




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



STRATÉGIES D'EXPLORATIONS FONCTIONNELLES ET DE SUIVI THÉRAPEUTIQUE

Sérosurveillance de l'immunité tétanique et diphtérique des étudiants entre 2004 et 2005 au Maroc

Attentiveness face to tetanus and diphtheria immunity for students between 2004 and 2005 in Morocco

N. Rouahi^{a,*}, H. Biognach^b, M. Benchellal^b, M. Zouhdi^b

^a *Unité de recherche, institut de formation aux carrières de santé, ministère de la Santé, Km-4, 5, route de Casablanca, Rabat, Maroc*

^b *Laboratoire de microbiologie, centre hospitalo-universitaire Ibnou Sina, Rabat, Maroc*

Reçu le 3 octobre 2008 ; accepté le 27 novembre 2008

Disponible sur Internet le 31 janvier 2009

KEYWORDS

Prevention;
Diphtheria;
Tetanus;
Immunity;
Vaccine

Summary The prevention and the control of tetanus have shown a great progress all over the world. But the decrease of the immunity with age and the occurrence of outbreaks of diphtheria in some countries confirm that these diseases still of a great concern. To achieve the goal, to determine the immunity status and to study the opportunity of booster doses of vaccines to tetanus and diphtheria, we have conducted a prospective seroepidemiological study on volunteers-adults. The cases ($n = 93$) were students following their paramedical course in our institute. The study began on the 19th February 2004 and finished on the 4th of May 2005. All the students receive one dose of tetanus and diphtheria vaccine in the beginning of the first year of the course, the second dose one month later and a booster dose one year after. The sera samples have been done before the first dose of vaccine and one month after each other dose of vaccine. The rate of antitoxine was determined by Elisa IgG for tetanus and diphtheria and by a rapid test of immunochromatography for tetanic antitoxine only. The mean of age of our sample was 21.66 ± 3.76 and the sex-ratio men/women of 0.58. The results show that 23.9% of the cases were non-immunized for tetanus (≤ 0.1 UI/ml) and 27.3% have insufficient immunity. After the administration of one dose of vaccine, 5% of the cases were still non-immunized. The investigations demonstrated that about 70.6% of the cases were non-immunized to diphtheria and a rate of 18.2% have insufficient immunity before the administration of the first dose of

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rouahi1@yahoo.fr (N. Rouahi).

MOTS CLÉS

Prévention ;
Diphthérie ;
Tétanos ;
Immunité
antidiphthérique et
antitétanique ;
Vaccin

vaccine in the institute and 16% still non-immune after the administration of the first dose of the vaccine. We recommend the enforcement of the immunity of the Moroccan population by administrating at least two doses of DT at school and college.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé La prévention et la lutte contre le tétanos ont connu un progrès considérable dans le monde entier. Mais la baisse de l'immunité avec l'âge et la survenue d'épidémies de diphtérie dans certains pays montre que ces maladies restent préoccupantes. Dans le but de déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de la diphtérie et du tétanos et d'étudier l'opportunité des rappels vaccinaux vis-à-vis de ces maladies, nous avons entrepris une étude séroépidémiologique prospective sur des adultes volontaires. Les sujets ($n=93$) sont des étudiants poursuivant leurs études paramédicales dans notre institut. L'étude s'est déroulée du 19 février 2004 au 4 mai 2005. Les étudiants sont vaccinés par le vaccin imovax contre la diphtérie et le tétanos (DT). Ils reçoivent une première dose en début de première année de formation, une deuxième dose un mois après et une dose rappel un an plus tard. Ils ont été prélevés avant la première dose de vaccin et un mois après chaque dose de vaccin. Le taux d'antitoxines tétaniques et diphtériques a été déterminé par la technique quantitative Elisa IgG et un kit rapide pour l'antitoxine tétanique. L'âge moyen de notre échantillon est $21,66 \pm 3,76$ et un sex-ratio homme/femme de 0,58. Les résultats ont montré qu'avant l'administration du vaccin à l'institut, 23,9% des cas sont non immunisés ($\leq 0,1$ UI/ml) et 27,3% sont partiellement immunisés contre le tétanos ; tandis qu'après l'administration d'une dose de vaccin DT, 5% des sujets sont encore non immunisés. En ce qui concerne la diphtérie que 70,6% des cas sont non immunisés ($< 0,1$ UI/ml) et 18,2% des cas sont partiellement immunisés. Après l'administration de la première dose de vaccin hémovax, 16,1% sont encore non immunisés vis-à-vis de la diphtérie. Le renforcement de l'immunité de la population par l'administration d'au moins deux doses de DT, une à la rentrée scolaire et une autre dans les établissements du secondaire s'impose.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La lutte contre le tétanos néonatal (TN) a connu un progrès considérable dans le monde : 787 000 cas de décès par TN en 1988 à 180 000 cas en 2002 [1]. Mais la survenue du tétanos chez l'adulte reste un problème de santé publique. La survenue d'épidémies de diphtérie dans les pays de l'Europe centrale et orientale et en Algérie indique que cette maladie n'est pas encore sous parfait contrôle [2,3,4]. Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques menées dans de nombreux pays montrent une faible immunité diphtérique [5–9]. L'association entre le calendrier vaccinal et le statut immunitaire de la population est prouvée pour de nombreux pays [10].

En France, l'immunité antitétanique reste un sujet d'intérêt et montre un taux d'immunisation faible en comparaison à un contexte ou la vaccination de la petite enfance, la médecine préventive scolaire et le rappel tous les dix ans est en vigueur depuis plusieurs années [11].

Au Maroc, le tétanos non néonatal (TNN) est en diminution et a atteint une incidence de 19 cas en 2004 (soit 0,6 cas pour 100 000 habitants par an) d'après les données de la Direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELM). La fréquence des cas de TN a également diminué et a atteint une incidence de deux cas en 2005 d'après les données de la DELM. Entre 1990 et 2003, 34 cas de TN ont été traités dans le service de réanimation néonatale de Rabat. Les grossesses n'ont pas été suivies dans 70% des cas et 9% des mères n'ont reçu que deux doses de vaccin antitétanique [12]. Au Maroc, d'après les données nationales, aucun cas de diphtérie n'a été notifié depuis 1991.

D'après de nombreux travaux, le calendrier vaccinal préconise quatre doses DTC avant 18 mois et une dose supplémentaire en âge scolaire [13–16]. Au Maroc, le calendrier national de la vaccination préconise trois doses primaires du vaccin DTC administrées au nouveau-né. Une dose de rappel par le DTC à 18 mois vient d'être introduite en 2003 (données de la Direction de la population). La stratégie nationale de prévention contre le TN préconise l'administration de cinq doses de vaccins antitétaniques (VAT) aux femmes en âge de procréer (15–44 ans), respectivement ; dès que possible ou le plus tôt possible au cours de la grossesse (VAT1), à quatre semaines de la première dose (VAT2), à six mois (VAT3), à un an (VAT4) et un an (VAT5) [17].

Aujourd'hui, l'immunité de la population jeune et adulte vis-à-vis de la diphtérie et du tétanos est inquiétante, puisque cette catégorie, particulièrement les hommes, n'a reçu ni des rappels à 18 mois, ni en âge scolaire, ni de rappels tous les dix ans comme il est instauré depuis longtemps dans certains pays.

L'immunité antitétanique et l'immunité antidiphthérique sont donc des paramètres à surveiller ; particulièrement la population active et exposée au risque tétanique.

Afin de déterminer le statut immunitaire et la réponse immune vis-à-vis du vaccin antidiphthérique et antitétanique, nous avons entrepris une étude séroépidémiologique sur une population fermée de jeunes volontaires au Maroc.

Matériels et méthodes

Le travail accompli est une étude prospective autorisée par le ministère de la Santé. Les sujets sont des étudiants fré-

quantant l'établissement pour une formation de base en sciences paramédicales pour une durée de trois ans. Les cohortes observées sont la promotion de l'année universitaire 2003/2006. L'étude a démarré le 19 février 2004 et a été achevée le 4 mai 2005. Dans le cadre de la stratégie préventive du ministère de la Santé à l'égard des lauréats de l'Institut qui sont les futurs professionnels du secteur de la santé, les étudiants sont vaccinés dans le service médicosocial par le vaccin bivalent antidiphtérique et antitétanique (DT) adsorbé pour adultes et adolescents imovax (anatoxine diphtérique inférieure ou égale à 2 UI/dose; anatoxine tétanique supérieure ou égale à 40 UI/dose) et le vaccin polysaccharidique typhim contre la fièvre typhoïde. Les sujets inclus dans l'étude ont été informés des objectifs et des finalités de l'étude et ceux qui se sont portés volontaires ont exprimés leur consentement par écrit. Les prélèvements ont été effectués sur tube sec le matin. La première prise de sang a été effectuée avant toute vaccination à l'institut. La deuxième prise de sang a été faite un mois après la première dose du vaccin DT. La troisième prise a été faite un mois après la deuxième dose du vaccin DT. La quatrième prise a été réalisée un mois après le rappel par le vaccin DT administré un an plus tard. L'étude a été menée sur 93 sujets.

Les prélèvements ont été décantés et les sérums ont été conservés à -80°C jusqu'au moment des investigations biologiques. Les techniques utilisées sont une Elisa quantitative réalisée sur 93 étudiants et une technique qualitative d'immunochromatographie par un kit rapide Tétanos QuickStick Gamma[®] réalisée sur 77 sérums. La première technique est une Elisa IgG[®] pour la détection d'anticorps humains IgG dirigés contre la toxine tétanique ou la toxine diphtérique selon le kit. Le seuil d'anticorps protecteurs a été considéré inférieur ou égal à 0,1 UI/ml pour la toxine tétanique est inférieure à 0,1 UI/ml pour ou la toxine diphtérique et ceux d'après les instructions du fournisseur. La lecture des résultats a été faite par un lecteur Elisa à 405 nm. La lecture des résultats du kit rapide Tétanos QuickStick (TQS) se fait à l'oeil nu. Le seuil d'anticorps pour le kit TQS est supérieur ou égal à 0,1 UI/ml. Les données ont été saisies et exploitées sur Excel.

Notre échantillon présente un sex-ratio homme/femme de 0,58. L'âge moyen est $21,66 \pm 3,76$ (limite inférieure est 18; limite supérieure de 31).

Le statut vaccinal des sujets a été demandé lors de la première prise de sang. Mais, il s'est avéré que sur l'ensemble des sujets inclus uniquement trois filles ont pu justifier cette donnée par un carnet de vaccination. Le reste des filles affirme verbalement avoir été revacciné au lycée mais ne sachant pas toujours contre quelle maladie au juste. Les garçons ne font pas l'objet d'une revaccination tétanique systématique ou d'un rappel quelconque ni au lycée ni ailleurs.

Résultats

Avant l'administration du vaccin à l'institut, l'investigation de l'immunité antitétanique a montré que 23,9% des cas sont non immunisés ($\leq 0,1$ UI/ml) et 27,3% des cas sont partiellement immunisés (Tableau 1). Suite à l'administration de la première dose de vaccin DT, 5,0% sont encore non immunisés ou insuffisamment immunisés, mais toute la

Tableau 1 Immunité tétanique évaluée par la technique Elisa sur des étudiants âgés de 18 à 31 ans ($n=93$), Maroc, 2004.

Antitoxine (UI/ml)	Pourcentage	Pourcentage cumulé
$< 0,1^a$	23,9	23,9
$0,11-0,5^b$	27,3	51,2
$0,51-1^c$	5,6	56,8
$\geq 1,1^d$	43,3	100,0

^a Non immunisé, rappel nécessaire.

^b Partiellement immunisé, rappel recommandé pour avoir immunisation à long terme.

^c Immunité suffisante rappel non nécessaire mais contrôle du titre dans deux ans.

^d Protection à long terme, rappel dans dix ans.

Tableau 2 Immunité tétanique après la vaccination évaluée par la technique Elisa sur des étudiants âgés de 18 à 31 ans ($n=93$), Maroc, 2004.

Antitoxine (UI/ml)	Pourcentage	Pourcentage cumulé
$< 0,1^a$	0,0	0,0
$0,11-0,5^b$	0,0	0,0
$0,51-1^c$	4,8	4,8
$\geq 1,1^d$	95,2	100,0

^a Non immunisé, rappel nécessaire.

^b Partiellement immunisé, rappel recommandé pour avoir immunisation à long terme.

^c Immunité suffisante rappel non nécessaire mais contrôle du titre dans deux ans.

^d Protection à long terme, rappel dans dix ans.

population étudiée présentait un taux d'anticorps protecteur après le rappel. D'où le rappel par une seule dose à cet âge la n'est pas suffisant pour conférer une immunité à long terme pour le tétanos.

L'étude comparative de l'immunité antitétanique réalisée par la technique Elisa (seuil $> 0,1$ UI/ml) et par le test TQS (seuil $\geq 0,1$ UI/ml) a révélé un taux de confirmation 79,3%. Parmi les profils testés ($n=18$) avec un taux d'antitoxine tétanique compris entre 0,11 et 0,5 UI/ml par la technique Elisa, 12 ont été négatif par le test TQS (Tableau 2).

Tableau 3 Immunité diphtérique évaluée par la technique Elisa sur des étudiants âgés de 18 à 31 ans ($n=93$), Maroc, 2004.

Antitoxine (UI/ml)	Pourcentage	Pourcentage cumulé
$< 0,1^a$	70,6	70,6
$0,1-1^b$	18,2	88,8
$1,1-1,9^c$	5,6	94,4
$\geq 2^d$	5,6	100,0

^a Non immunisé, rappel nécessaire.

^b Partiellement immunisé, rappel recommandé pour avoir immunisation à long terme.

^c Immunité suffisante rappel non nécessaire mais contrôle du titre dans deux ans.

^d Protection à long terme, rappel dans dix ans.

Tableau 4 Immunité diphtérique après la vaccination évaluée par la technique Elisa sur des étudiants âgés de 18 à 31 ans ($n=93$), Maroc, 2004.

Antitoxine (UI/ml)	Pourcentage	Pourcentage cumulé
$< 0,1^a$	0,0	0,0
$0,1-1^b$	5,4	5,4
$1,1-1,9^c$	5,4	10,8
$\geq 2^d$	89,2	100,0

^a Non immunisé, rappel nécessaire.

^b Partiellement immunisé, rappel recommandé pour avoir immunisation à long terme.

^c Immunité suffisante rappel non nécessaire mais contrôle du titre dans deux ans.

^d Protection à long terme, rappel dans dix ans.

Avant l'administration du vaccin à l'institut, l'investigation de l'immunité antidiphtérique a montré que 70,6% des cas sont non immunisés ($< 0,1$ UI/ml) (Tableau 3) et 18,2% des cas sont partiellement immunisés (Tableau 4).

Après l'administration de la première dose de vaccin DT, 16,1% sont encore non immunisés vis-à-vis de la diphtérie, mais après l'administration des deux doses et du rappel, tous les étudiants ont développé un taux supérieur à 0,1 UI/ml. Un rappel par une seule dose à cet âge la n'est donc pas suffisant pour conférer une immunité à long terme pour la diphtérie.

Discussion

L'immunité mesurée chez les sujets avant la vaccination dans notre institut reflète l'héritage résultant de la vaccination primaire courante du nourrisson selon le calendrier national (trois doses de DTC pour les garçons, et pour les filles une ou plusieurs doses de VAT en plus). Les résultats montrent qu'une proportion de 51,2% de la population étudiée (antitoxine inférieure à 0,5 UI/ml selon le fournisseur) ont besoin d'être soit revaccinés, soit de recevoir un rappel pour acquérir une immunité à long terme (Tableau 1). Le seuil protecteur de l'antitoxine tétanique avancé par l'OMS en Elisa est de 0,01 UI/ml [10].

Les résultats de nos travaux de comparaison du taux de protection d'immunité de la population sur la base de l'investigation par le test d'immunochromatographie TQS et par la technique Elisa ont montré une concordance des données avec ceux des auteurs [18].

Des travaux réalisés en Turquie ont montré une diminution de la moyenne géométrique du titre d'anticorps chez l'adulte par rapport à l'enfant sachant qu'une vaccination et un rappel est d'usage en pratique au niveau de l'enseignement primaire [19].

D'autres études [16] menées en Australie ont révélé que pour la même classe d'âge (20 à 29 ans) que la notre et un seuil de positivité de 0,1 UI/ml, 79% de la population était immune pour le tétanos. Cette proportion est comparable à celle rencontrée dans notre échantillon.

En Grèce [20], l'étude de l'immunité avec l'âge a montré que pour les 20 à 30 ans, 83% de la population était immune pour le tétanos (seuil d'anticorps protecteur $> 0,1$ UI/ml). Se

basant sur ces données, une proportion de 72% ont besoin d'être soit revaccinés, soit de recevoir un rappel pour acquérir une immunité à long terme.

La comparaison du calendrier de vaccination et de l'immunité dans plusieurs pays a montré que les trois doses primaires protégeait jusqu'à l'âge de cinq ans, la quatrième dose administrée en âge scolaire conférait une immunité jusqu'à l'âge de 20 ans [10]. Certains pays délivrent six doses du vaccin tétanique entre zéro et dix ans [10].

En ce qui concerne la diphtérie, nos travaux montrent une faible proportion de sujets immunisés, vraisemblablement pour les mêmes raisons que pour le tétanos. Les travaux de Gidding et al. ont montré que 51% de la population australienne étudiée était immunisée pour la diphtérie (seuil $\geq 0,1$ UI/ml) contre 30% partiellement immunisés (taux d'anticorps compris entre 0,01 à moins de 0,1 UI/ml).

Conclusion

Le renforcement de l'immunité de cette catégorie de la population active et exposée s'impose par le biais de l'administration de rappels. L'administration de la dose du vaccin antitétanique en âge scolaire au niveau des établissements publics et privés est à notre sens plus opportun que la dose à 18 mois introduite récemment dans le calendrier national. La première protège jusqu'à l'âge de 20 ans.

En se basant sur les données de notre étude et celles de la littérature, nous recommandons l'administration d'au moins deux doses supplémentaires de vaccin contre le tétanos et la diphtérie pour les deux sexes : une à la rentrée scolaire et une autre dans les établissements secondaires.

Remerciements

Nous tenons à remercier vivement les responsables de la section Technicien de radiologie M. Mounidi et le responsable de la section Infirmier polyvalent M. Ndam pour l'effort investi pour l'aboutissement de cette étude. Ainsi que les étudiants des mêmes sections pour leur coopération et leur sens du volontariat. Nous tenons également à remercier l'équipe qui a contribué bénévolement à la réalisation des séances de prélèvements dans les meilleures conditions, ainsi que M. Bahadi, Directeur de l'Institut pour son soutien tout au long de la réalisation de l'étude.

Références

- [1] Vandelaer J, Birmingham M, Gasse F, Kurian M, Shaw C, Garnier S. Tetanus in developing countries: an update on the maternal and the neonatal initiative. *Vaccine* 2003;21:3442-5.
- [2] Bricaire F. Diphtérie : à propos d'une épidémie. *Presse Med* 1996;25:327-9.
- [3] Roure C. Résurgence de la diphtérie en Europe centrale et orientale. *La Lettre de l'Infectiologie* 1997;12:307-8.
- [4] Usonis V, Bakasenas V, Morkunas B, Valentelis R, Ching P, Kreysler J. Diphtheria in Lithuania, 1986-1996. *J Infect Dis* 2000;181:55-9.
- [5] Goullin B, Wallet F, Sanson Y, Decoster A, Duhamel M, Courcol R. Protection vaccinale contre la diphtérie : enquête dans le nord de la France. *Ann Biol Clin* 1999;57:90-2.

- [6] Senouci H, Lounici M, Rahal K. Immunité antidiphtérique de la population algérienne : étude séroépidémiologique. *Med Mal Infect* 2004;34:316–20.
- [7] Comodo N, Bonanni P, Lo Nostro, Tiscione E, Manneli F, Tomei A. Low prevalence of diphtheria immunity in the population of Florence, Italy. *Eur J Epidemiol* 1996;12:251–5.
- [8] Gakrzewska A, Galaska A, Rimkiewicz D. Changement de l'immunité antidiphtérique spécifique selon l'âge pendant les quarante dernières années. *Eurosurveillance* 1997;2:64–7.
- [9] Maple PA, Efstratiou A, Georges RC, Andrews NJ, Sesardic D. Diphtheria and tetanus among UK blood donors. *Lancet* 1995;345:963–5.
- [10] Borrow R, Balmer P, Roper MH. The immunological basis for immunization series module 3: tetanus update. *WHO Immunizations, Vaccines and Biologicals*; 2006, p. 1–43.
- [11] Thiebaut I, Claudon A, Demange C. Intérêt clinique et économique d'un test rapide de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique. *J Pharm Clin* 2003;22:31–5.
- [12] Oulahiane N, Laboudi A, Kabiri M, Ech-Cherf E, I kettani S, El Haddoury M, Alaoui I. Le tétanos néonatal : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. À propos de 34 cas. *J Pediatr Pueric* 2005;18:38–43.
- [13] Nolan T, Hog G, Darcy M, Carlin JB, Varigoss J. Immunogenicity and reactogenicity associated with an 18 months booster dose of new diphtheria–tetanus–whole cell pertussis vaccine. *J Pediatric Child Health* 1998;34:346–8.
- [14] Chai F, Prevosts R, Wang X, Birmingham M, Zhang R. Neonatal tetanus incidence in China, 1996–2001, and risk for neonatal tetanus, Guangxi Province, China. *Int J Epidemiol* 2004;33:551–7.
- [15] Kretsinger K, et al. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis, among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR* 2006;55:1–33.
- [16] Gidding HF, Backhouse JL, Burgess MA, Gilbert GL. Immunity to diphtheria and tetanus in Australia: a national serosurvey. *Med J Aust* 2005;186:301–4.
- [17] Mahfoudi M, Bimegdi M, Koudri Y, Khounfi A, Madi M, Boulghana M, et al. Rapport sur les vaccinations au Maroc. Ministère de la Santé; 1998.
- [18] Ardelean-Jaby D, Kaddari-Himeur F, Nkana-Tameze k, Paulin C, Sancho J, Cailliez M. Évaluation du test sanguin «Tétanos QuickStick» (TQS) en situation d'urgence. *Immunoanalyse Biol Spec* 2002;17:330–5.
- [19] Coplu N, Esen B, Gozalan A, Kurtoglu D, Ishid S, Miyamura K. Immunity against tetanus and effect of vaccination in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2006;38:1009–16.
- [20] Symeonidis N, Symeonidis C, Souliou E, Houiazi E, diza E, Symeonidis A, Antoniadis A. Serological survey of immunity to tetanus in adult population of Northern Halkidiki, Greece. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1147–52.