

Zoom sur *Haemophilus influenzae* de type b



LA MALADIE EN QUELQUES MOTS

Il existe 6 sérotypes d'*Haemophilus influenzae* mais le **sérotype b** est le plus important dans la pathogénèse humaine. Il s'agit également du plus virulent^{1,2}

Ce germe est retrouvé dans le nasopharynx et peut être à l'**origine de différentes manifestations** : méningites, pneumonies, otites moyennes, sinusites, bronchites...^{1,2}

Les **méningites à *Haemophilus influenzae* b** peuvent être mortelles ou laisser des **séquelles graves** (surdité, cécité) dans environ 15 % des cas malgré un traitement antibiotique réalisé en milieu hospitalier³

Son caractère invasif est lié à la capsule polysaccharidique :⁴

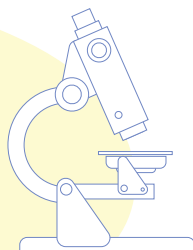
- Souches capsulées responsables d'infections sévères
- Souches non capsulées responsables majoritairement d'otites et de surinfections bronchiques

Les populations à risque sont les **enfants non vaccinés ou incomplètement vaccinés**⁴

Son traitement est basé sur la prescription d'**antibiotiques**¹

Ces infections sont **en importante diminution depuis l'introduction de la vaccination**⁴

MAIS ces bactéries sont toujours en circulation⁴

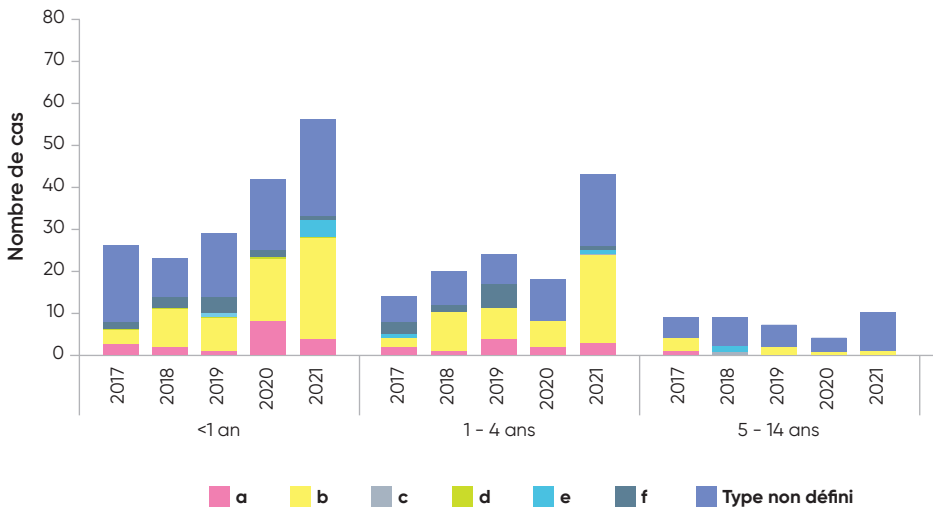


ÉPIDÉMIOLOGIE EN FRANCE

Entre 2017 et 2021, **la proportion de cas invasifs chez les enfants de moins de 5 ans a drastiquement augmenté**. En effet, **en 2021, Hib représentait 45,5 % (contre 35 % en 2020) des maladies invasives chez les enfants de moins de 5 ans**. Cette augmentation était d'autant plus importante chez les **nourrissons de moins de 1 an**.⁵

L'effet combiné de plusieurs facteurs comme la simplification du schéma vaccinal de primovaccination en France en 2013, avec un passage d'un schéma 3 doses + 1 rappel à un schéma en 2 doses + 1 rappel, pourrait être une cause de cette augmentation de cas.⁵

Évolution du nombre de cas de maladies invasives à *Haemophilus influenzae* entre 2017 et 2021 par groupe d'âge et sérotype en France⁵



Une augmentation du nombre de cas est également observée à l'échelle européenne chez les patients de **moins de 1 an** et les **plus de 65 ans**.^{*6}

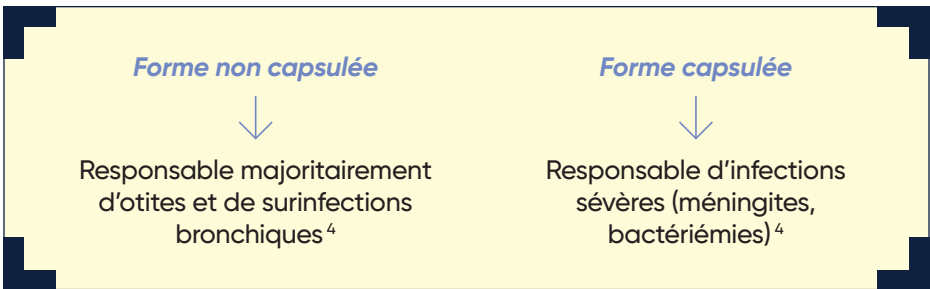
Hib : *Haemophilus influenzae* de type b.

* Entre 2014 et 2018.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B

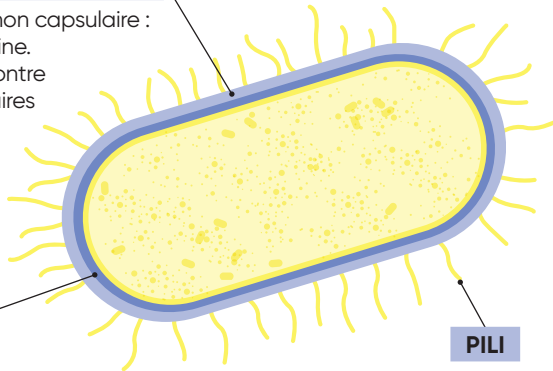
Hib est un **coccobacille à gram négatif** pouvant se présenter sous 2 formes.¹

Son **caractère invasif**, différent selon la forme, est **lié à sa capsule polysaccharidique** (composée de polyribosyl ribitol phosphate – PRP).^{2,4}



LIPO-OLIGOSACCHARIDES DANS L'ENVELOPPE CELLULAIRE

Facteur de virulence non capsulaire : contient une endotoxine. Protège la bactérie contre les défenses immunitaires de l'hôte.¹



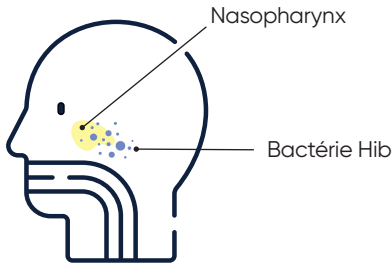
CAPSULE

Facteur de virulence majeur : échappe à la destruction médiée par le complément et à la clairance splénique.¹

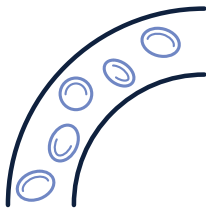
PILI

Facteur de virulence non capsulaire : aide à l'adhérence aux cellules hôtes.¹

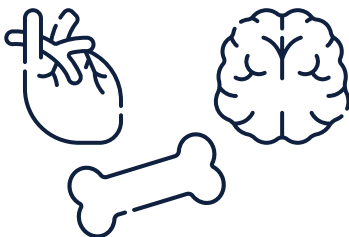
INFECTION ^{1,3}



Colonisation de la muqueuse nasopharyngée



Dissémination par la circulation sanguine



Développement de maladies

Hib : *Haemophilus influenzae* de type b.

1

Hib pénètre dans l'organisme *via* les voies respiratoires supérieures et colonise la muqueuse nasopharyngée. Elle peut entraîner des infections locales (otite, épiglottite, sinusite...)

L'hôte peut rester colonisé jusqu'à 6 mois sans symptômes (porteur asymptomatique).

2

La bactérie peut également se disséminer par la circulation sanguine (bactériémie).

3

Les bactéries peuvent envahir d'autres parties de l'organisme (cerveau, cœur, os...) et provoquer une maladie invasive.

(Hib isolé de fluides normalement stériles).

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

FACTEURS DE RISQUE^{1,7}

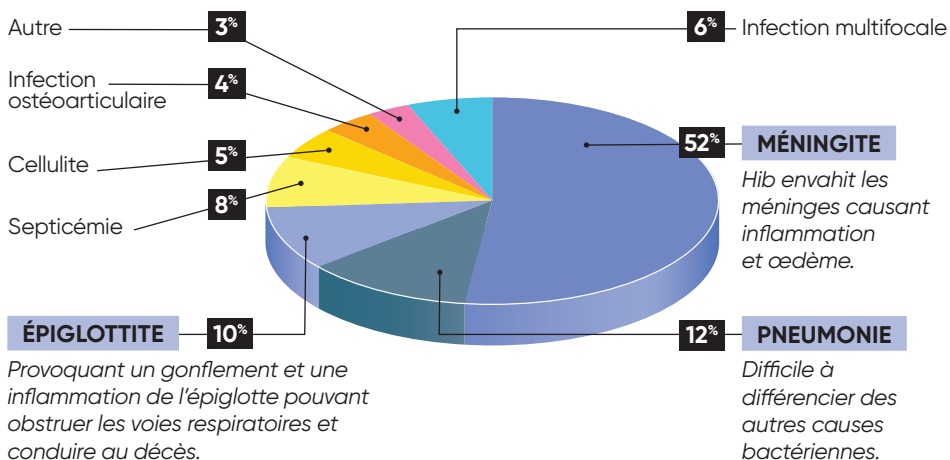
Hib serait responsable de 95 % de toutes les infections à *Haemophilus influenzae* chez les patients non immunisés.

Les différents facteurs de risque comprennent des facteurs inhérents à l'hôte et des facteurs liés à son environnement :

- **Âge** : les enfants âgés de moins de 5 ans ont un risque plus élevé
- **Ethnicité** : les indiens d'Amérique, les inuits, les africains, les mélanésiens et les afro-américains sont exposés à un risque accru d'infections invasives à Hib
- **Facteurs socio-économiques** : foyer à faible revenu, promiscuité du foyer, fréquentation des collectivités
- **Maladie chronique concomitante**

CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE^{1,4}

Hib peut entraîner une variété de syndromes cliniques tels que la méningite, la pneumonie, l'empyème de la cellulite orbitaire...¹



TRANSMISSION^{1,4}

La transmission d'*Haemophilus influenzae* se fait par **exposition aux sécrétions rhino-pharyngées** (gouttelettes en suspension dans l'air ou contact direct avec les sécrétions respiratoires) des **personnes malades ou des porteurs asymptomatiques**.

TESTS DIAGNOSTIQUES¹

Culture et coloration : Hib peut être difficile à isoler à partir d'hémocultures mais la bactérie peut également être cultivée à partir d'autres liquides infectés.

PCR : la réaction en chaîne par polymérase sur du liquide céphalo-rachidien a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 75 % - 96 % par rapport à la culture.

Détection antigénique : incluant immunoélectrophorèse et agglutination au latex, ces techniques utilisent des anticorps dirigés contre les antigènes de la bactérie Hib pour détecter sa présence (techniques réalisables sur les urines).

Face à un cas d'infection invasive à Hib, le CNR recommande de déclarer le cas à la pharmacovigilance *via* la fiche disponible sur le site du CNR : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae>⁸ ou en flashant ce QR code :



LA VACCINATION HIB

LA VACCINATION ^{2,9}

Les premiers vaccins mis au point étaient des vaccins polysaccharidiques simples PRP, mais ces derniers ne parvenaient pas à induire une mémoire immunologique ni à provoquer une réponse de rappel lors d'expositions répétées.

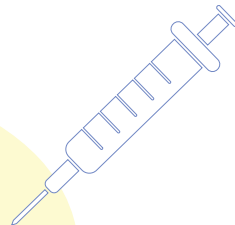
Pour palier à l'immunogénicité réduite des vaccins PRP simples, des **vaccins conjugués protéine-polysaccharide (glycoconjugués – PRP)** ont été mis au point.

Les vaccins conjugués Hib PRP-protéine activent une réponse dépendante des cellules T avec des niveaux élevés d'anticorps protecteurs chez les nourrissons à partir de 2 mois.

En premier lieu, 4 vaccins conjugués monovalents ont été mis au point avec 4 protéines porteuses :

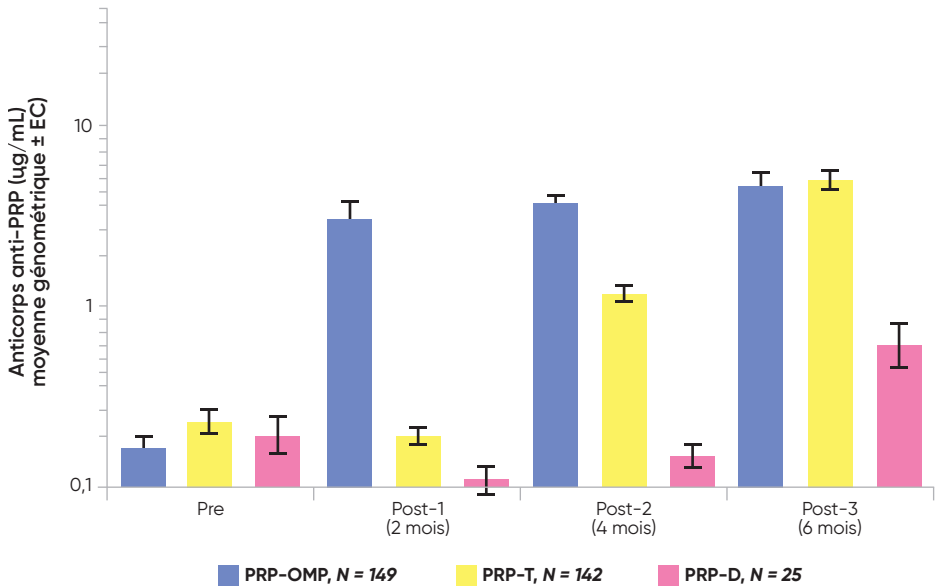
- **L'anatoxine tétanique : PRP-T** (*disponible en France*)
- L'anatoxine diphtérique : PRP-D (*non disponible en France*)
- **Le complexe de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* : PRP-OMP** (*disponible en France*)
- Une protéine mutante non toxique de *Corynebacterium diphtheriae* CMR197 : PRP-CRM (*non disponible en France*).

Cette vaccination est effectuée pour tous les enfants, en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélitique, coquelucheux acellulaire et hépatite B.



Hib : *Haemophilus influenzae* de type b.

IMMUNOGÉNICITÉ DES DIFFÉRENTS VACCINS¹



La vaccination par **PRP-OMP** confère une **production élevée d'anticorps dès la primovaccination**.

PRP-OMP et PRP-T ne démontrent pas de différence significative après un schéma de vaccination complet.

PRP-OMP : PRP-outer membrane protein ; EC : Écart-Type ; PRP-T : PRP conjugué à l'anatoxine tétanique (adapté d'après Ganoff DM, Anderson EL, Osterholm MT, *et al.* Differences in immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *J Pediatr.* 1992; 121:87-194.)

LA VACCINATION HIB

IMPACT DE LA VACCINATION^{1,2,6,7,11}

Avant l'instauration de la vaccination dans les programmes de santé des pays européens, Hib représentait la **principale cause de méningites bactériennes**.

Les **enfants de moins de 5 ans étaient le réservoir primaire de Hib** avec un taux de colonisation nasopharyngée allant de 3 % à 9 %.

Années 80

instauration de la vaccination dans les programmes des pays européens.

Le vaccin contre Hib assure une protection efficace contre les infections (environ 95 %).

Ces vaccins combinés ont été conçus spécifiquement pour les nourrissons. Ils peuvent entraîner une réaction locale entre 5 à 15 % des cas qui se manifestent en général 24 à 48 heures après la vaccination et disparaissent très rapidement.¹⁰

En 2005

1 145

cas en Europe

En 2018

153

cas d'infections à
Haemophilus influenzae
de type b

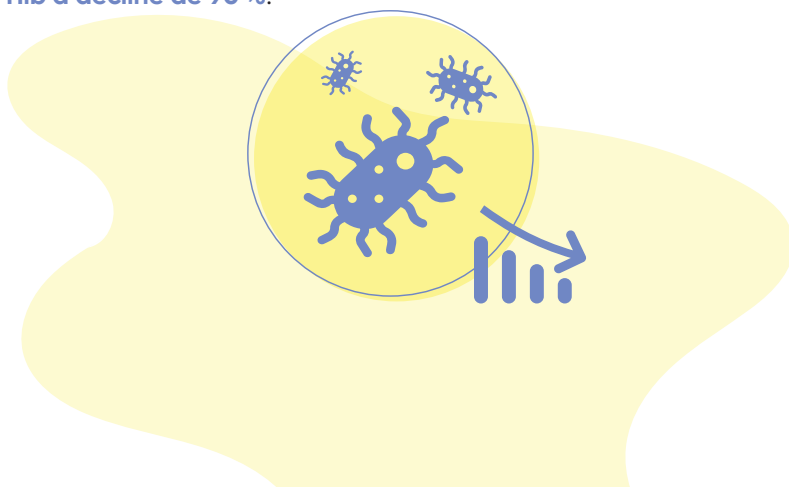
2

décès liés

Depuis l'instauration de la vaccination, les infections sévères ont pratiquement disparu.

L'utilisation systématique du vaccin conjugué à la protéine Hib a réduit l'incidence de la maladie à Hib de $\geq 90\%$ dans les pays à revenu élevé.

Une réduction substantielle du fardeau de la maladie à Hib a été constatée partout où le vaccin est utilisé. En effet, entre 2000 et 2015, le **nombre de décès liés à Hib a décliné de 90 %**.















LA VACCINATION HIB

RECOMMANDATION VACCINALE ^{9,12}

La primovaccination (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire pour tous les enfants nés à compter du 1^{er} janvier 2018.

La vaccination du nourrisson comporte une primovaccination à **2 injections à 2 mois d'intervalle à l'âge de 2 mois (8 semaines) et à 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois**. Ce schéma ne doit pas être différé.

La vaccination contre Hib est pratiquée aujourd'hui, principalement avec les **vaccins hexavalents**, vaccins acellulaires combinés à d'autres valences.

1 dose à l'âge de	2 mois	4 mois	11 mois
<i>Haemophilus Influenzae</i> de type b			
Diphtérie – Tétanos – Poliomyélite			
Coqueluche			
Hépatite B			

Pour les enfants n'ayant pas été vaccinés avant 12 mois, **un rattrapage vaccinal peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans avec une seule dose de vaccin monovalent**.

La 1^{ère} dose (à 2 mois) des vaccinations contre les infections pneumococciques et rotavirus peut être administrée simultanément avec la vaccination hexavalente selon les recommandations vaccinales en vigueur.

Pour plus d'informations sur l'ensemble des recommandations pour les infections à Hib et notamment les recommandations particulières, se référer au calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en vigueur.

Hib : *Haemophilus influenzae* de type b.

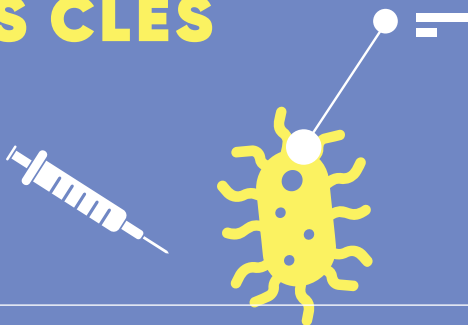
RÉFÉRENCES

1. Plotkin S A, Orenstein W A, Offit P A. Edwards K M. Pertussis Vaccines, 7th edition.
2. Slack MPE, *et al.* Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):e0002821.
3. Vaccination Info Service. Méningites à *Haemophilus influenzae* de type b. 2023. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-de-type-b#:~:text=Les%20m%C3%A9ningites%20%C3%A0%20Haemophilus%20influenzae,antibiotique%20r%C3%A9alis%C3%A9%20en%20milieu%20hospitalier>. Consulté le 10/02/2023.
4. Santé Publique France. La coqueluche : la maladie. 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/meningites-a-haemophilus-influenzae-de-type-b/la-maladie/#tabs>. Consulté le 09/01/2023.
5. Deghmane AE, and Taha MK. Changes in Invasive *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* Infections in France during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms.* 2022;10(5):907.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Report : *Haemophilus influenzae*. Annual Epidemiological Report for 2018. 2020.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Invasive *Haemophilus influenzae* disease. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/facts>. Consulté le 02/12/2022.
8. Institut Pasteur. Méningocoques et *haemophilus influenzae*. La maladie – Recommandations CNR méningocoques et *haemophilus influenzae*. 2021. Accessible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/la-maladie-recommandations>. Consulté le 09/01/2023.
9. Calendrier vaccinal 2022. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf Consulté le 09/01/2023.
10. INFOVAC. *Haemophilus influenzae* b. Accessible sur : <https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/h-influenzae-b-hib>. Consulté le 09/01/2023.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. The First European Communicable Disease Epidemiological Report. 2007.
12. HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus.

NOTES

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

MESSAGES CLÉS



***Haemophilus influenzae* de type b** est un coccobacille à gram négatif à l'origine de différentes manifestations (méningites, bactériémies) touchant les **nourrissons et les jeunes enfants**.^{1,2}

Son caractère invasif est lié à la **capsule polysaccharidique** :⁴

- **Souches capsulées** responsables d'**infections sévères**
- **Souches non capsulées** responsables majoritairement d'**otites** et de **surinfections bronchiques**

Les **populations à risque** sont les **enfants non vaccinés ou incomplètement vaccinés**.⁴

Entre 2017 et 2021, la **proportion de cas invasifs chez les enfants de moins de 5 ans a drastiquement augmenté** (45,5 % en 2021). Cette augmentation était d'autant **plus importante chez les nourrissons de moins de 1 an**.⁵

La vaccination par **PRP-OMP confère une production élevée d'anticorps dès la primovaccination**. Elle ne démontre pas de différence significative par rapport à la vaccination par PRP-T une fois le schéma de vaccination complet.¹

La **vaccination hexavalente du nourrisson** (deux injections suivies d'un rappel) est **obligatoire** chez l'enfant depuis le 1^{er} janvier 2018.⁷



Réalisé par un imprimeur labellisé Imprim'Vert, sur du papier issu de forêts gérées durablement.

