



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 tétanospasmine, qui bloque les neuromédiateurs inhibiteurs du système nerveux central et provoque la raideur et les spasmes musculaires caractéristiques.

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 tétanosspasme 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 tétanos se fonde essentiellement sur les caractéristiques cliniques et ne dépend pas d'une confirmation en laboratoire. L'OMS définit les cas confirmés de tétanos néonatal comme suit: maladie survenant chez un nourrisson qui tète et pleure normalement au cours des 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 tétanos 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 tétanos 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 tétanos

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/diseasecontrol_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 tétaospasmine. 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 combination with lower concentration of diphtheria antigen (d) is available. Use of TTCV combinations with diphtheria toxoid are strongly encouraged and single-antigen vaccines should be discontinued whenever feasible to help maintain both high diphtheria and high tetanus

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 (DTC-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 teneur réduite en antigène diphtérique (d) est disponible. Il est fortement conseillé d'utiliser les vaccins associant l'anatoxine tétanique et l'anatoxine diphtérique et, dans la mesure du possible, d'abandonner les vaccins monovalents pour favoriser une forte immunité aussi bien contre la diphtérie que contre le

²⁵ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-third report. Geneva, World Health Organization, 2014 (WHO Technical Report Series, No. 980). See Annex 6, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines, pp.335–406. Also available from http://www.who.int/biologicals/vaccines/Combined_Vaccines_TRS_980_Annex_6.pdf?ua=1. See <http://www.who.int/biologicals/vaccines/tetanus/en/>; accessed October 2016.

²⁶ WHO Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions – Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines, 2014. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1; accessed October 2016.

²⁷ WHO Prequalified Vaccines. Available at http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/; accessed November 2016.

²⁵ Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Soixante-troisième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 980). Voir Annexe 6, Recommandations to assure the quality, safety and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines (WHO/BS/06.2041). Aussi disponible à l'adresse: http://www.who.int/biologicals/vaccines/Combined_Vaccines_TRS_980_Annex_6.pdf?ua=1. Voir <http://www.who.int/biologicals/vaccines/tetanus/en/>; consulté en octobre 2016.

²⁶ Fiche d'information OMS: Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos – fréquence des réactions observées, 2014. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_DTP_final_FR.pdf?ua=1; consulté en octobre 2016.

²⁷ WHO Prequalified Vaccines. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/; consulté en novembre 2016.

immunity throughout the life course. TT is also used as a carrier protein in some conjugate vaccines including Hib, meningococcal (A, C, ACYW and combinations C-Hib, CY-Hib), pneumococcal (PCV) and typhoid (TCV) conjugate vaccines.

WHO has developed a set of recommendations for quality, safety and efficacy of TTCVs.²⁵

Paediatric diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) and diphtheria-tetanus (DT) formulations are licensed for use from 6 weeks of age and manufacturers recommend 3 doses for the primary series and an interval of at least 4 weeks between the doses. Manufacturers also recommend various booster doses, depending on the product.

Different national schedules are in use for the 3-dose primary paediatric series, including vaccination at the following ages: 6, 10 and 14 weeks; 2, 3 and 4 months; 3, 4 and 5 months; and 2, 4 and 6 months. A 2-dose primary schedule, mainly used in Nordic countries, includes vaccination at 2 and 4 or 3 and 5 months. There is also variability in the use of booster doses.

Tetanus-diphtheria (Td, low-dose diphtheria toxoid) formulations and tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) formulations are licensed for use from 5 years of age and 3 years of age, respectively. For primary immunization in adults, manufacturers recommend 3 doses and state that the first 2 doses should be administered 1–2 months apart and the third dose administered 6–8 months after the second dose. Some countries recommend 3 doses with a minimum of 1 month apart.

TTCVs, including those contained in the compact cPAD injection system, should be stored at 2–8 °C. They must not be frozen.²⁸

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

There is no definitive immunological correlate of protection for tetanus. The minimum amount of circulating antibody that, in most cases, ensures immunity to tetanus is assay-specific. Using *in vivo* neutralization tests or modified enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), concentrations exceeding 0.01 IU/ml are usually considered protective, whereas antibody concentrations of at least 0.1–0.2 IU/ml are defined as protective when using standard ELISA techniques. However, as cases of tetanus have been documented in individuals with antibody concentrations above these thresholds, a normally protective antibody concentration may not be a guarantee of immunity in all circumstances. The aim should be to sustain high antibody concentrations throughout life.^{4, 29}

Whereas protection is incomplete after the first vaccine dose, short term protective concentrations of antibody

tétanos tout au long de la vie. L'anatoxine tétanique sert également de protéine porteuse dans certains vaccins conjugués, notamment les vaccins conjugués anti-Hib, antiméningococques (A, C, ACYW et les associations C-Hib, CY-Hib), antipneumococques (VPC) et antityphoïdiques (VTC).

L'OMS a formulé une série de recommandations concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccins contenant l'anatoxine tétanique.²⁵

Les formulations pédiatriques des vaccins antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC) et antidiphthérique-antitétanique (DT) sont homologuées pour un usage à partir de l'âge de 6 semaines et les fabricants recommandent d'administrer 3 doses de primovaccination, espacées d'au moins 4 semaines. Les fabricants préconisent également différentes doses de rappel, selon le produit.

Les calendriers de primovaccination à 3 doses chez l'enfant diffèrent selon les pays, prévoyant par exemple l'administration du vaccin aux âges suivants: 6, 10 et 14 semaines; 2, 3 et 4 mois; 3, 4 et 5 mois; et 2, 4 et 6 mois. La primovaccination à 2 doses, principalement employée dans les pays nordiques, suit un calendrier d'administration du vaccin à 2 et 4 mois ou à 3 et 5 mois. L'utilisation des doses de rappel est également variable.

Les formulations de vaccin antitétanique-antidiphthérique (Td, à teneur réduite en anatoxine diphthérique) et de vaccin antitétanique-antidiphthérique-anticoquelucheux acellulaire (DTCa) sont homologuées pour un usage à partir de l'âge de 5 ans et de 3 ans, respectivement. Pour la primovaccination chez l'adulte, les fabricants recommandent d'utiliser 3 doses, les 2 premières devant être espacées de 1-2 mois et la troisième devant être administrée 6-8 mois après la deuxième. Certains pays préconisent l'administration de 3 doses espacées d'au moins 1 mois.

Les vaccins contenant l'anatoxine tétanique, y compris ceux qui sont fournis dans des dispositifs d'injection compacts préremplis autobloquants, doivent être conservés à 2-8 °C. Ils ne doivent pas être congelés.²⁸

Immunogénicité et efficacité

Il n'existe pas d'indicateur immunologique avéré de la protection contre le tétranos. La quantité minimale d'anticorps circulants qui garantit dans la plupart des cas une immunité contre le tétranos dépend de l'épreuve utilisée. Dans les tests de neutralisation *in vivo* ou les titrages immuno-enzymatiques ELISA modifiés, on estime généralement que les concentrations dépassant 0,01 UI/ml sont protectrices, tandis que des concentrations d'anticorps d'au moins 0,1-0,2 UI/ml sont considérées comme protectrices pour les méthodes ELISA standard. Toutefois, des cas de tétranos ont été constatés chez des sujets dont la concentration en anticorps était supérieure à ces seuils. Ainsi, une concentration en anticorps normalement considérée comme protectrice ne constitue pas nécessairement une garantie d'immunité dans toutes les situations. Le but doit être de maintenir une forte concentration en anticorps tout au long de la vie.^{4, 29}

La protection est incomplète après la première dose de vaccin, mais des concentrations en anticorps suffisantes pour conférer

²⁸ Temperature sensitivity of vaccines. World Health Organization, Geneva, 2006. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69387/1/WHO_IVB_06.10_eng.pdf, accessed October 2016.

²⁹ Borrow R., Balmer P. and Roper M.H. The immunologic basis for immunization: module 3: tetanus. World Health Organization, Geneva, 2007. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43687/1/9789241595551_eng.pdf, accessed October 2016.

²⁸ Temperature sensitivity of vaccines. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2006. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69387/1/WHO_IVB_06.10_eng.pdf, consulté en octobre 2016.

²⁹ Borrow R., Balmer P. and Roper M.H.: The immunologic basis for immunization: module 3: tetanus. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2007. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43687/1/9789241595551_eng.pdf, consulté en octobre 2016.

are achieved in the majority of vaccinees after 2 doses given at an interval of at least 4 weeks. At 2–4 weeks after the second dose, the mean level of tetanus antibodies usually exceeds the protective threshold. However, immunity declines with time. One year after vaccination, the percentage of poorly-protected persons may increase to 20% and the mean titre may fall to the protective threshold.²⁹ A third dose induces protective immunity in almost 100% of those vaccinated. In children, a 3-dose primary series of DTP induces an antibody titre above the minimum protective threshold, with a mean level above 0.2 IU/ml as reported in several studies.²⁹

In a study in pregnant women with no previous tetanus vaccination, 78% of those who received 2 doses during pregnancy had tetanus-specific antibody levels above the protective threshold 3 years later. Infants born to mothers with suboptimal levels of tetanus-specific antibodies may be at risk of tetanus. A third dose of TTCV should therefore be given during the subsequent pregnancy or at least 6–12 months after the initial 2 doses.²⁹

A minimum interval of 4 weeks between TTCV doses is necessary to induce a sufficient immune response with an increase in tetanus-specific antibody levels. When the interval between doses is increased to 2 months, the magnitude of the immune response is greater. After the third dose, each additional dose given with an interval of at least a 1 year increases the tetanus-specific antibody levels and prolongs the duration of immunity. Although longer intervals increase the magnitude and duration of the immune response, vaccination should not be delayed, especially in pregnant women. In practice, longer intervals between doses may not be feasible since pregnant women in developing countries often visit health centres for the first time when pregnancy is already advanced.

The immune response to TTCVs tends to decrease with age. Comparative studies suggest that children tend to develop higher antibody levels than adults. However, in spite of a decrease in titre, most vaccinated adults achieve and maintain protective levels of tetanus-specific antibodies. In adults not previously vaccinated, a third dose 6–12 months after the first 2 doses induces production of high levels of long-lasting tetanus-specific antibodies.³⁰

The effectiveness of TTCVs has been experienced during their use since World War II. However, formal clinical trials meeting the current standard of randomized controlled trials assessing efficacy of TTCV against non-neonatal tetanus have not been conducted. The results of efficacy and effectiveness studies in which pregnant women and WRA were vaccinated with TTCVs to protect against neonatal tetanus can be considered as evidence that TTCVs are a highly effective intervention and are presented below.⁴

une protection à court terme sont obtenues chez la majorité des sujets après l'administration de 2 doses espacées d'au moins 4 semaines. Deux à 4 semaines après la deuxième dose, la concentration moyenne en anticorps antitétaniques dépasse généralement le seuil de protection. Toutefois, l'immunité baisse au cours du temps. Un an après la vaccination, la proportion de personnes insuffisamment protégées peut ainsi atteindre 20% et la concentration moyenne en anticorps peut tomber en dessous du seuil de protection.²⁹ Une troisième dose induit l'immunité chez près de 100% des personnes vaccinées. Chez les enfants, la primovaccination à 3 doses de DTC produit un titre d'anticorps supérieur au seuil minimal de protection, atteignant selon plusieurs études une moyenne de plus de 0,2 UI/ml.²⁹

Dans une étude réalisée auprès de femmes enceintes sans antécédents de vaccination antitétanique, 78% des femmes ayant reçu 2 doses de vaccin au cours de la grossesse présentaient des taux d'anticorps antitétaniques supérieurs au seuil de protection 3 ans plus tard. Les nourrissons nés de mères dont les taux d'anticorps antitétaniques sont insuffisants peuvent être exposés à un risque de tétanos. Une troisième dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit donc être administrée lors de la grossesse suivante ou au moins 6-12 mois après les 2 premières doses.²⁹

Les doses d'anatoxine tétanique doivent être espacées d'au moins 4 semaines pour induire une réponse immunitaire suffisante, s'accompagnant d'une augmentation de la concentration en anticorps antitétaniques. L'allongement de cet intervalle à 2 mois provoque une réponse immunitaire plus forte. Après la troisième dose, toute dose supplémentaire administrée après un intervalle d'au moins 1 an se traduit par une hausse du taux d'anticorps antitétaniques et une prolongation de la durée de l'immunité. Bien que l'ampleur et la durée de la réponse immunitaire soient plus importantes lorsque l'intervalle entre les doses est plus long, la vaccination ne doit pas être retardée, en particulier chez les femmes enceintes. Dans la pratique, il n'est pas toujours envisageable d'allonger l'intervalle entre les doses car dans les pays en développement, la première visite d'une femme enceinte dans un centre de soins ne survient souvent qu'à un stade avancé de la grossesse.

La réponse immunitaire aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique a tendance à décliner avec l'âge. Des études comparatives portent à croire que les enfants parviennent généralement à des taux d'anticorps plus élevés que les adultes. En dépit de cet effet, la plupart des adultes vaccinés obtiennent et maintiennent un taux protecteur d'anticorps antitétaniques. Chez les adultes n'ayant pas été préalablement vaccinés, une troisième dose administrée 6-12 mois après les 2 premières induit des titres élevés d'anticorps antitétaniques de longue durée de vie.³⁰

L'efficacité des vaccins contenant l'anatoxine tétanique a été constatée de manière empirique depuis la deuxième guerre mondiale. Cependant, aucun essai clinique formel conforme aux normes actuelles de conduite des essais contrôlés randomisés n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité des vaccins contenant l'anatoxine tétanique contre le tétanos non néonatal. Les résultats d'études d'efficacité menées auprès de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer vaccinées par l'anatoxine tétanique pour prévenir le tétanos néonatal peuvent être admis comme preuve de la grande efficacité de l'anatoxine tétanique et sont présentés ci-après.⁴

³⁰ 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(19):2478–2480.

³⁰ 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(19):2478–2480.

The ability of maternal TT immunization during pregnancy to prevent neonatal tetanus was first studied in a non-randomized controlled trial in New Guinea in 1959. Vaccine effectiveness of non-adjuvanted plain TT was 94% for 3 doses, 65% for 2 doses, but no effect for 1 dose.³¹ Observational studies have consistently shown that protection conferred by tetanus vaccination is incremental and that suboptimal seroconversion occurs following a single dose of TTCV. Randomized controlled trials studying the efficacy of maternal tetanus vaccination and vaccination of WRA have consistently reported that 1 dose of TTCV had no protective effect against neonatal tetanus. Two recent systematic reviews evaluated the use of alum-adsorbed TTCVs administered to WRA or pregnant women, with similar results.^{32, 33} One of these reviews concluded through a meta-analysis that the vaccine effectiveness of ≥ 2 properly timed doses of TT given to pregnant women or WRA against neonatal tetanus mortality was 94% [95% CI: 80–98%].³⁴

Prevention of neonatal tetanus depends on maternal tetanus immunization that leads to specific IgG antibody production and transplacental transfer of the antibody to the developing fetus. Maternally derived tetanus-specific IgG provides transient protection of the newborn infant. Because transplacental transfer of antibodies is generally highly efficient, the infant usually has a serum tetanus antibody concentration at birth greater than, or equal to, that of the mother.²⁹

Occasionally, failures of maternal immunization to protect against neonatal tetanus have been reported. In some of these cases the lack of protection can be explained by inaccurate immunization histories, inappropriate vaccination schedules, use of low-potency vaccines, improper storage of vaccines, poor maternal immune response, or inadequate placental transfer of antibodies. Transplacental antibody transfer can be significantly reduced by a short interval between the last dose of TTCV before delivery (<14 days), prematurity, and conditions such as maternal HIV infection, hypergammaglobulinemia in the context of malaria and chronic placental malaria infection.⁴ Evidence from a systematic review³⁵ of factors influencing the immune response to TTCV suggests that malarial infection may decrease the immune response to TT and malaria chemoprophylaxis may enhance it. However, the results

La capacité de la vaccination maternelle par l'anatoxine tétanique durant la grossesse à prévenir le tétanos néonatal a été étudiée pour la première fois dans le cadre d'un essai contrôlé non randomisé en Nouvelle-Guinée en 1959. L'efficacité vaccinale de l'anatoxine tétanique simple non adjuvannée était de 94% pour 3 doses, de 65% pour 2 doses, mais sans effet pour 1 dose.³¹ Les études d'observation ont systématiquement démontré que la protection conférée par la vaccination antitétanique est progressive et que la séroconversion est sous-optimale après une dose unique d'anatoxine tétanique. Les essais contrôlés randomisés portant sur l'efficacité de la vaccination antitétanique chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer ont invariablement indiqué qu'une dose unique de vaccin contenant l'anatoxine tétanique n'a pas d'effet protecteur contre le tétanos néonatal. Deux revues systématiques ont récemment été effectuées pour évaluer l'utilisation de vaccins à base d'anatoxine tétanique adsorbée sur l'aluminium chez les femmes enceintes ou en âge de procréer, parvenant à des conclusions analogues.^{32, 33} L'une de ces revues a montré, par méta-analyse, que l'efficacité vaccinale de ≥ 2 doses d'anatoxine tétanique, administrées selon un calendrier approprié aux femmes enceintes ou en âge de procréer pour prévenir la mortalité néonatale due au tétanos, était de 94% (IC à 95%: 80-98%).³⁴

La prévention du tétanos néonatal dépend de la vaccination antitétanique maternelle, qui induit la production d'anticorps IgG spécifiques transmis au fœtus par voie transplacentaire. Les anticorps IgG antitétaniques d'origine maternelle confèrent au nourrisson une protection passagère contre le tétanos. La transmission transplacentaire des anticorps étant généralement très efficace, la concentration sérique du nourrisson en anticorps antitétaniques à la naissance est égale ou supérieure à celle de la mère.²⁹

Occasionnellement, une incapacité de la vaccination maternelle à induire une protection contre le tétanos néonatal a été constatée. Dans certains cas, cette absence de protection peut s'expliquer par des antécédents vaccinaux erronés, des calendriers vaccinaux inappropriés, l'utilisation de vaccins ayant une faible activité, des conditions inappropriées de stockage des vaccins, une réponse immunitaire maternelle inadéquate ou une transmission transplacentaire insuffisante des anticorps. La transmission transplacentaire des anticorps peut être considérablement réduite si l'intervalle entre la dernière dose d'anatoxine tétanique et l'accouchement est court (<14 jours), ainsi qu'en cas de prématurité ou d'affections maternelles telles que l'infection à VIH, l'hypergammaglobulinémie dans un contexte palustre ou l'infection palustre chronique du placenta.⁴ Une revue systématique³⁵ des facteurs influant sur la réponse immunitaire aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique semble indiquer que l'infection palustre pourrait affaiblir la

³¹ Schofield FD, Tucker VM, Westbrook GR. Neonatal Tetanus in New Guinea. *B Med J*. 1961;2(5255):785.

³² Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Oct 14]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002959.pub4/abstract;jsessionid=3E06435AA61D55B24A43CD96131EEEC0.f04t01>

³³ Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. 39 Suppl 1:i102–9.

³⁴ GRADE table 4. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

³⁵ Dietz V, Galazka A, van Loon F, Cochi S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid: implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health problems. *Bull World Health Organ*. 1997;75(1):81–93.

³¹ Schofield FD, Tucker VM, Westbrook GR. Neonatal Tetanus in New Guinea. *B Med J*. 1961;2(5255):785.

³² Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Oct 14]. Disponible à l'adresse: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002959.pub4/abstract;jsessionid=3E06435AA61D55B24A43CD96131EEEC0.f04t01>

³³ Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. 39 Suppl 1:i102–9.

³⁴ Tableau GRADE 4. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

³⁵ Dietz V, Galazka A, van Loon F, Cochi S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid: implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health problems. *Bull World Health Organ*. 1997;75(1):81–93.

of studies on the effect of placental malaria infection on transplacental transfer of tetanus-specific antibody have varied.²⁹

Duration of protection and booster requirements in children

Antibody concentration, avidity and the duration of protection depend on a number of factors including the age of the vaccinees, the number of vaccine doses and interval between them. Data from serological studies suggest that a primary series of 3 TTCV doses in infancy plus a booster during the second year of life will provide 3–5 years of protection. A further booster dose (e.g. in early childhood) will provide protection into adolescence, and another booster during adolescence will induce immunity that lasts through much of adulthood, thus protecting women through their childbearing years.²⁹

There is not enough evidence to compare the antibody levels for the duration of protection with specific tetanus vaccination schedules. Some experts consider 5 doses in childhood to be sufficient to confer long term protection based on the observation that most tetanus cases in developed countries occur in unvaccinated individuals and those who received <5 doses of TTCV. Some countries have reduced their tetanus vaccination schedule to include only 5 TTCV doses throughout the life course, with alternative primary and booster dose schedules.

Studying the vaccination history of tetanus cases does not fully capture the number of susceptible individuals in the population and population-level immunity against tetanus. There are also limitations in these study designs due to recall bias of tetanus cases and the small sample sizes, as tetanus is a rare disease in developed countries.^{36, 37}

Although tetanus antibody levels are high after 3 primary TTCV doses in infancy, they decline over time. A booster dose in the second year of life can rapidly increase antibody levels. Evidence from a serological study in the USA demonstrated that a primary series administered at 2, 4 and 6 months followed by a booster dose at 18 months resulted in another antibody peak that provided protection through school entry.²⁹ In the Netherlands, results from use of a 6-dose schedule of TTCVs in childhood with the last dose at 8 years of age demonstrated that tetanus immunity persisted for at least 20 years after the sixth dose, with a geometric mean titre (GMT) of 0.44 IU/ml in individuals aged 30–34 years. A regression analysis from this serological data predicted that protective antibody levels would

réponse immunitaire à l'anatoxine tétanique et qu'une chimio-prophylaxie du paludisme pourrait la renforcer. Toutefois, les études menées sur les effets de l'infection palustre du placenta sur la transmission transplacentaire des anticorps antitétaniques ont donné des résultats variables.²⁹

Durée de la protection et nécessité des rappels chez l'enfant

La concentration des anticorps, leur avidité et la durée de la protection dépendent de plusieurs facteurs, notamment de l'âge de la personne vaccinée, du nombre de doses administrées et de l'intervalle entre ces doses. Les données des études sérologiques indiquent que l'administration d'une série de primovaccination de 3 doses d'anatoxine tétanique au nourrisson, suivies d'une dose de rappel dans la deuxième année de vie, confèrent une protection pendant 3-5 ans. Une dose de rappel supplémentaire (par exemple chez le jeune enfant) protège jusqu'à l'adolescence et une autre dose de rappel administrée à l'adolescence induit une immunité pendant une bonne partie de l'âge adulte, protégeant ainsi les femmes pendant la période où elles sont en âge de procréer.²⁹

On ne dispose pas de données suffisantes pour comparer les taux d'anticorps obtenus pendant la période de protection avec les calendriers de vaccination antitétanique spécifiques utilisés. Certains experts estiment que l'administration de 5 doses au cours de l'enfance suffit à fournir une protection à long terme, étant donné que la plupart des cas de tétanos observés dans les pays développés concernent des personnes non vaccinées ou ayant reçu <5 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique. Certains pays ont révisé leur calendrier de vaccination antitétanique pour ne conserver que 5 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique sur toute la durée de vie, avec de nouveaux schémas de primovaccination et d'administration des doses de rappel.

L'étude des antécédents vaccinaux des cas de tétanos ne rend pas pleinement compte du nombre de sujets sensibles dans la population et de l'immunité antitétanique au niveau de la population. Ces méthodes d'étude comportent aussi certaines limitations dues au biais de mémorisation des cas de tétanos et à la petite taille des échantillons, le tétanos étant une maladie rare dans les pays développés.^{36, 37}

Bien que les taux d'anticorps antitétaniques soient élevés après les 3 doses d'anatoxine tétanique de primovaccination administrées dans la petite enfance, ils diminuent au cours du temps. Une dose de rappel dans la deuxième année de vie peut les faire rapidement remonter. Les données d'une étude sérologique réalisée aux États-Unis d'Amérique ont montré qu'une primovaccination à 2, 4 et 6 mois, suivie d'une dose de rappel à 18 mois, produisaient un nouveau pic de concentration des anticorps, conférant une protection jusqu'au début de la scolarité.²⁹ Aux Pays-Bas, l'utilisation d'un calendrier prévoyant 6 doses d'anatoxine tétanique pendant l'enfance, avec administration de la dernière dose à l'âge de 8 ans, a démontré que l'immunité contre le tétanos persistait pendant au moins 20 ans près la sixième dose, avec un titre moyen géométrique de 0,44 UI/ml chez les personnes âgées de 30-34 ans. Une analyse

³⁶ Collins S, Amirthalingam G, Beeching NJ, Chand MA, Godbole G, Ramsay ME, et al. Current epidemiology of tetanus in England, 2001–2014. *Epidemiology & Infection*. 2016;144(16):3343–3353.

³⁷ GRADE table 1a. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

³⁶ Collins S, Amirthalingam G, Beeching NJ, Chand MA, Godbole G, Ramsay ME, et al. Current epidemiology of tetanus in England, 2001–2014. *Epidemiology & Infection*. 2016;144(16):3343–3353.

³⁷ Tableau GRADE 1a. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

persist until 90 years of age, with a GMT of 0.22 IU/ml.³⁸ Protective immunity persisting for 20–30 years after a sixth dose of TTCV has been suggested in several studies.^{29, 37}

A recent systematic review³⁹ found that 2 primary doses result in substantially lower tetanus antibody titres compared with 3 primary doses in infants. Moreover, a schedule with a longer interval of 6 months between the second and third dose provides higher antibody titres for the second year of life. Booster vaccination during the second year of life after a 3-dose primary series also substantially increases tetanus-specific antibody titres.⁴⁰

Another systematic review⁴¹ evaluated the immunogenicity and protective effectiveness of a hexavalent vaccine (DTPa-HepB-IPV/Hib) and comparator vaccines in various studies. Seroprotection rates were high for all vaccinees following 2-dose or 3-dose primary series plus booster vaccination in the second year of life. In two studies^{42, 43} that evaluated immune persistence at 4–6 years of age following 4 doses of TTCV, 75% and 76% of children continued to have seroprotective antibody levels against tetanus approximately 3.5 years after boosting. In one of these studies, at 7–9 years of age 65% of children who were not further vaccinated had protective tetanus-specific antibody levels compared to 100% of those who received a booster dose at age 5–6 years.⁴⁰

Duration of protection and booster requirements in adolescents and adults

Booster responses can still be elicited after intervals of 25–30 years, demonstrating the persistence of immunological memory. Serological survey data suggest that booster doses in adolescents and adults are critical in maintaining high antibody levels, which can persist for decades.²⁹ Pre-adolescent and adolescent booster doses are also programmatically feasible and align with the human papillomavirus (HPV) immunization schedule. Evidence from a systematic review⁴⁴ on recent research

de régression menée à partir de ces données sérologiques a estimé qu'une concentration protectrice en anticorps devrait persister jusqu'à l'âge de 90 ans, avec un titre moyen géométrique de 0,22 UI/ml.³⁸ Plusieurs études laissent supposer une persistance de l'immunité protectrice pendant 20-30 ans après la sixième dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique.^{29, 37}

Selon une revue systématique récente,³⁹ les titres d'anticorps antitétaniques obtenus après 2 doses de primovaccination sont considérablement plus faibles qu'après 3 doses de primovaccination chez le nourrisson. En outre, des titres d'anticorps plus élevés sont obtenus dans la deuxième année de vie lorsque le calendrier vaccinal prévoit un intervalle plus long, de 6 mois, entre la deuxième et la troisième dose. L'administration d'une dose de rappel dans la deuxième année de vie, après les 3 doses de primovaccination, a également pour effet d'accroître notablement les titres d'anticorps antitétaniques.⁴⁰

Une autre revue systématique⁴¹ a été menée pour évaluer l'immunogénicité et l'efficacité protectrice d'un vaccin hexavalent (DTPa-HepB-VPI/Hib) et de vaccins de référence dans diverses études. Les taux de séroprotection étaient élevés chez tous les sujets vaccinés après une série de primovaccination à 2 doses ou à 3 doses, suivie d'un rappel dans la deuxième année de vie. Dans 2 études^{42, 43} portant sur la persistance de l'immunité à l'âge de 4-6 ans après 4 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, 75% et 76% des enfants continuaient à présenter des taux d'anticorps séroprotecteurs contre le tétanos environ 3,5 ans après le rappel. Dans l'une de ces études, 65% des enfants de 7-9 ans qui n'avaient pas reçu de dose supplémentaire conservaient un taux protecteur d'anticorps antitétaniques, contre 100% de ceux qui avaient reçu une dose de rappel à l'âge de 5-6 ans.⁴⁰

Durée de la protection et nécessité des rappels chez l'adolescent et l'adulte

Les rappels peuvent encore induire une réponse au bout de 25-30 ans, ce qui témoigne de la persistance de la mémoire immunologique. Les données d'enquêtes sérologiques indiquent que les doses de rappel sont cruciales chez l'adolescent et l'adulte pour maintenir un taux élevé d'anticorps susceptibles de persister pendant des décennies.²⁹ L'administration de doses de rappel à la préadolescence et à l'adolescence est en outre réalisable sur le plan programmatique et est compatible avec le calendrier de vaccination contre le papillomavirus humain (PVH). Les données

³⁸ de Melker HE, van den Hof S, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. A population-based study on tetanus antitoxin levels in the Netherlands. *Vaccine*. 1999;18(1-2):100-108.

³⁹ Mueller J. Part 1. Diphtheria and tetanus vaccines. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunization against pertussis, diphtheria and tetanus: systematic review and meta-analysis. 2014. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf; accessed November 2016.

⁴⁰ GRADE table 1b. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁴¹ Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexaTM): A review of its use as a primary and booster vaccination. *Drugs*. 2010 Maz 28;70(8):1021-1058.

⁴² Heining U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine* 2007 Jan 22;25(6):1055-1063.

⁴³ Zinke M, Disselhoff J, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. *Hum Vaccin* 2010 Feb;6(2):189-193.

⁴⁴ Capua T, Katz JA, Bocchini JA, Jr. Update on adolescent immunizations: selected review of US recommendations and literature. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(3):397-406.

³⁸ de Melker HE, van den Hof S, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. A population-based study on tetanus antitoxin levels in the Netherlands. *Vaccine*. 1999;18(1-2):100-108.

³⁹ Mueller J. Part 1. Diphtheria and tetanus vaccines. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunization against pertussis, diphtheria and tetanus: systematic review and meta-analysis. 2014. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf; consulté en novembre 2016.

⁴⁰ Tableau GRADE 1b. Disponible à l'adresse suivante: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁴¹ Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexaTM): A review of its use as a primary and booster vaccination. *Drugs*. 2010 Maz 28;70(8):1021-1058.

⁴² Heining U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine* 2007 Jan 22;25(6):1055-1063.

⁴³ Zinke M, Disselhoff J, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. *Hum Vaccin* 2010 Feb;6(2):189-193.

⁴⁴ Capua T, Katz JA, Bocchini JA, Jr. Update on adolescent immunizations: selected review of US recommendations and literature. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(3):397-406.

findings and adolescent immunization policy in the USA indicated that a booster dose of Tdap or Td in adolescents and adults induced a robust humoral immune response to all vaccine antigens. Ten years after immunization, tetanus antibody levels still exceeded pre-immunization levels and remained protective (≥ 0.10 IU/ml) in $\geq 97\%$ of adolescents and adults.

Immunity gaps may exist in the elderly due to waning immunity or non-vaccination, especially among females (elderly males were generally vaccinated during military service).⁴⁵ Further research is required to fully assess the duration of protection against tetanus in the elderly.

Vaccine safety

TT used alone or in various fixed combinations is considered very safe. Mild local reactions are common after TTCV administration. However, more serious reactions are rare. The rates and severity are influenced by the number of prior doses, level of antibodies before booster vaccination, the type and quantity of adjuvant, and the presence of other substances such as preservatives.^{26, 46}

TTCVs cause minor local reactions such as pain and erythema in 50–80% of those who receive a booster vaccination. Mild systemic reactions including fever, aches and malaise occur in 0.5–10% of vaccinees following booster injections.²⁶ Occasionally nodules develop and, very rarely, sterile abscesses are reported at a rate of 6–10 events per million doses of DTP administered.⁴⁷ The intensity and frequency of both local and systemic reactions tend to increase with an increasing number of previous vaccinations. For instance, redness of the injection site was reported in 12.2%, 16.2%, and 19.4% of vaccinees following the first, second and third doses of DTaP in the primary series, and 31.4% following receipt of any dose including booster doses. There is also a risk of administering excess TT when pre-existing tetanus antibody levels are already high, which can result in increased local reaction rates. It is therefore important to examine the vaccination history to assess whether TTCV is indicated or if the individual has already received sufficient doses.²⁶

Severe generalized adverse events such as brachial neuritis are extremely rare. Peripheral neuropathy, particularly brachial plexus neuritis, has been reported to occur hours to weeks after vaccination. Passive surveillance in the USA indicated that the rate of reported cases of brachial neuritis occurring 0–60 days

recueillies dans le cadre d'une revue systématique⁴⁴ de travaux de recherche récents et de la politique relative à la vaccination des adolescents aux États-Unis d'Amérique indiquent que l'administration d'une dose de rappel du vaccin Tdca ou Td aux adolescents et aux adultes induit une forte réponse immunitaire humorale à tous les antigènes vaccinaux. Dix ans après la vaccination, les taux d'anticorps antitétaniques demeurent supérieurs à leur niveau pré vaccinal et restent protecteurs ($\geq 0,10$ UI/ml) chez $\geq 97\%$ des adolescents et des adultes.

Des lacunes immunitaires peuvent exister chez les personnes âgées en raison d'un déclin de l'immunité ou d'une absence de vaccination, en particulier parmi les femmes (les hommes âgés ont généralement été vaccinés durant leur service militaire).⁴⁵ Des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la durée de la protection contre le tétanos chez les personnes âgées.

Innocuité du vaccin

L'anatoxine tétanique, qu'elle soit utilisée seule ou dans diverses associations fixes, est considérée comme très sûre. Des réactions locales bénignes sont fréquentes après l'administration du vaccin contenant l'anatoxine tétanique. Cependant, les réactions plus graves sont rares. Leur fréquence et leur sévérité dépendent du nombre de doses préalablement reçues, du taux d'anticorps existant avant la dose de rappel, du type et de la quantité d'adjuvant utilisé et de la présence d'autres substances, comme les agents conservateurs.^{26, 46}

L'administration de vaccins contenant l'anatoxine tétanique provoque des réactions locales mineures, telles que douleur et érythème, chez 50-80% des personnes recevant une dose de rappel. Des réactions systémiques bénignes – fièvre, douleurs et malaises – surviennent chez 0,5-10% des personnes vaccinées après les injections de rappel.²⁶ On constate occasionnellement l'apparition de nodules et, très rarement, des abcès stériles, à raison de 6-10 cas par million de doses de DTC administrées.⁴⁷ L'intensité et la fréquence des réactions locales et systématiques ont tendance à augmenter avec le nombre de doses préalablement reçues. Par exemple, la proportion de sujets signalant une rougeur au point d'injection après la première, la deuxième et la troisième dose de primovaccination par le DTCa est respectivement de 12,2%, 16,2% et 19,4%, et elle s'élève à 31,4% après toute autre dose, y compris les doses de rappel. Il existe également un risque qu'une quantité excessive d'anatoxine tétanique soit administrée lorsque les taux d'anticorps antitétaniques préexistants sont déjà élevés, ce qui peut accroître la fréquence des réactions locales. Il est donc important d'examiner les antécédents vaccinaux pour déterminer si le vaccin est indiqué ou si un nombre suffisant de doses a déjà été administré.²⁶

Les manifestations indésirables généralisées graves, telles que la névrite brachiale, sont extrêmement rares. On a signalé des cas de neuropathie périphérique, en particulier de névrite du plexus brachial, survenus quelques heures à quelques semaines après la vaccination. Selon les données de surveillance passive aux États-Unis d'Amérique, le nombre de cas de névrite brachiale notifiés

⁴⁵ Bourée P. Immunity and immunization in elderly. *Path Biol.* 2003;51(10):581–585.

⁴⁶ GRADE table 2. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁴⁷ CDC. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1996;45(RR-12):1–35.

⁴⁵ Bourée P. Immunity and immunization in elderly. *Path Biol.* 2003;51(10):581–585.

⁴⁶ Tableau GRADE 2. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁴⁷ CDC. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1996;45(RR-12):1–35.

after vaccination was 0.69 cases per 10 million doses.⁴⁸ Guillain-Barré syndrome (GBS) has been reported rarely following TT vaccination, but results of population level studies do not support an association between TT vaccination and GBS.⁴⁹ Anaphylactic reactions to TTCVs are rare.²⁹ Recent passive surveillance data demonstrate an anaphylaxis rate of 1.6 anaphylactic events per million Td doses administered.²⁶

None of the combination vaccines have produced any adverse events that had not been observed with the individual components. A recent systematic review⁵⁰ found that for both DTaP-HepB-Hib and DTwP-HepB-Hib, the use of the combined versus separate vaccines did not result in an increase in the incidence of serious adverse events (RR 0.94, 95% CI: 0.58–1.53), but did cause slightly more frequent minor reactions, such as redness (RR 1.09, 95% CI: 1.01–1.18) and pain (RR 1.09, 95% CI 1.02–1.16).

A severe anaphylactic reaction to a vaccine component or following a prior dose of TTCV is a contraindication to receipt of TTCVs. A severe acute illness should lead to delaying vaccination, but a minor or moderate illness should not.

Special risk groups

TTCVs are considered safe for pregnant women. There is no evidence of adverse pregnancy outcomes or risk to the fetus from the vaccination during pregnancy with TTCVs^{51, 52} and vaccination is recommended for pregnant women as a strategy to prevent MNT.

TTCVs are considered suitable for use in HIV-infected and immunocompromised persons. As with other vaccines, the antibody response to TTCVs is impaired in children with HIV/AIDS. However, in children infected perinatally with HIV, satisfactory antibody responses to TT have been obtained during their first 2 years of life. In HIV-infected adults, the antibody response to TT may be less than that in non-infected individuals, especially as the disease progresses, but the concentration of antibody is substantial and represents a positive response to vaccination.^{4, 46, 52}

Vaccine co-administration

Co-administration of multiple inactivated and live-attenuated vaccines is safe and acceptable. Data on

0 à 60 jours après la vaccination était de 0,69 cas pour 10 millions de doses.⁴⁸ De rares cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été signalés après la vaccination par l'anatoxine tétanique, mais les résultats des études menées au niveau de la population n'indiquent aucune association entre la vaccination par l'anatoxine tétanique et le SGB.⁴⁹ Les réactions anaphylactiques aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique sont rares.²⁹ De récentes données de surveillance passive montrent que le taux de réactions anaphylactiques est de 1,6 cas par million de doses de Td administrées.²⁶

Aucun des vaccins combinés n'a donné lieu à des manifestations indésirables autres que celles déjà observées avec ses composants individuelles. Une revue systématique récente⁵⁰ a montré que l'utilisation des vaccins combinés DTCa-HepB-Hib et DTcE-HepB-Hib n'augmentait pas l'incidence des manifestations indésirables graves par rapport aux vaccins individuels (RR=0,94, IC à 95%: 0,58-1,53), mais provoquait des réactions mineures légèrement plus fréquentes, telles que des rougeurs (RR=1,09, IC à 95%: 1,01-1,18) et des douleurs (RR=1,09, IC à 95%: 1,02-1,16).

Toute réaction anaphylactique sévère à un composant vaccinal ou à une dose antérieure d'anatoxine tétanique constitue une contre-indication à l'administration de vaccins contenant l'anatoxine tétanique. Il convient de retarder la vaccination en présence d'une maladie aiguë sévère, mais cela n'est pas nécessaire en cas de maladie bénigne ou modérée.

Groupes à risque particuliers

Les vaccins contenant l'anatoxine tétanique sont considérés comme sûrs pour les femmes enceintes. Rien n'indique que la vaccination par l'anatoxine tétanique durant la grossesse puisse entraîner des issues de grossesse défavorables ou un risque pour le fœtus^{51, 52} et la vaccination des femmes enceintes est recommandée à des fins de prévention du TMN.

Les vaccins contenant l'anatoxine tétanique sont considérés comme adaptés à une utilisation chez les personnes infectées par le VIH ou immunodéprimées. Comme pour les autres vaccins, la réponse en anticorps à l'anatoxine tétanique est altérée chez les enfants vivant avec le VIH/sida. Toutefois, chez les enfants infectés par le VIH durant la période périnatale, des réponses en anticorps satisfaisantes à l'anatoxine tétanique ont été obtenues au cours des 2 premières années de la vie. Chez les adultes infectés par le VIH, la réponse en anticorps à l'anatoxine tétanique peut être plus faible que chez les sujets non infectés, surtout à mesure que la maladie progresse, mais la concentration en anticorps demeure substantielle, constituant une réponse positive à la vaccination.^{4, 46, 52}

Coadministration avec d'autres vaccins

L'administration concomitante de plusieurs vaccins inactivés et vivants atténués est sûre et acceptable. Les données relatives à

⁴⁸ Zhou W, Pool V, Chen R (2004). Reports of brachial neuritis in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), United States 1991 – 2003 (Abstract 557). 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk management. Bordeaux.

⁴⁹ Tuttle J, Chen RT, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, Hadler S. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health*. 1997;87(12):2045–2048.

⁵⁰ Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* b (HIB). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(4):CD005530.

⁵¹ See No. 29, 2013, pp. 301–312.

⁵² GRADE table 3. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁴⁸ Zhou W, Pool V, Chen R (2004). Reports of brachial neuritis in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), United States 1991 – 2003 (Abstract 557). 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk management. Bordeaux.

⁴⁹ Tuttle J, Chen RT, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, Hadler S. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health*. 1997;87(12):2045–2048.

⁵⁰ Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* b (HIB). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(4):CD005530.

⁵¹ Voir N° 29, 2013, pp. 301–312.

⁵² Tableau GRADE 3. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

simultaneous administration of the first 3 doses of TTCVs with other childhood vaccines such as PCV, IPV, OPV, MCV and meningococcal conjugate, rotavirus and varicella vaccines indicate no interference with response to any of these other antigens or with the immune response to the TT antigen, either during the administration of the primary series or the booster doses.^{53, 54, 55} Evidence also supports co-administration of TTCV booster doses with other vaccines administered during adolescence such as HPV and meningococcal conjugate vaccines.⁵⁶ Moreover, combination with whole-cell pertussis vaccines has been shown to enhance the serologic response to diphtheria and tetanus toxoids because of the adjuvant properties of the whole-cell pertussis component.⁴

Effect of prior immunity on vaccination

Several polysaccharide-protein conjugate vaccines have been developed with TT as a carrier protein. Hib capsular polysaccharide TT/conjugate (PRP-T) vaccine administered concurrently with DT vaccine has been shown to induce equivalent or higher tetanus antibody responses than diphtheria-tetanus toxoid vaccine alone. While both PRP-T and DT vaccines induced antibody levels above the proposed protective threshold of 0.01 IU/ml, the antibody response for PRP-T was lower compared to DT. Therefore, PRP-T vaccines cannot substitute for TTCVs.⁴ Furthermore, data from the Philippines and the United Kingdom (UK) demonstrated the potential for conjugate vaccines containing TT as the carrier protein to enhance tetanus antibody responses and to act as a boosting dose.²⁹

Meningococcal A capsular polysaccharide (PsA) conjugated to TT (PsA-TT) has been found to significantly boost the tetanus antibody levels among previously vaccinated individuals aged 12 months to 35 years living in several African countries and in India. One study among adults aged 18–25 years employing a single dose of TT as a control showed that the antibody response did not differ significantly between PsA-TT and TT. Although PsA-TT vaccines cannot be used to replace TT vaccine, it was concluded that their use in epidemic-prone countries such as those of the African meningitis belt could bring the additional benefit of an extra booster dose of TT.⁵⁷

l'administration simultanée des 3 premières doses d'anatoxine tétanique avec d'autres vaccins administrés pendant l'enfance, comme les vaccins VPC, VPI, VPO, MCV, antiméningococcique conjugués, antitrotavirus et antivarielleux, n'indiquent aucune interférence avec la réponse immunitaire à l'un quelconque de ces autres antigènes ou à l'antigène induit par l'anatoxine tétanique, que ce soit pendant la primovaccination ou la vaccination de rappel.^{53, 54, 55} Les données soutiennent également la coadministration des rappels d'anatoxine tétanique avec d'autres vaccins administrés durant l'adolescence, tels que les vaccins anti-PVH et les vaccins antiméningococciques conjugués.⁵⁶ En outre, il a été démontré que l'association avec les vaccins anticoquelucheux à germes entiers renforce la réponse sérologique aux anatoxines diphtérique et tétanique grâce aux propriétés adjuvantes de la composante coquelucheuse à germes entiers.⁴

Effets d'une immunité préalable sur la vaccination

Plusieurs vaccins conjugués polysaccharide-protéine utilisant l'anatoxine tétanique comme protéine porteuse ont été mis au point. Il a été démontré que l'administration concomitante du vaccin anti-Hib conjugué contenant le polysaccharide capsulaire et l'anatoxine tétanique (PRP-T) et du vaccin DTC induit une réponse en anticorps antitétaniques équivalente ou supérieure à celle produite par le seul vaccin DT. Bien que les vaccins PRP-T et antidiphtérique-antitétanique (DT) induisent un taux d'anticorps supérieur au seuil de protection proposé, soit 0,01 UI/ml, la réponse en anticorps est plus faible avec le vaccin PRP-T qu'avec le DT. Les vaccins PRP-T ne peuvent donc pas se substituer aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique.⁴ Par ailleurs, des données recueillies aux Philippines et au Royaume-Uni ont montré que les vaccins conjugués contenant l'anatoxine tétanique à titre de protéine porteuse sont susceptibles de renforcer la réponse en anticorps antitétaniques et de servir de rappel.²⁹

Il a été constaté que le vaccin antiméningococcique contenant le polysaccharide capsulaire A (PsA) conjugué avec l'anatoxine tétanique (PsA-TT) augmentait notablement le taux d'anticorps antitétaniques chez les sujets préalablement vaccinés âgés de 12 mois à 35 ans dans plusieurs pays africains et en Inde. Une étude menée auprès d'adultes de 18-25 ans, utilisant comme témoin une dose unique d'anatoxine tétanique, a trouvé que la réponse en anticorps ne différait pas de manière significative entre le PsA-TT et l'anatoxine tétanique. Bien que les vaccins PsA-TT ne puissent se substituer aux vaccins à base d'anatoxine tétanique, il a été conclu que leur utilisation dans les pays sujets aux épidémies, comme ceux de la ceinture africaine de la méningite, pourrait présenter l'avantage supplémentaire d'une dose additionnelle de rappel par l'anatoxine tétanique.⁵⁷

⁵³ King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:394–407.

⁵⁴ Dolan S, Wallace A, Burnett E, Ehlman D, Sui W, Garon J, Patel M, Hampton L, Kay A, Chmielewski E, and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting). Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf?ua=1; accessed October 2016.

⁵⁵ Gasparini R, Tregnaghi M, Keshavan P, Ypma E, Han L, Smolenov I. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine and Commonly Administered Vaccines After Coadministration. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):81–93.

⁵⁶ Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Co-administration of a 9-valent Human Papillomavirus Vaccine with Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015;136(3):e563–572.

⁵⁷ Borrow R, Tang Y, Yakubu A, Kulkarni PS, LaForce FM. MenAfriVac as an Antitetanus Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015;61 (Suppl 5):S570-7. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2653690>; accessed October 2016.

⁵³ King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:394–407.

⁵⁴ Dolan S, Wallace A, Burnett E, Ehlman D, Sui W, Garon J, Patel M, Hampton L, Kay A, Chmielewski E, and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (préparé pour la réunion du SAGE d'avril 2015). Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf?ua=1; consulté en octobre 2016.

⁵⁵ Gasparini R, Tregnaghi M, Keshavan P, Ypma E, Han L, Smolenov I. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine and Commonly Administered Vaccines After Coadministration. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):81–93.

⁵⁶ Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Co-administration of a 9-valent Human Papillomavirus Vaccine with Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015;136(3):e563–572.

⁵⁷ Borrow R, Tang Y, Yakubu A, Kulkarni PS, LaForce FM. MenAfriVac as an Antitetanus Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015;61 (Suppl 5):S570-7. Disponible à l'adresse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2653690>; consulté en octobre 2016.

Published studies suggest that prior tetanus-diphtheria vaccination can either enhance or suppress the immune response to pneumococcal or meningococcal conjugate vaccines, a phenomenon termed carried-induced epitopic suppression.^{4, 29} A reduced immune response to meningococcal C-TT conjugate vaccine was observed in children when DT or Td was administered a month before the conjugate vaccine, although antibody levels were still above the protective threshold. Administering Tdap 3–4 weeks prior to PCV13 also significantly reduced the antibody response to 6 of the 13 pneumococcal serotypes in adults, although antibody levels remained above the protective threshold.^{58, 59}

Maternally derived antibodies can also interfere with infant responses to primary immunization with the same vaccine antigen and those conjugated to diphtheria toxin variant (CRM) or TT.⁶⁰ From a recent study,⁶¹ there is also evidence that maternal TT immunization can enhance the responses of the infant to TT and to conjugate vaccines with TT as the carrier protein, although the immunological mechanism for the higher responses remains unclear. Maternal immunization with Tdap/IPV resulted in enhanced infant immune responses to TT and TT-conjugate vaccines (Hib, meningococcal C) after primary immunization. In contrast, antibodies to diphtheria and CRM-conjugate vaccines (PCV13, meningococcal C) were significantly lower when compared to a historical cohort of infants whose mothers did not receive a tetanus-diphtheria-containing vaccine during pregnancy, although most infants had protective antibody levels after primary immunization. An inverse association between pre-immunization diphtheria antibody and post-immunization responses was evident for meningococcal C-CRM but not PCV13 serotypes, suggesting potentially different mechanisms.

Cost-effectiveness

The use of TTCVs to prevent neonatal tetanus has been shown to be highly cost-effective when provided during routine antenatal visits as well as during supplemental immunization activities (SIAs).⁴ The vaccine weighted average price per dose in 2016 for Td-10 dose, TT-10 dose, and TT-20 dose was estimated to be US\$ 0.12, US\$ 0.10, and US\$ 0.07, respectively.⁶² UNICEF

Selon certaines études publiées, une vaccination antidiphthérique-antitétanique antérieure peut soit renforcer, soit affaiblir la réponse immunitaire aux vaccins conjugués antipneumococciques ou antiméningococciques, un phénomène connu sous le nom de suppression épitopique induite par la protéine porteuse.^{4, 29} Une réponse immunitaire réduite au vaccin antiméningococcique conjugué C-TT a été observée chez l'enfant lorsqu'un vaccin DT ou Td avait été administré un mois avant le vaccin conjugué, le taux d'anticorps demeurant toutefois supérieur au seuil de protection. L'administration du vaccin Tdca 3 à 4 semaines avant le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent a également affaibli la réponse en anticorps à 6 des 13 sérotypes pneumococciques chez l'adulte, le taux d'anticorps restant toutefois supérieur au seuil de protection.^{58, 59}

Les anticorps maternels peuvent également interférer avec la réponse du nourrisson à la primovaccination par le même antigène vaccinal ou par cet antigène conjugué à un variant de l'anatoxine diphthérique (CRM) ou à l'anatoxine tétanique.⁶⁰ Une étude récente⁶¹ a aussi indiqué que la vaccination maternelle par l'anatoxine tétanique peut renforcer la réponse du nourrisson à l'anatoxine tétanique et aux vaccins conjugués la contenant à titre de protéine porteuse, bien que le mécanisme immunologique à l'origine de cette réponse accrue ne soit pas encore pleinement compris. La vaccination maternelle par le Tdca/VPI induit une réponse immunitaire accrue du nourrisson à l'anatoxine tétanique et aux vaccins conjugués la contenant (anti-Hib, antiméningococcique C) après la primovaccination. En revanche, le taux d'anticorps induit par les vaccins conjugués avec l'anatoxine diphthérique et le CRM (VPC13, antiméningococcique C) était notablement plus faible que celui d'une cohorte historique de nourrissons dont les mères n'avaient pas reçu de vaccin contenant les anatoxines tétanique et diphthérique durant la grossesse, la plupart des nourrissons présentant toutefois une concentration protectrice d'anticorps après la primovaccination. Une relation inverse entre le taux d'anticorps antidiphthériques avant la vaccination et la réponse immunitaire après la vaccination était manifeste pour les vaccins antiméningococciques C conjugués avec le CRM, mais pas pour les sérotypes VPC13, ce qui indique que des mécanismes différents pourraient être en jeu.

Rapport coût/efficacité

Il a été démontré que les vaccins contenant l'anatoxine tétanique présentent un très bon rapport coût/efficacité pour prévenir le tétanos néonatal lorsqu'ils sont administrés lors des consultations prénatales de routine, ainsi qu'à l'occasion des activités de vaccination supplémentaire (AVS).⁴ En 2016, le prix moyen pondéré par dose de vaccin était de US\$ 0,12 par dose de Td-10, US\$ 0,10 par dose de TT-10 et US\$ 0,07 par dose de TT-20.⁶²

⁵⁸ Borrow R., and Balmer P.: The immunologic basis for immunization: module 15: meningococcal disease. Geneva: World Health Organization, 2010. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44376/1/9789241599849_eng.pdf.

⁵⁹ Tashani M, Alfelali M, Barasheed O, Alqahtani AS, Heron L, Wong M, et al. Effect of Tdap when administered before, with or after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (coadministered with the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine) in adults: A randomised controlled trial. *Vaccine*. 2016;34(48):5929–5937.

⁶⁰ Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol*. 2014;5:446.

⁶¹ Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1637–1644.

⁶² UNICEF Supply Division. Vaccine Price Data. Available at https://www.unicef.org/supply/index_57476.html; accessed December 2016.

⁵⁸ Borrow R., and Balmer P.: The immunologic basis for immunization: module 15: meningococcal disease. Geneva: World Health Organization, 2010. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44376/1/9789241599849_eng.pdf.

⁵⁹ Tashani M, Alfelali M, Barasheed O, Alqahtani AS, Heron L, Wong M, et al. Effect of Tdap when administered before, with or after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (coadministered with the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine) in adults: A randomised controlled trial. *Vaccine*. 2016;34(48):5929–5937.

⁶⁰ Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol*. 2014;5:446.

⁶¹ Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1637–1644.

⁶² Division des approvisionnements de l'UNICEF. Information sur les prix des vaccins. Disponible à l'adresse: https://www.unicef.org/french/supply/index_57476.html; consulté en décembre 2016.

estimates that after 2016 the cost per women vaccinated (3 doses) associated with delivery of 3 rounds of SIAs will be US\$ 3. This price accounts for the vaccine and injection devices, clean delivery and promotion, immunization cards, and operational costs.⁶³

In sub-Saharan Africa, maternal TT vaccination is considered a cost-effective routine antenatal intervention (incremental cost-effectiveness ratio US\$ 22 per disability adjusted life year [DALY] averted).⁶⁴ A cost-effectiveness study⁶⁵ in Pakistan also reported that in a high burden setting, 3 rounds of SIAs were cost-effective (US\$ 117 per death averted and US\$ 3.61 per DALY averted). If either the routine TTCV coverage had been higher or the routine coverage rates had increased after the campaign, the cost-effectiveness of the SIAs would have been even more favourable (80% DTP3 coverage, US\$ 2.65 per DALY averted). These results highlight the importance of increasing routine immunization coverage to eliminate MNT and to sustain broader tetanus prevention after elimination has been achieved.

In an economic impact analysis⁶⁶ of vaccines used in the routine childhood immunization programme in the USA in 2009, the costs associated with a single non-neonatal tetanus case were estimated to be US\$ 90635 per hospitalization. It was estimated that by vaccinating 1 birth cohort with DTP through routine immunization, 169 tetanus cases and 25 deaths could be prevented. The direct costs and societal costs saved for 1 birth cohort were estimated to be US\$ 12 million and US\$ 45 million, respectively.

WHO position

The aims of tetanus vaccination are (1) to achieve global elimination of MNT and (2) to ensure lifelong protection against tetanus in all people by attaining and sustaining high coverage of 6 doses (3 primary plus 3 booster doses) of TTCV through routine childhood immunization schedules. The following recommendations provide updated guidance on vaccination schedules for primary and booster doses, according to age and population group.

All children worldwide should be immunized against tetanus. Every country should seek to achieve early and timely infant vaccination initiated from 6 weeks of age and maintain high coverage of the complete 3-dose primary series plus 3-dose booster series prior to

L'UNICEF estime qu'après 2016, le coût par femme vaccinée (3 doses) associé à la réalisation de 3 tournées d'AVS sera de US\$ 3. Cette estimation tient compte du prix des vaccins et des dispositifs d'injection, de la promotion et du respect des conditions d'hygiène durant les accouchements, des carnets de vaccination et des coûts opérationnels.⁶³

En Afrique subsaharienne, la vaccination maternelle par l'anatoxine tétanique est considérée comme une intervention prénatale de routine offrant un bon rapport coût/efficacité (rapport différentiel de US\$ 22 par DALY [année de vie ajustée sur l'incapacité] évitée).⁶⁴ Une étude coût/efficacité⁶⁵ menée au Pakistan a également indiqué que dans les contextes à forte charge de morbidité, la réalisation de 3 tournées d'AVS offrait un bon rapport coût/efficacité (US\$ 117 par décès évité et US\$ 3,61 par DALY évité). Si la couverture de la vaccination systématique par l'anatoxine tétanique avait été plus importante ou si les taux de couverture systématique avaient augmenté après la campagne, le rapport coût/efficacité des AVS aurait été encore plus favorable (US\$ 2,65 par DALY évitée pour une couverture de 80% par le DTC3). Ces résultats illustrent combien il est important d'accroître la couverture de la vaccination systématique pour éliminer le TMN, ainsi que pour pérenniser les efforts plus généraux de prévention du tétanos une fois que la cible d'élimination aura été atteinte.

Une analyse de l'impact économique⁶⁶ des vaccins utilisés dans le programme de vaccination systématique de l'enfant aux États-Unis d'Amérique en 2009 a estimé que les coûts associés à un seul cas de tétanos non néonatal s'élèvent à US\$ 90635 par hospitalisation. Il a été estimé que l'administration du DTC dans 1 cohorte de naissance dans le cadre de la vaccination systématique permet de prévenir 169 cas de tétanos et 25 décès. Les coûts directs et les coûts sociétaux économisés pour 1 cohorte de naissance ont été estimés à US\$ 12 millions et US\$ 45 millions respectivement.

Position de l'OMS

Les objectifs de la vaccination antitétanique sont 1) d'éliminer le TMN à l'échelle mondiale et 2) de conférer à toutes les personnes une protection à vie contre le tétanos en obtenant et en maintenant une forte couverture de la vaccination par 6 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique (3 doses de primovaccination et 3 doses de rappel) dans le cadre des programmes de vaccination systématique de l'enfant. Les recommandations suivantes fournissent des orientations actualisées sur les calendriers d'administration des doses de primovaccination et de rappel, selon l'âge et le groupe de population concerné.

Tous les enfants, dans le monde entier, devraient être vaccinés contre le tétanos. Chaque pays doit s'employer à assurer une vaccination en temps utile des enfants, dès l'âge de 6 semaines, et à maintenir une couverture élevée de la série complète de vaccination, avec 3 doses de primovaccination et 3 doses de rappel avant

⁶³ "Maternal and Neonatal Tetanus Elimination (MNTE) Funding." Presented by Flint Zulu, UNICEF, 30 November 2016 at the MNTE Stakeholders Meeting, UNICEF New York.

⁶⁴ Adam T, Lim SS, Mehta S, Bhutta ZA, Fogstad H, Mathai M, et al. Cost effectiveness analysis of strategies for maternal and neonatal health in developing countries. *BMJ*. 2005;331(7525):1107.

⁶⁵ Griffiths UK, Wolfson LJ, Qudus A, Younus M, Hafiz RA. Incremental cost-effectiveness of supplementary immunization activities to prevent neonatal tetanus in Pakistan. *Bull World Hlth Org*. 2004;82(9):643.

⁶⁶ Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, et al. Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009. *Pediatrics*. 2014;133(4):577–585.

⁶³ "Maternal and Neonatal Tetanus Elimination (MNTE) Funding." Présenté par Flint Zulu, UNICEF, le 30 novembre 2016 au MNTE Stakeholders Meeting, UNICEF New York.

⁶⁴ Adam T, Lim SS, Mehta S, Bhutta ZA, Fogstad H, Mathai M, et al. Cost effectiveness analysis of strategies for maternal and neonatal health in developing countries. *BMJ*. 2005;331(7525):1107.

⁶⁵ Griffiths UK, Wolfson LJ, Qudus A, Younus M, Hafiz RA. Incremental cost-effectiveness of supplementary immunization activities to prevent neonatal tetanus in Pakistan. *Bull World Hlth Org*. 2004;82(9):643.

⁶⁶ Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, et al. Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009. *Pediatrics*. 2014;133(4):577–585.

adolescence.⁶⁷ In countries where MNTE has not yet been achieved, and in areas where MNT remains a public health concern, special attention is needed to ensure immunization of WRA. However, once high coverage with the 6-dose childhood and adolescent tetanus schedule has been realized, future cohorts of WRA will be protected against tetanus throughout their reproductive years and beyond.

Irrespective of the elimination status or performance of the national immunization programme, as a minimum strategy to ensure protection of newborn infants, all pregnant women should have their tetanus vaccination history reviewed at their first antenatal care contact and any missing doses should be provided at that contact and at subsequent contacts, as may be indicated.

Accurate documentation of TTCV doses administered and long-term retention of records should be ensured, so that history of tetanus vaccination can be verified.

Other tetanus prevention efforts are also needed, at all ages and for both sexes, including individual and community education on clean wound care and the importance of following standard surgical protocols in accordance with WHO guidelines.

Primary vaccination and booster doses in children

A primary series of 3 doses of TTCV is recommended, with the first dose administered from 6 weeks of age. Subsequent doses should be given with a minimum interval of 4 weeks between doses. The third dose of the primary series should be completed by 6 months of age if possible. If either the start or the completion of the primary series in infants has been delayed, the missing doses should be given at the earliest opportunity with a minimum interval of 4 weeks between doses. The 3-dose primary series is the foundation for building lifelong immunity to tetanus. In view of the historical low coverage in many countries, all opportunities to provide the primary series for children who missed these doses in infancy should be fully utilized at any age.

Immunization programmes should ensure that 3 TTCV booster doses are provided, i.e. a total of 6 doses, preferably administered in childhood and completed by adolescence, in order to provide protection throughout adolescence and adulthood. The 3 TTCV booster doses should be given at: 12–23 months of age; 4–7 years of age; and 9–15 years of age. Ideally, there should be at least 4 years between booster doses.¹

National vaccination schedules can be adjusted within the age limits specified above to enable programmes to tailor their schedules based on local epidemiology, the objectives of the immunization programme, any particular programmatic issues and to better align tetanus vaccination with the immunological requirements of other vaccines (particularly for pertussis and diphthe-

l'adolescence.⁶⁷ Dans les pays où le TMN n'a pas encore été éliminé et dans les zones où il demeure un problème de santé publique, une attention toute particulière doit être portée à la vaccination des femmes en âge de procréer. Cependant, une fois qu'une forte couverture de la vaccination antitétanique est obtenue, avec l'administration de 6 doses au cours de l'enfance et de l'adolescence, les futures cohortes de femmes seront protégées pendant toute la période où elles sont en âge de procréer et au-delà.

Indépendamment de l'avancement des efforts d'élimination ou des performances du programme national de vaccination, il convient, en tant que stratégie minimale de protection des nouveau-nés, de vérifier les antécédents de vaccination antitétanique de toutes les femmes enceintes lors de leur première consultation prénatale et d'administrer les doses manquantes à cette occasion, ainsi que lors des consultations suivantes, le cas échéant.

Il est essentiel que les doses d'anatoxine tétanique administrées soient convenablement consignées et que les registres soient conservés à long terme pour permettre la vérification des antécédents de vaccination antitétanique.

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

Primovaccination et doses de rappel chez l'enfant

Une série de 3 doses de primovaccination par l'anatoxine tétanique est recommandée, la première dose devant être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Les doses suivantes seront administrées avec un intervalle minimal de 4 semaines entre les doses. La troisième dose, achevant la série de primovaccination, devrait si possible être administrée au plus tard à l'âge de 6 mois. Si le début ou la fin de la série de primovaccination a été retardé chez les nourrissons, les doses manquantes doivent être administrées dans les meilleurs délais, avec un intervalle minimal de 4 semaines entre les doses. Ces 3 doses de primovaccination servent de base à l'acquisition d'une immunité à vie contre le tétanos. Compte tenu des taux traditionnellement faibles de la couverture vaccinale dans de nombreux pays, il convient de saisir toutes les occasions d'administrer les doses de primovaccination aux enfants qui n'en ont pas bénéficié lorsqu'ils étaient nourrissons, quel que soit leur âge.

Les programmes de vaccination devront veiller à ce que 3 doses de rappel de l'anatoxine tétanique (portant ainsi à 6 le nombre total de doses) soient administrées, de préférence pendant l'enfance pour s'achever à l'adolescence, afin de garantir une protection tout au long de l'adolescence et de l'âge adulte. Ces 3 doses de rappel devraient être administrées aux âges suivants: 12-23 mois; 4-7 ans; et 9-15 ans. Dans l'idéal, les doses de rappel devraient être espacées d'au moins 4 ans.¹

Les calendriers nationaux de vaccination peuvent être ajustés dans les limites d'âge énoncées ci-dessus pour permettre aux programmes d'adapter leurs calendriers à l'épidémiologie locale, à leurs objectifs et à tout problème programmatique particulier, d'harmoniser la vaccination antitétanique avec les exigences immunologiques d'autres vaccins (en particulier les vaccins anticoquelucheux et antidiphthérique) et de tirer au

⁶⁷ Evidence-to-recommendation table for tetanus vaccine. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/; accessed November 2016.

⁶⁷ Tableau des données à l'appui des recommandations pour le vaccin antitétanique. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/; consulté en novembre 2016.

ria) and contact opportunities with the child. Opportunities for tetanus vaccination may be taken at the second year of life contacts for alternative PCV schedule 2 +1, MCV second dose, and meningococcal A-containing vaccines, as well as pre-adolescence and adolescence contacts including for HPV vaccination.

With an increasing proportion of boys and girls attending school worldwide, immunization programmes targeting school-aged children are increasingly important. This is particularly relevant for the booster doses of TTCV, with the second booster dose being provided around the age of primary school entry and the third booster dose overlapping with the completion of primary school or start of secondary school. In collaboration with the Ministry of Education, enrolment rates should be considered when deciding which school grades and age groups should be offered vaccination against tetanus. Screening of vaccination status at school entry can also provide an effective mechanism to catch up on any missed vaccinations and reduce the risk of vaccine-preventable disease outbreaks in schools. A school-based immunization approach may be linked to other important health interventions for children and adolescents.

Primary and catch-up schedule in children ≥ 1 year, adolescents and adults

Serosurvey data illustrating the decline of seroprotection with increasing age in the absence of booster doses demonstrate the need for booster doses for both sexes in order to provide lifelong protection. Opportunities should be taken to provide or complete the full TTCV series for those who were not vaccinated, or incompletely vaccinated.

Opportunistic catch-up could include the delivery of TTCV with other vaccinations such as HPV vaccination for adolescent girls, or during routine entry into military services.

Another opportunity for catch up is in countries offering VMMC services for adolescent and adult males. A dose of TTCV may be added at the time of, or prior to, conventional surgical male circumcision, depending on the country context. Another opportunity with any male circumcision method could be at a follow-up visit. For primary immunization the first and second doses should be delivered with an interval of at least 4 weeks, and the second and third with an interval of at least 6 months. If the catch-up dose is the third TTCV dose received, then an interval of at least 6 months is needed between the 2nd and 3rd doses, and would probably involve referral to a health facility for this vaccination. Individuals should be provided with and educated to keep their vaccination record/card. Circumcision using the elastic collar compression method should be undertaken only if the client has been adequately protected against tetanus by TTCV, prior to device placement, given the greater risk of tetanus with this method compared to conventional surgery. For those not previously immunized, 2 doses of TTCV should be administered at least 4 weeks apart, with the second dose at least 2 weeks before placement of the device; or if a client has documented evidence

mieux parti des occasions de contact entre l'enfant et le système de santé. Le vaccin antitétanique pourra être administré à l'occasion des consultations prévues dans la deuxième année de vie – pour le vaccin antipneumococcique conjugué selon le schéma 2+1, la seconde dose de MCV et les vaccins contre le méningocoque A – et pendant la préadolescence et l'adolescence, notamment dans le cadre de la vaccination anti-PVH.

Compte tenu de la proportion croissante de garçons et de filles scolarisés dans le monde, les programmes de vaccination ciblant les enfants d'âge scolaire revêtent une importance grandissante. Cela vaut particulièrement pour les doses de rappel de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, la deuxième dose de rappel devant être administrée à un âge correspondant plus ou moins à l'entrée en école primaire et la troisième coïncidant avec la fin de l'école primaire ou le début de l'enseignement secondaire. En collaboration avec le ministère de l'éducation, on tiendra compte des taux de scolarisation pour choisir les classes et les tranches d'âge auxquelles la vaccination antitétanique doit être offerte. La vérification du statut vaccinal des enfants au début de la scolarité peut également être un moyen efficace d'assurer une vaccination de rattrapage en cas de doses omises et de réduire le risque de flambée de maladies à prévention vaccinale en milieu scolaire. La vaccination en milieu scolaire peut être associée à d'autres interventions sanitaires importantes pour l'enfant et l'adolescent.

Primovaccination et calendrier de rattrapage chez les enfants de ≥ 1 an, l'adolescent et l'adulte

Les données d'enquêtes sérologiques illustrant le déclin de la séroprotection avec l'âge en l'absence de doses de rappel montrent que les doses de rappel sont nécessaires, chez l'homme comme chez la femme, pour conférer une protection à vie. Il convient de saisir toute occasion d'administrer ou d'achever la série complète de vaccination par l'anatoxine tétanique chez les personnes qui n'ont pas été vaccinées, ou l'ont été de manière incomplète.

Les occasions de rattrapage de la vaccination par l'anatoxine tétanique peuvent se présenter lors de l'administration d'autres vaccins, comme le vaccin anti-PVH chez les filles adolescentes, ou lors des visites de routine à l'admission au service militaire.

Dans les pays offrant des services de circoncision masculine médicalisée volontaire aux hommes adolescents et adultes, cette intervention peut également constituer une occasion de rattrapage de la vaccination. Une dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique peut être administrée au moment de l'intervention chirurgicale traditionnelle de circoncision ou en amont de cette dernière, selon le contexte propre au pays. Quelle que soit la méthode de circoncision utilisée, la visite de contrôle après l'intervention peut également être une occasion de vaccination. Pour la primovaccination, les première et deuxième doses doivent être administrées avec un intervalle d'au moins 4 semaines, et les deuxième et troisième doses avec un intervalle d'au moins 6 mois. Si la dose de rattrapage est la troisième dose d'anatoxine reçue, un intervalle d'au moins 6 mois doit être respecté entre la deuxième dose et la troisième dose, avec une orientation probable vers un établissement de santé aux fins de cette vaccination. Chaque individu devrait se voir remettre un carnet de vaccination et être informé de la nécessité de le conserver. La circoncision utilisant la méthode de compression par bague élastique ne doit être entreprise que si le patient est déjà adéquatement protégé contre le tétanos par vaccination par l'anatoxine tétanique, avant la mise en place du dispositif, étant donné que cette méthode présente un risque accru de tétanos par rapport aux interventions chirurgicales traditionnelles. Chez ceux qui

of 3 doses in infancy or 1 dose during adolescence or adulthood, a booster dose at least 2 weeks before the device placement.

If tetanus vaccination is started during adolescence or adulthood, a total of only 5 appropriately spaced doses are required to obtain lifelong protection.

Vaccination of pregnant women

Pregnant women and their newborn infants are protected from birth-associated tetanus if the mother received either 6 TTCV doses during childhood or 5 doses if first vaccinated during adolescence/adulthood (documented by card, immunization registry and/or history) before the time of reproductive age. Vaccination history should be verified in order to determine whether a dose of TTCV is needed in the current pregnancy.

In countries where MNT remains a public health problem, pregnant women for whom reliable information on previous tetanus vaccinations is not available should receive at least 2 doses of TTCV, preferably Td, with an interval of at least 4 weeks between doses and the second dose at least 2 weeks before the birth. To ensure protection for a minimum of 5 years, a third dose should be given at least 6 months later. A fourth and fifth dose should be given at intervals of at least 1 year, or in subsequent pregnancies, in order to ensure lifelong protection.

Pregnant women who have received only 3 doses of TTCV during childhood without booster doses should receive 2 doses of TTCV at the earliest opportunity during pregnancy with a minimal interval of 4 weeks between doses and the second dose at least 2 weeks before giving birth. Although 1 booster dose should result in a rapid increase in antibody, the level of tetanus-specific antibodies in women who received only a 3-dose primary series during infancy is similar to that of unimmunized individuals 15 years post-immunization. Therefore, 2 doses are recommended in order to ensure a total of 5 doses before delivery. Women who received 4 TTCV doses during childhood or pre-adulthood need only 1 booster dose, which should be given at the first opportunity. In both scenarios, to provide lifelong protection, a sixth dose would be needed at least 1 year after the fifth dose.

In countries which have not achieved MNTE status (<1 neonatal tetanus case per 1000 live births in every district), the “high-risk” approach should be part of the elimination strategy. This approach targets all WRA in high-risk districts and consists of 3 campaign-style vaccination rounds to provide 3 doses of TTCV, irrespective of previous vaccination status, with an interval of at least 4 weeks between doses 1 and 2, and at least 6 months between doses 2 and 3. Ensuring clean delivery and cord care practices are important

n’ont pas été préalablement vaccinés, 2 doses de vaccin contenant l’anatoxine tétanique doivent être administrées à un intervalle d’au moins 4 semaines, la deuxième dose devant être reçue au moins 2 semaines avant la mise en place du dispositif. Les individus pour lesquels on dispose de documents attestant d’une vaccination par 3 doses pendant la petite enfance ou par 1 dose à l’adolescence ou à l’âge adulte devront recevoir une dose de rappel au moins 2 semaines avant la mise en place du dispositif.

Si la vaccination antitétanique a débuté à l’adolescence ou à l’âge adulte, 5 doses correctement espacées suffisent pour obtenir une protection à vie.

Vaccination des femmes enceintes

Les femmes enceintes et leurs nouveau-nés sont protégés du tétanos lié à la naissance si, avant d’arriver à l’âge de procréer, la mère a reçu 6 doses de vaccin contenant l’anatoxine tétanique durant l’enfance, ou 5 doses si la vaccination a débuté à l’adolescence/l’âge adulte (attestées par un carnet de vaccination, un registre de vaccination et/ou les antécédents de la femme). Les antécédents vaccinaux de la femme enceinte doivent être vérifiés pour déterminer si l’administration d’une dose de vaccin contenant l’anatoxine tétanique s’impose pendant la grossesse en cours.

Dans les pays où le TMN demeure un problème de santé publique, les femmes enceintes pour lesquelles on ne dispose pas de renseignements fiables sur les vaccinations antitétaniques antérieures doivent recevoir au moins 2 doses de vaccin contenant l’anatoxine tétanique (de préférence Td) espacées d’au moins 4 semaines, la deuxième dose devant être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Pour garantir une protection pour une période d’au moins 5 ans, une troisième dose doit être administrée 6 mois plus tard au moins. Une quatrième et une cinquième doses seront administrées à intervalles d’au moins 1 an, ou lors des grossesses suivantes, pour induire une protection à vie.

Les femmes enceintes qui n’ont reçu que 3 doses d’anatoxine tétanique au cours de l’enfance, sans dose de rappel, doivent recevoir 2 doses de vaccin contenant l’anatoxine tétanique dès que possible durant la grossesse, les doses devant être espacées d’au moins 4 semaines et la deuxième dose devant être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Bien que l’administration d’une dose unique de rappel entraîne normalement une augmentation rapide du taux d’anticorps, les femmes n’ayant bénéficié que de la primovaccination à 3 doses pendant la petite enfance présentent une concentration en anticorps antitétaniques comparable à celle des personnes non vaccinées 15 ans après la vaccination. L’administration de 2 doses est donc préconisée pour porter à 5 le nombre total de doses reçues avant l’accouchement. Les femmes qui ont reçu 4 doses d’anatoxine tétanique au cours de l’enfance ou de l’adolescence n’ont besoin que d’un rappel, qui doit être administré dès que possible. Dans ces deux scénarios, l’obtention d’une protection à vie exige une sixième dose, administrée au moins 1 an après la cinquième.

Dans les pays qui n’ont pas atteint l’objectif d’élimination du TMN (<1 cas de tétanos néonatal pour 1000 naissances vivantes dans chaque district), l’approche «haut risque» devrait être intégrée à la stratégie d’élimination. Cette approche, qui cible l’ensemble des femmes en âge de procréer, consiste à réaliser 3 tournées de vaccination sous forme de campagnes pour administrer 3 doses de vaccin contenant l’anatoxine tétanique, quel que soit le statut vaccinal, avec un intervalle d’au moins 4 semaines entre les doses 1 et 2 et d’au moins 6 mois entre les doses 2 et 3. La promotion des règles d’hygiène lors des accouchements et des

complementary activities to prevent maternal and neonatal tetanus.

Women who have documented evidence that they received all of the doses needed for full protection, i.e. either 6 TTCV doses in childhood or 5 doses if first vaccinated during adolescence/adulthood, should not be further vaccinated during pregnancy in order to avoid the risk of increased local reactions.

Immunization in the case of injury

Although adequate vaccination should provide sufficient protection against tetanus, physicians may give a dose of TTCV, preferably Td, in the case of an injury in addition to other preventive measures as part of comprehensive wound management if the injury is severe or the patient's previous tetanus immunization history is unreliable. The immunization schedule should be completed as soon as possible for those who have not received all doses of TTCV required for lifelong protection.

In addition, passive immunization using TIG, preferably of human origin, may be needed for prophylaxis in cases of dirty wounds in incompletely immunized patients. TIG is essential in the treatment and prophylaxis of tetanus cases and should be readily available in all countries.

Choice of combination vaccines

WHO confirms its earlier recommendation² to shift from the use of single-antigen TT to combinations containing diphtheria toxoid, i.e. DT or Td vaccines, which has not yet been implemented in many countries despite the negligible price differential between TT and DT/Td vaccines. Countries and partners are urged to take steps to accelerate this shift. Although there is some evidence that maternal Td immunization has the potential to limit subsequent infant responses to diphtheria vaccine and some CRM-conjugated antigens, the immunological mechanism mediating this inhibitory influence is not identified and its clinical and public health significance is unknown. There is insufficient evidence to outweigh the benefits of maintaining high diphtheria immunity. Therefore, WHO continues to support the use of Td for maternal immunization, while continued and improved surveillance remain essential. In settings with limited access and vaccinator capacity, TT as a single antigen is recommended using cPAD injection devices, currently not available in Td formulation, to facilitate vaccination of inaccessible populations by community workers.

To provide and sustain both tetanus and diphtheria immunity throughout the life course and for both sexes, age-appropriate combinations of tetanus and diphtheria toxoids should be used. For children <7 years of age DTwP or DTaP combinations may be used. For children aged 4 years and older Td may be used and is preferred.

soins du cordon ombilical constitue une activité complémentaire importante pour prévenir le tétanos maternel et néonatal.

Les femmes pour lesquelles on dispose de documents attestant d'une administration préalable de toutes les doses nécessaires à une protection complète – soit 6 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique pendant l'enfance ou 5 doses si la première vaccination a eu lieu à l'adolescence/l'âge adulte – ne devraient pas recevoir de dose supplémentaire pendant la grossesse afin de réduire le risque de réactions locales accrues.

Vaccination en cas de lésion

Bien que la vaccination, lorsqu'elle est adéquate, soit censée garantir une protection suffisante contre le tétanos, les médecins peuvent décider d'administrer une dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, de préférence le Td, en cas de lésion traumatique, en sus d'autres mesures préventives dans le cadre d'une prise en charge intégrale des plaies, si la lésion est grave ou si les informations sur les antécédents de vaccination anti-tétanique du patient sont peu fiables. Le calendrier vaccinal doit être mené à son terme dans les meilleurs délais chez les sujets qui n'ont pas reçu toutes les doses d'anatoxine tétanique requises pour conférer une protection à vie.

En outre, l'immunisation passive par l'immunoglobuline anti-tétanique, de préférence d'origine humaine, peut être indiquée à titre de prophylaxie en présence de plaies souillées chez les patients dont la vaccination est incomplète. L'immunoglobuline antitétanique, essentielle au traitement et à la prévention des cas de tétanos, doit être aisément disponible dans tous les pays.

Choix des vaccins combinés

L'OMS réitère sa recommandation antérieure,² préconisant un abandon des vaccins monovalents à base d'anatoxine tétanique au profit de vaccins combinés contenant l'anatoxine diphtérique (vaccins DT ou Td). Dans de nombreux pays, cette recommandation n'a pas encore été pleinement mise en œuvre, malgré l'écart de prix négligeable entre le vaccin monovalent et les vaccins DT ou Td. L'OMS encourage vivement les pays et les partenaires à prendre les mesures nécessaires pour accélérer cette transition. Certaines données semblent indiquer que la vaccination maternelle par le vaccin Td pourrait limiter la réponse ultérieure des nourrissons au vaccin antidiphtérique et à certains antigènes conjugués au CRM, mais le mécanisme immunologique médiateur de cette inhibition n'a pas été identifié et son importance, sur le plan clinique et en matière de santé publique, n'est pas connue. Ces données ne sont pas suffisantes pour l'emporter sur les avantages offerts par le maintien d'une forte immunité antidiphtérique. L'OMS demeure donc favorable à l'utilisation du vaccin Td pour la vaccination maternelle, tout en estimant qu'il reste essentiel de poursuivre et de renforcer les efforts de surveillance. Dans les situations où l'accès à la vaccination et les capacités des vaccinateurs sont limitées, il est recommandé d'utiliser des dispositifs d'injection compacts préremplis autobloquants pour administrer le vaccin monovalent à base d'anatoxine tétanique, le vaccin Td n'étant actuellement pas disponible sous cette forme, afin de faciliter la vaccination des populations inaccessibles par les agents communautaires.

Pour obtenir et maintenir une immunité à la fois contre le tétanos et la diphtérie tout au long de la vie et chez les deux sexes, il est recommandé d'utiliser des vaccins associant les anatoxines diphtérique et tétanique adaptés à l'âge des patients. Pour les enfants de <7 ans, on pourra employer les associations DTcE ou DTcA. Chez les enfants de 4 ans et plus, le vaccin Td est à

From 7 years of age only Td combinations should be used. Age-appropriate combinations containing pertussis vaccine with low-dose diphtheria antigen are also available.

Special risk groups

TTCVs can be used in immunocompromised persons including HIV-infected individuals, but the immune response may be lower than in fully immunocompetent persons. All HIV-infected children should be vaccinated against tetanus following the vaccine recommendations for the general population.

Vaccine co-administration

Data on the administration of the first 3 doses of TTCVs together with other childhood vaccines indicate that there is no interference with the response to any of these other antigens following either primary or booster vaccination. All vaccines that are age-appropriate and consistent with the child's prior immunization history can be administered during the same visit. In particular, TTCV can be co-administered with HPV, IPV, OPV, PCV, rotavirus, MCV and meningococcal conjugate vaccines.

TT-conjugate vaccines, such as PRP-T and PsA-TT, should be administered together with or before TTCVs, given the potential for carrier-induced epitope-specific suppression when the carrier protein is administered prior to a specific carrier-conjugate vaccine.

When 2 or more vaccines are given during the same visit, they may be injected in different limbs. When 3 vaccines are given, 2 can be injected in the same limb and the third should be injected in the other limb. Injections in the same limb should be at least 2.5 cm apart so that local reactions can be differentiated. There are effective methods to mitigate pain at the time of vaccination.⁶⁸

Health-care workers

Health-care workers are generally not at special risk of tetanus. They should follow the vaccine recommendations for the general population.

Travellers

Travellers are generally not at special risk of tetanus. However, they should follow the vaccine recommendations for the general population and ensure they are up to date with their tetanus vaccinations before traveling in order to prevent tetanus in case of injury.

Surveillance

Improved national surveillance and reporting systems, with district-level data analysis, are essential for rational planning of immunization efforts, including high-risk approaches in support of MNTE. The need for improved surveillance systems is underscored by the absence of reliable global estimates of non-neonatal tetanus cases and deaths including maternal tetanus. ■

privilégier. À partir de l'âge de 7 ans, seuls les vaccins combinés Td doivent être utilisés. Des associations adaptées à l'âge contenant le vaccin antioquelucheux avec l'anatoxine diphtérique faiblement dosée sont également disponibles.

Groupes à risque particuliers

Les vaccins contenant l'anatoxine tétanique peuvent être utilisés chez les personnes immunodéprimées, y compris celles infectées par le VIH, mais la réponse immunitaire suscitée peut être plus faible que chez les sujets pleinement immunocompétents. Tous les enfants présentant une infection à VIH doivent être vaccinés contre le tétanos conformément aux recommandations vaccinales applicables à la population générale.

Coadministration avec d'autres vaccins

Les données relatives à l'administration simultanée des 3 premières doses d'anatoxine tétanique avec d'autres vaccins administrés pendant l'enfance n'indiquent aucune interférence avec la réponse immunitaire à l'un quelconque de ces autres antigènes, que ce soit après la primovaccination ou la vaccination de rappel. Tous les vaccins adaptés à l'âge de l'enfant et à ses antécédents vaccinaux peuvent être administrés lors de la même visite. En particulier, les vaccins contenant l'anatoxine tétanique peuvent être administrés en même temps que les vaccins anti-VPH, VPI, VPO, VPC, antirotavirus, MCV et antiméningococcique conjugués.

Les vaccins conjugués avec l'anatoxine tétanique, comme le PRP-T et le PsA-TT, devraient être administrés soit avant, soit en même temps que les vaccins contenant l'anatoxine tétanique en raison de la suppression épitopique susceptible de se manifester lorsque la protéine porteuse est administrée avant un vaccin conjugué la contenant.

Lorsque 2 vaccins ou plus sont administrés lors de la même visite, ils peuvent être injectés dans des membres différents. S'il s'agit de 3 vaccins, 2 peuvent être injectés dans un même membre, le troisième devant alors être injecté dans l'autre membre. Les injections pratiquées sur le même membre doivent être espacées d'au moins 2,5 cm pour pouvoir distinguer les réactions locales. Il existe des méthodes efficaces d'atténuation de la douleur au moment de la vaccination.⁶⁸

Agents de santé

Les agents de santé ne sont généralement pas exposés à un risque particulier de tétanos. Ils doivent respecter les recommandations vaccinales applicables à la population générale.

Voyageurs

Les voyageurs ne sont généralement pas exposés à un risque particulier de tétanos. Ils doivent toutefois respecter les recommandations vaccinales applicables à la population générale et vérifier que leur vaccination antitétanique est à jour avant de voyager pour éviter de contracter le tétanos en cas de blessure.

Surveillance

La présence de systèmes nationaux améliorés de surveillance et de notification, permettant l'analyse des données à l'échelon des districts, est essentielle pour assurer une planification rationnelle des efforts de vaccination, y compris des stratégies «haut risque» d'élimination du TMN. L'absence d'estimations mondiales fiables du nombre de cas et de décès de tétanos non néonatal, y compris chez la mère, témoigne de la nécessité d'améliorer les systèmes de surveillance. ■

⁶⁸ See No. 39, 2015, pp. 505–510.

⁶⁸ Voir N° 39, 2015, pp. 505-510.

Summary table **Vaccinations with diphtheria–tetanus–pertussis (DTP), diphtheria-tetanus (DT) and tetanus-diphtheria (Td) vaccines required to obtain long-term protection against tetanus¹**

Tableau récapitulatif **Vaccination par les vaccins antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC), antidiphtérique-antitétanique (DT) et antitétanique-antidiphtérique (Td) nécessaires pour obtenir une protection à long terme contre le tétanos¹**

Recommended schedule in infants – Calendrier recommandé chez le nourrisson	DTP – DTC	DTP – DTC	DTP – DTC	DTP – DTC	DTP/DT/Td – Td DTC/DT/Td	Total doses – Nbre total de doses	
	Starting from 6 weeks of age, 3 doses should be provided before 1 year, with minimum 4 week intervals between doses – À partir de l'âge de 6 semaines, 3 doses doivent être administrées avant 1 an, avec un intervalle minimal de 4 semaines			12–23 months – 12-23 mois	4–7 years – 4-7 ans	9–15 years – 9-15 ans	6
Children ≥1 year of age, adolescents and adults with no previous immunization including pregnant women² – Enfants de ≥1 an, adolescents et adultes n'ayant jamais été vaccinés, femmes enceintes comprises²	Td	Td	Td	Td	Td		
	As early as possible – Dès que possible	At least 4 weeks later – Au moins 4 semaines plus tard	At least 6 months later – Au moins 6 mois plus tard	At least 1 year later – Au moins 1 an plus tard	At least 1 year later – Au moins 1 an plus tard	5	
Pregnant women who received 3 childhood DTP doses – Femmes enceintes ayant reçu 3 doses de DTC durant l'enfance	Td	Td	Td				
	As early as possible in first pregnancy – Dès que possible au cours de la première grossesse	At least 4 weeks later, and 2 weeks before birth – Au moins 4 semaines plus tard et 2 semaines avant la naissance	At least 1 year later, or in next pregnancy – Au moins 1 an plus tard ou au cours de la grossesse suivante			6	
Pregnant women who received 4 childhood DTP doses – Femmes enceintes ayant reçu 4 doses de DTC durant l'enfance	Td	Td					
	As early as possible in first pregnancy – Dès que possible au cours de la première grossesse	At least 1 year later, or in next pregnancy – Au moins 1 an plus tard ou au cours de la grossesse suivante				6	
Supplementary immunization activities in high-risk areas, for WRA – Activités de vaccination supplémentaire dans les zones à haut risque, pour les femmes en âge de procréer	Td	Td	Td	Td	Td		
	During round 1 – Au cours de la 1 ^{re} tournée	During round 2, at least 4 weeks after round 1 – Au cours de la 2 ^e tournée, au moins 4 semaines après la 1 ^{re} tournée	During round 3, at least 6 months later, after round 2 – Au cours de la 3 ^e tournée, au moins 6 mois après la 2 ^e tournée	At least 1 year later or in next pregnancy – Au moins 1 an plus tard ou au cours de la grossesse suivante	At least 1 year later or in next pregnancy – Au moins 1 an plus tard ou au cours de la grossesse suivante	5	

¹ Other tetanus-containing combination vaccines such as pentavalent vaccine should be used as per national immunization schedules. – D'autres associations contenant le vaccin antitétanique, comme le vaccin pentavalent, doivent être administrées conformément aux calendriers nationaux de vaccination.

² For pregnant women, the second dose should be administered at least 2 weeks before giving birth. Doses 3–5 may also be provided during subsequent pregnancies. – Chez les femmes enceintes, la deuxième dose doit être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Les doses 3 à 5 peuvent également être administrées lors des grossesses suivantes.