

Une maladie à déclaration obligatoire

Tétanos: oublié, mais pas disparu

Dr méd. Miriam Vázquez^a, Prof. Dr méd. Andri Rauch^a, Dr méd. Kurt Frey^b, Dr méd. Cédric Hirzel^a^a Universitätsklinik für Infektiologie und Reisemedizin, Inselspital Bern, Universität Bern^b Kundheitszentrum, Schönenwerd

Le tétanos est une infection de plaie sévère et aiguë causée par la bactérie *Clostridium tetani*. Dans les pays développés, il constitue une affection rare mais toutefois associée à une mortalité relativement élevée (10–20%) en dépit de la médecine intensive moderne. Dans les pays où les soins médicaux sont insuffisants, le tétanos néonatal est la forme la plus fréquente de la maladie; dans les pays occidentaux, c'est la forme généralisée qui domine. En Suisse, la maladie est soumise à une déclaration obligatoire (sous 1 semaine) depuis 1974.

Présentation de cas

Une patiente de 75 ans jusqu'alors en bonne santé se présente aux urgences avec une dysphagie et une légère raideur de la nuque. Dix jours auparavant, elle s'était blessée avec une barre de fer rouillée, occasionnant une plaie de 1 cm de profondeur sous le genou gauche. Par la suite, la plaie avait rougi et présentait des sécrétions purulentes, suite à quoi le médecin de famille avait procédé à un débridement. Aux urgences, la patiente ne se souvenait pas avoir été vaccinée contre le tétanos. L'examen physique a révélé un tonus accru du muscle masséter des deux côtés et a retrouvé la plaie du genou mentionnée ci-dessus. La détermination sérologique des anticorps antitétaniques était négative. Les valeurs électrolytiques étaient normales. L'électromyographie du muscle masséter ainsi que la présentation clinique étaient compatibles avec le tétanos. Un traitement par immunoglobuline humaine tétanique et métronidazole a été initié. Dans les cultures aérobies du frottis de la plaie, une croissance bactérienne de *Staphylococcus aureus* a été observée; dans les cultures anaérobies, *Clostridium tetani* et *Clostridium perfringens* ont pu être mis en évidence. En l'espace d'1 journée, la patiente a développé des spasmes musculaires douloureux ainsi qu'un dysfonctionnement du système nerveux autonome. En raison d'une insuffisance respiratoire, la patiente a dû être ventilée mécaniquement et recevoir des sédatifs et relaxants pendant 4 semaines au total. Hormis une légère dysphagie et un trouble de la marche, la patiente s'est remise lentement mais presque complètement de sa maladie [1].

de noter que le lien entre la survenue de blessures et le tétanos était déjà reconnu à l'époque. L'infection était alors favorisée par le traitement des plaies: les blessures mal débridées offraient un terrain idéal pour les infections bactériennes. En outre, des morceaux de racine étaient utilisés comme pansement, exposant ainsi directement les plaies à de la terre contenant potentiellement des spores.

En 1884, Nicolaier a pour la première fois pu reproduire le tableau clinique du tétanos chez l'animal en injectant des échantillons de terre infectés de spores tétaniques, ce qui lui a permis d'attribuer la cause de la maladie à une infection.

La première immunisation active contre l'anatoxine tétanique a été développée par Behring et Kitasto; sa fabrication industrielle a débuté en 1896 dans les usines de Behring. Le vaccin a pour la première fois été utilisé à grande échelle lors de la Première Guerre mondiale, ce qui a permis de réduire drastiquement la morbidité et la mortalité des blessés [2, 3].

Epidémiologie

Avec l'introduction de la protection vaccinale contre le tétanos en Suisse dès les années 1940, les cas de tétanos ont nettement régressé et sont aujourd'hui rares. Entre 1974 et 2007, un total de 59 cas de tétanos ont été rapportés à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Au cours de la même période, 37 décès causés par le tétanos ont en outre été directement déclarés à l'Office fédéral de la statistique (OFS) [4]. Globalement, on estime que le nombre de cas non déclarés est élevé.

La majorité des patients sont âgés de plus de 60 ans (80%) et le plus souvent de sexe féminin (81%) [4]. Cela pourrait indiquer que les personnes âgées bénéficient

Historique

L'antiquité, avec ses nombreux affrontements guerriers, a non seulement offert l'occasion d'améliorer les techniques d'opération et d'amputation, mais elle a également permis d'étudier précisément le tableau clinique du tétanos en raison des fréquentes infections de plaies. Dans la Grèce antique déjà, il existait des descriptions précises de la maladie, la première étant à attribuer à Hippocrate (env. 500 av. J.-C.). Il est intéressant



Miriam Vázquez

moins souvent de rappel vaccinaux systématiques. Hüllstrung et al. ont montré que la concentration médiane d'anticorps antitétaniques dans une population d'étude suisse de plus de 65 ans était plus de deux fois supérieure chez les hommes par rapport aux femmes du même âge [5]. Dans cette étude, les différences sexospécifiques ont entre autres été attribuées aux rappels vaccinaux répétés au cours du service militaire [5]. Outre les femmes âgées, les migrants partiellement vaccinés, les patients diabétiques et les consommateurs de drogues par voie intraveineuse constituent des groupes à risque [6, 7].

A la différence des pays développés, dans lesquels le tétanos est devenu rare, la maladie est encore endémique dans de nombreux pays en développement. Ce sont en particulier les catastrophes naturelles qui peuvent accentuer encore davantage la problématique dans ces pays [8]. Toutefois, des progrès ont été accomplis au cours des dernières décennies; entre 1989 et 2010 par exemple, des programmes de vaccination intensifs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'amélioration de l'hygiène périnatale ainsi que l'accès facilité aux programmes de vaccination pour les futures mères ont permis de réduire de plus de 90% les cas de tétanos néonatal [3] (situation en 2013: 49 000 dé-

cès de tétanos néonatal à l'échelle mondiale [9]). En 2011, on estimait que 83% de l'ensemble des enfants du tiers-monde avaient reçu au moins trois doses d'un vaccin diphtérie/tétanos/coqueluche [3].

Pathogenèse

Clostridium tetani est un bacille à Gram positif. Il s'agit d'une bactérie anaérobie stricte, mobile, et elle forme des spores terminales, ce qui lui confère une forme semblable à une raquette de tennis (fig. 1). Les spores, qui sont ubiquitaires, sont extrêmement stables à l'environnement et résistantes. Les réservoirs sont la terre, la poussière et la flore intestinale des vertébrés [3, 4]. En conditions anaérobies, *Clostridium tetani* produit dans les tissus nécrotiques deux toxines: la tétanolysine et la tétanospasme (également appelée toxine tétanique). Les deux toxines font partie des métalloprotéases à zinc. La fonction de la tétanolysine n'est pas totalement élucidée. Le plus probable est qu'elle cause des lésions tissulaires locales optimisant le milieu anaérobie pour la croissance bactérienne continue [10]. La tétanospasme, une protéine de 151 kDa qui devient biologiquement active par clivage protéolytique dans ses deux sous-unités (chaîne lourde et chaîne légère), pro-

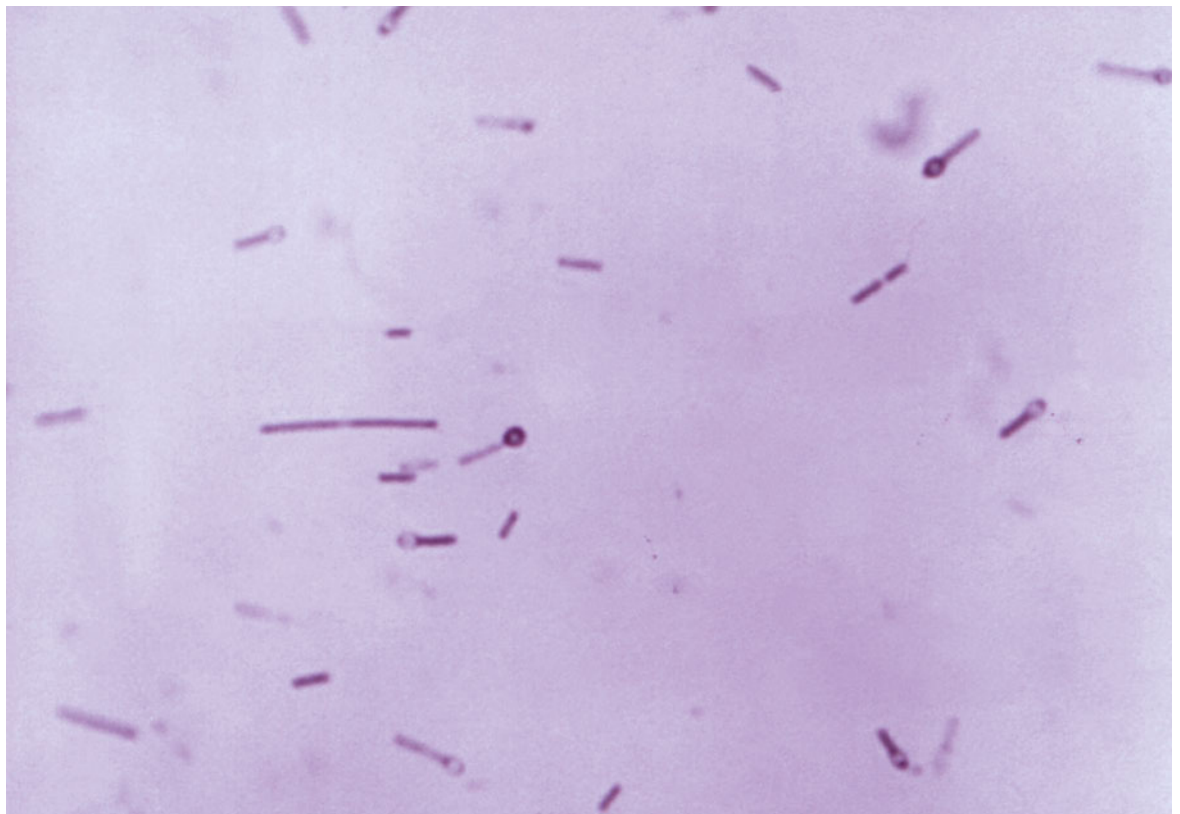


Figure 1: *Clostridium tetani* avec sporulation (coloration de Gram, grossissement 956x; © CDC/Dr Holdeman, avec l'aimable autorisation des Centers for Disease Control and Prevention).

voque les symptômes cliniques du tétanos. Cette toxine peut atteindre les neurones périphériques au niveau de la plaie infectée ou bien, en cas de charge toxique élevée, se répandre via la circulation sanguine et le système lymphatique et ainsi atteindre des neurones à distance de la plaie [10, 11]. Dans les deux cas, la toxine s'infiltré d'abord à l'intérieur des cellules par liaison de sa chaîne lourde aux récepteurs de motoneurones, puis elle est acheminée vers le système nerveux central (SNC) par transport axonal rétrograde [3, 10, 11]. Une fois arrivée dans le SNC, la toxine passe des motoneurones aux interneurones inhibiteurs via la transcytose et bloque leur libération de neurotransmetteurs (fig. 2). Il en résulte un contrôle inhibiteur réduit des neurones excitateurs, ce qui entraîne une spasticité musculaire. C'est seulement plus tard, vraisemblablement en raison de la voie pré-ganglionnaire plus longue, que les neurones du système nerveux autonome sont atteints et se mettent à dysfonctionner [10].

Etant donné que l'effet de la toxine ne touche pas exclusivement les neurones inhibiteurs, la libération de l'acétylcholine (neurotransmetteur exciteur) peut en outre être réduite. Cela explique la survenue de parésies flasques, qui sont parfois observées dans la phase précoce de la maladie en cas de tétanos céphalique

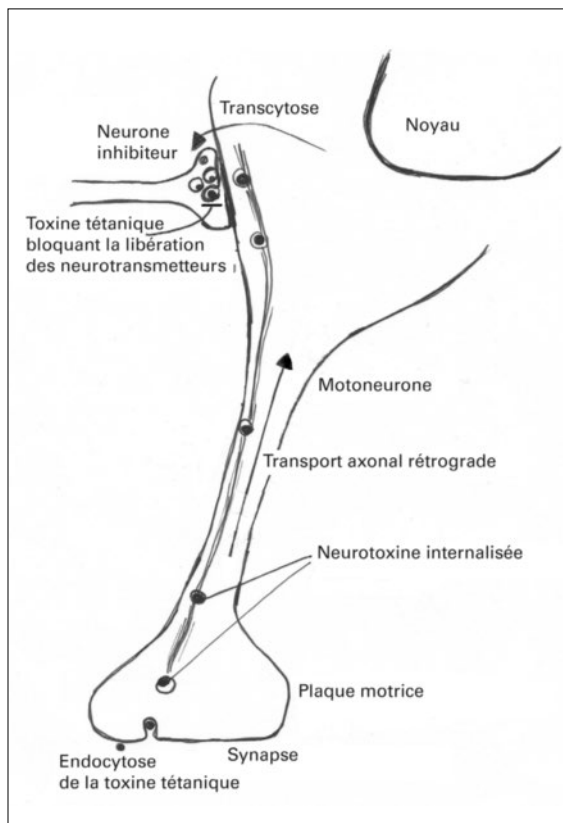


Figure 2: Représentation schématique du blocage de neurotransmetteurs par la toxine tétanique.

(fig. 3). La liaison de la toxine semble être irréversible. Seul un nouveau bourgeonnement axonal permet d'induire le rétablissement, ce qui explique la phase de récupération prolongée des personnes atteintes de tétanos [3, 10, 11].

Manifestations cliniques

Le tétanos survient le plus souvent en lien avec des plaies contaminées par de la terre ou suite à des coupures avec des objets rouillés. En outre, il survient également en cas d'ulcères, de gangrène, d'avortements septiques, d'injections intramusculaires ou intraveineuses, ainsi qu'à la suite d'opérations [3, 10, 11]. Dans jusqu'à 50% des cas, l'infection fait suite à une banale blessure ne nécessitant pas de prise en charge médicale; dans 15 à 25% des cas, il n'y a même aucun traumatisme correspondant identifiable [10]. La période d'incubation varie entre quelques jours et plusieurs mois. En règle générale, plus la porte d'entrée de la bactérie est éloignée du SNC, plus la période d'incubation est longue. Une période d'incubation courte est associée à une évolution sévère de la maladie [10, 11]. Les principales caractéristiques cliniques de la maladie sont la survenue de spasmes musculaires (tétanie) et,

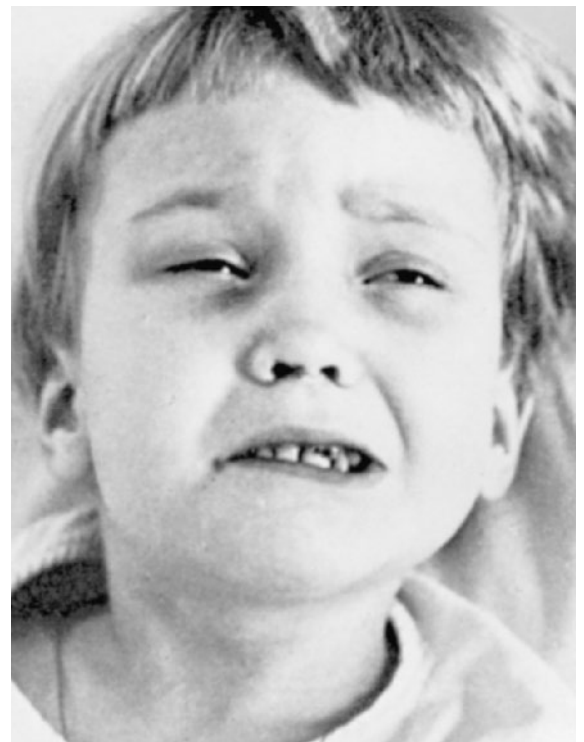


Figure 3: Tétanos céphalique avec parésie faciale du côté droit. (Issu de Veronesi R, Focaccia R. The clinical picture. Dans: Veronesi R, ed. Tetanus: Important New Concepts. Amsterdam: Excerpta Medica. 1981:183–206. Avec l'aimable autorisation de Elsevier-Saunders).

dans les cas sévères, un dysfonctionnement du système nerveux autonome [3, 12].

Dans les pays occidentaux, la forme d'évolution la plus fréquente est le *tétanos généralisé* [13]. La survenue d'un trismus et d'une dysphagie peuvent constituer des symptômes précoces de la maladie [1]. La spasticité des muscles faciaux progresse jusqu'au rire sardonique («risus sardonicus»); en outre, une rigidité de la nuque se développe. En cas de tableau complet de la maladie, on assiste à une spasticité des muscles du tronc et du dos allant jusqu'à l'opisthotonos, correspondant à la courbure en arc de cercle de la tête et du tronc. La rigidité des muscles de la paroi thoracique peut aller jusqu'à la défaillance respiratoire. Les spasmes musculaires extrêmement douloureux se déclenchent dès le moindre stimulus acoustique ou tactile et peuvent s'apparenter à une crise d'épilepsie. Dans les pays occidentaux, les troubles autonomes restent la principale cause de décès en cas de té-tanos sévère. Le pronostic dépend de l'âge, des comorbidités et de la présence d'une éventuelle immunité partielle du patient touché [6, 11]. En dépit d'une prise en charge de médecine intensive des plus modernes, la létalité est de 10–20% [6, 14]. Une guérison complète est possible, mais il est fréquent que des séquelles demeurent.

En cas de faible quantité de toxine ou d'immunité partielle préexistante, le patient développe la forme clinique du *tétanos localisé*. La rigidité et la spasticité musculaires ne se manifestent qu'au niveau de certains groupes musculaires. Pour cette forme, la mortalité est faible comparée à la forme généralisée. Le *tétanos céphalique* est une sous-forme du té-tanos localisé avec atteinte des nerfs crâniens, qui survient après une blessure au niveau du visage et de la nuque ou après une otite moyenne [13]. Cette forme de té-tanos se caractérise par des paralysies initiales fréquentes d'un ou plusieurs nerfs crâniens entraînant des parésies flasques au niveau des muscles faciaux et pouvant précéder les parésies spastiques (fig. 3). Avec une durée de 1 à 2 jours, la période d'incubation de cette sous-forme est très courte en raison de la voie axonale courte jusqu'au SNC [13]. Une évolution vers un té-tanos généralisé est possible.

A l'échelle mondiale, le *tétanos néonatal* est responsable de plus de 50% des décès causés par le té-tanos [10]. Par définition, la maladie survient au cours des 28 premiers jours post-partum [9]. Il s'agit d'une forme généralisée du té-tanos survenant chez les nouveau-nés chez qui l'immunité passive d'origine maternelle fait défaut (transfert transplacentaire d'anticorps IgG anti-tétaniques spécifiques) en raison d'une vaccination insuffisante ou absente de la mère. La cause est souvent une infection ombilicale. Au cours des premiers jours

suivant la naissance, les nourrissons sont en proie à une faiblesse musculaire généralisée; une rigidité musculaire ne se développe que plus tard. En fonction de l'accès au système de santé, la létalité peut atteindre jusqu'à 100%. Grâce à des programmes mondiaux de l'OMS/UNICEF, la mortalité néonatale en raison du té-tanos a pu être réduite drastiquement [9].

Diagnostic

Le diagnostic du té-tanos est posé cliniquement. Dans les pays avec une prévalence élevée, la maladie est souvent détectée rapidement; à l'inverse, dans les pays occidentaux, la pose du diagnostic est souvent tardive. L'électromyographie (EMG) ou la mise en évidence directe de toxine (au moyen de séroneutralisation sur souris) peuvent faire office d'aide diagnostique supplémentaire [15]. La mise en culture de *Clostridium tetani* à partir de la plaie est rarement un succès et n'a pas de valeur diagnostique.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel en cas de té-tanos céphalique, il convient d'envisager les infections oro-faciales provoquant un trismus, telles que les infections dentaires ou les abcès parapharyngés/péritonsillaires. En cas de té-tanos généralisé, il convient de penser à la rage (qui peut elle aussi provoquer un opisthotonos), à l'épilepsie, à un syndrome malin des neuroleptiques, ainsi qu'à différents troubles électrolytiques (hypocalcémie avec tétanie, hypo- et hyperkaliémie). Dans certains cas, il convient également d'envisager des maladies psychiatriques associées à une catatonie, ainsi que des intoxications (intoxication à la strychnine) comme diagnostics différentiels [3, 10, 11].

Traitement

La stratégie thérapeutique comprend trois points d'approche:

- Premièrement, la production de toxine est diminuée grâce à la réduction de la charge bactérienne (débridement, antibiothérapie).
- Deuxièmement, les toxines déjà produites doivent être neutralisées afin d'empêcher qu'elles pénètrent dans le système nerveux.
- Troisièmement, les symptômes causés par la toxine qui a déjà atteint le système nerveux sont atténués grâce à un traitement de soutien [10].

Pour le traitement des cas de té-tanos sévère, des protocoles standardisés sont disponibles [3]. Il convient dans un premier temps de sécuriser les voies respiratoires. En outre, des analyses sanguines doivent être effectuées (incluant les électrolytes et des dépistages toxicologiques) avec comme objectif d'exclure les affections

d'évolution clinique similaire. Des benzodiazépines (ou bien alternativement/en complément propofol, sulfate de magnésium et myorelaxants) sont utilisées précocement pour réduire la spasticité et la rigidité musculaires, ainsi que pour leur effet sédatif [16, 17]. Etant donné que de faibles stimuli auditifs ou tactiles suffisent à déclencher des spasmes, le patient est pris en charge en soins intensifs dans une chambre sombre et silencieuse.

Une immunisation passive a lieu *au cours des premières heures* grâce à l'administration intramusculaire d'immunoglobulines tétaniques à une dose d'au moins 500 UI pour les adultes [3, 11, 13] (d'autres auteurs recommandent 3000–6000 UI [4, 10]); parallèlement, initiation simultanée d'une immunisation active au niveau d'un autre membre. La question de savoir si une administration intrathécale d'immunoglobulines apporte un bénéfice supplémentaire n'est pas encore tout à fait clarifiée [16, 18, 19]. Un traitement antibiotique est initié rapidement, de préférence par métronidazole à une dose de 500 mg toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours [20]. L'érythromycine, la tétracycline et la clindamycine sont également efficaces [10]. La pénicilline, qui a été associée à la survenue de crises convulsives en tant qu'antagoniste du GABA [21], n'est par contre plus considérée comme un antibiotique de choix. Les plaies contaminées doivent être assainies chirurgicalement.

Au cours des 2 à 3 premières semaines, le traitement du dysfonctionnement autonome et des complications devient prioritaire; lors de la *phase de rétablissement*, une physiothérapie intensive est nécessaire pour le développement musculaire. Souvent, un accompagnement psychiatrique/psychologique est nécessaire en

parallèle. Avoir été victime du tétanos ne confère pas d'immunité, ce qui implique de mettre impérativement à jour les vaccins lors de la phase de rétablissement.

Prophylaxie et perspectives

La toxine tétanique inactivée par la formaline est utilisée en tant qu'antigène pour le vaccin contre le tétanos. La vaccination est considérée comme sûre et peut également être administrée pendant la grossesse [22]. D'après le Plan de vaccination suisse actuel, cinq doses sont recommandées (à l'âge de 2, 4, 6 et 15–24 mois, et 4–7 ans). Par la suite, des rappels vaccinaux sont réalisés à l'âge de 11-15 ans et 25-29 ans. Il convient de mentionner au passage que depuis quelques années, il est recommandé de combiner les rappels vaccinaux chez l'adolescent jeune et l'adulte jeune, mentionnés ci-dessus, à un rappel de vaccin contre la coqueluche, avec pour objectif de réduire l'incidence de la coqueluche en général et le taux de transmission aux nourrissons en particulier [23]. Récemment, l'intervalle des autres rappels de vaccin contre le tétanos chez l'adulte sain âgé de 25 à 64 ans est passé de 10 à 20 ans. Ce changement est basé sur des études ayant montré que les titres vaccinaux protecteurs sont présents jusqu'à 20 ans après une immunisation de base complète [24, 25]. A partir de 65 ans et pour les personnes immunodéprimées, la règle de l'intervalle de 10 ans s'applique toujours. Les intervalles dans le cadre de la prophylaxie postexpositionnelle ont également été adaptés (tab. 1). L'administration d'immunoglobulines reste uniquement indiquée chez les personnes non vaccinées ou vaccinées de manière incomplète [23]. Les vaccinations répétées contre le tétanos peuvent

Tableau 1: Prophylaxie du tétanos en cas de blessures (adapté selon le Plan de vaccination suisse 2017 de l'OFSP).

Age ¹	8–15 ans	16–24 ans	25–29 ans	30–64 ans	À partir de 65 ans
Risque de tétanos faible Plaies propres, superficielles	dTpa En cas de dernière dose il y a >(5)–10 ans	dT ² En cas de dernière dose il y a ≥10 ans	dTpa ³ En cas de dernière dose il y a ≥10 ans	dT ^{2,4} En cas de dernière dose il y a ≥20 ans	dT ² En cas de dernière dose il y a ≥10 ans
Risque de tétanos élevé*	dTpa En cas de dernière dose il y a ≥5 ans	dT ² En cas de dernière dose il y a ≥5 ans	dTpa ³ En cas de dernière dose il y a ≥5 ans	dT ^{2,5} En cas de dernière dose il y a ≥10 ans	dT ² En cas de dernière dose il y a ≥5 ans
+ administration d'immunoglobulines tétaniques (IgG anti-T) , en cas de nombre de doses de vaccin <3 ou inconnu et, indépendamment du statut vaccinal, en cas d'immunodéficience humorale importante ou d'une immunosuppression médicamenteuse.					

* Plaies profondes et/ou souillées (par de la poussière, de la terre, de la salive ou de la matière fécale), blessures avec destruction tissulaire et approvisionnement réduit en oxygène ou pénétration de corps étrangers (par ex. blessures par écrasement, lacérations, blessures par piqûre et blessures par balle), brûlures ou gelures graves, nécroses, avortements septiques.

¹ Administration d'un vaccin conjugué avec diphtérie. Chez les enfants de moins de 8 ans, administration d'une combinaison de diphtérie (D, dose pédiatrique), coqueluche (Pa) et poliomyélite (IPV).

Chez des enfants âgés de 8 à 15 ans ainsi que chez les adultes de 25 à 29 ans, l'administration d'une dose dTpa peut également être indiquée.

² Indication pour dTpa: contact régulier avec des nourrissons <6 mois.

³ Chez les adultes âgés de 25 à 29 ans, une dose de vaccin combiné avec la composante coqueluche (dTpa) est recommandée.

⁴ Vaccination de rappel chez les personnes immunodéprimées, lorsque la dernière dose (dT) remonte à ≥10 ans.

⁵ Vaccination de rappel chez les personnes immunodéprimées, lorsque la dernière dose (dT) remonte à ≥5 ans.

Si la vaccination antérieure contre la diphtérie ou le tétanos est probable mais non documentée, administration d'une dose de dT ou dTpa, puis contrôle des anticorps anti-tétanos.

Correspondance:
Dr méd. Miriam Vázquez
Universitätsklinik für Infek-
tiologie und Reisemedizin
Inselspital
Polikliniktrakt 2
Eingang 29, Stock B
CH-3010 Bern
miriam.vazquez[at]insel.ch

conduire à des titres d'anticorps très élevés (2–160 UI/ml), ce qui est défini comme une hyperimmunisation et peut être la conséquence d'un manque de documentation vaccinale. En cas de tuméfaction locale marquée et de rougeur au sens d'un phénomène d'Arthus, un examen sérologique des anticorps antitétaniques est justifié afin d'exclure la présence de titres très élevés.

Globalement, les réactions causées par une hyperimmunisation sont aujourd'hui rares [23]. Le risque de survenue de réactions locales est significativement accru chez les personnes ayant reçu un vaccin antitétanique au cours des 5 dernières années [26]. Les réactions anaphylactiques suite au vaccin contre tétanos sont rares [26]. Des réactions vaccinales systémiques, telles que fièvre et céphalées, sont observées chez env. 10% des adultes [27]; chez les enfants, des réactions systémiques suites au vaccin contre le tétanos surviennent dans 20–25% des cas [28, 29].

Comme mentionné précédemment, le tétanos est de nos jours une rareté en Suisse. Afin que le nombre de cas de tétanos reste faible à l'avenir, il est indispensable pour les médecins de connaître les populations à risque, ainsi que les conséquences fatales potentielles de la maladie en l'absence de protection vaccinale. Une vérification régulière et une actualisation du statut vaccinal reste donc une composante essentielle des soins de premier recours.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Le tétanos est une maladie du système nerveux central causée par la toxine tétanique, l'une des neurotoxines les plus puissantes.
- On distingue quatre formes cliniques: la forme généralisée, la forme localisée, la forme céphalique et la forme néonatale.
- En Suisse, 80% de l'ensemble des personnes atteintes sont de sexe féminin et sont âgées de plus de 60 ans. Le pronostic dépend de l'âge, des comorbidités et de la présence éventuelle d'une immunité partielle.
- Du point de vue thérapeutique, un traitement de soutien en médecine intensive est le plus souvent nécessaire pour la forme généralisée. En outre, une immunisation passive et active, une antibiothérapie ciblée et si nécessaire un débridement des plaies sont réalisés.
- L'immunisation de base se compose de cinq injections au cours de l'enfance. Entre 25 et 64 ans, des rappels vaccinaux sont recommandés tous les 20 ans chez les patients immunocompétents. Pour toutes les autres catégories d'âge, les vaccinations de rappel doivent toujours être réalisées tous les 10 ans.

Références

- 1 Rauch A, Droz S, Zimmerli S, Leib SL. Dysphagia in elderly women: consider tetanus. *Infection*. 2006;34(1):35–8.
- 2 Winkle S. *Geisseln der Menschheit*. 3. Auflage Berlin: Artemis & Winkler, 2005.
- 3 Hodowanec A, Bleck TP. Tetanus (*Clostridium tetani*). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's "Principles and Practice of Infectious Diseases"* 8th ed. -Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2015.
- 4 Tetanus in der Schweiz, 1974–2007. *BAG Bulletin*. 2009;41:761–5.
- 5 Hullstrung HD, Mausezahl D, Feuz M, Herzog C, Conzelmann M, Zimmerli W. Tetanus immunisation in geriatric patients with accidental wounds: how much is needed? *Swiss Med Wkly*. 2003;133(15–16):227–32.
- 6 Centers for Disease C, Prevention. Tetanus surveillance – United States, 2001–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(12):365–9.
- 7 Bracebridge S, Crowcroft N, White J. Tetanus immunisation policy in England and Wales – an overview of the literature. *Commun Dis Public Health*. 2004;7(4):283–6.
- 8 Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TP. Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. *Ann Intern Med*. 2011;154(5):329–35.
- 9 Khan R, Vandelaer J, Yakubu A, Raza AA, Zulu F. Maternal and neonatal tetanus elimination: from protecting women and newborns to protecting all. *Int J Womens Health*. 2015;7:171–80.
- 10 Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth*. 2001;87(3):477–87.
- 11 Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):292–301.
- 12 Wasay M, Khealani BA, Talati N, Shamsi R, Syed NA, Salahuddin N. Autonomic nervous system dysfunction predicts poor prognosis in patients with mild to moderate tetanus. *BMC Neurol*. 2005;5(1):2.
- 13 <http://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html>.
- 14 Trujillo MH, Castillo A, Espana J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. *Analysis of 641 cases*. *Chest*. 1987;92(1):63–5.
- 15 Steinegger T, Wiederkehr M, Ludin HP, Roth F. Electromyography as a diagnostic aid in tetanus. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126(10):379–85.
- 16 Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18(2):217.
- 17 Govindaraj GM, Riyaz A. Current practice in the management of tetanus. *Crit Care*. 2014;18(3):145.
- 18 Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, Vaz VL, Vieira AG, Albuquerque VM. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ*. 2004;328(7440):615.
- 19 Kabura L, Ilibagiza D, Menten J, Van den Ende J. Intrathecal vs. intramuscular administration of human antitetanus immuno-globulin or equine tetanus antitoxin in the treatment of tetanus: a meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2006;11(7):1075–81.
- 20 Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6496):648–50.
- 21 Curtis DR, Game CJ, Johnston GA, McCulloch RM, MacLachlan RM. Convulsive action of penicillin. *Brain Res*. 1972;43(1):242–5.
- 22 Borrow R, BP, Roper M. The Immunological basis for Immunization series Module 3: Tetanus Update 2007: World Health Organization 2006.
- 23 Optimierung der Auffrischimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (dT/dTpa) bei Erwachsenen. *BAG Bulletin*. 2011;51:1161–71.
- 24 Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller-Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C*. 1986;94(2):77–82.
- 25 Simonsen O, Bentzon MW, Kjeldsen K, Venborg HA, Heron I. Evaluation of vaccination requirements to secure continuous antitoxin immunity to tetanus. *Vaccine*. 1987;5(2):115–22.
- 26 Jackson LA, Yu O, Belongia EA, Hambidge SJ, Nelson J, Baxter R, et al. Frequency of medically attended adverse events following tetanus and diphtheria toxoid vaccine in adolescents and young adults: a Vaccine Safety Datalink study. *BMC Infect Dis*. 2009;9:165.
- 27 Lloyd JC, Haber P, Mootrey GT, Braun MM, Rhodes PH, Chen RT, et al. Adverse event reporting rates following tetanus-diphtheria and tetanus toxoid vaccinations: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991–1997. *Vaccine*. 2003;21(25–26):3746–50.
- 28 Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergard T, et al. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine*. 2001;19(31):4396–403.
- 29 Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Carriere JP, et al. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine*. 2004;22(11–12):1343–57.