvée par les autorités réglementaires compétentes.²⁶ La dose standard de vaccin à base d'anatoxine tétanique est de 0,5 ml. Elle est administrée par voie intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus âgés.

De nombreux vaccins différents contenant l'anatoxine tétanique sont homologués dans le monde.²⁷ Les préparations vaccinales les plus courantes sont brièvement présentées ci-après. Chaque dose contient généralement un adjuvant constitué d'un sel d'aluminium ou de calcium, du chlorure de sodium et au maximum 100 µg de formaldéhyde résiduel. Dans certaines formulations, du thiomersal est présent à l'état de traces (<0,5 µg par dose) en tant que résidu du procédé de fabrication ou est utilisé comme agent conservateur (10–50 µg par dose) pour les préparations multidoses. Certains vaccins combinés contiennent du phénoxyéthanol, plutôt que du thiomersal, en tant qu'agent conservateur.

L'anatoxine tétanique est disponible sous forme de vaccin monovalent ou en tant que composante de vaccins combinés protégeant contre d'autres maladies à prévention vaccinale, telles que la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B et la maladie causée par *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Le vaccin pentavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, le Hib et l'hépatite B (DTP-Hib-HepB) est le plus vaccin le plus fréquemment utilisé chez l'enfant dans le monde, mais il existe d'autres associations pentavalentes (DTCa-VPI-Hib) et hexavalentes (DTCa-VPI-Hib-HepB). Pour les doses de rappel, un vaccin combiné antitétanique-antidiphtérique à

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_26572

