

Le tétanos néonatal

The neonatal tetanus

Andriatahina TN¹, Robinson AL²

¹CHRD Moramanga, Faculté de Médecine d'Antananarivo

²CHU Mère-Enfant Tsaralalàna, Faculté de Médecine d'Antananarivo

* Auteur correspondant : Dr ANDRIATAHINA Todiesoa Nomenjanahary
todiandria@yahoo.fr

RESUME

Le tétanos est une toxi-infection due à un bacille tellurique anaérobie, *Clostridium tetani*, qui sécrète une neurotoxine, la tétauospasmine, responsable des signes cliniques. En période néonatale, la principale porte d'entrée est ombilicale résultant de l'antisepsie insuffisante du moignon ombilical chez les enfants de mère non ou partiellement immunisée. Les accouchements à risque ont le plus souvent lieu en dehors d'une structure médicale par un accoucheur non qualifié.

Les premiers symptômes apparaissent 5 à 7 jours (minimum 3 jours, maximum 24 jours) après la naissance. Il s'agit le plus souvent d'un refus de s'alimenter en raison de la difficulté à ouvrir la bouche. Les symptômes de la phase d'état sont dominés par l'apparition de spasmes musculaires, d'une rigidité et d'un opisthotonos. Le diagnostic du tétanos néonatal est essentiellement clinique.

Le traitement a pour objectif de neutraliser la toxine par l'administration d'immunoglobulines spécifiques associée à une antibiothérapie pour détruire les bacilles tétaniques persistant au niveau de la porte d'entrée. Les autres mesures thérapeutiques consistent au traitement local de la porte d'entrée, à une vaccination antitétanique et à une administration de myorelaxants. La ventilation mécanique peut être justifiée si le plateau technique le permet.

Malgré les progrès réalisés, le tétanos néonatal persiste dans les pays du tiers-monde. Cette maladie reste mortelle. Actuellement, seule la prévention est efficace par la généralisation de la vaccination et l'amélioration des conditions d'hygiène à la naissance.

Mots clés : accouchement, hygiène, nouveau-né, tétanos, vaccination.

ABSTRACT

Tetanus is a toxi-infection due to an anaerobic telluric bacillus, *Clostridium tetani*, which has an ability to produce tetanus toxin, responsible of clinical signs. In the neonatal period, the main portal of entry is umbilical resulting from insufficient antiseptics of the umbilical stump after delivery when mothers are not or partially immunized. Most risky deliveries occur outside hospital facilities by untrained people.

The first symptoms appear 5 to 7 days (3 days minimum, 24 days maximum) after birth. It is most often a refusal to be fed because of the difficulty to open the mouth. The symptoms of the state phase are dominated by muscle spasms, stiffness and opisthotonos. The diagnosis of neonatal tetanus is essentially clinical.

The goal of the treatment is to neutralize the toxin by administering specific immunoglobulins combined with antibiotic therapy to destroy persistent tetanus bacilli at the umbilical cord. Other therapeutic measures include treatment of the umbilical cord, tetanus vaccination, administration of sedatives and muscle relaxants. Mechanical ventilation may be justified if the technical platform allows it.

Despite the progress made, neonatal tetanus persists in developing countries. This disease has a very poor survival prognosis. Only prevention is effective through the generalization of vaccination and the improvement of hygiene conditions at birth.

Keywords: delivery, hygiene, neonates, tetanus, vaccination.

INTRODUCTION

Le tétanos est une maladie non transmissible due à l'action d'une toxine secrétée par le bacille *Clostridium tetani*. Il s'agit d'une toxi-infection grave, facilement évitable par la vaccination [1-3].

Cette maladie est actuellement rare dans la plupart des pays, mais la forme néonatale est encore un problème majeur, notamment dans les pays en développement [3]. En 2015 dans le monde, le tétanos néonatal était encore responsable de 34 019 décès [4].

Le tétanos néonatal est considéré éliminé dans un pays lorsqu'on parvient à moins d'un cas pour 1 000 naissances vivantes par an dans l'ensemble des districts ou unités administratives équivalentes du pays [4]. En mars 2018, l'élimination du tétanos maternel et néonatal a été validée dans 45 pays parmi les 59 pays qui n'ont pas encore éliminé le TMN en 2000 [2].

A Madagascar, une étude rétrospective sur 10 ans dans cinq Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de la capitale a relevé 64 cas de tétanos néonatal parmi 3747 nouveau-nés hospitalisés [5]. Le statut d'élimination du tétanos néonatal était acquis depuis 2014 [2]. Pendant le premier semestre de l'année 2018, neuf cas ont été notifiés [6].

BACTERIOLOGIE

Clostridium tetani ou bacille de Nicolaïer est un bacille à Gram positif, anaérobie strict non encapsulé.

Ses spores sont très résistantes à la chaleur et aux antiseptiques.

Il s'agit d'une bactérie ubiquitaire, tellurique. La bactérie se trouve à l'état commensal dans le tube digestif chez l'homme et l'animal [7-8].

PHYSIOPATHOLOGIE

Trois conditions doivent être réunies pour développer le tétanos néonatal: absence de vaccination correcte de la mère, introduction de spores lors d'une effraction cutanée ou muqueuse (souvent ombilicale chez le nouveau-né), faible potentiel d'oxydoréduction au niveau de la plaie (présence de tissus nécrosés, d'ischémie ou de corps étranger) [7-8].

La bactérie secrète deux toxines, la tétanospasmine et la tétanolysine, mais seule la tétanospasmine est reconnue comme responsable de l'apparition des signes cliniques. Le rôle de la tétanolysine reste incertain [7-9].

La toxine tétanique est l'une des toxines les plus puissantes identifiées, avec une dose létale inférieure à 2-5ng/kg. Semblable à toutes les toxines clostridiennes, elle exerce son effet par des actions sur les récepteurs des protéines impliquées dans la libération des vésicules synaptiques [10]. Cependant, contrairement à la plupart des toxines botuliques, qui agissent principalement au niveau de la jonction neuromusculaire, la toxine tétanique est transportée dans le système nerveux central par voie axonale centripète. Cette capacité à voyager de manière rétrograde à l'intérieur des neurones a conduit récemment les chercheurs à s'intéresser à la toxine tétanique pour constituer une

cartographie des connexions neuronales ou pour servir de véhicule de transport d'agents thérapeutiques dans le système nerveux central [8,11].

DIAGNOSTIC POSITIF

Anamnèse

L'interrogatoire note l'âge et le statut vaccinal de la mère contre le tétanos. Une mère vaccinée transmet l'anticorps par voie placentaire à son fœtus, prévenant ainsi tout risque de tétanos néonatal [12,13]. Les femmes enceintes ayant des antécédents vaccinaux insuffisants ou inconnus doivent toujours recevoir deux doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique: la première dose dès que possible au cours de la grossesse et la seconde à au moins 4 semaines d'intervalle [12,13].

La plupart des naissances dans les pays à faible revenu se déroule en dehors des établissements hospitaliers, compromettant le respect de l'hygiène à la naissance. Les naissances ont souvent lieu à domicile en cas de tétanos néonatal, effectuées par un accoucheur non qualifié (une matrone, un membre de la famille) [5,7,8,14].

Des pratiques dangereuses concernant les soins du cordon ombilical sont rapportées: section avec une lame de rasoir, ligature avec un lien végétal et application de fumier [7,8,14,15].

Signes cliniques

Période d'incubation

La période d'incubation est définie comme le temps écoulé entre la contamination de la plaie et le premier symptôme. C'est la période pendant laquelle la libération de toxines et leur transport se produisent. Cette période varie de 3 à 24 jours (moyenne 5-7 jours) après la naissance, elle est silencieuse [7-8].

Période d'invasion

Les manifestations cliniques commencent par des cris incessants et une irritabilité. Le nouveau-né présente un refus progressif de téter, avec une difficulté d'ouvrir la bouche à cause du trismus [7-8].

Période d'état

Des contractures persistantes et généralisées maintiennent les membres supérieurs en flexion et les membres inférieurs en extension. La contracture des muscles paravertébraux maintient le rachis en hyperextension: attitude en « opisthotonos ». Des paroxysmes douloureux peuvent survenir de façon spontanée ou provoquée par la moindre stimulation sensorielle comme le bruit, la lumière, l'examen ou les soins médicaux. La conscience est en règle générale conservée, mais son appréciation dans ce contexte séméiologique est difficile [7-8].

L'étude réalisée dans les CHU d'Antananarivo a confirmé que les manifestations cliniques étaient dominées par le refus de téter, le trismus et les spasmes [5].

D'autres troubles peuvent apparaître pendant cette période: troubles digestifs, détresse respiratoire liée à une pneumopathie d'inhalation,

signes de choc si infection bactérienne associée [7].

L'ombilic peut être souillé de substances étrangères, nécrosé ou surinfecté [1,14,15].

Dans de rares cas graves de tétanos néonatal, un syndrome dysautonomique peut apparaître et donner des poussées d'hypertension artérielle, des accès de tachycardie, des sueurs profuses et de la fièvre. Des épisodes de bradycardie et d'hypotension artérielle sont également observés. Ce syndrome dysautonomique peut être à l'origine d'un arrêt cardiaque [7].

Examens paracliniques

L'isolement du *Clostridium tetani* sur culture de l'extrémité du cordon ou à l'hémoculture anaérobie est possible, mais ces cultures ne sont positives que dans 30% à 50% des cas [7].

La détection par PCR de la toxine tétanique dans le sang peut également être utilisée. Ces examens sont rarement disponibles dans la plupart des contextes. Le diagnostic reste essentiellement clinique [16,17].

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel du tétanos néonatal comprend les autres étiologies de convulsions néonatales :

- la méningite néonatale, qui peut associer une hypertonie, des convulsions et un refus de téter mais elle ne comporte pas de trismus et la conscience est souvent altérée, elle

est facilement mise en évidence par une ponction lombaire ;

- le paludisme congénital qui se traduit par un tableau d'infection néonatale non spécifique, le diagnostic est confirmé par le frottis sanguin et la goutte épaisse,
- l'hypocalcémie où la rigidité est essentiellement périphérique, la fièvre absente, le dosage de la calcémie confirme le diagnostic ;
- les hémorragies cérébro-méningées qui surviennent très précocement par rapport au tétanos néonatal, l'anamnèse à la recherche d'un accouchement difficile est importante et les imageries médicales confirmeront le diagnostic [7-8].

PRONOSTIC

La mortalité reste élevée dans les pays en voie de développement ne disposant pas de plateforme de soins intensifs bien équipée. La mortalité est actuellement de 3 à 88% [1,18]. Le taux de mortalité dans l'étude de H. Randrianjafinimpanana et al. était de 76,56% parmi les 64 cas de tétanos néonatal diagnostiqués [5].

Les facteurs associés à une mortalité accrue sont la survenue précoce de la maladie après la naissance (<7 jours), le faible poids de naissance, le non respect des règles d'hygiène durant l'accouchement, ainsi que l'insuffisance respiratoire au moment du diagnostic [1, 18].

Les séquelles neurologiques sont fréquentes en cas de tétanos néonatal, allant de déficiences intellectuelles légères à des parésies cérébrales sévères. Elles seraient dûes aux épisodes d'apnée et d'hypoxie répétés pendant une période vulnérable du développement cérébral [19].

Plusieurs classifications ont été instaurées pour établir les stades de gravité de la maladie et donc son pronostic. Les scores de gravité largement utilisés dans le tétanos néonatal sont le score de Rhéa (tableau I), le score de Patel et Jocq (tableau II) et le score de Dakar (tableau III). Plus le score est élevé, plus la maladie est sévère et le risque de décès important [7].

Tableau I : Score de Rhea [7]

| Critères | 0 | 1 | 2 |
|----------------------|---------|----------|----------|
| Température | Normale | Elevée | - |
| Intensité des crises | - | Modérée | Intense |
| Durée des crises | - | <30 sec | >30 sec |
| Déclenchement | - | Provoqué | Spontané |

Tableau II : Score de Patel et Jocq [7]

| Critères | 0 | 1 |
|-------------|----------|----------|
| Incubation | >5 jours | <5 jours |
| Invasion | >3 jours | <3 jours |
| Température | <39°C | >39°C |
| Trismus | Absent | Présent |
| Spasmes | Absents | Présents |

Tableau III : Score de Dakar [7]

| Facteurs pronostiques | 0 point | 1 point |
|-----------------------|-------------------|------------|
| Incubation | ≥ 7 jours | < 7 jours |
| Invasion | ≥ 2 jours | > 2 jours |
| Porte d'entrée | Autre ou inconnue | Ombilicale |
| Température | > 38°5 | ≥ 38°5 |
| Fréquence cardiaque | < 150/min | ≥ 150/min |
| Paroxysmes | Absents | Présents |

TRAITEMENT

La prise en charge du tétanos néonatal a pour buts de neutraliser et d'éliminer les toxines et de réduire les stimulations génératrices de paroxysmes.

Le nouveau-né doit être hospitalisé dans une unité de soins intensifs [7-8].

Moyens à visée étiologique

Immunoglobulines spécifiques

Un essai comparatif entre les immunoglobulines antitétaniques spécifiques d'origine humaine (500UI intramusculaire IM) et le sérum antitétanique hétérologue d'origine équine (10000UI IM) n'a pas constaté de différence dans l'évolution ou la mortalité entre les deux groupes [20]. Les immunoglobulines humaines ont moins d'effet secondaire et une demi-vie plus longue et sont préférées au sérum antitétanique hétérologue d'origine équine [7].

L'administration d'antitoxine par voie intrathécale a été intéressante pendant plusieurs décennies. Cette route fournit un moyen de neutraliser la toxine dans le système nerveux et augmente la concentration intrathécale d'antitoxine par rapport aux concentrations obtenues après administration intramusculaire. Plusieurs études ont confirmé le bénéfice de cette administration intrathécale [21]. Miranda-Filho et al au Brésil ont montré que la survenue de la mortalité entre les deux groupes comparés n'avait pas montré de différence significative. Mais le séjour à l'hôpital et la progression de la maladie ont été réduits dans le groupe intrathécal et le traitement avec l'antitoxine intrathécale réduit

considérablement le coût des soins et le séjour hospitalier [22].

Antibiothérapie

L'antibiothérapie a pour objectif de détruire les bacilles tétaniques persistants au niveau de la porte d'entrée, arrêtant ainsi la production de toxine. Elle permet également de combattre les germes associés qui favorisent le développement des spores [7].

La pénicilline intraveineuse et le métronidazole sont les traitements de première intention du tétanos néonatal [8]. La pénicilline G est utilisée à la dose de 100000U/kg par jour pendant 10 jours. Son effet antagoniste du GABA, risquant de majorer l'action de la tétanospasme, lui fait préférer le métronidazole [9,14]. Le métronidazole est à administrer à la dose de 15mg/kg par jour chez les nouveau-nés de moins de 7 jours et de 30mg/kg par jour au-delà de 7 jours [23]. En l'absence de voie veineuse, certains utilisent l'ampicilline administrée par sonde nasogastrique, à la posologie de 100 à 200mg/kg par jour [24].

Traitement de la porte d'entrée

La production de la toxine peut être réduite par un nettoyage adéquat de la plaie, qui entraîne l'élimination physique des spores [1]. Désinfection, parage de la plaie, éventuellement débridement chirurgical sont toujours effectués après injection d'immunoglobulines spécifiques, sous antibiothérapie et traitement sédatif [7].

Vaccination

Le tétanos n'est pas une maladie immunisante, il faut débiter d'emblée la

vaccination : injection d'anatoxine 0.5ml en un site différent de l'injection de l'immunoglobuline [1,7,8].

Moyens symptomatiques

La surveillance médicale intensive est déterminante pour la survie car une assistance respiratoire par intubation ou trachéotomie sur une période prolongée est nécessaire dans bon nombre de cas [1,7,9].

Les spasmes musculaires douloureux peuvent être atténués et prévenus en mettant le patient dans un environnement calme (minimisation des stimuli sensoriels) et en lui administrant des benzodiazépines ou du propofol. Les benzodiazépines, dont le diazépam, sont les plus utilisés pour leur effet myorelaxant. Des posologies élevées sont souvent requises. On débute par 0.3 à 0.5mg/kg en intraveineuse lente suivie d'une perfusion de 3 à 10mg/kg par jour en perfusion continue, voire plus si les paroxysmes persistent. En présence de ventilation mécanique, on peut augmenter la posologie à 20 à 30mg/kg par jour avec une surveillance continue de la fréquence respiratoire en raison des risques d'apnée. A posologie très élevée, le propylène glycol contenu dans la préparation de diazépam peut entraîner une acidose métabolique, d'où l'intérêt d'administrer le produit par sonde nasogastrique dès que possible [1,7,9]. En cas d'efficacité insuffisante des benzodiazépines, un blocage neuromusculaire par pancuronium ou vécuronium est possible, mais nécessite une surveillance étroite en raison de l'action de ces substances sur le système nerveux autonome [1,7].

La survenue d'hyperactivité sympathique justifie l'administration de morphine qui a prouvé son efficacité par rapport aux alpha et beta bloquants. L'hyperactivité parasympathique peut justifier une administration à fortes doses d'atropine en continue en cas de bradycardie. En cas de survenue d'une hypotension, il faut assurer un apport liquidien et éventuellement utiliser des amines vasoactives [7].

Les apports hydro-électrolytiques et nutritionnels corrects en fonction du terme et de l'âge de l'enfant doivent être assurés [7].

Si le nouveau-né n'est pas ventilé, la liberté des voies aériennes supérieures doit être assurée par la mise en position de sécurité, la tête en hyperextension, un billot sous les épaules, une sonde dans l'estomac et des aspirations bucco-pharyngées répétées [7].

Autres traitements

Magnésium

Le sulfate de magnésium a des propriétés myorelaxantes, vasodilatatrices et chronotropes négatives, et offre une méthode potentiellement simple et peu coûteuse pour traiter le téτανos. Les études réalisées divergent sur l'effet bénéfique du magnésium pour arrêter les paroxysmes. La plupart des études étaient réalisées chez des adultes. D'autres essais contrôlés randomisés sur l'utilisation du magnésium dans le téτανos néonatal doivent être réalisés avant de donner une conclusion [25,26].

Vitamine C

Chez l'animal, la vitamine C est reconnue comme efficace pour prévenir beaucoup d'infections.

La vitamine C a prouvé son efficacité dans la protection contre la survenue du téτανos chez les rats. Des études chez l'adulte ont essayé de prouver l'efficacité de la vitamine C pour prévenir et traiter le téτανos. D'autres essais cliniques doivent être réalisés. Actuellement, l'utilisation de la vitamine C dans le téτανos n'est pas encore validée [27].

EVOLUTION

Sans traitement, la maladie est mortelle [7- 8]. Sous traitement, la longue évolution de la maladie est émaillée de complications liées aux méthodes de réanimation : infections nosocomiales, pneumothorax barotraumatique [7- 8].

D'autres complications peuvent survenir :

- cardiovasculaire : syndrome dysautonomique, choc septique
- digestif : iléus paralytique, ulcère gastrique
- rénal : conséquence d'une rhabdomyolyse intense accompagnant les paroxysmes pouvant être à l'origine d'une atteinte tubulo-interstitielle aiguë
- hydroélectrolytique : déshydratation
- nutritionnelle : marasme si apport nutritionnel insuffisant
- ostéoarticulaire : rétractions musculotendineuses, fractures, tassement des vertèbres dorsales
- neurologique : paralysie flasque transitoire [7- 8].

PREVENTION

La prévention et l'élimination du tétanos néonatal sont basées sur la vaccination et l'amélioration des soins périnataux. Des normes sur la surveillance continue du tétanos néonatal ont également été publiées [2,28].

L'OMS a émis des recommandations claires sur la vaccination des femmes et la fourniture de vaccins. Les femmes enceintes non immunisées doivent recevoir deux doses d'anatoxine tétanique à un mois d'intervalle, la première dose dès que possible pendant la grossesse. D'autres doses d'anatoxine doivent être administrées lors des grossesses ultérieures (ou à intervalles d'au moins un an) jusqu'à un total de cinq doses. Les anticorps antitétaniques maternels sont transférés passivement au fœtus et protègent le bébé contre le tétanos pendant les premiers mois de vie [13,28].

Pour améliorer l'hygiène à la naissance, l'OMS préconise l'utilisation des six mesures propres: surface de naissance propre, mains propres, périnée propre, section, ligature et soin du cordon propres [28,29].

CONCLUSION

Bien que les cas de tétanos néonatal aient considérablement diminué au cours des deux dernières décennies, 14 pays doivent encore éliminer cette maladie évitable. Une grande partie du succès de l'initiative pour l'élimination du tétanos maternel et néonatal repose sur les méthodes locales spécifiquement conçues pour

augmenter la couverture vaccinale et pour améliorer l'hygiène à la naissance.

Dans un pays en développement comme Madagascar, la pratique des consultations pré-natales de qualité ainsi que l'incitation des mères à accoucher dans les structures sanitaires sont à renforcer pour arriver à l'éradication du tétanos néonatal.

REFERENCES

1. Weisser M. Le tétanos en 2016. – Forum Médical Suisse 2016;16(28–29):584–8.
2. WHO. Maternal and neonatal tetanus elimination (MNTE). Avril 2018. Disponible à http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en
3. Khan AA, Zahidie A, Rabbani F. Interventions to reduce neonatal mortality from neonatal tetanus in low and middle income countries - a systematic review. BMC Public Health 2013;13:322 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/322>.
4. WHO, UNICEF. Eliminer durablement le tétanos maternel et néonatal: plan stratégique 2012-2015 http://www.who.int/immunization/diseases/MNTEStrategicPlan_F.pdf.
5. Randrianjafinimpanana H, Rakotomahefa Narison ML, Ratsimbazafy ABA, Ravelomanana N. Le tétanos néonatal vu dans cinq CHU d'Antananarivo (Madagascar): aspect épidémiologique et facteur de risque de mortalité. Arch Ped 2014.21(5):818.
6. Direction de la veille sanitaire et de la Surveillance épidémiologique à Madagascar DVSSE. La surveillance épidémiologique de la maladie et la riposte. BMSEM 2018 (3):1-10.
7. Robinson AL, Imbert P. Tétanos néonatal. EMC-Pédiatrie 2014;9(1).
8. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. Lancet. 2015 January 24;385(9965):362–370.
9. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry CM et al. Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 Sep;69(3):292-301.

10. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Laureto P, DasGupta BR et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992;359:832–35.
11. Salinas S, Schiavo G, Kremer EJ. A hitchhiker's guide to the nervous system: the complex journey of viruses and toxins. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:645–55.
12. WHO. Tetanus vaccine. *Weekly Epidemiological Record* 2006;20:198-208.
13. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jul 6;(7):CD002959.
14. Ilic M, Pejic L, Todorovic B, Hasani B, Stankovic S, Ristic G et al. Neonatal tetanus – report of a case. *Turk J Pediatr* 2010 Jul-Aug;52(4):404-8.
15. Idema CD, Harris BN, Ogunbanjo GA, Durrheim DN. Neonatal tetanus elimination in Mpumalanga Province, South Africa. *Tropical medicine & international health: TM & IH* 2002;7(7):622–4.
16. Campbell JI, Lam TM, Huynh TL, To SD, Tran TT, Baker S et al. Microbiologic characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium tetani* isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80:827–31.
17. Nagao K, Mori T, Sawada C, Sasakawa C, Kanezaki Y. Detection of the tetanus toxin gene by polymerase chain reaction: a case study. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:149–50.
18. Lambo JA, Anokye EA. Prognostic factors for mortality in neonatal tetanus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2013 Dec;17(12):e1100–10.
19. Barlow JL, Mung'Ala-Odera V, Gona J, Newton CR. Brain damage after neonatal tetanus in a rural Kenyan hospital. *Tropical medicine & international health: TM & IH* 2001;6(4):305–8.
20. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, Brooks GF, Bennett JV. Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965–1971. *JAMA* 1976;235:42–4.
21. Kabura L, Ilibagiza D, Menten J, Van den Ende J. Intrathecal vs. intramuscular administration of human antitetanus immunoglobulin or equine tetanus antitoxin in the treatment of tetanus: a meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2006 Jul;11(7):1075-81.
22. Miranda-Filho DB, Ximenes RA, Siqueira-Filha NT, Santos AC. Incremental costs of treating tetanus with intrathecal antitetanus immunoglobulin. *Trop Med Int Health* 2013;18:555–63.
23. Trieu HT, Lubis IN, Qui PT, Yen LM, Wills B, Thwaites CL et al. Neonatal Tetanus in Vietnam : Comprehensive Intensive Care Support Improves Mortality. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Jun;5(2):227-30.
24. Manga NM, Dia NM, Ndour CT, Diop SA, Fortes L, Mbaye M et al. Tétanos néonatal et de la femme en âge de procréer à la clinique des maladies infectieuses de Dakar. *Med Mal Infect* 2009;39:901-5.
25. Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium as first line therapy in the management of tetanus: a prospective study of 40 patients. *Anaesthesia*. 2002; 57:811–17.
26. Karanikolas M, Velissaris D, Marangos M, Karamouzou V, Fligou F, Filos KS. Prolonged high dose intravenous magnesium therapy for severe tetanus in the intensive care unit: a case series. *J Med Case Reports* 2010;4:100.
27. Hemilä H, Koivula TT. Vitamin C for preventing and treating tetanus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006665.
28. WHO. Making pregnancy safer: the critical role of the skilled attendant: a joint statement by WHO, ICM and FIGO. Geneva: WHO; 2004.
29. WHO. [accessed July 14, 2014] Essential newborn care: report of a technical working group. 1994. Disponible à <http://helid.digicollection.org/es/d/Js2892e>.