

Présidente : Dr Thérèse STAUB
Service National des Maladies Infectieuses

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET
Direction de la Santé, Secrétariat Général

Membres :

Dr Vic ARENDT
Service National des Maladies Infectieuses

Mariette BACKES-LIES
Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et des Médicaments

Dr Armand BIVER
Société Luxembourgeoise de Pédiatrie

Dr Jean FABER
Société Luxembourgeoise de Pneumologie

Dr André FOLSCHETTE
Association des Médecins-Dentistes

Dr Danielle HANSEN-KOENIG
Direction de la Santé, Directeur

Dr Robert HEMMER
Service National des Maladies Infectieuses

Dr Pierrette HUBERTY-KRAU
Direction de la Santé,
Directeur-adjoint

Dr Jean-Claude SCHMIT
Service National des Maladies Infectieuses

Dr François SCHNEIDER
Laboratoire National de Santé

John SCHUH
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Dr Jean-Paul SCHWARTZ
Cercle des Médecins Généralistes

Dr Simone STEIL
Direction de la Santé
Division de la Médecine Préventive et Sociale

Dr Pierre WEICHERDING
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Vaccination universelle des nourrissons et des enfants contre l'*Haemophilus influenzae* de type b mise à jour 2010

Le Conseil Supérieur d'Hygiène recommande la vaccination universelle des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* type b par vaccin combiné hexavalent DiTePeracHIB IPV HBV ou pentavalent DiTePeracHIB IPV selon le calendrier suivant :

- 3 injections IM aux âges de 2, 3, et 4 mois pour la primo-vaccination (vaccins combinés hexa- et pentavalents)
- 1 injection IM de rappel à l'âge de 13 mois (vaccin combiné hexavalent, injecté simultanément au vaccin contre le Méningocoque C)

En cas de primovaccination après l'âge de 12 mois, une seule dose de vaccin est suffisante.

Dans certains cas, et sur avis spécialisé, une vaccination contre Hib peut être recommandée chez l'adolescent ou l'adulte.

Introduction

L'introduction de la vaccination universelle des nourrissons par vaccin polysaccharidique conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) en 1992 avait pour but de diminuer l'incidence des méningites bactériennes, ainsi que d'autres infections sévères causées par ce germe chez l'enfant de moins de 5 ans comme l'épiglottite, les cellulites, les pneumonies et les arthrites.

Suite à la généralisation de cette vaccination, les infections invasives à Hib ont régressé de manière spectaculaire, démontrant l'efficacité de la vaccination universelle des nourrissons par vaccin Hib conjugué.

Au Luxembourg, les recommandations concernant la vaccination contre Hib par vaccin polysaccharidique conjugué ont été émises en 1992 selon un schéma vaccinal à 3 injections ; ce schéma a, depuis, fait l'objet de plusieurs modifications pour les raisons suivantes :

- la mise à disposition de vaccins combinés offrant une protection efficace contre un nombre croissant d'infections (DiTePeracHIB, DiTePeracHIB IPV, DiTePeracHIB IPV HBV)
- la mise en évidence d'une diminution de l'efficacité du vaccin HIB conjugué lors de l'administration combinée avec le vaccin anti-coquelucheux acellulaire (Perac)¹
- l'observation d'une diminution de la protection vaccinale en l'absence de rappel durant la 2^{ème} année de vie²

Le présent document constitue une mise à jour des recommandations formulées en 1992.

Etendue du problème

Avant l'introduction de la vaccination par vaccin conjugué PRP-protéine vectrice, les infections invasives à Hib étaient une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde, affectant les enfants de moins de 5 ans pour 85% des cas. Dans la plupart des pays développés, Hib était la cause la plus fréquente de méningites bactériennes. Ainsi, l'incidence annuelle des méningites à Hib chez le jeune nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans était de 11-40/100 000 avant l'introduction de la vaccination en Europe³. L'incidence annuelle des épiglottites et des autres infections invasives à Hib chez l'enfant de moins de 5 ans était de 21-84/100 000 enfants. Bien que certains facteurs de risque aient été identifiés (ethniques, sociaux, environnementaux), il semble que l'intensité et l'âge de l'exposition à Hib soient déterminants, les nourrissons de 6 à 12 mois étant les plus exposés au risque d'infection invasive.

L'*Haemophilus influenzae* de type b⁴

Haemophilus influenzae de type b (Hib) est une bactérie encapsulée à transmission interhumaine dont le polysaccharide capsulaire est le polyribosyl ribitol phosphate (PRP). Il n'y a pas de réservoir non-humain connu.

Les particularités de la capsule bactérienne polysaccharidique, des endotoxines et diverses structures protéiques permettant l'ancrage et l'adhésion aux cellules épithéliales ainsi que des porines, sont responsables de la pathogénie de Hib.

Depuis les années 1970, de nombreuses souches ont acquis des résistances à l'ampicilline (souches produisant une bêta-lactamase), ainsi qu'à une grande variété d'autres antibiotiques (sulfonamides, aminoglycosides, triméthoprim-sulfaméthoxazole, érythromycine, tétracyclines, pénicillines, chloramphénicol). Ceci souligne l'importance d'une stratégie efficace pour la prévention de l'infection à Hib.

Portage et infection

La bactérie colonise le naso-pharynx où elle peut persister pendant plusieurs mois (taux de portage naso-pharyngé observé: 5-10% chez l'enfant non-vacciné, 1-5% chez l'enfant vacciné). A la suite d'une effraction muqueuse, Hib peut pénétrer le système vasculaire et provoquer une bactériémie. En l'absence d'immunité médiée par les anticorps spécifiques, le complément et le système réticulo-endothélial, la concentration bactérienne augmente dans le sang. L'adhésion bactérienne aux séreuses est responsable de l'essaimage métastatique sur les méninges, dans les poumons, la plèvre, les synoviales articulaires, etc... avec développement subséquent d'une infection dite invasive, comme une méningite, une pneumonie, une arthrite, ...

Le portage naso-pharyngé épisodique joue un rôle dans le développement et le maintien d'une immunité naturelle contre Hib.⁵

Immunité

Des anticorps anti-capsulaires dirigés contre l'antigène PRP, protecteur contre l'infection, sont produits naturellement en cas d'exposition à Hib chez l'enfant de plus de 2 ans. Cependant, l'antigène polysaccharidique PRP est faiblement immunogénique et T-indépendant, et ne déclenche aucune production d'anticorps chez le nourrisson et le jeune enfant. Avant l'âge de 2 ans, cette production n'est possible qu'après exposition à l'antigène PRP conjugué à une protéine vectrice, T-dépendante, comme l'anatoxine diphtérique (PRP-D), le CRM197 ou variant de la toxine diphtérique (HbOC), une protéine de la paroi externe des vésicules de méningocoque du groupe B (PRP-OMP), ou l'anatoxine tétanique (PRP-T).

Il a été établi que la concentration d'anticorps anti-PRP dans le sérum doit être $\geq 0,15$ ug/ml pour conférer une protection contre l'infection.

Le complément, dont la voie alterne peut être activée directement par les composants de Hib et dont la voie classique peut être activée par le complexe PRP-anticorps spécifique, joue un rôle capital dans l'opsonisation, la phagocytose et le killing de la bactérie. Les patients déficients en fractions C2, C3, C4 et C9 sont particulièrement exposés au risque d'infection invasive à Hib.

Le rôle du système réticulo-endothélial dans la clearance bactérienne est illustré par la susceptibilité des patients aspléniques aux infections invasives à Hib.

Les vaccins

Actuellement, les vaccins conjugués contre Hib disponibles au Luxembourg sont :

- Act-Hib^R : vaccin monovalent, sans adjuvant ni conservateur, contenant
 - 10 ug de polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* de type b (polyribosyl-ribitol-phosphate), conjugué à 20 ug de protéine tétanique dans une solution saline à 0,4%

Infanrix –IPV+Hib^R : vaccin pentavalent, sans conservateur, contenant

- ≥ 30 UI d'anatoxine diphtérique
- ≥ 40 UI d'anatoxine tétanique
- Antigènes de *Bordetella pertussis* : 25 ug d'anatoxine pertussique, 25 ug d'hémagglutinine filamenteuse et 8 ug de pertactine (adsorbés sur hydroxide d'aluminium hydraté)
- Poliovirus inactivés : 40 unités de D-antigène du Poliovirus type 1, 8 unités du D-antigène du type 2 et 32 unités de D-antigène du type 3
- 10 ug de polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* de type b (polyribosyl-ribitol-phosphate), conjugué à 30 ug d'anatoxine tétanique

Infanrix hexa^R : vaccin hexavalent, sans conservateur, contenant

- ≥ 30 UI d'anatoxine diphtérique
- ≥ 40 UI d'anatoxine tétanique
- Antigènes de *Bordetella pertussis* : 25 ug d'anatoxine pertussique, 25 ug d'hémagglutinine filamenteuse et 8 ug de pertactine (adsorbés sur hydroxide d'aluminium hydraté)
- 10 ug d'antigène de surface de l'hépatite B adsorbé sur phosphate d'aluminium
- Poliovirus inactivés : 40 unités de D-antigène du Poliovirus type 1, 8 unités du D-antigène du type 2 et 32 unités de D-antigène du type 3
- 10 ug de polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* de type b (polyribosyl-ribitol-phosphate), conjugué à 30 ug d'anatoxine tétanique

Immunogénicité et efficacité

Un mois après primovaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois, 96,4% des nourrissons ont un taux d'anticorps anti-PRP supérieur à 0,15 ug/ml, considéré comme indicateur de protection. Un mois après la dose de rappel effectuée durant la 2^{ème} année de vie, 99,7% des enfants ont un titre d'anticorps protecteur.

L'efficacité des programmes de vaccination universelle des nourrissons a été démontrée par des études de surveillance³, qui ont montré que :

- l'incidence annuelle des méningites à Hib chez le jeune nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans est passée de 11-40/100 000 avant l'introduction de la vaccination à 0-8/100 000 en Europe
- l'incidence annuelle des épiglottites et des autres infections invasives à Hib chez l'enfant de moins de 5 ans est passée de 21-84/100 000 avant l'introduction de la vaccination à 1-10/100 000 en Europe

Globalement, l'efficacité vaccinale pour la prévention des infections invasives à Hib chez l'enfant de moins de 5 ans est estimée à 98%. Par ailleurs, une diminution significative du portage naso-pharyngé a été observée dans la population avec apparition d'une immunité de groupe⁶.

Une large étude de surveillance post-marketing effectuée en Allemagne de 2001 à 2005 a en outre montré que l'incidence des infections invasives à sérotypes d'*Haemophilus influenzae* capsulés non-b et à sérotypes non-capsulés n'était pas en progression, ce qui démontre l'absence de remplacement du Hib par d'autres sérotypes dans nos pays⁷.

Schéma d'administration

La vaccination contre Hib est recommandée chez tous les nourrissons selon le schéma suivant :

- 3 injections IM aux âges de 2, 3, et 4 mois pour la primo-vaccination (vaccins combinés hexa- et pentavalents)
- 1 injection IM de rappel à l'âge de 13 mois (vaccin combiné hexavalent, injecté simultanément au vaccin contre le Méningocoque C)

Un intervalle minimum de 4 semaines est nécessaire entre les injections. Le rappel à l'âge de 13 mois est indispensable pour maintenir une protection à long terme⁸.

En cas de primovaccination après l'âge de 12 mois, une seule dose de vaccin est suffisante. Le vaccin monovalent est alors indiqué.

Il n'y a pas de contre-indication spécifique aux vaccins conjugués HIB.

Effets secondaires

Les trois produits vaccinaux disponibles au Luxembourg ont été largement testés et ont confirmé, tant durant la phase d'expérimentation clinique qu'après leur mise sur le marché, leur excellent profil de sécurité.

Dans la littérature, les effets secondaires suivants ont été rapportés après primovaccination par un de ces trois produits vaccinaux :

- Très fréquemment ($\geq 1/10$): perte d'appétit, fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$, gonflement localisé au site d'injection, fatigue, douleur, rougeur, cris inhabituels, irritabilité, agitation
- Fréquemment ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) : diarrhée, vomissements, fièvre $> 39^\circ\text{C}$, réactions au site d'injection incluant induration et gonflement localisé, nervosité
- Peu fréquemment ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) : somnolence, toux, gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente
- Rarement ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) : éruption cutanée
- Très rarement ($< 1/10000$) : convulsions (avec ou sans fièvre), dermatite

La surveillance post-commercialisation a mis en évidence les effets indésirables suivants (très rares) :

- Lymphadénopathie
- Collapsus ou état de choc
- Apnée
- Angioedème
- Gonflement du membre vacciné dans sa totalité
- Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, réactions allergiques

Une augmentation de la réactogénicité locale et de la fièvre a été rapportée après rappel avec Infanrix hexa par rapport à la primovaccination.

La présente recommandation constitue une mise à jour de la recommandation de vaccination universelle contre Hib du 17 mars 1992. Elle a été préparée par le Dr Françoise Berthet, discutée et approuvée par les membres du Conseil Supérieur d'Hygiène, section des maladies transmissibles, lors de sa réunion du 13 juillet 2010.

REFERENCES

- ¹ Philippe A. Denoël, et al. Quality of the *Haemophilus influenzae* Type b (Hib) Antibody Response Induced by Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis/Hib Combination Vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 October; 14(10): 1362–1369.
- ² Trotter CL, et al. Antibody to *Haemophilus influenzae* type b after routine and catch-up vaccination. *Lancet* 2003; 361:1523
- ³ Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13:302-317
- ⁴ Moxton ER and Murphy TF. *Haemophilus influenzae*. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000 by Churchill Livingstone. p 2369-78
- ⁵ Barbour, et al. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 1995; 171:93-98
- ⁶ McVernon J, et al. Long term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b carriage in the United Kingdom. *Epidemiology and infection* 2004; 132:765-767
- ⁷ Kallies H, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* infections in Germany: impact of non-type b serotypes in the post-vaccine era. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 45.
- ⁸ Jo Southern, et al. Immunogenicity of a Fourth Dose of *Haemophilus influenzae* Type b (Hib) Conjugate Vaccine and Antibody Persistence in Young Children from the United Kingdom Who Were Primed with Acellular or Whole-Cell Pertussis Component-Containing Hib Combinations in Infancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 October; 14(10): 1328–1333.