



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La 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 seules les souches d'*Haemophilus influenzae* b capsulées sont responsables des infections sévères, alors que les souches non capsulées sont la cause d'otites et de surinfections bronchiques. La capsule d'*Haemophilus influenzae* de type b est un polyside, le polyribosyl-ribitol-phosphate ou PRP, qui est à l'origine des vaccins *Haemophilus influenzae* 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* 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 27 pour 100 000 en France, soit environ 1 000 cas par an (17/100 000 pour les méningites). Les

méningites purulentes sont les plus fréquentes (environ 60 %), les plus graves par leurs séquelles (10 à 15 % de surdité et aussi quelques décès (3 %) en France. 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, gr ce 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 2005, 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].

Centre de référence

Centre national de référence des *Haemophilus influenzae* : Institut fédératif de biologie, Laboratoire de microbiologie, 330 avenue de Grande-Bretagne TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9.

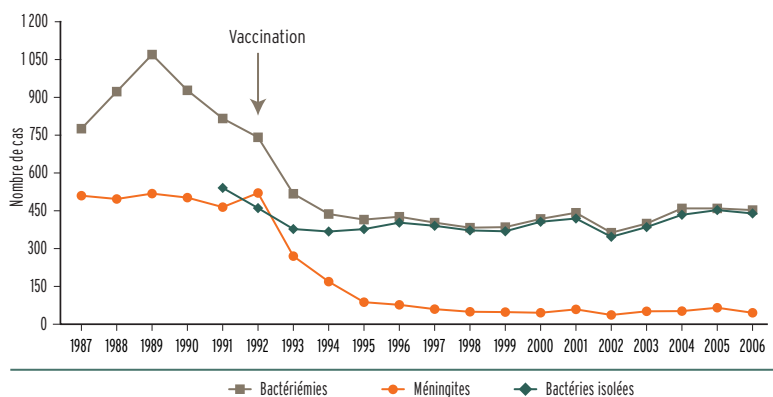
VACCINATION

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 polysidique de la capsule du type b. La virulence de cette bactérie est liée au polyribosyl-

FIGURE 1

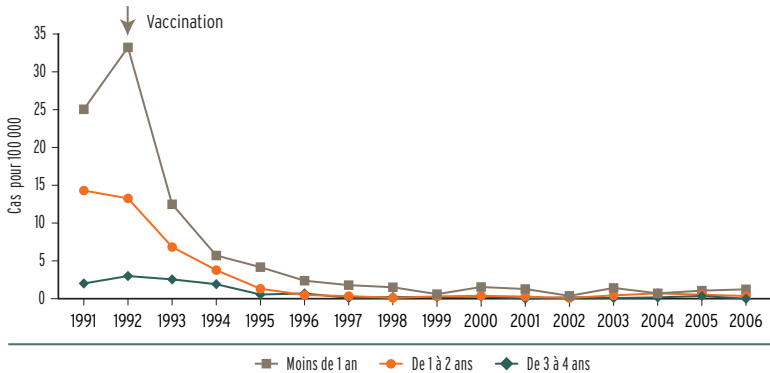
Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1985-2006



Source : réseau Epibac.

FIGURE 2

Méningites à *Haemophilus influenzae* :
incidence chez les enfants de moins de 5 ans, France 1991-2006



Source : réseau Epibac.

ribitol-phosphate (PRP) capsulaire. Or, les anticorps spécifiques dirigés contre ce polysaccharide sont bactéricides et protecteurs, comme l'ont démontré dès 1933 Fotherghill 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 polysaccharidiques 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 un meilleur pouvoir immunogène dès les premiers mois de la vie et une réponse immunitaire thymo-dépendante.

Quatre vaccins conjugués sont actuellement disponibles dans le monde et parfaitement étudiés :

- le vaccin conjugué PRP-D, le plus ancien, où une anatoxine diphtérique (analogue de la toxine) est liée au PRP (fabriqué par Connaught) ;
- le vaccin conjugué PRP-T, conjugué à l'anatoxine tétanique (Act-Hib® fabriqué par Sanofi Pasteur, ou Hiberix® fabriqué par GlaxoSmithKline) ;
- le vaccin conjugué PRP-OMP, conjugué à une protéine de membrane externe du méningocoque B (Pédiavax® fabriqué par Merck) ;
- le vaccin conjugué PRP-HbOC, où le PRP est lié par une liaison covalente à une toxine diphtérique mutante non toxique (CRM 197 ; Hib Titer®, fabriqué par Wyeth Lederle).

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

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

La composition de ces vaccins figure en Annexe 7.

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.

Politique vaccinale, recommandations

Le vaccin *Haemophilus influenzae* PRP-T est recommandé 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, et 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.

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 24 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 dues 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.

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 aux vaccins DTCP n'altère pas le niveau protecteur des anticorps de ces cinq antigènes.

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 trente-cinq 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 2005 (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].

Si l'on compare les périodes 1991-1992 et 1999-2005, on constate que l'introduction de ce vaccin (PRP conjugué à la protéine tétanique) dans le calendrier vaccinal de l'enfant en 1992 a permis de réduire de 54 % le nombre d'infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b. Cette réduction du nombre

de cas 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 1 en 2005. Chez les enfants de 1 à 2 ans, l'incidence décroît de 14,3 à 0,5, et chez ceux âgés de 3 à 4 ans, de 2 à 0,3 [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.

Références

- Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B, en France en 1996. Réseau EPIBAC. Épidémiologie des maladies infectieuses en France : maladies surveillées par le Réseau national de santé publique. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes. *Bull Epidemiol Hebd*, n° spécial mars 1998 ; 48-50.
- Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*. **Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003.** Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005. <http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/>
- Dabernat H, Stahl JP, 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 : 588-94.
- Surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France métropolitaine. Réseau EPIBAC, résultats 2005. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm>