

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BLIDA-1-



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire
Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de
MASTER

Option : *Biosignalisation cellulaire et moléculaire,
Immunologie*

Sous le thème :

Détermination des valeurs d'anticorps post-vaccinaux
antitétaniques et antidiphthériques chez les enfants
Algériens âgés de 6mois a 16ans

Présenté et soutenu le **28 JUIN 2016** par :

Boucif Soumia

Devant le jury :

Mme Saadi Leila	MCA	Présidente
Mme Edaikra Atika	MAA	Examinatrice
Dr Kechout Nadia	MCB	Promotrice
Mme Aissani El Fertas Radia	MAA	Co-promotrice

Promotion 2016

Remerciements :

Je remercie ALLAH le Tout Miséricordieux le Très Miséricordieux, Seigneur de l'univers.

Tout d'abord, je remercie vivement madame Saadi, mon mentor, j'ai toujours admiré vos compétences et votre disponibilité chaque fois que vous étiez sollicités. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour moi un exemple à suivre. Veuillez accepter l'assurance de mon estime et profond respect. Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordée et je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

Je remercie madame Edaikra d'avoir accepté de juger mon travail. Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait. Je vous remercie aussi pour votre précieuse aide ainsi que d'avoir partagé avec nous vos connaissances. Nous avons grandement apprécié votre soutien, votre implication et votre expérience tout au long de l'année. Veuillez croire à l'expression de mon profond respect.

Madame Aissani. Je vous suis reconnaissante pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements.

Madame Kechout, merci de m'avoir accueilli au sein du laboratoire d'immunologie cellulaire, merci de m'avoir aidé et dirigé.

El Hadi Seninet, ton soutien moral et matériel et ta gentillesse m'ont permis de réussir. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Merci.

Merci également au docteur Abdellaoui Nadia, qui m'a fourni toute l'aide nécessaire durant mon passage à l'institut Pasteur et dont le travail bibliographique m'a énormément servi.

Je tiens à remercier tous les enseignants pour leurs soutiens, leurs enseignements et leurs conseils tout au long des années qui viennent de s'écouler.

Je remercie également le Professeur Benbouabdellah Malika, pour son aide précieuse, gentillesse, sa disponibilité et les conseils qu'elle m'a prodigués.

A tout le personnel des centres hospitalier de Mascara, Saida, Oran, Bel abess, Blida, Bejaia, Bechar, Tlemcen, Tindouf.

Personnel médical, paramédical et administratif. Nous vous remercions du temps consacré à la collecte des sérums.

Dédicace :

A la Mémoire de ma chère tante Boucif Yamina et mon cher oncle Meslem Djamel, parti trop tôt. Puisse dieu tout puissant assurer le repos de vos âmes.

A mon père Boucif Djillali Merci pour ton amour, ton soutien autant spirituel qu'affectif et tous les sacrifices consentis pour le bien de tes enfants. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Merci de m'avoir accordé ta confiance. Que l'Eternel te fasse la grâce de vivre longtemps, en bonne santé et qu'il te comble de ses riches bénédictions. Que ce travail soit une fierté pour toi et aussi ta réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour te rendre fier.

A ma mère Boucif Leila Thouria, Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice. A toi, ta douceur et ton amour inconditionnel. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Je te suis infiniment reconnaissante pour tout ce que tu m'as apporté dans la vie. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Saches que cette réussite est aussi la tienne.

A mes grands-mères, Oumria, Yamina, Aicha, Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mon frère Ahmed, mes sœurs : Oumria, Hadjer, Fouzia et mon beau-frère Islam, aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. Quel réel bonheur de vous avoir dans ma vie. Que cet amour et cette complicité nous unissent toujours aussi fortement. Que ce travail fasse votre joie. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser vos vœux les plus chers.

A Mohamed, Ce travail est aussi le tien. Merci du fond du cœur. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles. Merci de toujours être à mes côtés. En témoignage de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

A mes oncles.

A ma chère tante Leila, merci pour ton encouragement et tes prières. Ton soutien m'a réconforté. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A ma chère tante Hayette, merci de toujours être là quand j'ai besoin de toi. Tu es bien plus qu'une tante pour moi tu es ma confidente, tu es une seconde maman pour moi.

A ma belle-famille, Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mon parrain tonton Boubakeur. Merci d'avoir été là, de m'avoir soutenu, et de m'avoir toujours offert ton aide. Ton soutien m'a été indispensable. Tu occupes une très grande place dans mon cœur.

A mon meilleur ami Oussama, tu as été la meilleure rencontre de toute ma vie, ces dernières années n'auraient vraiment pas été les mêmes sans toi. Tu es un véritable ami et un frère. Tu as toujours été là pour moi, tu m'a toujours soutenu, tu as toujours cru en moi. Je te dédie ce travail parce que sans toi et sans ton éternel bonne humeur tout cela n'aurait pas abouti. Je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi et je ne cesserai jamais de te remercier.

A mon frère de cœur Wail. Ton soutien infailible et tes encouragements m'ont permis d'avancer. Merci d'avoir supporté mes pleurs, merci d'avoir toujours su trouver les mots quand je baissais les bras, merci d'être toujours là pour moi. Je te serai éternellement reconnaissante pour tout ce que tu as fait.

El Hadi mon conseiller, et ami, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a aidé à traverser les épreuves pénibles. Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

A Hassiba, Nadia, Souhila, Kheira, Amina, Bedria.

A Soumia et M'hamed, merci pour tout.

A mes amis et amies, Imene, Warda, Akram, Sihem, Hady, Yasmine, Sihem, Meriem, Yasmine, Manel, Assia, Amina, Amel.

A mes cousins.

A mes amies qui tôt ou tard ont partagé ma vie d'étudiante et ont su m'entourer dans les bons et les mauvais moments.

RESUME

La sérologie post-vaccinale est un élément essentiel dans le diagnostic des immunodéficiences primitives. La sérologie post-vaccinale, antitétanique et antidiphtérique, est couramment mise à profit dans l'exploration de ces déficits ; la réponse immunitaire à ces anatoxines, chez les enfants immunodéficient, étant inférieure à celles de la population pédiatrique normale.

Dans le but de déterminer les valeurs seuil, en anticorps antitétaniques et antidiphtérique, propre à la population algérienne, nous avons dosé le taux d'antitoxine tétanique et diphtérique, chez 122 enfants âgée entre 6mois et 16ans, et ce à l'aide d'un kit ELISA. Pour le tétanos, 98% de la population étudiée avaient un taux supérieur aux taux dit protecteur 0,1UI/ml, 2% avaient un taux entre 0,01UI/ml et 0,099UI/ml et aucun individus n'avaient de taux inférieur à 0,01UI/ml. En ce qui concerne la diphtérie, 93% de la population étudiée avaient un taux d'antitoxine diphtérique supérieur aux taux dit protecteur ($>0,1$ UI/ml), 7% avaient un taux supérieur ou égale à 0,1UI/ml et aucun individus n'avaient de taux inférieur à 0,01UI/ml.

Notre étude nous a permis de constater une différence significative entre les taux d'antitoxine tétanique et antitoxine diphtérique, obtenus dans la population pédiatrique algérienne et celle d'autres pays. Il devient impératif d'établir des normes et des valeurs seuils propres à la population Algérienne.

Mots clés : Sérologie post-vaccinale, immunodéficiences primitives, antitoxine tétanique, antitoxine diphtérique, taux protecteur.

ABSTRACT

The post-vaccination serology is essential in the diagnosis of primary immunodeficiencies. The post-vaccination serology against tetanus, and diphtheria, is commonly used in the exploration of these deficits; the immune response to these toxoids, among immunodeficiency children, being lower than those of normal paediatric population.

In order to determine the threshold values for tetanus and diphtheria antibodies specific to the Algerian population, we have balanced the anti-toxin rate of tetanus and diphtheria, among 122 children aged between 6 months and 16 years. For this purpose we used an ELISA kit.

For tetanus, 98% of the study population had higher rate than the protective rate 0.1UI / ml, while 2% had rate between 0.01UI/ml and 0.099UI/ml. no individuals had lower rates 0.01UI / ml. Regarding diphtheria, 93% of the study population had a diphtheria antitoxin levels higher than the protector rate ($> 0.1\text{UI} / \text{ml}$) and 7% had rate between 0.01UI/ml and 0.099UI/ml. no individuals had lower rates 0.01UI / ml. The current study highlighted a significant difference between the levels of tetanus and diphtheria antitoxins obtained in the Algerian paediatric population and those found in other countries. Consequently, it is of crucial importance to establish standards and threshold values specific to the Algerian population

Key words: serology, post-vaccination, primary immunodeficiency, tetanus antitoxin, diphtheria antitoxin, protective rate.

ABBREVIATIONS

BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

LT4 : Lymphocyte T4.

LT8 : Lymphocyte T8.

LB : Lymphocyte B.

CTL : Lymphocyte T cytotoxique.

CPA : Cellule présentatrice d'antigène.

Lth1 : Lymphocyte T helper 1.

Lth2 : Lymphocyte T helper 2.

Ag : Antigène.

CMH I : Complexe majeur d'histocompatibilité I.

CMH II : Complexe majeur d'histocompatibilité II.

Tmc : Lymphocyte T mémoire centrale.

Tme : Lymphocyte T mémoire effectrice.

Ir : Immune response.

Is : Immune suppressor.

RIMC : Réponse immunitaire cellulaire.

RIMH : Réponse immunitaire humorale.

C.tetani : *Clostridium tetani*.

SNARE : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor.

GABA : acide γ -aminobutyrique.

VAMP : Vesicular Associated Membrane Protein.

SNAP-25 : Synaptosomal-associated protein 25.

C. diphtheriae : *Corynebacterium diphtheriae*.

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

TMB : Tetramethylbenzidine.

T.Tox : Toxine tétanique.

D.Tox : Toxine Diphtérique.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
<i>étude bibliographique</i>	
I. Rappel sur les vaccins.....	2
I. 1. Historique.....	2
I. 2. Principe de la vaccination.....	2
I. 3. Antigène employés dans les vaccins.....	2
I. 4. La réponse immunitaire post vaccinale.....	5
I. 5. Facteurs influençant la réponse immunitaire.....	10
II. Le tétanos.....	14
II. 1. Historique et épidémiologie.....	15
II. 2. <i>Clostridium tetani</i> et pathogénicité.....	15
II. 3. Vaccin antitétanique et réponse immunitaire.....	19
III. La diphtérie.....	19
III. 1. Histoire et épidémiologie.....	19
III. 2. <i>Corunebacterium diphtheriae</i> et pathogénicité.....	20
III. 3. Vaccin antidiphtérique et réponse immunitaire.....	21
<i>Matériel et méthodes</i>	
I. Matériel.....	23
I. 1. Matériel biologique.....	23
I. 2. Matériel non biologique.....	24
II. Méthodes.....	24
II. 1. Dosage des anticorps antitétaniques et antidiphtériques par ELISA.....	24
II. 2. Analyse statistique.....	25

TABLE DES MATIERES

Résultats

I. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.....	27
II. Etude des taux d'anticorps antitétaniques.....	28
II. 1. Répartition selon le sexe.....	29
II. 2. Répartition selon l'âge.....	30
III. Etude des taux d'anticorps antidiphtériques.....	31
III. 1. Répartition selon le sexe.....	32
III. 2. Répartition selon l'âge.....	33
III. 3. Corrélations : Ac Antitétanique; Ac Antidiphtérique.....	36
Discussion.....	37
Conclusion.....	42
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des figures :

<u>Figure</u>	<u>Titre</u>	<u>Page</u>
Figure 1 :	Aspect qualitatif des réponses primaires et secondaires	06
Figure 2 :	Réponse immunitaire post-vaccinale	08
Figure 3 :	Réponse immunitaire post-vaccinale	08
Figure 4 :	Valeurs IgG, IgM et IgA chez le fœtus et l'enfant au cours de la première année de vie	10
Figure 5 :	Principaux mécanismes d'action des vaccins vivants et inactivés	13
Figure 6 :	Cheminement et sites d'action des neurotoxines tétanique	17
Figure 7 :	Protéines cibles des neurotoxines tétanique et botuliques permettant l'interaction entre les vésicules synaptiques et la membrane présynaptique	18
Figure 8 :	Action de la tétanospasme sur le neurone inhibiteur	18
Figure 9 :	Mécanisme d'action de la toxine diphtérique	22
Figure 10 :	Inhibition de la translocation du peptidyl-tRNA du site A au site P des ribosomes	22
Figure 11 :	Schéma des différentes étapes d'ELISA	26
Figure 12 :	Répartition de la population étudiée selon le sexe	27
Figure 13 :	Répartition de la population étudiée selon leurs âges	27
Figure 14 :	Répartition de la population selon l'origine géographique	28
Figure 15 :	Evaluation du taux d'anticorps antitétaniques de la population	29
Figure 16 :	Moyenne du taux d'anticorps antitétanique chez les deux sexes	29
Figure 17 :	Taux d'anticorps antitétanique à travers l'intensité et l'âge	30
Figure 18 :	Evaluation du taux d'anticorps antidiphtériques de la population	32
Figure 19 :	Moyenne du taux d'anticorps antidiphtérique chez les deux sexes	33
Figure 20 :	Taux d'anticorps antidiphtérique à travers l'intensité et l'âge	34
Figure 21 :	Représentation des corrélations entre Ac antidiphtérique et Ac antitétanique	36

Liste des tableaux :

<u>Tableau</u>	<u>Titre</u>	<u>Page</u>
Tableau I :	Préparation d'antigènes employés dans les vaccins	04
Tableau II :	comparaison des moyennes d'anticorps antitétaniques chez les deux sexes	29
Tableau III :	Intensité des taux d'anticorps antitétaniques dans les tranches d'âge	31
Tableau IV :	comparaison des moyennes d'anticorps antidiphtériques chez les deux sexes	32
Tableau V :	Intensité des taux d'anticorps antidiphtériques dans les tranches	35

Introduction

INTRODUCTION

Deux cents ans après la découverte du premier vaccin, la vaccination reste un des piliers modernes de la médecine préventive. Elle a permis non seulement l'éradication de la variole, mais aussi le contrôle d'épidémies autrefois répandues et dévastatrices comme par exemple la diphtérie et le tétanos (**Guerin, 2007**).

La vaccination est obligatoire en Algérie suivant le programme de vaccination national qui comprend une primo-vaccination durant les trois premiers mois de la vie, puis des doses de rappels, c'est le cas des vaccins antitétanique et antidiphtérique. L'évaluation de la réponse post-vaccinale pour ces deux vaccins par des tests simples fait partie des examens de première intention réalisés au cours de l'exploration des déficits immunitaires primitifs (**Siegrist, 2001**).

Le tétanos et la diphtérie sont des toxi-infections. Elles sont causées par des bactéries productrices de toxines qui agissent à distance et induisent d'important dégât dans l'organisme. Ce sont des infections non immunisantes car la dose létale de toxine est très faible, et ne suscite de réponse immunitaire avec production d'anticorps, d'où la nécessité de la vaccination (**Lazarevic, 2013**).

Chez un enfant vacciné, un taux normal d'anticorps post-vaccinaux permet d'exclure un déficit immunitaire significatif en un seul examen. En effet, ce résultat confirme l'existence de lymphocyte B et de lymphocytes CD4 spécifiques (**Siegrist, 2001**).

Le dosage des anticorps antitétaniques et antidiphtériques permet donc au praticien de faire correspondre le statut immunitaire et l'immunisation active des patients. Cependant, les kits ELISA utilisés pour le dosage sont sujets à des normes spécifiques aux populations occidentales. L'objectif de notre étude est de déterminer les titres des anticorps post-vaccinaux, antitétaniques et antidiphtériques, propres à la population pédiatrique Algérienne. Ceci nous permettra, plus tard, en élargissant l'échantillonnage de déterminer les valeurs seuil de notre population.

Etude

bibliographique

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Rappel sur les vaccins

I. 1. Historique

L'idée de transmettre une infection bénigne de manière à prévenir une infection plus grave est très ancienne. L'utilisation par Jenner à la fin du 18^{ème} siècle de la vaccine pour prévenir la variole, est la première utilisation rationnelle organisée et lui a valu le nom de vaccin. Pasteur eut l'idée de l'atténuation de la virulence en laboratoire : elle aboutit à de nombreuses applications : vaccins contre le charbon, le choléra des poules, la rage. Par la suite, de nombreux autres vaccins ont été proposés (**Guerin, 2007**) :

1. Vaccins tués ou inactivés, tels que les vaccins typhoïdique (1896), cholérique (1896) ou coquelucheux (1926).
2. Vaccins vivants ou atténués tels que le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) (1927), le vaccin contre la fièvre jaune (1936),
3. Anatoxines telles que les anatoxines diphtériques (1932) et tétaniques (1926).

I. 2. Principe de la vaccination

Le premier but de la vaccination est de fournir une immunité protectrice par l'induction d'une réponse mémoire contre le microorganisme infectieux, en utilisant une préparation d'un antigène non toxique (**Lydyard et al., 2001**). Certains vaccins contiennent comme antigène le germe infectieux, atténué, dans son intégralité. La tendance actuelle en vaccinologie est cependant de n'employer que les parties les plus antigéniques des germes infectieux (**Pilette, 2009**).

I. 3. Antigènes employés dans les vaccins

On peut employer tout ou une partie des germes, dans un vaccin, mais en pratique la majorité sont constitués soit des germes vivants atténués, de germes tués, de toxines inactivés ou de fragments cellulaires. (**Tableau I**)

1. **Les vaccins vivants atténués** : Ces vaccins sont composés d'agents pathogènes dans leur intégrité mais qui ont été auparavant inactivés par des procédés physiques ou chimiques et ce en les cultivant dans des conditions défavorable de façon à muter leurs gènes. Les mutants, qui ayant perdu leur virulence mais conservé leur immunogénicité, sont sélectionnés. Cependant, ces techniques d'atténuation présentent l'inconvénient de ne pas maîtriser le ou les sites de mutation et donc la possibilité de réversion de virulence ou d'atténuation des propriétés d'immunogénicité (**Eloit, 1995**).

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

2. **Vaccins inertes** : Les souches utilisées dans les vaccins inertes sont incapables de se multiplier chez l'hôte. L'obtention d'une réponse immune protectrice nécessite souvent une masse antigénique importante, l'emploi d'adjuvants ou la répétition de la vaccination. Les vaccins inertes sont de 3 types : les vaccins inactivés, les vaccins sous unitaires et les vaccins peptidiques (**Lacroix, 2013**).
3. **Les vaccins inactivés** : Ces vaccins contiennent une forme inactivée de l'agent pathogène qui est incapable de se répliquer et d'induire la maladie. Cependant l'agent pathogène conserve ses propriétés d'immunogénicité (**Lacroix, 2013**). L'inactivation de l'agent pathogène peut se faire par différentes méthodes physiques (chaleur, rayon UV...) ou chimiques (réticulation par le formaldéhyde, alkylation par la bêta-propiolactone...) (**Day et Schultz, 2011**).
4. **Les vaccins peptidiques** : Ces vaccins sont composés de fragments bactérien ou viral notamment de polysaccharide capsulaire ou d'antigène de surface.
5. **Les vaccins sous-unitaires**: Certaines maladies graves ne sont pas provoquées directement par l'agent pathogène mais par des toxines qu'ils sécrètent. Tout comme pour les vaccins vivants, ces toxines sont obtenues à partir de sécrétions bactériennes puis sont purifiées et traitées pour leur faire perdre leur toxicité. Elles sont appelées anatoxines (**Day et Schultz, 2011**).
6. **Les vaccins recombinants** : Il est actuellement possible de créer, *in vivo*, des souches rendues totalement inoffensives par voie génétique. Il s'agit, alors, d'inactiver ou d'éliminer les gènes responsables de leur pathogénicité et de leur virulence. Il est aussi possible de se servir des micro-organismes manipulés comme vecteurs de gènes codants pour d'autres micro-organismes pathogènes. Ainsi la protection est mixte, à la fois contre le vecteur et contre un gène étranger supplémentaire ; on parle alors de multivalence (**Duigou, 2009**). Ces vaccins offrent plus de sécurité, puisque le risque de réversion de la virulence, possible avec les vaccins vivants atténués classiques, est à exclure.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau I : Préparation d'antigènes employés dans les vaccins

<i>Type d'antigène</i>		<i>Exemple</i>	
		<i>Virus</i>	<i>Bactérie</i>
<i>Germe hétérologue normal</i>		<i>Variole (vaccine)</i>	<i>/</i>
<i>Germe vivants atténués</i>		<i>Rougeole</i> <i>Oreillons</i> <i>Rubéole</i> <i>Polio</i> <i>Fièvre jaune</i> <i>Varicelle</i>	<i>BCG</i> <i>Typhoïde</i>
<i>Germe totalement tués</i>		<i>Rage</i> <i>Polio</i> <i>Grippe</i>	<i>Coqueluche</i> <i>Typhoïde</i> <i>Choléra</i>
<i>Fragments cellulaire</i>	<i>Toxine inactivée</i>	<i>/</i>	<i>Diphtérie</i> <i>Tétanos</i> <i>Choléra</i>
	<i>Polysaccharide capsulaire</i>	<i>Méningocoque</i>	<i>Pneumocoque</i> <i>Hemophilus</i> <i>Typhoïde</i>
	<i>Antigène de surface</i>	<i>Hépatite B</i>	<i>/</i>

(Lydyard et al., 2001)

I. 4. La réponse immunitaire post vaccinale

I. 4. 1. Réponse primaire (primo-vaccination)

Suite à un premier contact avec l'antigène donné, les lymphocytes B se multiplient, se différencient et produisent des immunoglobulines (anticorps neutralisants) à un taux relativement faible et après une période de latence de 1 à 14 jours. Ce taux est maximal après deux à trois semaines. Par conséquent, la protection induite par la première injection vaccinale est de courte durée (**Faure, 2013**). Les IgM sont immédiatement présents lors de l'infection et augmentent avant les IgG et les IgA (**Figure 1**). La production des IgG et des IgA nécessite la présence de cellules T auxiliaires, dont la spécificité et l'affinité pour l'antigène et donc l'efficacité protectrice sont plus élevées. Un clone des lymphocytes B se différencie alors en cellules mémoires avec la coopération des lymphocytes T. Des modifications des gènes contrôlant l'expression des immunoglobulines permettent la production d'anticorps ayant une meilleure affinité pour leur antigène (**Rimmelzwaan et Osterhaus, 1997**).

I. 4. 2. Réponse secondaire

La réintroduction de l'antigène après un délai convenable déclenche pour les antigènes protéiques, une réponse de type secondaire caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG (**Ajjan, 2009**).

Les injections vaccinales suivantes permettent la mise en place d'une réponse rapide et intense, persistant durablement, par la présence d'anticorps spécifiques (**Faure, 2013**). Lors d'un deuxième contact avec l'antigène (deuxième injection de primo-vaccination et rappels), les lymphocytes B mémoires produisent très rapidement et en grand nombre des anticorps spécifiques. L'existence de lymphocytes T mémoire a aussi son importance : leur spécificité pour l'antigène donné ainsi que leur sensibilité (affinité de liaison aux cellules présentatrices d'antigènes) sont accrues. Cela rend leur activation plus rapide et intense (**Rimmelzwaan et Osterhaus, 1997**).

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

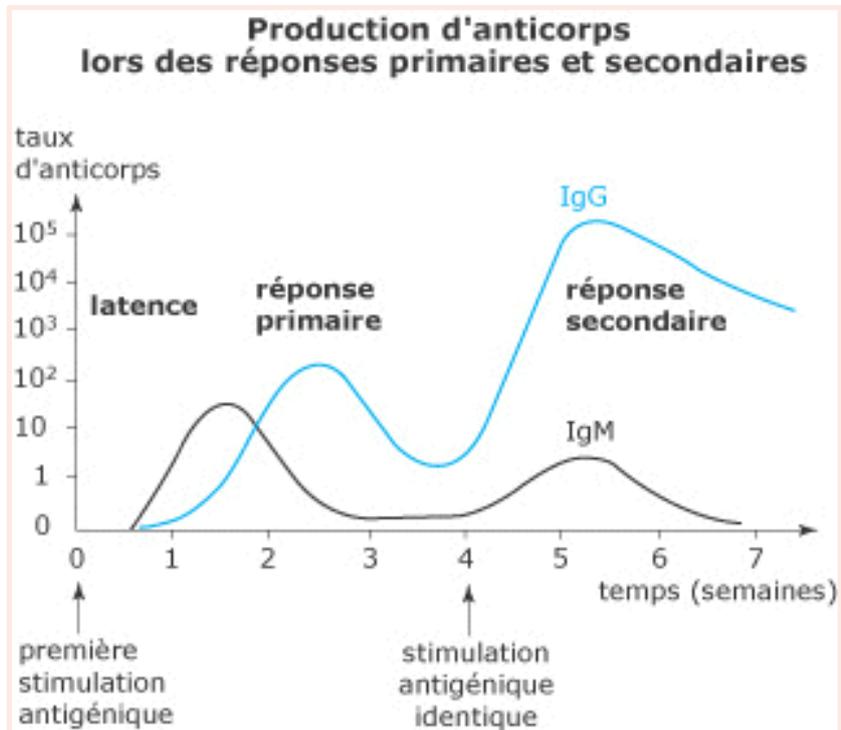


Figure 1 : Aspect qualitatif des réponses primaires et secondaires (Leclerc, 2011).

I. 4. 3. Effecteurs de l'immunité post vaccinale

Pour être efficace, la vaccination doit permettre au système immunitaire d'identifier des antigènes comme étrangers et de lancer les processus immunitaires qui aboutiront à l'induction des mécanismes nécessaires à la protection de l'organisme (**Leclerc, 2011**).

La vaccination met en jeu un processus actif comprenant, d'une part la présence d'anticorps circulants et des lymphocytes effecteurs, immédiatement disponibles lors d'une infection ultérieure et, d'autre part, la mise en place d'un système immunitaire sensibilisé, capable de répondre immédiatement lors d'une agression par un germe sauvage, c'est la réponse anamnastique (**Ajjan, 2009**).

La protection vaccinale repose sur le maintien, chez l'individu immunisé, d'effecteurs immunologiques spécifiques ou cellules mémoire capables de générer rapidement des effecteurs en réponse à de nouvelles expositions au pathogène. La protection à long terme chez les individus vaccinés repose donc sur la mise en place de réponses immunitaires adaptatives. Par opposition aux réponses immunitaires innées qui sont activées rapidement suite à une infection mais ne se maintiennent pas dans le temps (**Plotkin et al. 2008**).

Les effecteurs immunitaires induits par les vaccins sont essentiellement des anticorps. D'autres effecteurs potentiels sont les lymphocytes TCD8 cytotoxiques (CTL) (**Figure 2 et 3**) La génération et le maintien de ces deux types d'effecteurs dépend généralement de l'activation préalable de cellules TCD4 (**Gadzinski, 2011**).

- ✓ **Lymphocytes TCD4+** : Les cellules TCD4 spécifiques d'Ag sont générées par tous les types de vaccins, à l'exception des vaccins à base de polysaccharides non conjugués (**Plotkin et al. 2008**). Elles reconnaissent principalement des Ag exogènes capturés par les cellules présentatrices d'Ag (CPA) et présentés par des molécules CMH II. Leur action ne s'exerce pas de façon directe, mais *via* la mobilisation et l'activation d'autres cellules, notamment les cellules B et les CTL (**Gadzinski, 2011**). L'induction de réponses mémoire est strictement dépendante de leur activation. (**Plotkin et al. 2008**).
- ✓ **Anticorps** : Les plasmocytes peuvent persister quelques mois après l'immunisation, et certains d'entre eux ont des durées de vie très longues et peuvent produire des anticorps protecteurs pendant de nombreuses années (**Plotkin et al. 2008**). La fixation d'un anticorps sur un Ag peut entraîner le blocage de l'activité biologique de ce dernier. Ils peuvent ainsi neutraliser des toxines et prévenir leurs diffusions, par exemple au niveau d'une blessure infectée (vaccin anti-tétanique) ou au niveau d'un organe (la gorge dans le cas du vaccin anti-diphtérique) (**Gadzinski, 2011**).

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

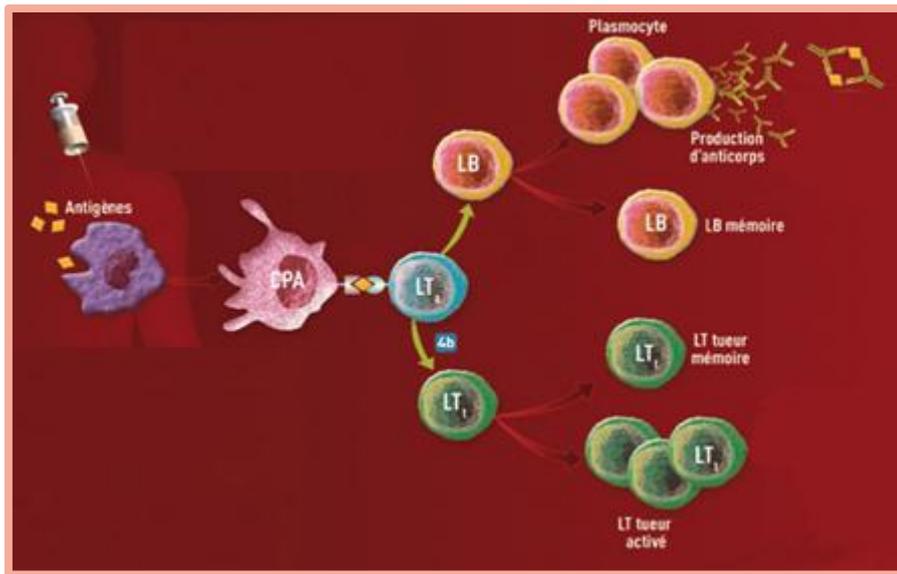


Figure 2 : Réponse immunitaire post-vaccinale (Science et santé 2015)

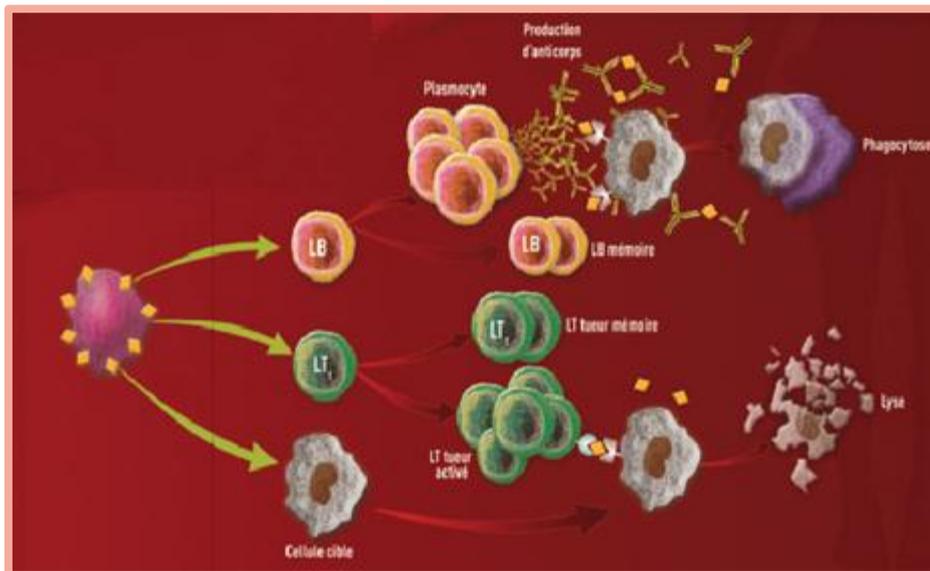


Figure 3 : Réponse immunitaire post-vaccinale (Science et santé 2015)

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

La vaccination n'induit pas des titres en anticorps suffisamment élevés et durables à la surface des muqueuses pour induire une immunité stérilisante. Les pathogènes franchissent donc la barrière mucoale, et ce sont les IgG sériques qui limitent leur multiplication, leur propagation, et préviennent l'apparition des signes cliniques (**Plotkin et al. 2008**).

✓ **Lymphocytes TCD8** : L'induction de réponses lymphocytaires TCD8+ soutenues est actuellement limitée aux vaccins vivants. Les LTCD8+ reconnaissent des peptides présentés par le CMH I qui sont à la surface de pratiquement toutes les cellules nucléées, elles peuvent ainsi identifier et éliminer les cellules infectées par des pathogènes intracellulaires (**Plotkin et al. 2008**).

✓ **Cellules mémoire** : Les cellules mémoire n'ont pas d'activité anti-microbienne intrinsèque comme leurs homologues effectrices, et ne sont donc pas protectrices, mais sont destinées à se réactiver pour faire émerger de nouveaux effecteurs en réponse à une nouvelle exposition à l'Ag pour lequel elles sont spécifiques (**Gadzinski, 2011**). Les cellules T mémoire peuvent être distinguées en deux catégories, qui présentent des profils de migration et des niveaux de différenciation distincts : Les **LT mémoire centrales** « **Tmc** » expriment les molécules CCR7 et CD62L, et migrent vers les tissus lymphoïdes primaires et secondaires. Elles présentent un faible niveau de différenciation (**Mazo et al. 2005**). Les **LT mémoire effectrices** « **Tme** » Sont des cellules différenciées qui produisent de l'IFN γ , de l'IL4 ou renferment de la perforine. Elles n'expriment pas le CCR7 ni le CD62L (**Gadzinski, 2011**).

Chez l'homme, toutes les cellules B mémoire circulent dans le sang, mais les tissus lymphoïdes, comme la moelle osseuse et la rate, constituent leur réservoir principal. (**Mamani-Matsuda et al. 2008**). Ces cellules, qui ont subi les processus d'hypermutation somatique et, éventuellement, de commutation isotypique, leurs permettent d'être plus affines pour l'Ag que les cellules B naïves, et leurs réactivation donne lieu à un processus de prolifération et de différenciation en plasmocytes qui permet de générer de niveau des réponses en anticorps significativement plus élevés, avec une cinétique plus rapide que lors de l'immunisation primaire. Les cellules B mémoire peuvent persister plusieurs décennies après que les anticorps vaccinaux aient éventuellement disparu (**Gadzinski, 2011**).

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. 5. Facteurs influençant la réponse immunitaire

La nature et l'intensité de la réponse immunitaire post vaccinale varieront en fonction de 2 paramètres : le type de vaccin administré (vivant ou inactivé) et les facteurs liés à l'hôte.

I. 5. 1. Facteurs liés à l'hôte

L'efficacité d'un vaccin dépend de plusieurs facteurs :

- ✓ **Présence ou absence d'anticorps maternels** : La maturité immunologique n'apparaît en principe que 6 à 8 semaines après la naissance : l'âge minimum de la plupart des vaccinations (**Sassioui, 2010**). La qualité et l'intensité de la réponse immunitaire obtenue chez le nourrisson sont étroitement liées à la persistance des anticorps maternels spécifiques et à leur efficacité protectrice (**Figure 4**). D'ailleurs les calendriers de vaccination tiennent compte de ces facteurs (**Ajjan, 2009**).

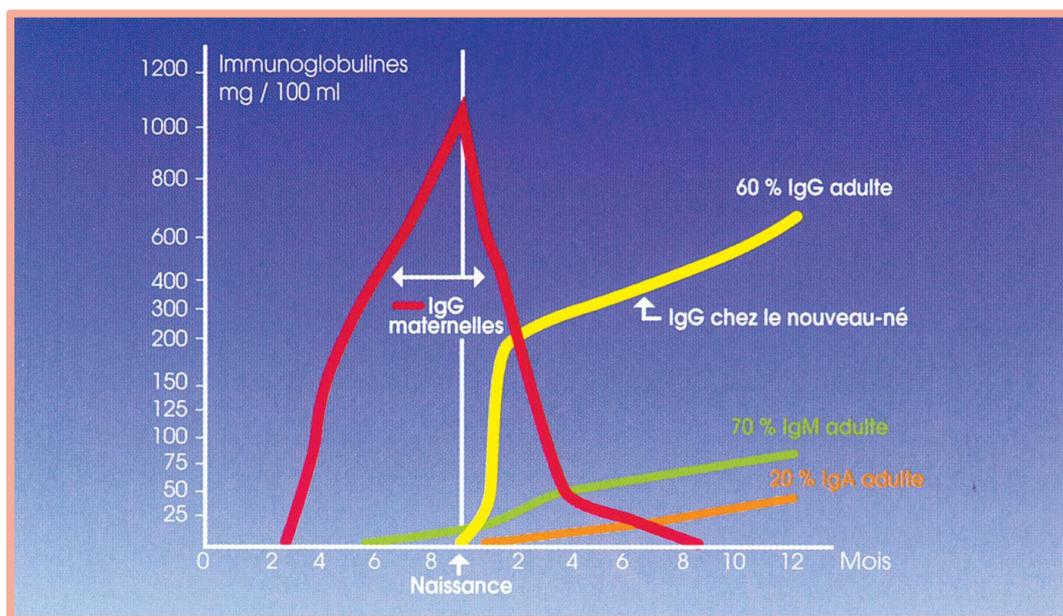


Figure 4 : Valeurs IgG, IgM et IgA chez le fœtus et l'enfant au cours de la première année de vie (**Ajjan, 2009**).

- ✓ **Nature et la dose d'antigène administré** : La structure de l'antigène, notamment sa taille, sa constitution chimique, sa configuration ainsi que son état physique interviennent dans la réponse immune (**Guérin, 2005**). La dose de l'antigène administrée peut influencer la réponse en anticorps, provoquant un état de tolérance spécifique vis-à-vis de ce même antigène lors d'une injection ultérieure.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

- ✓ **Le mode d'administration du vaccin** : Les injections vaccinales sont faites par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne, ou dans la cuisse (pour le nourrisson). Ces deux voies constituent le mode habituel d'introduction de nombreux vaccins : coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite, grippe, rougeole, rubéole, typhoïde, hépatite B, pneumocoque, méningocoque, papillomavirus etc. La voie intradermique est surtout réservée au BCG (**Ajjan, 2009**).
- ✓ **État nutritionnel** : La malnutrition détermine chez l'enfant, des changements morphologiques au niveau du système immunitaire, caractérisés par une involution thymique et une diminution du nombre des lymphocytes des organes lymphoïdes (**Ajjan, 2009**).
- ✓ **Facteurs génétiques** : La reconnaissance de l'antigène, le taux de synthèse des anticorps et le type de la réponse immune sont sous contrôle génétique. D'une part des gènes interviennent dans la reconnaissance de l'antigène, d'autre part certains gènes contrôlent le niveau de la réponse immunitaire, indépendamment de l'antigène contre lequel ils sont dirigés (**Beytout, 2001**).

Chez tout individu, un lymphocyte est capable de reconnaître un antigène particulier et seulement celui-ci. Les réponses immunitaires, aussi bien humorales que cellulaires, sont soumises, au double contrôle des cellules T Helper et des cellules suppressives qui interviennent de façon spécifique de l'antigène qu'elles reconnaissent grâce à des récepteurs de membranes.

On sait que la réponse spécifique de chaque antigène est sous la dépendance des gènes Ir (Immune response) ou Is (Immune suppressor) situés au niveau du CMH. Les gènes déterminent la capacité d'un individu à répondre à un déterminant antigénique et sont hérités suivant les lois autosomiques dominantes de Mendel (**Ajjan, 2009**).

La réponse à un antigène mais pas à un autre chez un individu dépend de son patrimoine Ir ; aussi tous les individus de même souche seront bons ou mauvais répondeurs à l'ensemble des gènes car le contrôle génétique de ce caractère est multigénique dont un seul serait lié au CMH.

Pour la notion de gène Ir, elle ne s'applique qu'aux réponses vis-à-vis des antigènes simples. Dans le cas d'antigènes forts et multivalents, seule l'administration de faibles doses permet de distinguer les bonnes et les mauvaises réponses commandées par les gènes Ir. Toujours sur le plan génétique, il existe un autre système polygénique non lié au système majeur d'histocompatibilité qui contrôle la quantité d'immunoglobulines pouvant être produite après stimulation par des antigènes variés. Les sujets sont

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

considérés bons ou mauvais répondeurs sur la base de la quantité d'immunoglobulines produite et non sur la base de la spécificité antigénique de la réponse immunitaire. (Mamoudou H, 2013)

- ✓ **Immunodéficience** : Qu'elle soit acquise ou congénitale, l'immunodéficience diminue généralement la réponse immunitaire, humorale, cellulaire ou les deux (**Protocole d'immunisation du Québec, 2014**). La sérologie post-vaccinale fait d'ailleurs partie des examens de première intention dans le diagnostic d'une immunodéficience primitive.

La réponse cellulaire aux antigènes vaccinaux, requière une présentation antigénique, une reconnaissance du peptide antigénique en association avec le CMH par les cellules T ainsi qu'une synthèse de cytokines. L'activation des cellules B requière, quant à elle, une reconnaissance de l'antigène par les clones de cellules B appropriés, une division des cellules B et la différenciation en cellules effectrices et cellules mémoires. L'incapacité à induire une réponse adéquate à la vaccination suggère une immunodéficience qui peut toucher différents sites de la voie de production des anticorps (**Schauer et al., 2002**).

La vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques, le risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccins vivants contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé, la diminution de l'immunogénicité des vaccins pouvant justifier des schémas vaccinaux particuliers, un risque accru pour certaines infections justifiant la recommandation de vaccinations spécifiques.

I. 5. 2. Facteurs liés au type de vaccin

Les vaccins vivants infectent les cellules hôtes et peuvent se répliquer. Les antigènes sont présentés par la voie endogène (CMH I). La réponse déclenchée est dominée par les LTc et la voie Th1 (**Figure 5**). L'orientation vers la voie Th1 est due à l'envahissement des cellules hôtes par le pathogène, ce qui induit la production d'interféron et confère une protection précoce (**TizardI, 2009**). A l'état brut, les vaccins inactivés agissent comme des antigènes exogènes. Ils sont présentés par la voie exogène (CMH II) et stimulent les LT auxiliaires. La réponse est dominée par les LTh2 et induisent une réponse en anticorps systémique (**Figure 5**) (**Baums et al, 2010**).

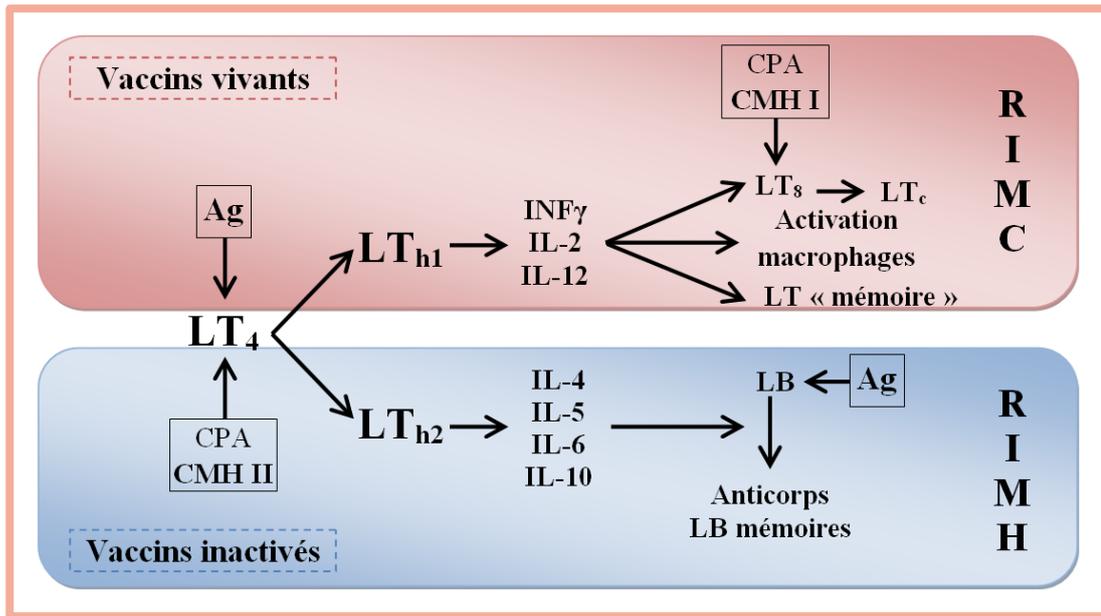


Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des vaccins vivants et inactivés (**Quintin-colonna, 2007**)

Abréviations :

Ag : Antigène.

LT4 : Lymphocyte 4.

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes.

LTh1 : Lymphocyte T helper 1.

LTh2 : Lymphocyte T helper 2.

RIMC : Réponse immunitaire cellulaire.

RIMH : Réponse immunitaire humorale.

De manière générale, ils n'induisent pas de réponse cytotoxique. Pourtant ces vaccins se révèlent aussi efficaces que des vaccins vivants. Ceci s'explique par le rôle des anticorps dans la neutralisation de pathogènes extracellulaires. Or nombre de pathogènes sont présents à un moment ou à un autre de leur cycle en position extracellulaire, voire suscitent une bactériémie ou une virémie (**Eliot, 1995**).

L'utilisation ou non d'un adjuvant influence également la réponse immune vaccinale. Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogène (**Ajjan N, 2009**). Les vaccins constitués de petites molécules ne sont pas des antigènes puissants, stimulent faiblement

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

et à court terme le système immunitaire de l'organisme, d'où la nécessité de les administrés avec un adjuvant (**Duigou, 2009**).

Les propriétés des adjuvants doivent inclure (**Lydyardet al. 2001**) :

1. La capacité a permettre la libération lente des antigènes afin de prolonger le temps d'exposition de l'antigène avec le système immunitaire.
2. Préserver l'intégrité de l'antigène.
3. Cibler les CPA.
4. Stimuler les lymphocytes cytotoxiques.
5. Produire des réponses immunitaires de haute affinité.

Actuellement, ne sont approuvées pour l'emploi chez l'homme que les sels de calcium et d'aluminium (**Ajjan N, 2009**).

La réponse immunitaire induite par chaque vaccin est résumé dans l'annexe 1.

II. Tétanos

Le tétanos est une maladie infectieuse, non contagieuse, cosmopolite, affectant à la fois les deux sexes et tous les âges (**Beytout, 2002**). C'est une maladie grave, responsable de milliers de décès à travers le monde. Le bacille responsable de la maladie, *Clostridium tetani*, est un germe ubiquitaire qu'il est impossible d'éradiquer totalement puisque son réservoir est la terre, il y persiste de façon quasi permanente grâce à sa forme de résistance, la spore tétanique. (**Carrouget , 2003 ; Lazarevic , 2013**)

Les spores pénètrent dans l'organisme *via* une plaie cutanée mise en contact avec de la terre souillée (**OMS, 2008**) et donnent des bacilles. Comme le bacille est un anaérobie strict, il se trouve que ce sont les blessures les plus banales ou les plus bénignes que le bacille affectionne : piqûre d'épine, blessure avec un clou rouillé... (**Lepine, 1975**). En condition d'aérobiose, le bacille sécrète des toxines qui, une fois disséminées dans la circulation générale, interfèrent avec les neurotransmetteurs. Après une incubation de quatre à vingt jours, elles entraînent une atteinte neuromusculaire avec courbatures, spasmes musculaires et convulsions (**OMS, 2008**).

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

II. 1. Historique et Epidémiologie

Le tétanos est une maladie connue depuis l'antiquité et déjà bien décrite par Hippocrate. Nicolaier reproduit le tétanos en 1884 en inoculant de la terre à divers animaux et évoque un poison à effet strychnine. Kitasato, en 1889, isole la bactérie en utilisant la propriété de thermo-résistance conférée par les spores et en cultivant en anaérobiose. L'année suivante, Knud-Faber démontre l'existence de la toxine. En 1923, Gaston Ramon découvre l'anatoxine (**Coulibaly, 2005**).

Le tétanos affecte chaque année près de 50 000 à 1 000 000 personnes à travers le monde. (**Bhatia, 2002**). Dans les pays développés, le tétanos est devenu une infection de plus en plus rare grâce au développement des moyens de stérilisation de l'asepsie rigoureuse et surtout de la généralisation de la vaccination (**Ondzotto, 2004**). Le taux d'incidence annuel est de 10 à 50 sur 100000 habitants dans les pays en développement et les plus récentes estimations font état de 100000 nouveaux cas par an (**Santoni, 2001**).

II. 2. *Clostridium tetani* et pathogénicité

Clostridium tetani est un bacille anaérobie strict sporulé à Gram positif appelé aussi bacille de Nicolaier, toxigène, mobile, cilié, non capsulé et tellurique. Suivant les conditions dans lesquelles il se trouve, le bacille tétanique peut apparaître sous deux formes distinctes : la forme responsable de la maladie, dite végétative et la forme de résistance, dite sporulée (**Villaume, 2012**).

Après inoculation, *C.tetani* est activé par sa transformation en forme végétative, sous l'action de plusieurs facteurs, notamment l'anaérobiose de la plaie, la nécrose tissulaire abaissant le potentiel d'oxydoréduction, la déviation de la phagocytose par la présence d'un corps étranger, le polymicrobisme et l'absence d'une immunité efficace (**Achraf, 2014**). Le pouvoir pathogène du bacille tétanique réside dans sa capacité de sécrétion toxinique (**Villaume, 2012**) :

- **Tétanolysine** : Son rôle est encore inconnu dans l'espèce humaine. Elle favoriserait la multiplication des germes en lésant les tissus avoisinant la zone infectée (**Baratlett, 1997**).

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

- **Tétanosspasmine**: C'est l'une des plus puissantes neurotoxines biologiques connues, avec une dose mortelle minimum de moins de 2,5 ng/kg, soit 175 millièmes de gramme pour un homme de 70 kg. C'est l'explication de la nature non immunisante de la maladie : une quantité infime de toxine, suffisante pour provoquer la maladie, ne l'est pas pour déclencher une production d'anticorps (**Borrow, 2006**). La toxine comprend deux chaînes, une lourde (H) de 100 kDa et une légère (L) de 50 kDa, reliées par un pont disulfure (**Rossetto et al, 2013**). La chaîne lourde se fixe sur un récepteur membranaire du neurone, tandis que la chaîne légère est destinée au blocage de la libération des neurotransmetteurs (**Carrouget, 2003**).

La tétaospasmine pénètre dans le système nerveux au niveau des jonctions neuromusculaire des motoneurones proches de la porte d'entrée (**Figure 6**). Transportée par voie sanguine, elle atteint également l'ensemble des terminaisons nerveuses motrices, sensibles et sympathiques de l'organisme, entraînant la généralisation de l'infection (**Coulibaly, 2005**). Par un mécanisme encore inconnu, les vésicules contenant la tétaospasmine vont cheminer par voie rétrograde le long du motoneurone jusqu'à la moelle épinière ou le cerveau (**Carrouget V, 2003**). Cela aboutit à son arrivée à proximité des dendrites post-synaptiques du motoneurone, qui font synapse avec les interneurons inhibiteurs (**Einsweiler, 2014**).

Ces vésicules vont ensuite subir une exocytose dans l'espace intersynaptique et la tétaospasmine va être endocytée par les neurones inhibiteurs. (**Carrouget, 2003**). Au niveau de ces neurones, il va y avoir une modification structurale de la tétaospasmine du fait de l'acidité ambiante. La chaîne lourde prend la forme d'un tétramère s'insérant dans la membrane de la vésicule formant ainsi des pores permettant le passage dans le cytosol des chaînes légères (**Carrouget, 2003**). La toxine tétaospasminique, exerce alors son action intracellulaire sur des sous-unités protéiques du système SNARE (Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor), contrôlant l'exocytose de neurotransmetteurs GABA. Les protéines de ce système sont (**Rossetto et al, 1995**) :

1. La protéine appelée VAMP (Vesicular Associated Membrane Protein) ou encore synaptobrevine, localisée sur des vésicules synaptiques. Elle est la cible de la toxine tétaospasminique.
2. La protéine nommée SNAP-25 (Synaptosomal-associated protein 25) ancrée à la membrane présynaptique.
3. La syntaxine, elle aussi ancrée à la membrane présynaptique.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

La protéine VAMP forme avec les protéines membranaires présynaptiques SNAP-25 et syntaxine un hétérotrimère qui est essentiel pour l'apposition étroite de la vésicule synaptique à la face cytosolique de la membrane présynaptique (**Figure 7**). Ainsi, la protéine VAMP, une fois clivée par la tétanospasme, ne se complexe pas avec les protéines membranaires (**Figure 8**). La fusion de la vésicule synaptique, contenant des neurotransmetteurs, avec la membrane plasmique est alors impossible (**Rossetto et al, 2013**). Ainsi, l'exocytose de la glycine et du GABA par les interneurons inhibiteurs de la moelle épinière est bloquée. Les motoneurons ne reçoivent plus de contrôle inhibiteur. Les cellules musculaires ne sont donc plus régulées correctement (**Furr, 2008**). Il en résulte une hypertonicité musculaire, localisée dans un premier temps, puis généralisée, à l'origine de la paralysie spastique caractéristique du tétanos (**Einsweiler, 2014**).

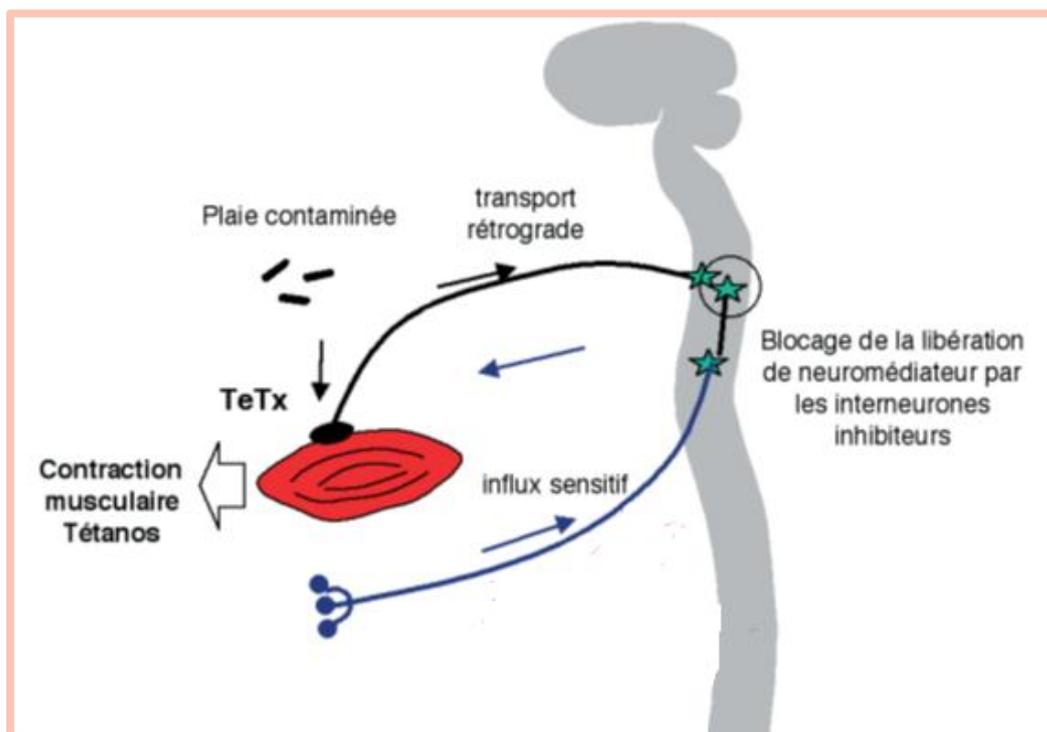


Figure 6 : Cheminement et sites d'action des neurotoxines tétaniques (**Lalli et al., 2003**)

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

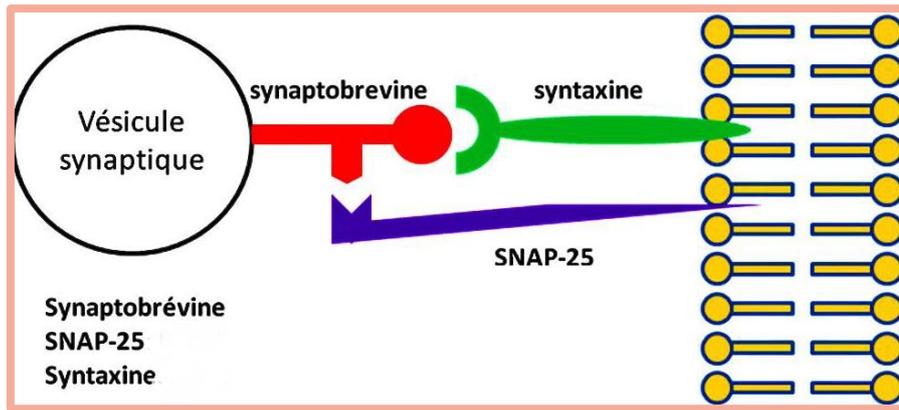


Figure 7: Protéines cibles des neurotoxines tétanique et botuliques permettant l'interaction entre les vésicules synaptiques et la membrane présynaptique (**Rossetto et al., 1995**)

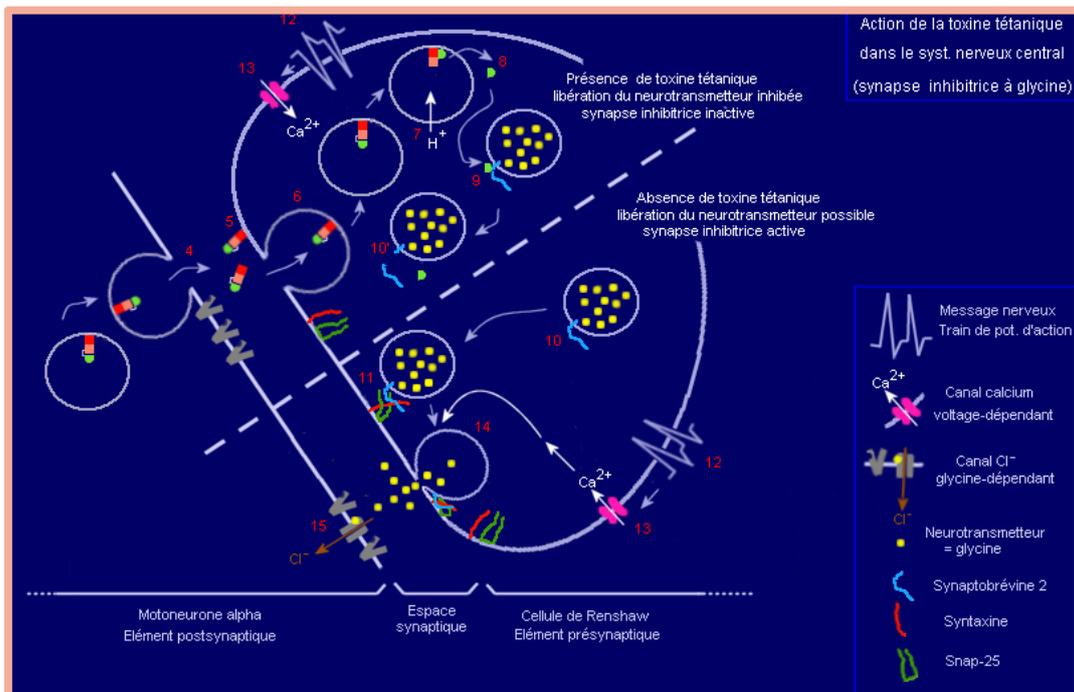


Figure 8 : Action de la tétanospsmine sur le neurone inhibiteur

II. 3. Vaccin antitétanique et réponse immunitaire

Le vaccin antitétanique est un vaccin dit inerte, car il ne contient pas de micro-organisme, que ce soit atténué ou inactivé, mais une anatoxine. L'avantage majeur est qu'il n'y a aucun risque de virulence résiduelle. La présence d'anticorps neutralisants est essentielle pour la protection contre le tétanos. Or, l'anatoxine tétanique est connue pour induire une réponse immunitaire forte et durable. (Einsweiler, 2014). Suite à l'injection vaccinale, les antigènes sont endocytés par les cellules dendritiques et présentés aux lymphocytes T *via* le complexe majeur d'histocompatibilité. Les lymphocytes T CD4+ alors activés peuvent participer à la différenciation des lymphocytes B recrutés en plasmocytes (Piersman, 2006).

III. La diphtérie

La diphtérie est une maladie infectieuse strictement humaine (Gauriat, 2012), hautement contagieuse se transmettant par voie aérienne (Leclerc, 2011). Longtemps considérée comme un fléau et l'une des principales causes de mortalité infantile jusqu'au milieu du 20^{ème} siècle, c'est une maladie respiratoire causée par un petit bacille à Gram positif, *Corynebacterium diphtheriae*. (Gauriat, 2012).

La gravité de cette infection est liée au caractère extensif des fausses membranes, traduisant la formation d'un biofilm par la bactérie, avec obstruction des voies respiratoires et à la sécrétion de toxines par la bactérie, provoquant des désordres vitaux à distance (Batakao, 2010). Seules les souches toxigéniques peuvent synthétiser la toxine diphtérique, codée par le gène *tox*, d'origine prophagique (Gauriat, 2012). La maladie, causée par les toxines sécrétées par les bactéries, peut se manifester sous forme d'angine modérée pouvant aller jusqu'à l'angine diphtérique maligne. Dans les cas extrêmes, on observe une paralysie du système nerveux, du diaphragme ou de la gorge entraînant la mort par asphyxie (Leclerc, 2011).

III. 1. Histoire et épidémiologie

La diphtérie est connue depuis l'antiquité, décrite sous le nom d'ulcère syriaque ou égyptienne (Amellal, 2013). Après Hippocrate, les premières descriptions de la diphtérie datent du V^{ème} siècle avant Jésus-Christ. Depuis, elle a donné lieu à plusieurs épidémies rapportées dans le XVI^{ème} siècle (Galazka et al1995). Quelques grandes dates méritent d'être rappelées :

- ✓ 1825, description de la diphtérie et utilisation de la trachéotomie par Bretonneau ;

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

- ✓ description puis culture de la bactérie en 1883 et 1884 par Klebs et Loeffler ;
- ✓ 1888, découverte du rôle de la toxine par Roux et Yersin ;
- ✓ utilisation du sérum antidiphtérique en 1890 et 1893 par Von Behring et Roux ;
- ✓ mise en évidence d'une immunité antidiphtérique par l'association toxine/antitoxine en 1909 par Smith ;
- ✓ mise en évidence de l'anatoxine par Ramon, en 1923, qui débuta les essais cliniques en 1924, permettant la régression spectaculaire de la diphtérie.

Aux États-Unis, dans les années 1920, entre 100 000 et 200 000 cas de diphtérie étaient rapportés chaque année, causant la mort de 13 à 15 000 personnes. En Angleterre et au Pays de Galles en 1937-1938, la diphtérie était la seconde cause de mortalité chez les enfants de moins de 15 ans, derrière la pneumonie (**Vitek et Wharton, 1998**). En France, la diphtérie a été l'un des fléaux les plus graves de l'enfance jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle où elle était encore responsable de plus de 3 000 décès en 1945 (**Bonmarin et al, 2009; WHO, 2011**). Avant la mise en place du Programme Elargi de Vaccination (PEV) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estime que près d'un million de cas de diphtérie survenaient chaque année dans le tiers-monde, causant la mort de 50 à 60 000 personnes (**Wharton, 2004**).

III. 2. *Corynebacterium diphtheriae* et pathogénicité

Corynebacterium diphtheriae ou bacille de *Klebs-Loeffler* appartient à la famille des *Actinomycetaceae* qui sont pour la plupart aérobies, non mobiles. Les corynébactéries ne forment pas de spores comme les actinomycètes mais possèdent leur caractéristique de forme irrégulière, en général de forme renflée à une extrémité (en massue). Leur mode d'arrangement particulier (en V, N, L ou en idéogrammes, en palissades ou encore dit « en lettres chinoises ») témoigne de leur division par fission binaire inégale. *C. diphtheriae* garde sa vitalité dans le milieu extérieur à l'abri de la lumière. Il est presque aussi résistant que *Mycobacterium tuberculosis*, notamment dans les fausses membranes et les cultures desséchées où il peut persister pendant plusieurs mois, voire années. Il résiste à la dessiccation et peut rester longtemps vivant dans les poussières humides avec lesquelles il est facilement inhalé. Ainsi peut s'expliquer la grande contagiosité de la diphtérie. Cependant, il est sensible aux rayons solaires, à la chaleur et aux antiseptiques (**Gauriat, 2012 ; Amellal, 2013**).

Le pouvoir pathogène de *C. diphtheriae* est la résultante de deux facteurs : la virulence et la toxinogénèse. La virulence, dont dépend le pouvoir invasif du germe, est à l'origine de la

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

formation des fausses membranes et surtout de leur extension avec obstruction laryngée au cours du croup d'évolution mortelle. L'une des propriétés de *C. diphtheriae* est de sécréter une toxine pantrope, diffuse par voie nerveuse et sanguine et active à doses infinitésimales. Cette production dépend d'un mécanisme contrôlé par le gène *tox* d'un phage, qui, en contaminant la bactérie réceptive, la rend lysogène et lui confère en même temps le caractère toxique (**Amellal, 2013**).

La toxine diphtérique est une grosse molécule (PM = 62 000 daltons) constituée d'une chaîne polypeptidique unique organisée en trois domaines structuraux et fonctionnels, un domaine de liaison au récepteur (**R**), un domaine de translocation (**T**), et un domaine catalytique (**C**) (**Figure 9**). La première étape du mécanisme d'intoxication d'une cellule par la toxine est la liaison à son récepteur cellulaire spécifique. C'est un précurseur membranaire d'un analogue du facteur de croissance de l'épiderme liant l'héparine, le proHB-EGF. Il s'agit d'une protéine transmembranaire. Elle est clivée pour libérer le facteur de croissance mature HB-EGF, un membre de la famille EGF. Bien que ce clivage libère une majorité de HB-EGF soluble, une quantité significative de proHB-EGF reste associée à la membrane et fonctionne comme un récepteur pour la DT (**Chassaing, 2008**). La toxine est activée par une protéase, en général la furine, ou des protéases apparentées, présentes à la surface des cellules. L'internalisation est clathrine dépendante. La toxine agit sur le métabolisme en bloquant la synthèse des protéines et ce en exerçant son action d'ADP-ribosylase sur le facteur EF-2 d'élongation, qui est une petite G-protéine qui permet la translocation du peptidyl-tRNA du site A au site P des ribosomes en présence de GTP (**Figure 10**). Ce facteur d'élongation est indispensable à la formation des liaisons peptidiques, donc à la synthèse des protéines. Son inhibition induit l'inhibition de la synthèse protéique et donc la mort cellulaire (**Amellal, 2013**).

III. 3. Vaccin antidiphtérique et réponse immunitaire

Les vaccins diphtériques, aujourd'hui utilisés dans le monde, sont tous fabriqués avec l'anatoxine diphtérique (**Gauriat, 2012**). Les doses de rappel chez les enfants de plus de 7 ans et pour la vaccination de l'adulte sont de faible concentration d'anatoxine diphtérique (1/10 de la dose normale) (**Who, 2006**). La réponse immunitaire est cependant identique à celle du vaccin antitétanique, les deux vaccins sont constamment associés.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

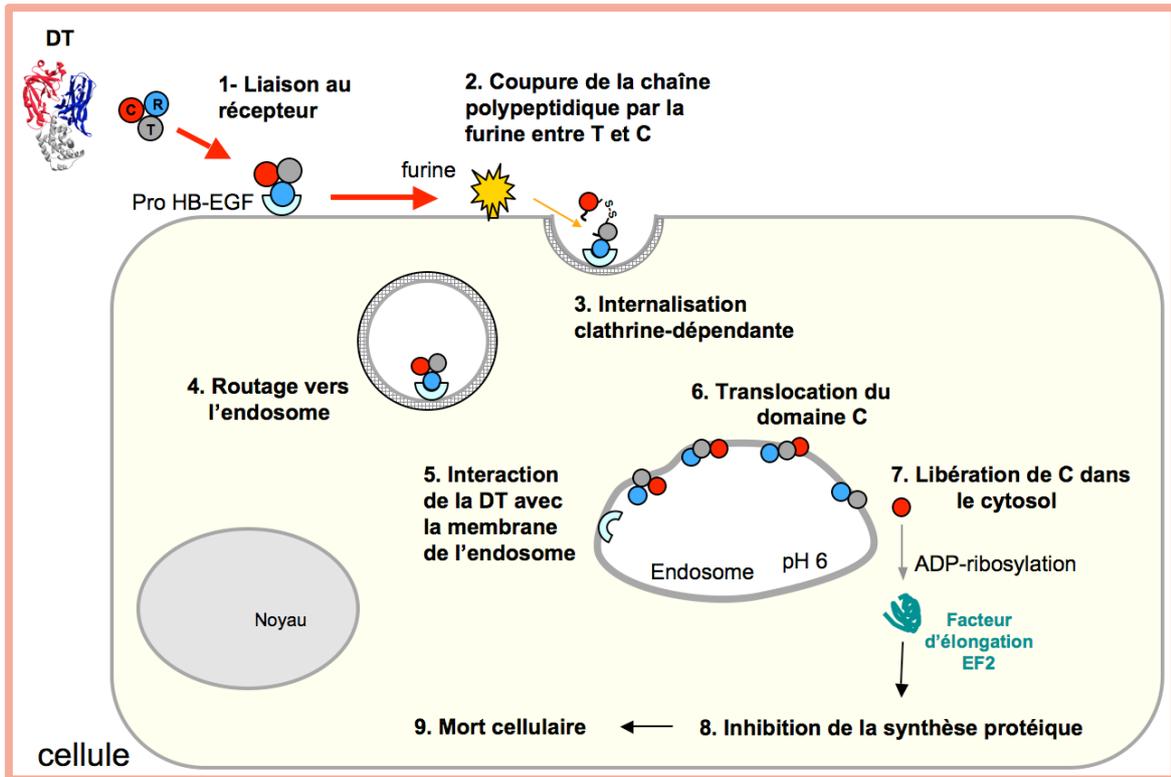


Figure 9 : Mécanisme d'action de la toxine diphtérique (Chassaing, 2008)

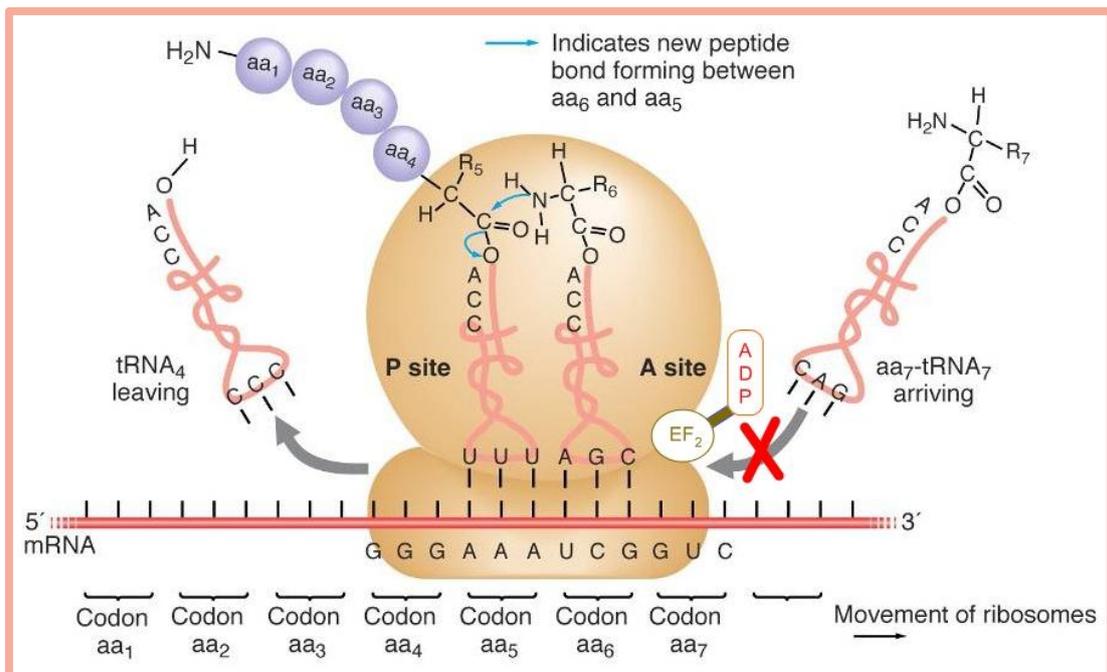


Figure 10 : Inhibition de la translocation du peptidyl-tRNA du site A au site P des ribosomes (Amellal, 2013).

*Matériel et
méthodes*

MATERIEL ET METHODES

Dans le cadre du projet de fin d'étude en master Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, Immunologie, nous avons réalisé une étude concernant le statut immunitaire de la population pédiatrique algérienne. Notre travail constitue, de ce fait, une modeste contribution à un projet de recherche, qui a pour tâche de déterminer les valeurs seuil en anticorps antitétaniques et antidiphtérique, spécifique à la population pédiatrique algérienne. Cette étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'Immunologie Cellulaire de l'institut Pasteur d'Alger sur une période de six mois, de décembre 2015 à mai 2016.

Nous avons pu récolter 122 échantillons (sérums), provenant de divers centres hospitaliers d'Algérie (Mascara, Oran, Tlemcen, Bechar, Sidi Belabess, Blida, Alger, Bejaia, Tindouf), à partir desquelles nous avons effectué le dosage des anticorps antitétaniques et antidiphtériques.

La population que nous avons étudiée est constituée d'enfants, dont la tranche d'âge était entre 6 mois et 16 ans. Ces enfants ont été admis dans différents centres hospitaliers d'Algérie ; ils présentaient des pathologies bénignes telles qu'une anémie, une hyperthermie due à la poussée dentaire, une hépatite ou autre, n'influençant d'aucune manière qui soit les résultats du dosage. Il est important de noter que nous avons procédé à la vérification des carnets de vaccination, pour s'assurer de la régularité du suivi vaccinal chez ces enfants.

I. Matériel

I. 1. Matériel biologique

Le dosage des anticorps antitétaniques et antidiphtériques est fait à partir du sérum. Le sang est prélevé par ponction veineuse sur tube secs ou héparinés. Les sérums sont soigneusement séparés et aliquotés après une centrifugation à 4000 tours/min pendant 5 min. Le sérum est ensuite conservé à -20°C.

Les anticorps dosés dans le sérum sont des IgG dirigée contre les toxines tétaniques et diphtériques. Ces antigènes recouvrent les micropuits du kit ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). La liaison de l'anticorps à l'antigène est détectée à l'aide d'anticorps secondaire de lapin purifié anti-IgG humaines (IgG spécifique de la chaîne γ) dirigé contre l'anticorps primaire et conjuguée à une enzyme.

I. 2. Matériel non biologique

Le matériel ainsi que les appareillages utilisés pour le dosage sont résumé dans l'annexe 2. Les composants du kit ELISA seront détaillés dans la partie méthodes.

II. Méthodes

II. 1. Dosage des anticorps antitétaniques et antidiphtériques par test immuno-enzymatique sur phase solide ELISA

Principe

Le test immuno-enzymatique sur phase solide (ELISA) est une technique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

Les micropuits du kit sont coaté par des antigènes de toxines tétaniques ou diphtériques. Les étalons les contrôles, contenue dans le kit ainsi que les échantillons de patients dilués sont ajoutés aux puits. Les anticorps reconnaissant l'antigène se lient durant la première incubation. Après le lavage des puits pour enlever toutes protéines non liées, un conjugué de lapin purifié anti-igG humaines (IgG spécifique de la chaîne γ) et marqué à la peroxydase est ajouté. Le conjugué se lie aux anticorps humains capturés et le conjugué non lié est éliminé par une étape de lavage. Le conjugué lié est visualisé avec du substrat 3, 3', 5,5' tetramethylbenzidine (TMB) qui donne un produit de réaction bleu. L'intensité de celui-ci est proportionnelle à la concentration en anticorps de l'échantillon. L'acide phosphorique est ajouté dans chaque puits pour arrêter la réaction. Ceci produit une coloration jaune qui est lue au spectrophotomètre a 450nm.

MATERIEL ET METHODES

Composant du kit ELISA et préparation (Annexe 2)

Le **tableau II (Annexe 2)** résume l'ensemble des composants du kit ELISA. Ce dernier nécessite une préparation avant tout dosage. Pour ce faire il faut ramener le kit à température ambiante (20-24°C) et mélanger doucement chaque composant du Kit avant utilisation on dilue ensuite le tampon de lavage au vingtième 1/20. A cette dilution, le tampon de lavage peut être conservé 4 semaines à température ambiante. C'est ensuite les échantillons qu'on dilue au centième 1/100 (10µl de sérum dans 1000µ de diluant). On prépare ensuite la plaque en plaçant le nombre requis de puits sur la trame et enfin on remplit les colonnes de gauche à droite à partir du puits A1.

Mode opératoire :

Tout d'abord on dépose 100µl de chaque calibrateur, contrôle et sérum dilué (1/100) dans les puits puis on les incube à température ambiante pendant 30minutes. Le contenu des puits est éliminé (s'assurant que les puits sont bien vidés). Les puits sont ensuite lavés avec 250 à 350 µl de tampon de lavage. L'opération est répétée 2 fois. On dépose ensuite 100µl du conjugué par puits puis on les incube à température ambiante pendant 30minutes. Le contenu des puits est éliminé (s'assurant que les puits sont bien vidés). Les puits sont ensuite lavés avec 250 à 350 µl de tampon de lavage. L'opération est répétée 2 fois. On ajoute ensuite le substrat en en déposant 100µl dans chaque puits puis on les incube à température ambiante pendant 30minutes. Enfin on dépose 100µl de solution d'arrêt dans chaque puits. On mesure ensuite la densité optique par lecture sur spectrophotomètre à 450nm dans les 30 min suivant l'arrêt de la réaction.

II. 2. Analyse statistique :

L'analyse statistique a consisté en une partie descriptive de notre échantillon de patients concernant les paramètres étudiés.

Nous avons cependant opté pour l'alternative non paramétrique de Mann-Whitney lors la comparaison des moyennes des Anticorps Anti-Tétanique et Anti-Diphtérique entre le sexe d'écart à la normalité ou non hétérogénéité des variances. Ensuite un test ANOVA à été réalisé pour rechercher d'éventuelles différences entre les tranche d'âge de nos patients et les taux des anticorps dosés.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons de même mis en évidence, grâce à des graphes croisés de corrélation, les groupes remarquables concernant les individus en dehors des normes, pour diverses variables.

L'analyse statistique a été établie sur MiniTab 16.

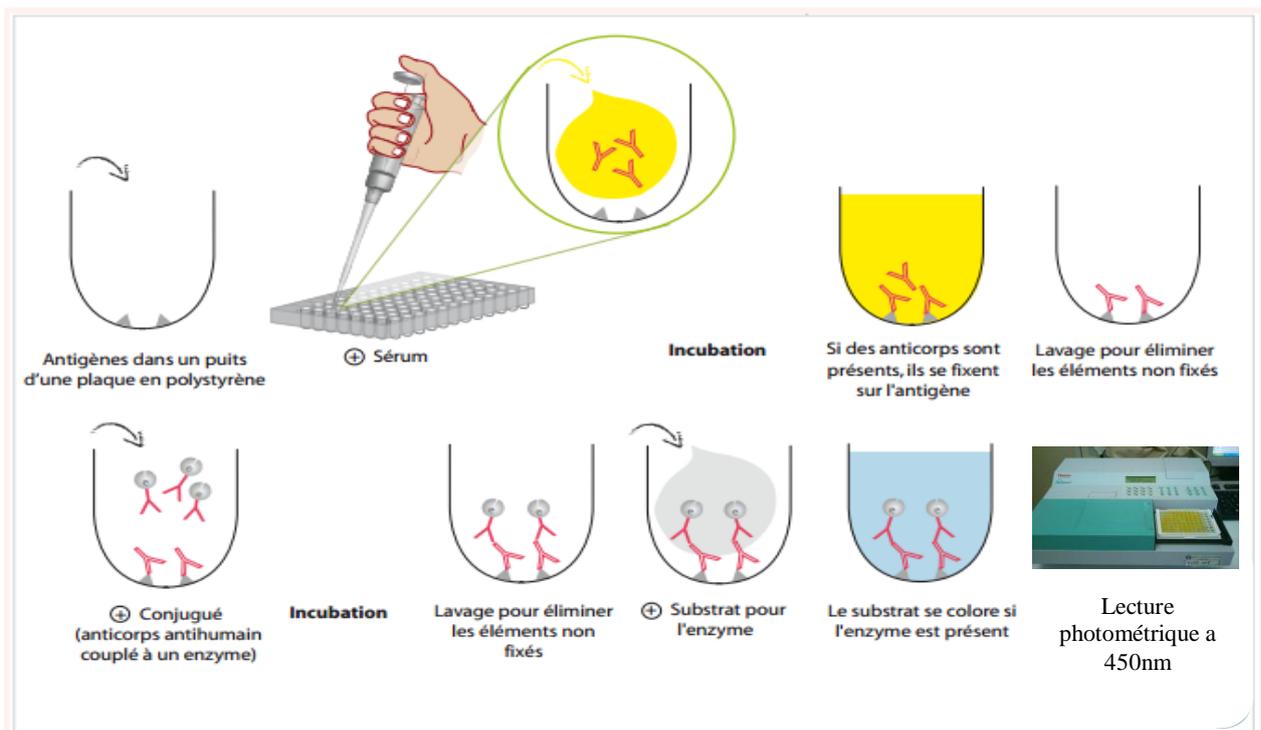


Figure 11 : Schéma des différentes étapes d'ELISA (Lindor et al., 2009)

Résultats

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

Notre population compte 122 enfants répartis en 54 filles (44%) et 68 garçons (56%) avec un sexe ratio de 1,25 M/F (**Figure 12**).

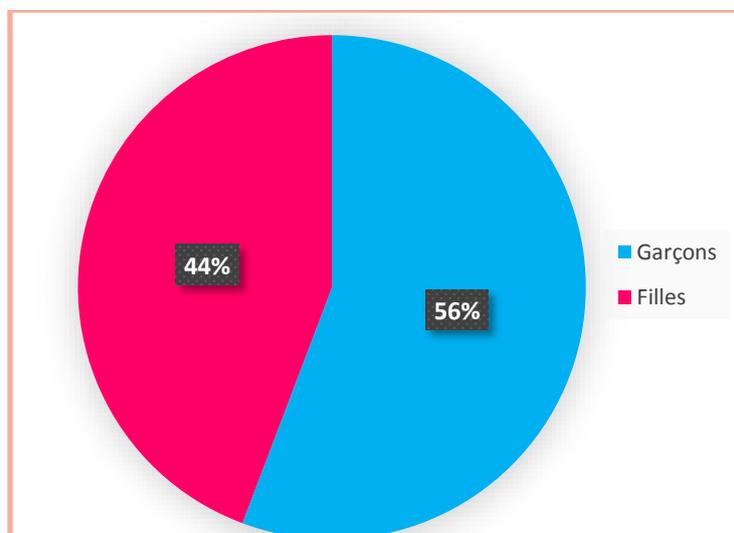


Figure 12 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

Les individus de la population étudiée étaient caractérisés par un âge moyen de 2ans. Par ailleurs, nous avons observé des extrêmes de 6 mois pour le plus jeunes des enfants et 16ans pour le plus âgé (**Figure 13**).

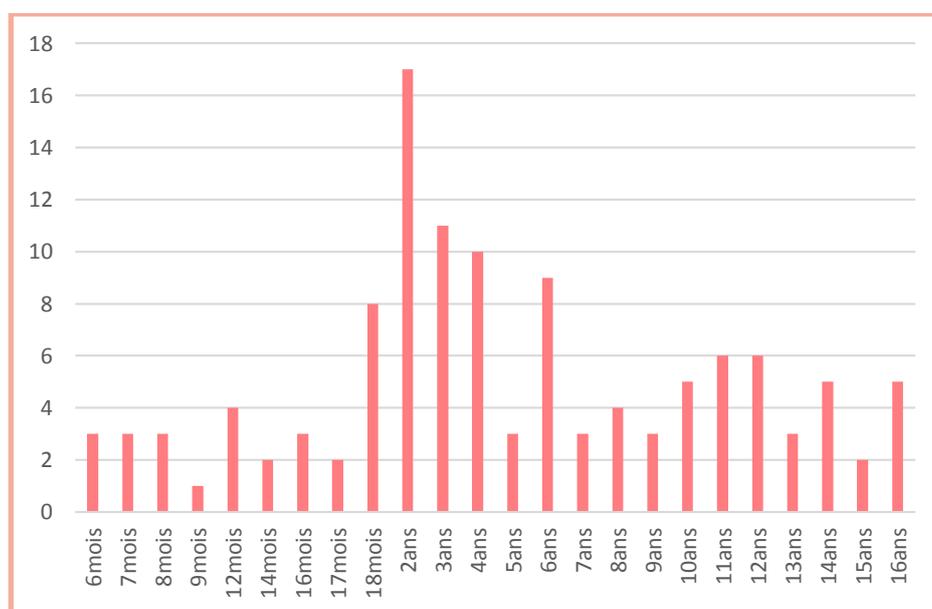


Figure 13 : Répartition des sujets étudiés selon leurs âges

RESULTATS

La répartition des différents prélèvements selon l'origine géographique, révèle que 26% d'entre eux provenaient de la wilaya d'Alger. Ce taux est suivi par celui de Mascara (15%) et Tindouf (15%) puis Oran (10%), Bechar et Blida (9%), Bejaia (5%), Saida et Sidi Belabess (4%) et enfin Tlemcen (3%) (**Figure 14**). Cette différence ne peut être liée à aucun phénomène biologique, elle est en rapport directe avec la coopération, facilitée, par les responsables des unités pédiatriques au niveau de ces wilayas.

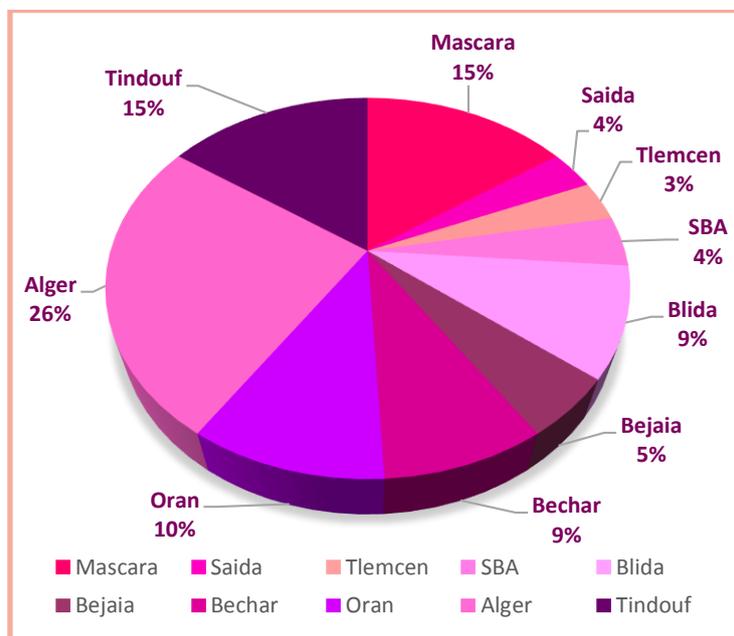


Figure 14 : Répartition de la population selon l'origine géographique

II. Etude des taux d'anticorps antitétaniques

Nous avons évalué le taux des anticorps antitétaniques de la population, objet de notre étude, par un test ELISA. Les résultats de cette analyse sont illustrés dans la **figure 15**. La quasi-totalité de la population étudiée semble être immunisée contre le tétanos. En effet, 98% possèdent un taux d'anticorps supérieur ou égale au taux, dit protecteur, qui est de 0,1UI/ml, 2% possèdent un taux d'anticorps entre 0,01 et 0,99UI/ml, ces patients sont dits avoir une protection basale. Aucun individu de la population étudié n'avait de taux inférieur à 0,01UI/ml (pas de protection).

RESULTATS

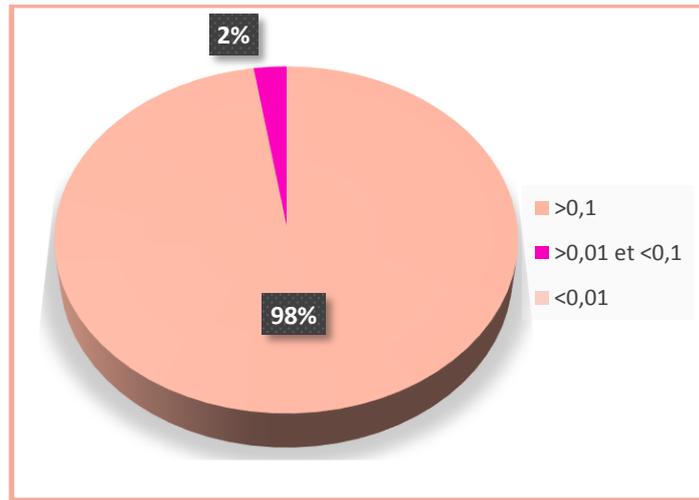


Figure 15 : Evaluation du taux d'anticorps antitétaniques de la population

II. 1. Répartition selon le sexe

La comparaison des moyennes d'anticorps antitétaniques chez les deux sexes, nous a permis de constater qu'il n'y avait pas de différence significative ($P > 0.001$) (**Tableau III**) (**Figure 16**).

Tableau II : comparaison des moyennes d'anticorps antitétaniques chez les deux sexes

	N=122	
	M (n=68)	F (n=54)
Age	5,92±4,94 ans	5,52±4,41 ans
Taux Ac Anti-Tétanos	1,85±1,45 IU/ml	2,39±2,61 IU/ml
Taux Ac Anti-Tétanos	2,09±2,06 IU/ml	

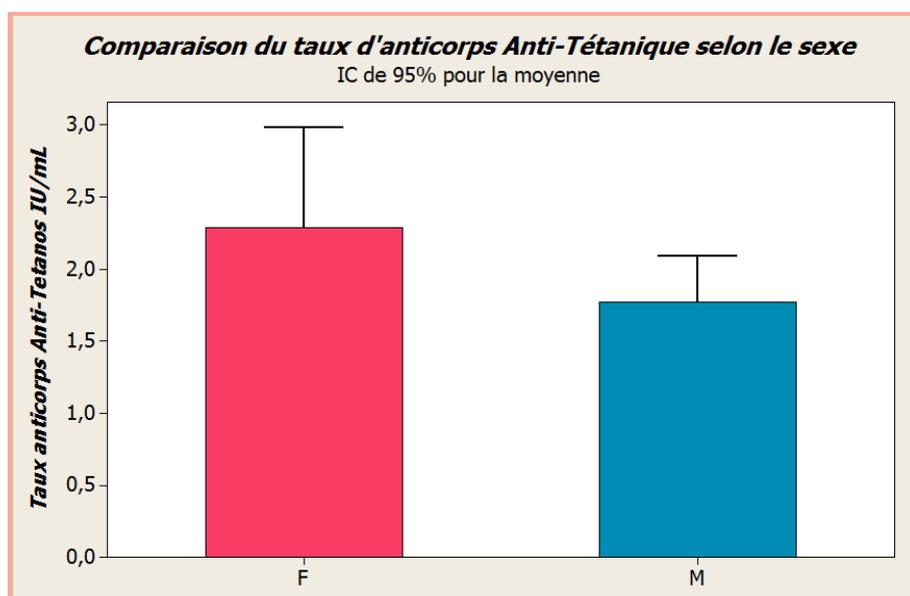


Figure 16 : Moyenne du taux d'anticorps antitétanique chez les deux sexes

RESULTATS

II. 2. Répartition selon l'âge

Afin d'apprécier les taux d'anticorps antitétaniques à travers l'intensité et les âges, nous avons réalisé une distribution illustrée dans **la figure 17**. De l'analyse de ces résultats, il ressort que le taux le plus élevé en anticorps est retrouvé dans la tranche d'âge de [6 à 7ans] et un taux moins important dans la tranche d'âge de [12 à 13ans]. Le taux varie moyennement dans les tranches d'âge entre [6 et 8mois], entre [2 et 3ans] et entre [10 et 11ans], il diminue un peu plus dans les tranches d'âge de [4 à 5ans], [8 à 9ans] et de [14 à 15ans]. Le taux le plus bas est retrouvé à l'âge de 16ans.

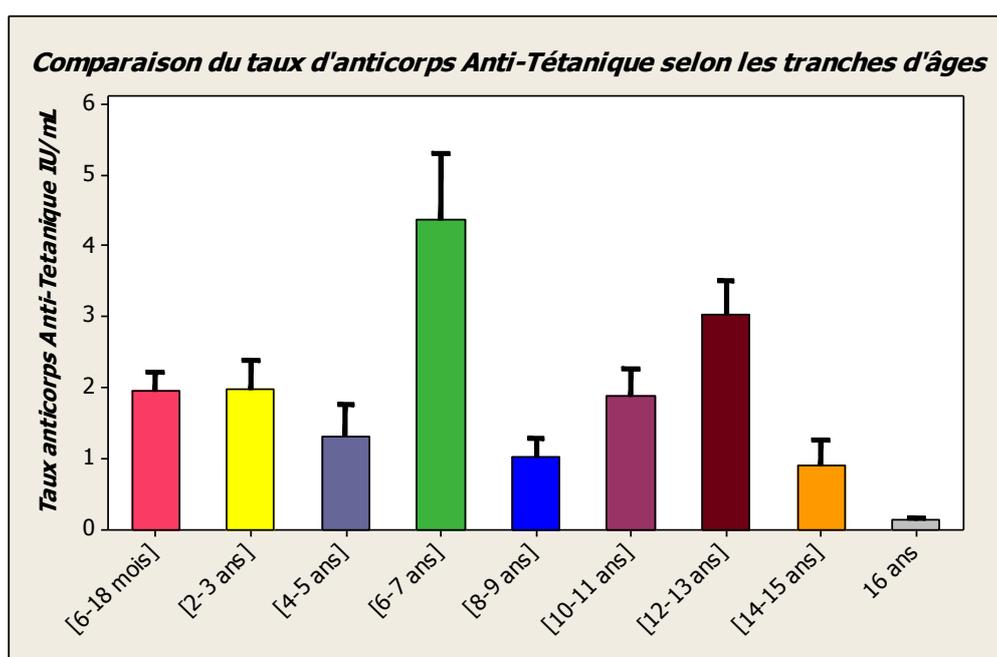


Figure 17 : Taux d'anticorps antitétanique à travers l'intensité et l'âge

L'étude du niveau de protection dans les tranches d'âge, est résumée dans **le tableau IV**. 100% des individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml), dans les tranches d'âge [6 à 18 mois], [2 à 3ans], de [4 à 5ans], [6 à 7ans], [8 à 9ans], [10 à 11ans] et [14 à 15 ans]. Dans la tranche d'âge de [12 à 13ans] 89% soit 8 individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml) et un seul individu a une protection basale (0,01-0,99UI/ml). A 16 ans 3 individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml) et 2 individus ont une protection basale (0,01-0,99UI/ml).

RESULTATS

Tableau III : Intensité des taux d'anticorps antitétaniques dans les tranches d'âge

<i>Groupe d'âge</i>	<i>Pas de protection < 0,01 UI/mL</i>	<i>Protection basale 0,01-0,099 UI/mL</i>	<i>Protection maximale >0,1 UI/mL</i>
<i>6-18 mois (n=29)</i>	-	-	29 (100%)
<i>2-3 ans (n=28)</i>	-	-	28 (100%)
<i>4-5 ans (n=13)</i>	-	-	13 (100%)
<i>6-7 ans (n=13)</i>	-	-	13 (100%)
<i>8-9 ans (n=7)</i>	-	-	7 (100%)
<i>10-11 ans (n=11)</i>	-	-	11 (100%)
<i>12-13 ans (n=9)</i>	-	1 (11%)	8 (89%)
<i>14-15 ans (n=7)</i>	-	-	7 (100%)
<i>16 ans (n=5)</i>	-	2 (40%)	3 (60%)

La comparaison des taux d'anticorps antitétanique par le test ANOVA son résumé dans l'annexe 4.

III. Etude des taux d'anticorps antidiphtériques

Nous avons évalué le taux des anticorps antidiphtériques de la population, objet de notre étude, par un test ELISA. Les résultats de cette analyse sont illustrés dans **la figure 18**. Une grande partie de la population étudiée semble être immunisée contre la diphtérie. En effet, 93% possèdent un taux supérieur ou égale au taux, dit protecteur, qui est de 0,1UI/ml, 7% de la population possèdent un taux d'anticorps entre 0,01 et 0,099UI/ml et aucun ne possèdent de taux inférieur à 0,01UI/ml.

RESULTATS

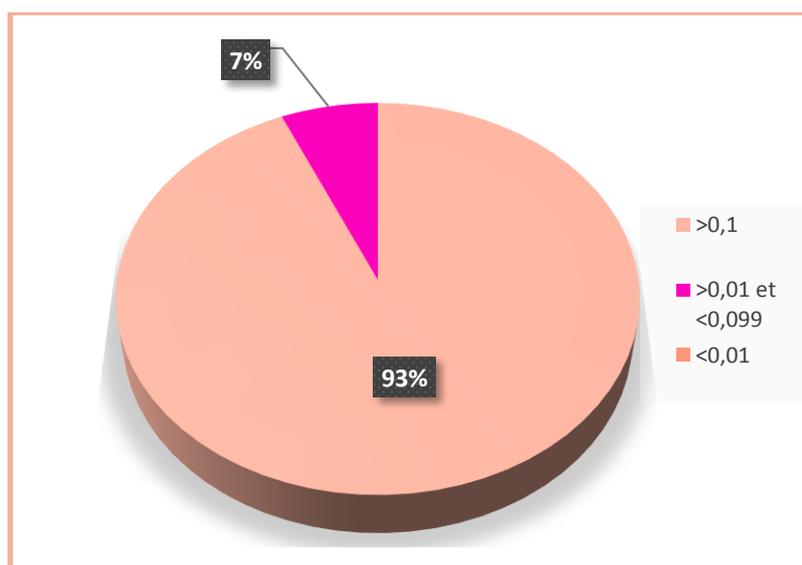


Figure 18 : Evaluation du taux d'anticorps antidiphtériques de la population

III. 1. Répartition selon le sexe

La comparaison des moyennes d'anticorps antidiphtériques chez les deux sexes, nous a permis de constater qu'il n'y avait pas de différence significative ($P > 0.001$) (**Tableau V**) (**Figure 19**).

Tableau IV : comparaison des moyennes d'anticorps antidiphtériques chez les deux sexes

	<i>N=122</i>	
	<i>M (n=68)</i>	<i>F (n=54)</i>
<i>Age</i>	<i>5,92±4,94 ans</i>	<i>5,52±4,41 ans</i>
<i>Taux Ac Anti-Diphtérie</i>	<i>0,801 ±1,28 IU/ml</i>	<i>0,863 ±1,20 IU/ml</i>
<i>Taux Ac Anti-Diphtérique</i>	<i>0,829±1,24IU/ml</i>	

RESULTATS

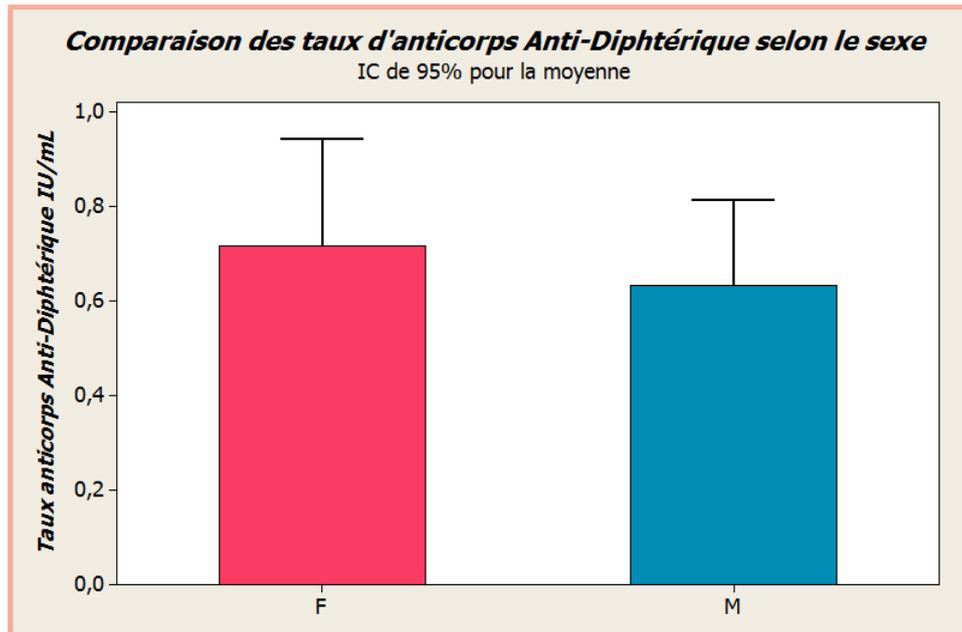


Figure 19 : Moyenne du taux d'anticorps antidiptérique chez les deux sexes

III. 2. Répartition selon l'âge

Afin d'apprécier les taux d'anticorps antidiptériques à travers l'intensité et les âges, nous avons réalisé une distribution illustrée dans **la figure 20**. De l'analyse de ces résultats, il ressort qu'un pic d'intensité est atteint dans la tranche d'âge de [6 à 7ans] et a 16ans. Ce taux diminue dans la tranche d'âge de [10 à 11ans]. Il varie moyennement dans les tranches d'âge entre [6 et 8mois], entre [2 et 3ans] et entre [8 et 9ans], il diminue un peu plus dans les tranches d'âge de [12 à 13ans]. Le taux le plus bas est signalé dans les tranches d'âge de [4 à 5ans] et de [14 à 15ans].

RESULTATS

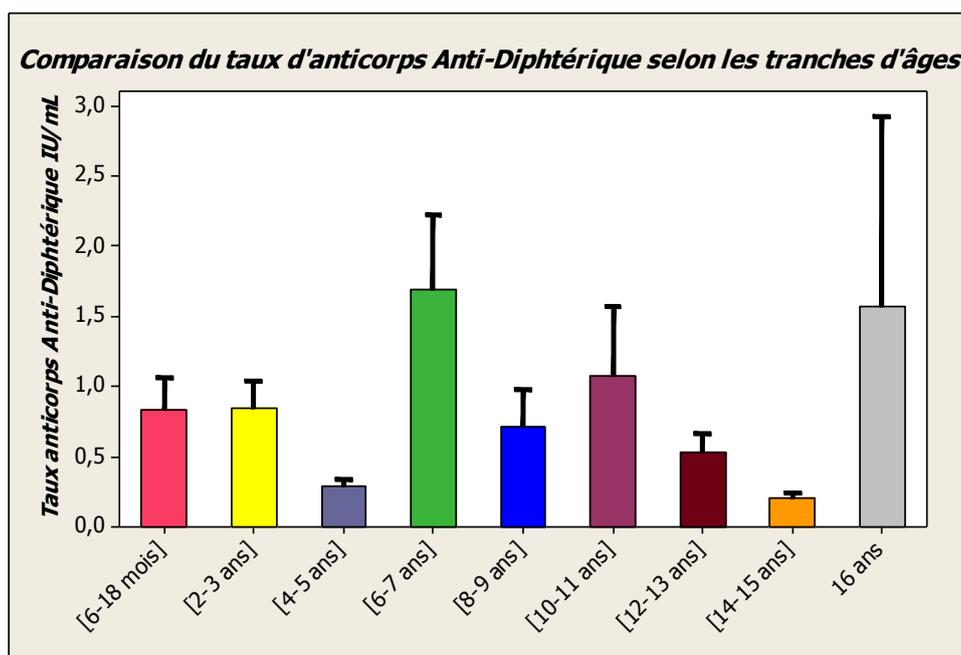


Figure 20 : Taux d'anticorps antidiphtérique à travers l'intensité et l'âge

L'étude du niveau de protection dans les tranches d'âge, est résumée dans le **tableau VI**. De l'analyse de ce tableau, nous avons constaté que dans les tranches d'âge [6 à 7 ans], [8 à 9ans], [10 à 11ans] et [14 à 15 ans], 100% des individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml). Dans la tranche d'âge de [6 à 18mois] 90% soit 26 individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml) et 10% soit 3 individus ont une protection basale (0,01-0,99UI/ml). Dans la tranche d'âge de [2 à 3 ans], 96% soit 27 individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml) et un individu a une protection basale (0,01-0,99UI/ml). Dans la tranche d'âge de [4 à 5ans], 92% soit 12 individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml) et un seul individu a une protection basale (0,01-0,99UI/ml). Dans la tranche d'âge de [12 à 13 ans], 73% soit 7 individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml) et 22% soit 2 individus ont une protection basale (0,01-0,99UI/ml). A 16 ans 80% soit 4 individus ont une protection maximale ($>0,1$ UI/ml) et un seul individu a une protection basale (0,01-0,99UI/ml).

RESULTATS

Tableau V : Intensité des taux d'anticorps antidiphtériques dans les tranches

<i>Groupe d'âge</i>	<i>Pas de protection < 0,01 UI/mL</i>	<i>Protection basic 0,01-0,099 UI/mL</i>	<i>Protection maxi >0,1 UI/mL</i>
<i>6-18 mois (n=29)</i>	-	3 (10 %)	26 (90 %)
<i>2-3 ans (n=28)</i>	-	1 (4 %)	27 (96 %)
<i>4-5 ans (n=13)</i>	-	1 (8 %)	12 (92 %)
<i>6-7 ans (n=13)</i>	-	-	13 (100 %)
<i>8-9 ans (n=7)</i>	-	-	7 (100%)
<i>10-11 ans (n=11)</i>	-	-	11 (100%)
<i>12-13 ans (n=9)</i>	-	2 (22%)	7 (73%)
<i>14-15 ans (n=7)</i>	-	-	7 (100%)
<i>16 ans (n=5)</i>	-	1 (20%)	4 (80%)

La comparaison des taux d'anticorps antidiphtérique par le test ANOVA son résumé dans l'annexe 4.

RESULTATS

III. 3. Corrélations : Ac Antitétanique; Ac Antidiphtérique

L'étude de la corrélation entre les taux d'anticorps antitétaniques et les taux d'anticorps antidiphtériques sont illustrés dans la **figure 21**. Nous remarquons que les taux d'anticorps antitétaniques sont nettement plus élevés que les taux d'anticorps antidiphtériques mise à part quelques exceptions.

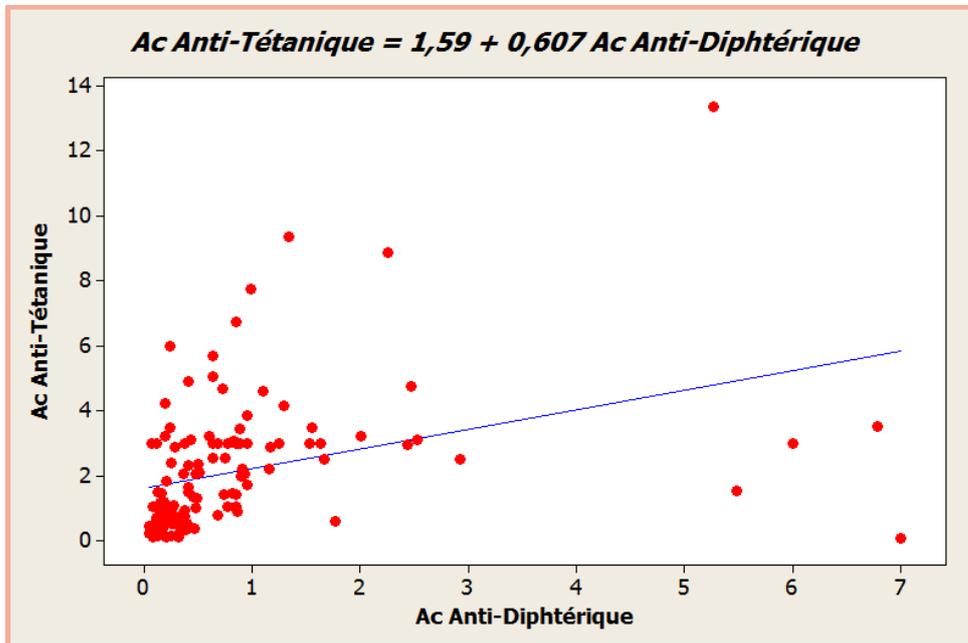


Figure 21 : Représentation des corrélations entre Ac antidiphthérique et Ac antitétanique

Discussion

DISCUSSION

L'effet bénéfique de la vaccination n'est plus à démontrer. Les derniers rapports de l'OMS mettent en évidence l'éradication mondiale de la variole et très prochainement de la poliomyélite. Par ailleurs, l'incidence des maladies comme la coqueluche, la diphtérie, le tétanos, la rubéole, la rougeole ont nettement diminué sous l'effet de la vaccination (**Mamoudou, 2013**). L'évolution de l'incidence des pathologies infectieuses est résumé dans l'annexe 6.

La vaccination constitue une des interventions de santé publique les plus efficaces et est la seule mise en œuvre à l'échelle mondiale et opérationnelle dans tous les pays. La couverture vaccinale mondiale dépasse 80% pour certaines maladies (**Leclerc, 2011**). Elle a pour objectif essentiel d'induire une immunité de population, créant ainsi un obstacle à la circulation des agents infectieux.

Au début des années 1970, cinq millions d'enfants mourraient chaque année, dans le monde, à la suite d'une maladie évitable par la vaccination. Le taux de couverture vaccinale des enfants était alors inférieur à 5%. C'est pourquoi, l'OMS a lancé en 1974 le Programme Elargi de Vaccination (PEV) contre six maladies : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, rougeole et tuberculose (**Sassioui, 2010**).

Le choix du calendrier de primovaccination ainsi que le nombre et le moment où sont administrés les rappels, varie considérablement d'un pays à l'autre et est souvent le reflet des considérations nationales d'ordre épidémiologique, programmatique et économique (**OMS Genève, 2006**).

Pour acquérir une immunité de base, plusieurs injections sont souvent nécessaires (par exemple trois injections à un mois d'intervalle avec rappel un an après). Pour maintenir une protection suffisante et durable, l'immunité doit ensuite être entretenue par des rappels réguliers définis dans le calendrier vaccinal.

En Algérie, comme dans la plus part des pays, les rappels de vaccin antitétaniques antidiphtériques sont les plus fréquents, à 3, 6 et 18 mois ensuite à 6ans puis entre 11 et 13ans ensuite entre 16 et 18ans et finalement tous les 10ans. Ce plan est en accord avec les recommandations de l'OMS étant donné que l'immunité antitétanique et antidiphtérique diminue considérablement dans les dix années suivant la vaccination.

DISCUSSION

La diphtérie et le tétanos sont des infections très dangereuses avec un important taux de mortalité. L'application d'un seul programme de vaccination permet de protéger contre ces infections (**Ozlem et al. 2009**).

La détermination des taux d'anticorps, post-vaccinaux, antitétaniques et antidiphtériques est un important critère dans le diagnostic des déficits immunitaires primitifs. Les déficits humoraux sont de loin les déficits immunitaires congénitaux les plus fréquents (60 à 70%). L'élément essentiel du dépistage de ces déficits immunitaires est la mesure de la capacité de production d'anticorps spécifiques en réponse à un pathogène. Afin d'obtenir un tableau complet de cette compétence immunitaire, il est nécessaire d'évaluer les réponses aux antigènes protéiques. L'anamnèse infectieuse d'un jeune enfant ne permet que rarement de déterminer avec précision à quel antigène viral ou bactérien il a déjà été exposé. En revanche, il est presque toujours possible de déterminer quels sont les vaccins qui ont été administrés et à quel âge. Ainsi, la détermination des anticorps de vaccination est devenue depuis quelques années un élément essentiel de l'évaluation de l'état immunitaire des enfants avec des infections récidivantes. La détermination des taux d'IgG spécifiques antitétaniques et antidiphtériques sont le plus souvent fait par des kits ELISA (**Siegrist, 2001**).

En Algérie les kits ELISA utilisés pour se dosage sont fabriqués au royaume unis et son sujet aux normes de la population anglaise, probablement différente de la population Algérienne. Il est d'ailleurs recommandé, dans le manuel du kit, à chaque laboratoire de déterminer sa propre gamme normale de protection.

Dans une étude faite en Allemagne, sur 250 enfants, 24,4% avaient un taux d'anticorps antitétanique supérieur à 0,1UI/ml, 64,8% avaient un taux entre 0,01UI/ml et 0,099UI/ml et 10,8% avaient un taux d'anticorps inférieur à 0,01UI/ml (**Reder, 2008**). Ces taux sont différent de la population pédiatrique algérienne étudié puisque dans notre étude 98% des enfants avaient un taux d'anticorps antitétanique supérieur à 0,1UI/ml, 2% avaient un taux entre 0,01UI/ml et 0,099UI/ml et aucun n'avait de taux inférieur à 0.01UI/ml.

Dans d'autres études, les taux protecteurs (>0,1UI/ml) varient considérablement : 97,2% de la population pédiatrique de la république tchèque, 90,4% en Allemagne, 76% en Pologne, 68,3% en Espagne, 64,4% en Grèce, 68,3% en Egypte et 69,7% aux Etats unis (**Ozlem et al. 2009**). Ces variations peuvent être expliquées par différents programmes de vaccination et de rappels

DISCUSSION

ainsi que le succès ou l'échec de l'immunisation, il dépend aussi de l'environnement, du degré de développement du pays et aussi des techniques et méthodes utilisés pour l'étude. **Kollmann TR (2013)** avance d'ailleurs dans son article que tous les enfants du monde ne développent pas la même réaction immunitaire protectrice au même vaccin et propose pour faire face à ces problèmes, de d'abord identifier l'âge parfait de vaccination et de mettre au point des vaccins qui prennent en compte la différence dans les réponses immunitaire aux vaccins et aux adjuvants de chaque population.

Nos résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans les taux d'anticorps antitétanique et antidiphthérique entre les garçons et les filles ($P > 0,001$). Ces résultats semblent en corrélation avec ceux d'autres études, notamment celles de **Arik (2003)** en Turquie, **Redwan (2004)** en Egypte et **Salmaso et al. (2001)** en Italie.

L'évaluation des taux d'anticorps antitétanique à travers l'intensité et les âges a permis de constater que le taux le plus important en anticorps se trouve dans la tranche d'âge de [6 à 7ans] et le taux le plus bas se trouve à 16ans. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus en Inde (**Murhekar, 2009**) et en Corée (**Jung Soo, 2003**) ou le taux le plus élevée est retrouvé dans la tranche d'âge de [11 à 12ans] et le plus bas dans la tranche d'âge de [7 à 8ans] en Inde et dans la tranche d'âge de [5 à 6 ans] en Corée. En Pologne, c'est dans la tranche d'âge de [14 à 16 ans] qu'on retrouve le taux le plus important en anticorps (**Zasada A, 2013**).

Aucun individu de la population n'avait de taux d'anticorps antitétanique $<0,01\text{UI/ml}$ (pas de protection). La plus part des individus avaient une protection maximale ($>0,1\text{UI/ml}$). Seulement un individu dans la tranche d'âge de [12 à 13ans] et 2 individus à 16ans ont une protection basique ($0,01-0,099\text{UI/ml}$). A la différence des résultats obtenue dans notre étude, au Brésil (**Divino-Goes, 2007**) 3 individus de la tranche d'âge de [6 à 18mois] n'avaient pas de taux protecteur contre le tétanos et au moins 3 individus de chaque tranche d'âge de [6mois à 16ans] avaient une protection basique ($0,01-0,099\text{UI/ml}$).

L'évaluation des taux d'anticorps antidiphthériques dans notre population a montré un pourcentage très important d'individus ayant un titre élevé en anticorps ($\geq 0,1\text{UI/ml}$) soit 93% de la population étudiée. Ces résultats différents de ceux obtenus dans d'autres études notamment une faite en inde, ou seulement 60.6% de la population pédiatrique étudiée avait un taux d'anticorps supérieur à $0,1\text{UI/ml}$ (**Murhekar, 2009**). Dans une autre étude faite au

DISCUSSION

royaume unis, 71% de la population avait un taux d'anticorps supérieur à 0,1UI/ml (**Wagner, 2009**).

Dans certains pays, la proportion des individus ayant un taux d'anticorps antidiphtériques inférieur à 0,01UI/ml, varie considérablement, par exemple, 37,6% au royaume unis, 27,1% en Australie, 36% au Danemark, 20,3% en France, 12% Pays-Bas, 9,9% en Italie, 4% en Allemagne et 34,1% en Egypte (**Ozlem et al. 2009**). Dans notre étude aucuns individus de la population étudiée n'avaient un taux inférieur à 0.01UI/ml.

L'évaluation des taux d'anticorps antidiphtérique à travers l'intensité des anticorps et les âges a permis de constater que le taux le plus important en anticorps se trouve dans la tranche d'âge de [6 à 7ans] et à 16ans, le taux le plus bas se trouve dans la tranche d'âge de [14 à 15ans]. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus en Inde (**Murhekar, 2009**) où le taux le plus élevée est retrouvé dans la tranche d'âge de [12 à 13ans] en Inde et le plus bas dans la tranche d'âge de [9 à 10ans]. Cette variation des taux d'anticorps s'explique par l'administration des doses de rappels aux âges où le taux est le plus important.

Aucun individu de la population n'avait de taux d'anticorps antidiphtérique <0,01UI/ml (pas de protection). La plus part des individus avaient une protection maximale (>0,1UI/ml). A la différence des résultats obtenue dans notre étude, en Turkey (**Arik A, 2003**) 7 individus des tranches d'âge de [6 à 18mois], de [6 à 7ans] et de [14 à 15ans] n'avaient pas de taux protecteur contre le tétanos, et dans toutes les tranches d'âge au moins 1 individu avait une protection basique (0,01-0,099UI/ml).

Dans notre étude, 98% de la population étudiée ont une protection maximale contre le tétanos (>0,1UI/ml) et 93% ont une protection maximale contre la diphtérie (>0,1UI/ml). L'analyse des taux d'anticorps ainsi que leurs intensités ont permis de constater que la population pédiatrique algérienne est correctement immunisée contre la diphtérie et le tétanos.

Le taux élevé des anticorps antitétaniques par rapport aux anticorps antidiphtériques, peut s'expliquer par le fait que la dose de vaccin antidiphtérique diminue fortement dans les rappels. De plus, dans le vaccin anti *haemophilus influenzae* c'est la toxine tétanique qui est utilisée comme adjuvant. Dans les cas exceptionnels où le taux d'anticorps antidiphtérique est plus élevé que le taux d'anticorps antitétanique il s'est avéré que c'est enfants avaient

DISCUSSION

récemment reçu des doses de vaccin anti pneumococcique, ce vaccin utilise comme adjuvant la toxine diphtérique.

La comparaison de nos résultats avec ceux d'autre pays, nous a permis de confirmer l'hypothèse de l'inapplicabilité des normes de protection en rigueur dans d'autres populations.

En 1943, deux chercheurs allemands se sont immunisés à l'aide du vaccin antitétanique, ils ont ensuite mesurer leurs titres en anticorps et ils étaient de 0,007UI/ml et 0,01UI/ml, ils ont quand même parfaitement toléré une administration de toxine tétanique.

Certaines études ont d'ailleurs beaucoup critiquées le seuil de 0,1UI/ml consentit par l'OMS, notamment **McCusker et al., (2007)**, dont les résultats de recherche sur une population d'enfants immunodéficients, ont permis de constater que le seuil de 0,2UI/ml, considéré comme protecteur dans cette étude, ne signifie pas forcément que l'individu est immunocompétent.

Une plus large étude a été réalisée aux états unis par **Gergen et al., (2003)** Et qui vas dans le même sens que la précédente. Sur une population de 10618 enfants, 87,7% avaient un taux d'anticorps protecteur > 0,15UI/ml. De façon similaire, les résultats de **Bjorkholm et al., (2001)** en Suède et **Pressac (2005)** en France indiquent des taux protecteurs a 0,01UI/ml et 0,05UI/ml respectivement.

L'institut pasteur de Paris, quant à lui, avance l'existence de deux seuils possible (0,01UI/ml ou 0,1UI/ml) sans opter ni pour l'un ni pour l'autre.

Conclusion

CONCLUSION

La sérologie post-vaccinale, antitétanique et antidiphtérique, est un élément clé dans le diagnostic des immunodéficiences primitive. La connaissance des taux normaux d'anticorps post-vaccinaux antitétanique et antidiphtérique dans une population pédiatrique saine, permet de mieux définir les taux bas et donc de préciser le diagnostic d'une immunodéficiences.

Notre étude a permis de constater la réussite du programme vaccinale en Algérie, puisque 98% et 93% de la population étudiée était immunisée contre les deux toxines, tétanique et diphtérique. Des taux largement supérieurs à la normale ont concernés 43% et 10% de la population concernant les anticorps antitétaniques et antidiphtériques, respectivement. De plus, des taux inférieurs à la norme indiquée par l'OMS ont été mis en évidence 2% et 7%, alors que les enfants ne présentaient aucun problème de santé lié à une immunodéficiences.

La comparaison de nos résultats à ceux d'autre pays, révélant une différence significative dans les titres en anticorps des deux toxines, chez une population pédiatrique saine, nous conforte dans l'idée de revoir les normes de protection en vigueur et de les adapter à chaque population.

Références

bibliographiques

REFERENCE

- A.Lacroix. Place des autovaccins dans la lutte contre les maladies chez les animaux de Rente, La faculté de médecine de Créteil, Thèse de doctorat, 2013.
- Achraf R. Tétanos : oublié mais pas éradiqué. Université Mohamed V – Souissi, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. 2014. P : 26.
- Ajjan N. Base immunologique de la vaccination .La vaccination Manuel Pratique de la vaccination 2009 .édition Masson 2009 : 13-15.
- AJJAN Nizar. La vaccination. Manuel pratique de tous les vaccins. Paris : Elsevier-Masson, 2009. 345p.
- Amellal S. La diphtérie : Maladie bactérienne ré-émergente. Université Mohammed V Souissi, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Thèse en vue de l'obtention du doctorat en médecine. , 2013. P : 4, 14, 15
- Arik A, Inandi T, Alinka S, Ertekin V. Diphtéria immunization rates and the effect of several sociodemographic factors on immunization of children in eastern Turkey. *Pediatric international* 2003. 45, 461-466.
- BARTLETT J.G. Traité de médecine interne (20ème édition américaine), Médecine-Sciences Flammarion, 1997, p 1636-1638.
- Batakao J. Etude des connaissances et de la communication pour la mobilisation sociale sur les activités de vaccination dans le cercle de Mopti. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'université de Bamako. Thèse en vue de l'obtention de grade de docteur en médecine. 2010. P : 39
- BAUMS CG, BRÜGGEMANN C, KOCK C, BEINEKE A, WALDMANN KH, VALENTIN-WEIGAND P. Immunogenicity of an Autogenous Streptococcus suis Bacterin in Preparturient Sows and Their Piglets in Relation to Protection after Weaning. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, **17** (10), 1589-1597.
- Beytout J., Delmont J., Marchou B., Pichard E. Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique. Edition John Libbey Eurotext, Paris, 2002 p : 393-401.
- Beytout. J, Laurichesse H et Rey M. vaccinations. *Encycl Med chir* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, 8-002-1010, 2001 : 14.

REFERENCE

- Bhatia R et al. Tetanus PMID : 12577086 (Pud Med-indexed for MEDLINE), Neurol India.2002 Dec ;50(4), p : 398.
- BIZZINI B., TURPIN A., HENOCQ E., RAYNAUD M., Immunisation active contre le tétanos au moyen d'anatoxines de divers degrés de pureté Med Mal Infect. 1973. 3, (5), 203-206
- Bjorkholm B, et al. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholics. Stand J Infect Dis 1986;18:235-239.
- Bonmarin, I., Guiso, N., Le Fleche-Mateos, A., Patey, O., Patrick, A.D., and Levy-Bruhl, D. Diphtheria: a zoonotic disease in France? Vaccine. 2009. 27, 4196-4200.
- Buchanan, R., and Gibbons, N. (1974). Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.
- Carrouget V, Rationalisation de la prévention du tétanos au service d'accueil et d'urgence de Nantes en 2002-2003, Faculté de médecine, Université de Nantes, thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, p : 08, 17, 19
- Cellesi C, et al. Immunity to diphtheria in a sample of adult population from central Italy. Vaccine 1989a;7:417-420.
- Chassaing A. Mecanisme de translocation de la toxine dipht_érique. Life Sciences. Museum national d'histoire naturelle - MNHN PARIS, 2008.
- Christenson B, Bottiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. Stand J Infect Dis 1986;18:227-233.
- Coulibaly Z, Etude épidémiologique-clinique du tétanos de l'enfant dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure, faculté de médecine, université de Bamako. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, 2005. p : 12.
- DAY MJ, SCHULTZ RD. Vaccination. In : Veterinary immunology : principles and practice. London, Manson, 2011, 192-197.
- DENIS F, PRINCE-DAVID M, M'BOUP S, MAR DIOP Antibiotic resistance of *Corynebacterium diphtheria* in West Africa. J. Infect. 1983 ; 7 (3) :279-281.
- Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. La vaccination contre le tétanos. In Guide des vaccinations. Edition 2008. Saint-Denis : coll.Varia, 2008. p. 335-340.
- Divino-goes K, Moraes M, Dinelli M, Casagrande S, Bonetti T, Andrade P, Weckx L. Prevalance of diphtheria and tetanus antibodies and circulation of *Corynebacterium diphtheriae* in Sao Paulo, Brazil. Brazilian journal of medical and biological research (2007). 40 : 1681-1687.

REFERENCE

- Duigou. Maîtrise des procédés de culture cellulaire pour la production de vaccins. Thèse de doctorat, UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY 1, 2009.
- Einsweiler D, Le tétanos chez le cheval : Utilisation d'une méthode rapide de titrage des anticorps antitétaniques dans le cadre d'une réflexion sur les protocoles vaccinaux adoptés par les vétérinaires. Université Claude-Bernard Lyon. Thèse pour l'obtention de grade de docteur vétérinaire. (2014). P : 42, 43, 78
- ELOIT M. Les différents types de vaccins et leur mode d'action. *In* : Congrès de la Société Française: La vaccination. Paris. 29-30 novembre 1995. Paris, Société Française de Buiatrie, 1995, 2-17.
- EYQUEM E. et DE SAINT MARTIN J. Immunisation antitétanique. Complexité et polymorphisme des manifestations humorales et cellulaires. *Rev. Fr. Transfus. Hemobiol.* 1987. 30, (3), 193-221
- FAURE S. Vaccins (1/2). *Actual Pharm*, 2013. 52, (527), 57-60
- FERRATO L.C.C., VAZ A.J., CAMARGO E.D., CARVALHO DE SOUZA A.M. Détermination du niveau d'anticorps antitétaniques en donneurs de sang au moyen du test ELISA-TÉTANOS (São Paulo, SP, Brésil) *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 1990, 32, (6), 461-466
- FURR M. Clostridial Neurotoxins : Botulism and Tetanus *In* : FURR M. ; REED S. (eds) *Equine neurology* Blackwell Publishing, Ames, . 2008. 221-229
- Gadzinski. A. Etude de la propriété adjuvante de la protéine Tat du VIH et utilisation de sa capacité à lier les héparines sulfates pour évaluer le rôle de cibles ubiquitaires dans les mécanismes de présentation antigénique. Université paris sud 11, thèse de doctorat en immunologie. 2011.
- Galazka A, Kardymowicz B. Immunity against diphtheria in Poland. *Epidemiol* 1989;103:587-593.
- Galazka AM, Robertson S, Oblapenki GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995 ; 11 : 95-105
- Gauriat M, 2012. Connaissances des facteurs déterminants dans la conduite d'un procédé pour la production de toxine par *Corynebacterium diphtheriae* utilisée dans la formulation de vaccins. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse. P : 35
- Guerin. N, Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants. *La Revue de médecine interne*, 28(1) :3-8, 2007.
- Guérin. N, Vaccinations. *EMC-Pédiatrie* 2005 ; 2 : 65-95.

REFERENCE

- Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. *J Immunol* 1946;54:325-347.
- J. Pilette. Constituants des vaccins. 2009.
- Jung Soo K, Sun Jun K, Kyung jin S, Pyoung Han H, Soo Chul C. Changes of tetanus specific IgG, IgM and IgG subclasses after DTP vaccination. 2003, *Yonsei Medical Journal*. Vol. 30, No. 2.
- Lalli G, Bohnert S, Deinhardt K, Verastegui C, Schiavo G, The journey of tetanus and botulinumneurotoxins in neurons. *Trends Microbiol.*, 2003. **11**, 431-437.
- Lazarevic A. Obstacles à la réalisation du calendrier vaccinal chez l'enfant. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Faculté de médecine, université Paris Diderot. 2013. P : 22.
- Le Minor L. et Veron M. - *Corynebacterium diphtheriae*. - In : «Bacteriologie Médicale » - Flammarion Médecine-Sciences, édit., Paris, 1982, 644-656.
- Lecacheux C, Villey R, Bernard JP, Freimuth F, Bazin C, Toubas P. A propos d'un cas de myocardite diphtérique. *Méd. Mal. Infect.* 1973 ; 3 (12) : 533-535].
- LECLERC J. La vaccination : Histoire et conséquences épidémiologiques. Université de Limoges, faculté de pharmacie. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2011. P :15, 89
- LEPINE Pierre. Les vaccinations. Vendôme : Imprimerie des presses universitaires de France, 1975, 1ère Ed. 126p (Collection Que Sais-je?)
- Mamani-Matsuda, M., Cosma, A., Weller, S., Faili, A., Staib, C., Gracon, L., Hermine, O., Beyne-Rauzy, O., Fieschi, C., Pers, J-O., et al . The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood*. 2008. 111, 4653-4659.
- Mamoudou H. Vaccin et vaccination. Université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, thèse pour l'obtention d'un doctorat en pharmacie. 2013.
- Mazo, I. B., Honczarenko, M., Leung, H., Cavanagh, L. L., Bonasio, R., Weninger, W., Engelke, K., Xia, L., McEver, R. P., Koni, P. A., et al. Bone marrow is a major reservoir and site of recruitment for central memory CD8 T cells. *Immunity*. 2005. 22, 259-270.
- Murheker M, Bitragunta S, Hutin Y, Ckavravarty A, Sharma H, Gupte M. Immunization coverage and immunity to diphtheria and tetanus among children in hyderabad, India. *Journal of infection*. 2009. 58, 191-196.
- Ondzotto G, Tétanos, *Méd Afr Noire* .2004. 51(2) : 98-100.

REFERENCE

- P.M Lydyard et all. L'essentiel en immunologie. BIOS scientific publishers, 2001, Oxford, UK.
- PIERSMA S., LEENAARS M., GUZYLACK-PIRIOU L., SUMMERFIELD A., HENDRIKSEN C., MCCULLOUGH K. An in vitro immune response model to determine tetanus toxoid antigen (vaccine) specific immunogenicity : Selection of sensitive assay criteria. *Vaccine*. 2006. 24, 3076–3083
- Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., et Offit, P. A. *Vaccines* (Elsevier Health Sciences). 2008.
- Protocol d'immunisation du Québec, 6eme édition. Avril 2014.
- QUINTIN-COLONNA F. *Immunologie générale : La physiologie de la réponse immunitaire*. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité pédagogique de pathologie générale, microbiologie et immunologie, 2007. 23p.
- R. Borrow, *The immunological basis for immunization series : module 3 Tetanus*, 2006 paragraphe 2.1 page 3
- Ramon G. Quinze années d'application a la prophylaxie de la diphtérie de la vaccination par l'anatoxine spécifique. Résultats d'ensemble. *Bull Acad Mid* 1938 ; 120 : 730
- Reder S, Rifflemann M, Becker C, Von Konig C. Measuring immunoglobulin G antibody to tetanus and pertussis toxin with single antigen enzyme-linked immunosorbent assay and bead-based multiplex assay. *Clinical and vaccine immunology*. 2008.
- RIMMELZWAAN G.F, OSTERHAUS A.D.M.E. The immune response. In : PASTOREL P.P., BLANCOU J., VANNIER P., VERSCHUEREN C. *Veterinary vaccinology*. Elsevier-Masson, Paris, 1997. 55-67
- ROSSETTO O., Scorzeto M., Megighian A., Montecucco C. Tetanus neurotoxin. *Toxicon*, 2013. 66, 59-63.
- Santoni F, *Revue générale PEV : 25 ans demain*, *Med Trop* 2001 ; 61 (2) : 181.
- Sassioui K. La vaccination. Université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, thèse pour l'obtention d'un doctorat en pharmacie. 2010.
- Schauer U, Stemberg F, Christian H, Rieger L, Buttner W, Levels of antibodies specific to tetanus toxoid, *haemophilus influenzae* type b, and pneumococcal capsular polysaccharide in healthy children an adults. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. American society for microbiology. 2002.

REFERENCE

- Siegrist C.A, Infections récidivantes de l'enfant : quel dépistage immunitaire ? Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001. 8 : 205-10
- Tansel O, Ekuklu G, Eker A, Kunduracilar H. Community-based seroepidemiology of diphtheria and tetanus in Edirne, Turkey. *Journal of infection disease*. 2009.
- TASMANN A. ET HUYGEN F.J.A. Immunization against tetanus of patients given injections of antitetanus serum *Bull World Health Organ*. 1962. 26, (3), 397–407
- TIZARD IR. *Veterinary Immunology : An Introduction*. 8th ed. Paris, Saunders, 2009, 592p.
- Villaume M. Evaluation de la connaissance du patient et de son médecin traitant vis-à-vis de son statut vaccinal antitétanique. Faculté de médecine de Nancy, université de Lorraine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. 2012. P : 38.
- Vitek, C.R., and Wharton, M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis*. 1998. 4, 539-550.
- Wharton, M., Vitek CR . . Vaccines. Diphtheria toxoid. *Vaccines 4th ed*, 2004. 211-228.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Tetanus vaccine. *Weekly epidemiological*. 2006. (20), 197-208.
- WILKENS G.L. et TASMANN A. On the Immunological Reactivity of Tuberculous Patients. *Br Med J*. 1959. 2, (1162), 1305-1307
- Y.mouton, E.bissagène, Y.deboscker. *maladie infectieuse*.8-17.P-10
- Zasada A, Rastawicki W, Rokosz N and Jagielski M. Seroprevalence of diphtheria toxoid IgG antibodies in children, adolescents and adults in Poland. *Infectious Diseases* 2013, 13:551.
- Zohoun T. Tétanos chez la femme enceinte à propos de 25cas Thèse Med, Dakar, 1975 N13, Page03.

Les annexes

ANNEXE

Annexe 1 : Corrélats de protection des vaccins (Plotkin et al, 2008)

Vaccin	Type de vaccin	IgG sériques	IgG mucosales	IgA mucosales	Lymphocyte T
Coqueluche acellulaire	Protéine	++			+ (CD4)
Coqueluche, cellule entière	Inactivé	++			
Diphtérie	Toxoïde	++	+		
Fièvre jaune	Vivant atténué	++			
Grippe	Inactivé sous unitaire	++	+		
Grippe (intranasal)	Vivant atténué	++	+	+	+ (CD8)
Hépatite A	Inactivé	++			
Hépatite B	Protéine	++			
Méningocoque PS	Polysaccharide	++	+		
Méningocoque conjugué	Polysaccharide	++	++		
Oreillons	Vivant atténué	++			
Papillomavirus	Protéine capside	++	++		
Pneumocoque	Polysaccharide	++	+		
Polio Sabin	Vivant atténué	++	++	++	
Polio Salk	Inactivé	++	+		
Rage	Inactivé	++			
Rotavirus	Vivant atténué			++	
Rougeole	Vivant atténué	++			+(CD8)
Rubéole	Vivant atténué	++			
Tétanos	Toxoïde	++			
Tuberculose (BCG)	Vivant				++(CD4)
Typhoïde PS	Polysaccharide	+	+		
Varicelle	Vivant atténué	++			+(CD4)

ANNEXE

Annexe 2 :

Tableau I : Matériel non biologique :

- Kit ELISA (composant du kit dans l'annexe).
- Micropipettes.
- Cylindre gradué.
- Tubes (1 mL) pour la dilution des échantillons.
- Bouteille de lavage.
- Lecteur de microplaque capable de lire l'absorbance à 450 nm.
- Eau distillée.
-
- Serviettes en papier, embouts de pipette et chronomètre.

Tableau II : Composants du kit ELISA.

T.Tox ou D.Tox Coated wells	12 barrettes de 8 puits sécable (96 puits)
Sample diluent (diluant échantillons)	2 flacons de 50 ml prêt à l'emploi
Wash buffer (tampon de lavage)	1 flacon de 50ml concentré 20fois
Callibrators (calibrateurs)	7 flacons de 1,2ml de sérum humain avec la concentration en anticorps antitétanique ou diphtérique suivante : 7/2,33/0,78/0,26/0,09/0,03/0,01UI/ml prêt à l'emploi
High control (contrôle positif haut)	1 flacon de 1,2ml de sérum humain. La valeur est donnée dans le certificat de contrôle de qualité. Prêt à l'emploi
Low control (contrôle bas)	1 flacon de 1,2ml de sérum humain. La valeur est donnée dans le certificat de contrôle de qualité. Prêt à l'emploi
Conjugate (conjugué)	1 flacon de 12ml (anti igG humaine couplée à la peroxydase) coloré en rouge. Prêt à l'emploi
TMB substrate (substrat TMB)	1 flacon de 14ml Prêt à l'emploi
Stop solution (solution d'arrêt)	1flacon de 14ml Prêt à l'emploi

ANNEXE

Annexe 3 : Comparaison du taux d'anticorps Anti-Tétanique selon les tranches d'âges

<i>Tranche d'âge</i>	<i>$[\bar{x} \pm \sigma]$</i>	<i>Intervalle de confiance</i>
6-18 mois (n=29)	1,978 ± 1,347	[1,445; 2,470]
2-3 ans (n=28)	1,978 ± 2,140	[1,215; 2,741]
4-5 ans (n=13)	1,323 ± 1,552	[0,203; 2,443]
6-7 ans (n=13)	4,374 ± 3,340	[3,254; 5,494]
8-9 ans (n=7)	1,014 ± 0,694	[-0,512; 2,540]
10-11 ans (n=5)	1,890 ± 0,858	[0,084; 3,696]
12-13 ans (n=15)	3,034 ± 1,829	[1,992; 4,076]
14-15 ans (n=7)	0,900 ± 0,962	[-0,626; 2,426]
16 ans (n=6)	0,1320 ± 0,0653	[-1,674; 1,938]

Annexe 4 :

Tableau comparaison entre les tranches d'âges des taux anticorps antitétaniques par le test ANOVA

Bonferroni's Multiple Comparison Test	Mean Diff,	t	P < 0,05	Sm	95% CI of diff
[6-18 mois] vs [2-3 ans]	-0,02063	0,04162	No	ns	-1,645 to 1,604
[6-18 mois] vs [4-5 ans]	0,6345	1,016	No	ns	-1,412 to 2,681
[6-18 mois] vs [6-7 ans]	-2,416	3,87	Yes	**	-4,463 to -0,3695
[6-18 mois] vs [8-9 ans]	0,9433	1,197	No	ns	-1,639 to 3,526
[6-18 mois] vs [10-11 ans]	0,06759	0,07462	No	ns	-2,902 to 3,037
[6-18 mois] vs [12-13 ans]	-1,076	1,809	No	ns	-3,027 to 0,8738
[6-18 mois] vs [14-15 ans]	1,058	1,343	No	ns	-1,525 to 3,640
[6-18 mois] vs 16 ans	1,826	2,015	No	ns	-1,144 to 4,795
[2-3 ans] vs [4-5 ans]	0,6551	1,044	No	ns	-1,403 to 2,713
[2-3 ans] vs [6-7 ans]	-2,396	3,816	Yes	**	-4,454 to -0,3376

ANNEXE

[2-3 ans] vs [8-9 ans]	0,9639	1,219	No	ns	-1,627 to 3,555
[2-3 ans] vs [10-11 ans]	0,08821	0,09713	No	ns	-2,889 to 3,065
[2-3 ans] vs [12-13 ans]	-1,056	1,764	No	ns	-3,018 to 0,9063
[2-3 ans] vs [14-15 ans]	1,078	1,364	No	ns	-1,513 to 3,669
[2-3 ans] vs 16 ans	1,846	2,033	No	ns	-1,131 to 4,823
[4-5 ans] vs [6-7 ans]	-3,051	4,158	Yes	**	-5,456 to -0,6456
[4-5 ans] vs [8-9 ans]	0,3088	0,3521	No	ns	-2,566 to 3,184
[4-5 ans] vs [10-11 ans]	-0,5669	0,5759	No	ns	-3,794 to 2,660
[4-5 ans] vs [12-13 ans]	-1,711	2,414	No	ns	-4,035 to 0,6127
[4-5 ans] vs [14-15 ans]	0,4231	0,4824	No	ns	-2,452 to 3,298
[4-5 ans] vs 16 ans	1,191	1,21	No	ns	-2,036 to 4,418
[6-7 ans] vs [8-9 ans]	3,36	3,831	Yes	**	0,4848 to 6,234
[6-7 ans] vs [10-11 ans]	2,484	2,523	No	ns	-0,7430 to 5,711
[6-7 ans] vs [12-13 ans]	1,34	1,89	No	ns	-0,9838 to 3,663
[6-7 ans] vs [14-15 ans]	3,474	3,961	Yes	**	0,5991 to 6,349
[6-7 ans] vs 16 ans	4,242	4,309	Yes	**	1,015 to 7,469
[8-9 ans] vs [10-11 ans]	-0,8757	0,7995	No	ns	-4,466 to 2,715
[8-9 ans] vs [12-13 ans]	-2,02	2,359	No	ns	-4,827 to 0,7871
[8-9 ans] vs [14-15 ans]	0,1143	0,1143	No	ns	-3,163 to 3,392
[8-9 ans] vs 16 ans	0,8823	0,8055	No	ns	-2,708 to 4,473
[10-11 ans] vs [12-13 ans]	-1,144	1,184	No	ns	-4,311 to 2,023
[10-11 ans] vs [14-15 ans]	0,99	0,9039	No	ns	-2,601 to 4,581
[10-11 ans] vs 16 ans	1,758	1,486	No	ns	-2,120 to 5,636
[12-13 ans] vs [14-15 ans]	2,134	2,492	No	ns	-0,6729 to 4,941
[12-13 ans] vs 16 ans	2,902	3,004	No	ns	-0,2646 to 6,069
[14-15 ans] vs 16 ans	0,768	0,7012	No	ns	-2,823 to 4,359

Tableau comparaison entre les tranches d'âges des taux anticorps antidiphthériques par le test ANOVA

Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff,	q	P < 0,05?	Sum	95% CI of diff
[6-18 mois] vs [2-3 ans]	-0,01157	0,05079	No	ns	-1,032 to 1,008
[6-18 mois] vs [4-5 ans]	0,5473	1,907	No	ns	-0,7376 to 1,832
[6-18 mois] vs [6-7 ans]	-0,8611	3,001	No	ns	-2,146 to 0,4238
[6-18 mois] vs [8-9 ans]	0,1234	0,3407	No	ns	-1,498 to 1,745
[6-18 mois] vs [10-11 ans]	-0,2421	0,5814	No	ns	-2,106 to 1,622
[6-18 mois] vs [12-13 ans]	0,2966	1,085	No	ns	-0,9277 to 1,521
[6-18 mois] vs [14-15 ans]	0,6291	1,737	No	ns	-0,9921 to 2,250
[6-18 mois] vs 16 ans	-0,7381	1,773	No	ns	-2,602 to 1,126
[2-3 ans] vs [4-5 ans]	0,5589	1,937	No	ns	-0,7331 to 1,851
[2-3 ans] vs [6-7 ans]	-0,8496	2,944	No	ns	-2,142 to 0,4424
[2-3 ans] vs [8-9 ans]	0,1349	0,3714	No	ns	-1,492 to 1,762

ANNEXE

[2-3 ans] vs [10-11 ans]	-0,2305	0,5522	No	ns	-2,100 to 1,639
[2-3 ans] vs [12-13 ans]	0,3082	1,12	No	ns	-0,9236 to 1,540
[2-3 ans] vs [14-15 ans]	0,6406	1,763	No	ns	-0,9861 to 2,267
[2-3 ans] vs 16 ans	-0,7265	1,74	No	ns	-2,596 to 1,143
[4-5 ans] vs [6-7 ans]	-1,408	4,177	No	ns	-2,918 to 0,1015
[4-5 ans] vs [8-9 ans]	-0,424	1,052	No	ns	-2,229 to 1,381
[4-5 ans] vs [10-11 ans]	-0,7894	1,745	No	ns	-2,815 to 1,236
[4-5 ans] vs [12-13 ans]	-0,2507	0,7696	No	ns	-1,709 to 1,208
[4-5 ans] vs [14-15 ans]	0,08176	0,2028	No	ns	-1,723 to 1,886
[4-5 ans] vs 16 ans	-1,285	2,841	No	ns	-3,311 to 0,7404
[6-7 ans] vs [8-9 ans]	0,9845	2,443	No	ns	-0,8202 to 2,789
[6-7 ans] vs [10-11 ans]	0,6191	1,368	No	ns	-1,407 to 2,645
[6-7 ans] vs [12-13 ans]	1,158	3,554	No	ns	-0,3010 to 2,616
[6-7 ans] vs [14-15 ans]	1,49	3,697	No	ns	-0,3145 to 3,295
[6-7 ans] vs 16 ans	0,1231	0,272	No	ns	-1,903 to 2,149
[8-9 ans] vs [10-11 ans]	-0,3654	0,7259	No	ns	-2,620 to 1,889
[8-9 ans] vs [12-13 ans]	0,1732	0,4402	No	ns	-1,589 to 1,935
[8-9 ans] vs [14-15 ans]	0,5057	1,1	No	ns	-1,552 to 2,563
[8-9 ans] vs 16 ans	-0,8614	1,711	No	ns	-3,116 to 1,393
[10-11 ans] vs [12-13 ans]	0,5387	1,213	No	ns	-1,449 to 2,527
[10-11 ans] vs [14-15 ans]	0,8711	1,73	No	ns	-1,383 to 3,125
[10-11 ans] vs 16 ans	-0,496	0,9122	No	ns	-2,931 to 1,939
[12-13 ans] vs [14-15 ans]	0,3325	0,8448	No	ns	-1,430 to 2,095
[12-13 ans] vs 16 ans	-1,035	2,33	No	ns	-3,023 to 0,9533
[14-15 ans] vs 16 ans	-1,367	2,716	No	ns	-3,621 to 0,8870

Annexe 5 : Comparaison du taux d'anticorps Anti-Diptérique selon les tranches d'âges

<i>Tranche d'âge</i>	<i>$[\bar{x} \pm \sigma]$</i>	<i>Intervalle de confiance</i>
6-18 mois (n=29)	0,832±1,271	[0,381; 1,283]
2-3 ans (n=28)	0,843±1,049	[0,384; 1,303]
4-5 ans (n=13)	0,285±0,208	[-0,389; 0,959]
6-7 ans (n=13)	1,693±1,901	[1,019; 2,367]
8-9 ans (n=7)	0,709±0,701	[-0,210; 1,627]
10-11 ans (n=5)	1,074±1,118	[-0,013; 2,161]
12-13 ans (n=15)	0,535±0,492	[-0,092; 1,163]
14-15 ans (n=7)	0,203±0,111	[-0,716; 1,121]

ANNEXE

16 ans (n=6)	1,570±3,037	[0,483; 2,657]
-------------------------------	-------------	----------------

Annexe 6 : Evolution de l'incidence des pathologies infectieuses (colonne du milieu incidence maximale avec année correspondante, colonne de droite incidence en 2000)

Maladies	Nombre maximum de cas	Nombre de cas en 2000
Diphtérie	206.939 (1921)	2
Rougeole	894.134 (1941)	63
Oreillons	152.209 (1968)	315
Coqueluche	265.269 (1934)	6755
Poliomyélite	21.269 (1952)	0
Rubéole	57.686 (1969)	152
Tétanos	1.560 (1923)	26
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	20.000 (1984)	1212
Hépatite B	26.611 (1985)	6646

البحث في تكوين بلازما الدم على الأجسام المضادة للكزاز والدفتيريا عادة ما يستخدم في استكشاف هذا النوع من العجز. الاستجابة المناعية للترياق عند الأطفال الذين يعانون من هذا المشكل هي أقل من تلك التي تسجل عند الأطفال العاديين

من أجل تحديد القيم الحدية للأجسام المضادة للكزاز والدفتيريا في الإقليم الجزائري تخصيصا تم القيام بقياس معدل جرعة الاجسام المضادة للكزاز والدفتيريا عند 122 طفل تتراوح أعمارهم بين 6 أشهر و16 سنة وذلك باستخدام تقنية الإليزا أو المُقايِسَةُ الأمتصاصِيَّةُ المُنَاعِيَّةُ لِلإِنْزِيمِ المُرْتَبِطِ. فيما يخص الكزاز فان 98 ٪ من أطفال عينة الدراسة لديهم معدل مرتفع مقارنة بمعدل 0.1 وحدة دولية / مل المحدد للوقاية. 2 ٪ بمستويات بين 0.01 وحدة دولية / مل و0.099 وحدة دولية / مل لم يكون هناك فرد من عينة الدراسة لديه معدل أدنى من 0.01 وحدة دولية / مل.

فيما يخص الدفتيريا ان 93 ٪ من أطفال عينة الدراسة لديهم معدل مرتفع مقارنة بمعدل للوقاية. 7 ٪ بمستويات بين 0.01 وحدة دولية / مل و0.099 وحدة دولية / مل لم يكون هناك فرد من عينة الدراسة لديه معدل أدنى من 0.01 وحدة دولية / مل.

دراستنا سمحت لنا بتمييز اختلاف بين الكزاز والدفتيريا على مستوى الترياق تم ملاحظته بين العينة الجزائرية ومعطيات بلدان أخرى ومنه فقد أصبح من الضروري وضع معايير وقيم خاصة بالشعب الجزائري

كلمات البحث: البحث على الأجسام المضادة، نقص المناعة الأولية، ترياق الكزاز والدفتيريا، معدل الحماية