

Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) sont fréquentes et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants avant 5 ans. Le caractère invasif est lié à une capsule et les souches de *Haemophilus influenzae* de type b capsulées sont responsables des infections sévères, alors que les souches non capsulées sont la cause d'otites et de surinfections bronchiques. La capsule de *Haemophilus influenzae* de type b est un polyoside, le polyribosyl-ribitol-phosphate ou PRP, qui est à l'origine des vaccins *Haemophilus influenzae* de type b.

Ces vaccins ont pour but de prévenir les redoutables formes invasives, tout particulièrement les infections méningées, mais n'ont pas d'impact sur les otites à *Haemophilus* (parmi les *Haemophilus influenzae* de l'otite moyenne aiguë, moins de 1 % des souches sont de type b). En revanche, ils permettent de diminuer le portage pharyngé chez les vaccinés et donc de diminuer la circulation de *Haemophilus influenzae* de type b dans la population.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

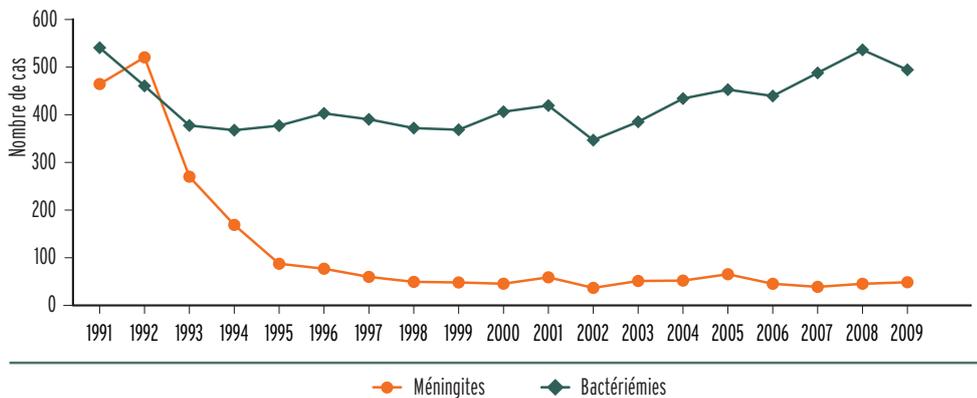
Les manifestations invasives dues à *Haemophilus influenzae* sont les méningites purulentes, les épiglottites, les bactériémies, les cellulites, les arthrites, les pneumopathies et les ethmoïdites.

Ces infections ont une incidence variable selon les pays : avant l'introduction de la vaccination, celle-ci était de 20 à 60 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans aux États-Unis, 52 pour 100 000 en Scandinavie et en France, 18 pour 100 000, soit environ 700 cas par an (11/100 000 pour les méningites). En France, les méningites purulentes sont les plus fréquentes (environ 60 %), les plus graves par leurs séquelles (10 à 15 % de surdité) et aussi par leur

létalité (3 %). Les méningites s'observent dans 80 % des cas entre 3 et 18 mois (exceptionnelles avant 3 mois), avec un pic entre 6 et 12 mois. Les épiglottites s'observent plus tardivement (nourrissons et jeunes enfants). Le but de la vaccination est donc de protéger très tôt les jeunes nourrissons. Depuis l'introduction en France de la vaccination Hib en 1992 et grâce à son association avec les vaccins DTCP, la couverture vaccinale est très élevée. L'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b a été divisée par deux entre 1991 et 2009, et l'incidence des méningites a été divisée par dix. La diminution brutale des méningites à Hib, manifeste dès 1993 chez les enfants de moins de 2 ans, a été observée à partir de 1995 chez les enfants de 3 à 4 ans [figures 1 et 2].

FIGURE 1

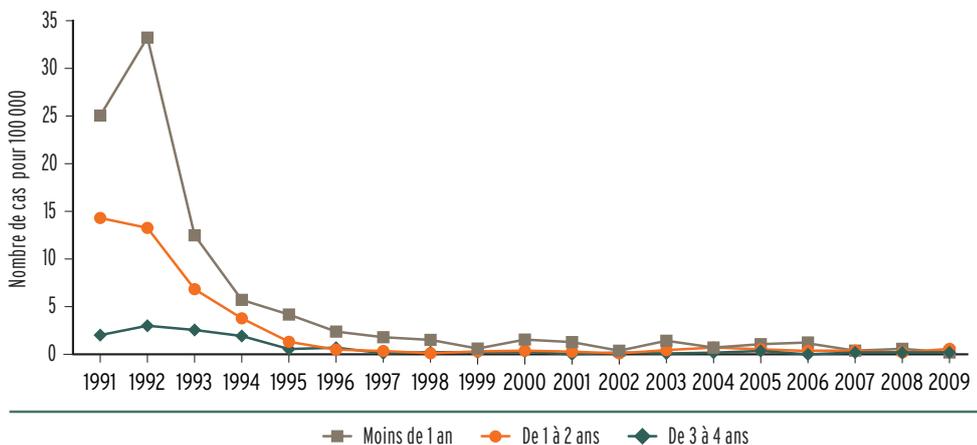
Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1991-2009, Epibac, France métropolitaine



Source : réseau Epibac, données redressées.

FIGURE 2

Méningites à *Haemophilus influenzae* : incidence chez les enfants de moins de 5 ans, 1991-2009, Epibac, France métropolitaine



Source : réseau Epibac, données redressées.

Centre de référence

Centre national de référence de l'*Haemophilus influenzae* :
Centre hospitalier régional universitaire de Lille, Laboratoire de bactériologie- hygiène, Institut de microbiologie, Centre de biologie-pathologie, bd du Professeur Jules-Leclercq, 59037 Lille Cedex.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

La gravité des infections à *Haemophilus influenzae* de type b a justifié la recherche d'un vaccin efficace, dont le support est le constituant polyosidique de la capsule du type b. La virulence de cette bactérie est liée au polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) capsulaire. Or, les anticorps spécifiques dirigés contre ce polyoside sont bactéricides et protecteurs, comme l'ont démontré dès 1933 Fothergill et Wright. Un premier vaccin, constitué par le PRP seul, a été mis au point et étudié dès 1974 par Peltola. La séroconversion obtenue était médiocre avant 2 ans : 45 % avant 18 mois, 75 % avant 2 ans, 90 % après 2 ans. Ce vaccin ne procurait pas non plus d'effet rappel, quel que soit l'âge. Ce faible pouvoir immunogène avant 2 ans, bien connu pour tous les vaccins polyosidiques thymo-indépendants, ne permettait pas d'administrer le vaccin aux nourrissons, cibles essentielles pour la protection recherchée : le développement d'un autre vaccin était donc nécessaire. En conjuguant le vaccin PRP à des protéines, on obtient une réponse immunitaire thymo-dépendante et un meilleur pouvoir immunogène dès les premiers mois de la vie.

Actuellement, seuls les vaccins conjugués à l'anatoxine tétanique sont utilisés en France.

Ils se présentent sous forme isolée (Act-Hib®) ou associée dans les vaccins pentavalents acellulaires Infanrix Quinta® et Pentavac® et dans le vaccin hexavalent acellulaire Infanrix Hexa®.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin est reconstitué en injectant la suspension du vaccin combiné dans le flacon de poudre du vaccin *Haemophilus influenzae* de type b conjugué. Il doit être administré immédiatement après reconstitution.

L'injection se fait par voie intramusculaire.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Efficacité

Réponse sérologique

Deux niveaux d'anticorps anti-PRP sont utilisés pour juger des réponses immunologiques dans les essais : le taux de 0,15 µg/ml, qui est le taux

protecteur minimum, et le taux de 1 µg/ml, qui serait prédictif d'une protection efficace à long terme.

Les quatre vaccins ont fait l'objet de nombreux essais : ils sont tous immunogènes avant l'âge de 6 mois, mais le vaccin PRP-D donne les taux les plus faibles et n'est pas utilisé avant 6 mois.

Le vaccin PRP-T et le vaccin PRP-HbOC sont les plus immunogènes après trois doses, bien que le vaccin PRP-OMP donne une meilleure réponse dès la deuxième injection.

Le vaccin PRP-T utilisé en France donne les meilleurs résultats après la troisième injection, si l'on considère le taux élevé d'anticorps de 1 µg/ml. À long terme, les anticorps restent élevés et le rappel à 18 mois produit une réponse supérieure à 1 µg/ml chez près de 100 % des enfants. L'association du PRP-T au vaccin DTCaP n'altère pas le niveau protecteur des anticorps vis-à-vis des antigènes des autres valences.

Efficacité clinique

L'essai princeps et historique d'efficacité du vaccin PRP-D *versus* placebo a été réalisé en Finlande en 1987. Dans cet essai, on a observé la survenue de 35 infections invasives chez les 50 000 non vaccinés, contre 4 chez les 50 000 vaccinés. Le vaccin PRP-T a été comparé à cet essai princeps et donne une protection supérieure : chez 97 000 nourrissons vaccinés en Finlande (4 mois, 6 mois et 14-18 mois), la protection est totale après deux injections. Après vaccination de 12 000 nourrissons aux États-Unis (Californie et Caroline du Nord), l'efficacité est de 100 %.

La Finlande, qui vaccine les nourrissons depuis 1987, n'observait plus de cas de méningite à *Haemophilus influenzae* de type b dès décembre 1991.

En France, pour l'ensemble de la population, l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* a diminué de 1,8 à 0,8/100 000 de 1991 à 1995 et s'est stabilisée de 1995 à 2008 (données réseau Epibac, InVS). La diminution de l'incidence des méningites (de 0,8 à 0,1/100 000) est responsable de cette évolution **[figure 1]**. Elle est surtout notée pour les méningites chez les enfants de moins de 5 ans avec, chez les moins de 1 an, une incidence pour 100 000 passant de 25 à 0,6 en 2008. Chez les enfants de 1 à 2 ans, l'incidence décroît de 14,3 à 0,2, et chez ceux âgés de 3 à 4 ans, de 2 à 0,2 **[figure 2]**.

À noter qu'une large vaccination contre le type b n'a pas favorisé l'émergence d'infections invasives dues à des *Haemophilus influenzae* capsulés non b : a, c, d, e, ou f.

Politique vaccinale, recommandations

La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* PRP-T est recommandée dès l'âge de 2 mois, en primovaccination, en association avec un vaccin DTCP. On pratique trois injections à un mois d'intervalle (à 2, 3 et 4 mois), avec un rappel à 18 mois.

Pour les enfants non encore vaccinés entre 6 et 12 mois, deux injections de vaccin monovalent suffisent, mais le rappel est nécessaire. Pour les enfants âgés de 1 à 5 ans, une seule injection suffit.

La vaccination des cas contacts

En cas de contact avec un cas de maladie invasive (famille ou crèche), une vaccination doit être mise en œuvre (en utilisant le schéma adapté à l'âge). La prophylaxie par la rifampicine sera instaurée simultanément. Le cas index devra aussi être vacciné.

Associations vaccinales

Ce vaccin peut être administré simultanément en pratiquant les injections en deux sites différents, en particulier avec les autres vaccinations recommandées : Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Poliomyélite, Rougeole, Oreillons, Rubéole.

Effets indésirables

Une douleur, rougeur ou tuméfaction au point d'injection survient chez 5 à 30 % des enfants vaccinés. Ces effets locaux sont de légère intensité et peu durables (environ vingt-quatre heures).

Une réaction fébrile supérieure à 38,5 °C s'observe chez environ 5 % des nourrissons. L'association avec les vaccins DTCP accentue très peu les réactions telles que fièvre, irritabilité ou cris dus à ce vaccin.

Des réactions œdémateuses des membres inférieurs ont été très rarement rapportées lors de l'administration de vaccins contenant la valence *Haemophilus influenzae* de type b.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, en particulier à la protéine tétanique ou apparue après une injection antérieure d'un vaccin *Haemophilus influenzae* de type b conjugué.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Seize années de surveillance des infections invasives bactériennes en France (1991-2006) à travers le réseau Epibac.**

Revue francophone des Laboratoires
décembre 2008 ; (407) : p. 35-43.

- **Surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*,**

***N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France métropolitaine. Réseau Epibac, résultats 2008.**

En ligne : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm>

- **Surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France métropolitaine. Réseau Epibac, résultats 2009.**

En ligne : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm>

- Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*.
Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003.
Saint-Maurice : InVS, 2005.
En ligne : <http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/>
- Dabernat H., Stahl J.-P., Goulet V. et le groupe de la Ligue française pour la prévention des maladies infectieuses.
Méningites bactériennes en France. Étude dans six départements métropolitains en 1995-1997.
Méd Mal Infect 2000 ; 30 (9) : p. 588-594.
- Fothergill L. D., Wright J.
Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism.
J Immunol 1933 ; 24 (4) : 273-284.