

Chapitre I

Recommandations pour la prévention des infections pédiatriques à *Haemophilus influenzae* du groupe b

Etat novembre 1991
Groupe d'experts pour les questions liées à la vaccination¹

Résumé

Chaque année en Suisse, plus de 150 enfants âgés de moins de 5 ans présentent une infection invasive par *Haemophilus influenzae* du groupe b. Depuis la fin 1990, une nouvelle génération de vaccins extrêmement sûrs et efficaces contre ces infections est disponible dans notre pays. Ce document présente la situation épidémiologique qui a précédé l'introduction de ces vaccins, les recommandations pour l'utilisation des différents vaccins conjugués chez les enfants de moins de 5 ans et décrit le système de surveillance qui devrait permettre de contrôler la sécurité et l'efficacité de ces vaccins à l'avenir.

Classification des *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae (Hi) est un bacille gram négatif pouvant exister sous forme non-encapsulée ou possédant une capsule polysaccharidique composée de polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP). Des formes intermédiaires (partiellement encapsulées) peuvent être détectées, les souches ayant la capacité de varier de la forme encapsulée à la forme non-encapsulée. 6 types capsulaires antigéniquement distincts ont été identifiés et sont désignés de a à f. Une vaste analyse d'échantillons d'Hi encapsulés isolés dans le monde entier a montré que 90% de ceux-ci étaient du type b (Hib). Dans la même étude, il a été démontré que la structure des populations d'Hib sont clonales et que la plupart des infections invasives par Hib étaient dues à 9 clones pouvant être distingués sur la base de leur activité enzymatique et de leur génome [1]. Des souches résistantes à l'ampicilline représentant jusqu'à 25% des cas ont été isolées dans certaines études. Des souches multirésistantes sont de plus en plus souvent observées [2].

Clinique

Les infections par Hib sont les causes les plus fréquentes de méningites bactériennes chez les enfants de moins de 5 ans. Le deuxième tableau le plus fréquent induit par ces organismes est l'épiglottite. Les autres types d'infections induites par les formes encapsulées sont plus rares et incluent: pneumonies, septicémies, arthrites purulentes, cellulites, ostéomyélites et péricardites. Le traitement antibiotique de premier choix comprend la céftriaxone ou d'autres, céphalosporines. Par contraste les infections par des formes non-encapsulées sont en général beaucoup moins sévères. Jusqu'à 80% des sujets sains peuvent être porteurs asymptomatiques de ces formes dans leurs voies respiratoires, l'isolement d'Hi non-encapsulé dans le tractus respiratoire

supérieur ne présente donc aucune signification clinique [3]. Les otites moyennes, les conjonctivites et les sinusites de l'enfant, ainsi que les surinfections des bronchites chroniques sont habituellement en relation avec des Hi non-encapsulés.

Epidémiologie générale

L'homme est le seul réservoir connu. Les infections primaires du tractus respiratoires sont fréquentes et peuvent durer quelques mois. De telles colonies peuvent aussi s'étendre jusqu'à la conjonctive ou au tractus génital. Il s'agit dans la majorité des cas de formes non-encapsulées produisant de infections asymptomatiques.

Les infections à Hib sont ubiquitaires. Certaines populations (Eskimos d'Alaska, Navajos, Indiens Apaches, Aborigènes Australiens, Afrique noire) ont des taux d'attaque par infection invasive significativement plus élevés que la population générale des pays industrialisés (Tableau 1). La prévalence par âge de ces infections diffère aussi de manière importante. Ainsi, les Eskimos ne présentent pratiquement pas d'épiglottites, mais 6-10 fois plus de méningites dans la première année de vie [4]. Les causes de ces différences sont pour l'instant inconnues.

Les infections invasives par Hib concernent essentiellement les enfants âgés de 6-48 mois parmi la population générale des pays industrialisés. Cependant le pic d'incidence des méningites se situe avant 12 mois, alors que pour les épiglotites, il se situe entre 2 et 3 ans.

Epidémiologie en Suisse

Les données suisses pour 1988-1990 sont présentées dans le tableau 2. Celles-ci incluent toutes les déclarations d'infection à Hi. Les infections à Hi se manifestent toute l'année. On relève néanmoins 2 pics annuels en juin et décembre-janvier. La méningite à Hib atteint essentiellement les enfants de moins de 5 ans (87% des cas). Dans ce groupe d'âge elle est la principale pathologie associée à Hib. Il faut relever que 16 enfants de moins de 6 mois ont présenté une méningite à Hib en 1988-1990. Le pic d'incidence de la méningite se situe entre 6 mois et 1 an. L'épiglottite atteint des enfants un peu plus âgés, avec une incidence maximale à l'âge de 2 ans (fig. 1). A la différence de la méningite, seuls 5 enfants de moins de 1 an ont présenté une épiglottite en 1988-1990. Les autres localisations des infections pédiatriques incluent des: cellulites, pneumonies, sepsis, ostéomyélites, arthrites, laryngotrachéites et conjonctivites. Il faut cependant préciser que jusqu'à ce jour, la typisation des souches n'a pas été vérifiée. Les sites d'infections ayant occasionné des hémocultures positives ne correspondent donc pas nécessairement à des souches encapsulées.

Par contraste, chez les patients de plus de 20 ans et en particulier chez ceux de plus de 60, les pathologies autres que la méningite ou l'épiglottite sont relativement plus sou-

¹ N. Billo, Berne; U. Bollag, Einsiedeln; R. Gamp, Aarau; J. Haber, Aarau; R. Hagmann, Soleure; Ch. Herzog, Bâle; U. Hess, Berne; W. Hitzig, Zurich; M. Just, Bâle; F. van der Linde, St-Gall; F. Méan, Lausanne; F. Reigel, Berne; K. Schopfer, Berne; R. Steffen, Zurich; S. Sutter, Genève; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Berne; P. Zuber, Berne.

vent associées à l'Hi. Cela est peut-être relié aux caractéristiques du système de déclaration par les laboratoires. En effet les infections banales telles qu'otites, conjonctivites et sinusites ne sont pas habituellement investiguées au plan microbiologique par les pédiatres. Parmi les pathologies déclarées on note des pneumonies, des sepsis ainsi que des localisations occasionnelles.

18 cas de décès ont été associés à Hi en 1988-1990. Il s'agit de 7 méningites et 2 épiglottites chez des enfants de moins de 5 ans, 2 sepsis, 1 méningite et 2 pneumonies chez des patients de plus de 40 ans. La létalité associée aux infections à Hi chez les enfants de moins de 5 ans était de 1,9% pour 1988-1990.

Surveillance des infections par Hi en Suisse

Selon l'ordonnance sur la déclaration (1987), les médecins sont tenus de déclarer dans les 24 heures par écrit les cas de méningite et de septicémie à Hi (ne pas oublier les épiglottites pour lesquelles une hémoculture n'est pas systématiquement pratiquée). Les laboratoires sont tenus de déclarer la mise en évidence d'*Haemophilus influenzae* dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Le médecin cantonal demande au médecin une déclaration complémentaire. Celle-ci permet de compléter les données concernant des aspects cliniques et épidémiologiques et en particulier le statut vaccinal du patient.

Un Centre national de référence existe depuis 1991 au laboratoire central de bactériologie de l'Hôpital cantonal universitaire de Genève. Les laboratoires sont invités à transmettre

un échantillon de chaque souche isolée au Centre national de référence (un formulaire ad hoc pour la transmission de ces souches est prévu et est disponible auprès du Centre ou de l'OFSP). Ce travail permet de vérifier et de compléter la typisation de chaque souche isolée en Suisse et permet par conséquent de surveiller l'évolution des phénotypes en circulation dans notre population ainsi que l'état de résistance aux antibiotiques et de vérifier les cas d'échec vaccinal. Ce centre sera en mesure de comparer les souches isolées en Suisse avec celles isolées dans d'autres régions [5], [6].

Fig. 1: Incidence des infections pédiatriques invasives par *H. influenzae* selon l'âge en Suisse, 1988-1990

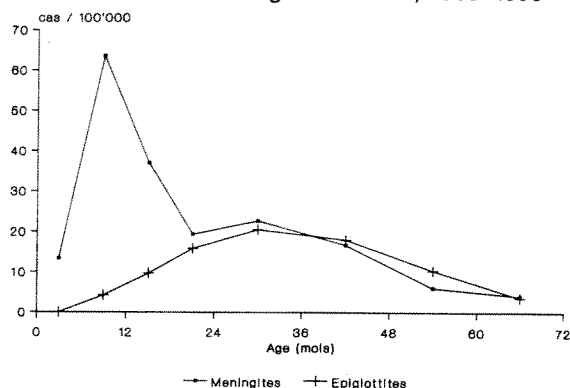


Table 1: Caractéristiques épidémiologiques des infections par *H. influenzae* chez les enfants des moins de 5 ans (adapté d'après [5] et [11])

Population	Incidence* des infections invasives	Incidence* des méningites	Incidence* des épiglottites	Létalité %
Suisse (1988-1990)	42	23	13	1,9
Finlande (1985-1986)	52	24	15	3,3
France (Val de Marne et Haut Garonne 1980-1986)	24	15	2	2,1
Eskimos		282		3
Navajos		152		4
Australie (Aborigènes)	450	153	0	
Australie (Sydney)	39	20	12	
Gambie		60		37

*Nombre de cas / 100 000 enfants de moins de 5 ans / année

Table 2: Déclaration des cas d'infection invasive par *Haemophilus influenzae* en Suisse pour 1988-1990

	Total		<5 ans	
Cas déclarés 1988-1990	597		475	
Méningites	296	49,6%	258	54,3%
Epiglottites	167	28,0%	144	30,3%
Sepsis	16	2,7%	8	1,7%
Pneumonies	32	5,4%	5	1,1%
Cellulites	14	2,3%	13	2,7%
Autres / diagnostic inconnu	72	12,1%	47	9,9%
Décès	18	3,0%	9	1,9%
Sex Ratio (M:F)	1,6:1		1,5:1	
Méningites	1,4:1		1,3:1	
Epiglottites	1,8:1		1,9:1	

Contre-indications

Les vaccinations ne sont pas recommandées en cas de fièvre élevée. Aucune autre contre-indication spécifique des vaccins conjugués n'est connue à ce jour.

Autre prévention

La prévention par l'antibiothérapie des cas contacts peut être

indiquée pour les jeunes enfants non-immuns ayant eu un contact familial avec un cas d'infection invasive à Hi. De nombreuses déclarations mentionnent ce mode de prévention. La question est toutefois sujette à des controverses et devrait perdre de son importance à la suite de l'introduction du vaccin. Des informations plus détaillées sur ce mode de prévention peuvent être trouvés dans les références [10], [11].

Table 3: Caractéristiques et immunogénicité des vaccins conjugués contre Haemophilus influenzae du type b (adapté selon [9], [12] et [13])

Vaccin	Polysaccharide	Protéine porteuse	Liaison	Titre moyen d'anticorps induits*		
				Alaska**	Cal/NY**	Finlande***
PRP-D	Taille moyenne	Toxoïde diphtérique	Spacer	0,20 (20%)	0,13 (22%)	0,6
PRP-OMP	Taille moyenne	Protéine de la membrane externe des méningocoques du groupe b	Spacer	0,53 (29%)	0,98 (52%)	
HbOC	Petite taille	Toxine diphtérique du mutant CRM ₁₉₇	Directe	3,70 (81%)	7,41 (94%)	4,3
PRP-T	Grande taille	Toxoïde tétanique	Spacer	NA	NA	6,2

* Mesuré en µg/ml. Le pourcentage indiqué correspond aux enfants présentant un titre ≥1 µg/ml.

** Données des Etats-Unis chez des enfants âgés de 12 mois et vaccinés aux âges de 2, 4 et 6 mois avec PRP-D ou HbOC et aux âges de 2 et 4 mois avec PRP-OMP.

*** Données de Finlande chez des enfants âgés de 7 mois et vaccinés avec 2 doses de PRP-D, HbOC ou PRP-T entre les âges de 3 et 6 mois.

Table 4: Principales études d'efficacité des vaccins conjugués

Vaccin	Schéma d'administration	Efficacité, % (95% CI)	Référence
PRP-D	3 doses + booster. Enfants âgés de 3, 4, 6 et 14 mois en Finlande	94 (83 à 98)	[14]
PRP-D	3 doses. Enfants Eskimos âgés de 2, 4 et 6 mois	33 (57 à 73)	[9]
PRP-OMP	2 doses. Enfants Navajos âgés de 2 et 4 mois	95 (72 à 99)	[15]
HbOC	3 doses. Enfants âgés de 2, 4 et 6 mois en Californie	100 (64 à 100)	[16]

Bibliographie

- Musser JM, Kroll JS, Granoff DM, Moxon ER, Brodeur BR, Campos J, Dabernat H et al. Global genetic structure and molecular epidemiology of encapsulated Haemophilus influenzae. Rev Infect Dis 1990; 12:75-111.
- Feigin RD, Murphy FM. Haemophilus infections. In: Harrison. Principles of Internal Medicine. New York: MacGraw-Hill; 1987:601-7.
- Moxon ER. Haemophilus influenzae. In: Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1990:1722-9.
- Ward JI, Lum MK W, Hall DB, Silimperi DR, Bender TR. Invasive Haemophilus influenzae type b disease in Alaska: Background epidemiology for a vaccine efficacy trial. J Infect Dis 1986; 153:17-26.
- Bijlmer HA. World-wide epidemiology of Haemophilus influenzae meningitis, industrialized versus nonindustrialized countries. Vaccine 1991; 9, Suppl:S5-9.
- Kayser FH, Morenzoni G, Santanam P. The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:810-7.
- Howard AJ, Dunkin KT, Millar GW. Nasopharyngeal carriage and antibiotic resistance of Haemophilus influenzae in healthy children. Epidemiol Infect 1988; 100:193-203.
- Handzel ZT, Argaman M, Parke JC, Schneerson R, Robbins JB. Heteroimmunization to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b induced by enteric cross-reacting bacteria. Infect Immun 1975; 11:1045-52.
- Ward J. Prevention of invasive Haemophilus influenzae type b disease: lessons from vaccine efficacy trials. Vaccine 1991; 9, Suppl:S 17-24.
- Cartwright KAV, Begg NT, Hull D. Chemoprophylaxis for Haemophilus influenzae type b. BMJ 1991; 302:546-7.
- Bundesamt für Gesundheitswesen. Haemophilus influenzae-Infektionen in der Schweiz. Bulletin des BAG 1990; 39:632-6. Office fédéral de la santé publique. Infections à H. influenzae en Suisse. Bulletin de l'OFSP 1990; 39:632-6.
- Immunization Practices Advisory Committee. Haemophilus b conjugate vaccines for Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older. MMWR 1991; RR-1.
- Mäkelä PH, Eskola J, Peltola H, Takala AK, Kähyty, H. Clinical experience with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Pediatrics 1990; 85, suppl. 4:651-3.
- Eskola J, Kähyty H, Takala AK, Peltola H, Rönnerberg P, Kela E, Pekkanen E, McVerry P, Mäkelä H. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease. N Engl J Med 1990; 323:1381-7.
- Santosham M, Wolff M, Reid R, Hohenboken M, Bateman M, Goepp J, Corese M, Sack D, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b -polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. N Engl J Med 1991; 324:1767-72.
- Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghoff E, and the Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine. In a United States population of 61 080 children. Pediatr Inf Dis J 1991; 10:97-104.

La réponse immunitaire contre Hib

Dans la suite de ce document, seuls les aspects concernant le type d'Hi contre lequel existe un vaccin seront examinés. Il a été observé que la susceptibilité aux infections invasives par Hib décroissait avec l'âge, avec une incidence maximale entre les âges de 6 et 12 mois et devient très faible après l'âge de 5 ans. Il existe une relation directe entre l'âge et la présence d'anticorps dirigés contre Hib. Le mécanisme d'apparition de ces anticorps n'est pas absolument clair. Une théorie postule que l'immunité soit acquise par exposition asymptomatique à Hib. Cette théorie est cependant peu vraisemblable dans la mesure où le taux d'isolement de Hib lors de screening d'une population asymptomatique ne dépasse que rarement 1% [7]. Une réponse immunitaire croisée a été suggérée dans la mesure où de nombreuses bactéries commensales de l'homme possèdent un polysaccharide très voisin du PRP au niveau de leur capsule [8].

Prévention par la vaccination

Vaccins polysaccharidiques

Le polysaccharide purifié PRP a été évalué au milieu des années 70 aux Etats-Unis et en Finlande. Ces vaccins étaient inefficaces chez les plus jeunes enfants. Chez les enfants vaccinés après l'âge de 18 mois cependant une efficacité protectrice de l'ordre de 90% a été calculée. Les évaluations effectuées après la commercialisation du produit en 1985 aux USA ont cependant démontré de nombreux cas d'échec de la vaccination et les taux d'efficacité calculés montraient une grande variabilité [9]. Ce vaccin n'a jamais été enregistré dans notre pays en raison de son utilité préventive marginale.

Vaccins conjugués

Par conjugaison de l'antigène avec une protéine porteuse, il a été possible de produire des conjugués induisant une production d'anticorps plus précoce, plus intense, et induisant une réponse immune de type secondaire. Les comparaisons de ces différents produits est difficile dans la mesure où ils n'ont pratiquement pas été évalués avec des schémas comparables dans des populations comparables et les do-

sages ont été effectués dans des laboratoires différents. Un bref aperçu des différences les plus notables entre ces conjugués est présenté dans le tableau 3. Le vaccin PRP-T n'avait pas fait l'objet d'une demande d'enregistrement en Suisse au moment de la rédaction de ce supplément. Des études prospectives d'efficacité ont été publiées pour 3 vaccins conjugués seulement et sont résumées dans le tableau 4.

Sécurité

Les évaluations cliniques portent sur l'administration de ces vaccins à des centaines de milliers d'enfants aux Etats-Unis et en Finlande principalement. Les données des études prospectives ainsi que les données enregistrées après commercialisation n'ont à ce jour pas montré de réaction inhabituelle à ces vaccins et suggèrent donc que ces produits sont d'une très grande sécurité d'utilisation. Des réactions non-spécifiques telles que fièvre modérée, rougeur ou tuméfaction localisée ont été rapportées pour moins de 5% des enfants dans les 48 premières heures suivant la vaccination.

Recommandations

En raison des différences d'immunogénicité observées entre les 3 vaccins disponibles en Suisse et sur la base des données d'efficacité disponibles, les schémas d'administration diffèrent d'un produit à l'autre.

Produit/Âge	2 mois	4 mois	6 mois	15 mois
PRP-D		dose 1	dose 2	rappel
PRP-OMP	dose 1	dose 2		rappel
HbOC	dose 1	dose 2	dose 3	rappel

Les enfants ayant dépassé l'âge optimal pour la vaccination peuvent être immunisés de manière satisfaisante avec l'un ou l'autre des vaccins disponibles selon les schémas si-dessous. En raison de la maturation du système immunitaire, une seule dose de vaccin conjugué est suffisante dès l'âge de 15 mois.

Schéma de vaccination détaillé contre Haemophilus influenzae selon l'âge

Produit	Âge lors de la première dose (mois)	Vaccination de base	Rappel
PRP-D	4-11	2 doses à 2 mois d'intervalle	15 mois
	12-14	1 dose	15 mois
	15-59	1 dose	
PRP-OMP	2-11	2 doses à 2 mois d'intervalle	15 mois
	12-14	1 dose	15 mois
	15-59	1 dose	
HbOC	2-6	3 doses à 2 mois d'intervalle	15 mois
	7-11	2 doses à 2 mois d'intervalle	15 mois
	12-14	1 dose	15 mois
	15-59	1 dose	