

Impact de la vaccination sur les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b

Impact of vaccination on invasive *Haemophilus influenzae* type b infections

par

Levy J¹, Swennen B, Henrion E,
Devaster J M, Bauche P.

Abstract

A new generation of vaccines against Haemophilus influenzae type b (Hib) has been developed at the end of the last decade. These vaccines are based on the principle of capsular polysaccharide coupled with a protein antigen, conferring the characteristics of a T-dependant antigen to the entire molecule: antibody response after the first months of life and induction of an immune memory. Prospective studies revealed the protective nature of the vaccine. In most European and North American countries, where vaccination has been generalised for toddlers, the invasive infections caused by H. influenzae b have been reduced by 95% in less than 5 years after its introduction. In these countries, vaccination also showed to decrease the nasopharyngeal portage.

¹ Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre, Service de Pédiatrie, Rue Haute 322, B-1000 Bruxelles, Belgique.

In Belgium the first conjugated anti-Hib vaccine was made available at the beginning of 1993. Immunisation coverage studies made in 1996 revealed that vaccination was not generalised, since the cost of vaccination was left to the parents. A study performed by the "Groupe Belge des Pédiatres Francophones" (G.B.P.F.) within the pediatric services of the French Community, revealed a progressive decrease of the number of invasive infections with Hib, though this decrease was less important than observed in the countries where vaccination had been generalised. These results were confirmed by the evolution of the number of isolates sent to the reference laboratory.

Key-words

Haemophilus influenzae, conjugate vaccine.

Introduction

Le caractère pathogène invasif d'*Haemophilus influenzae* b (Hib), première cause de méningite bactérienne chez le jeune enfant et agent responsable d'autres tableaux infectieux sévères associés à une bactériémie, ne s'exerce que si cette bactérie est porteuse d'une capsule composée d'un polysaccharide de structure chimique bien définie, le polyribosylribitol-phosphate ou P.R.P. (1). En l'absence de cette capsule, ou si la bactérie exprime l'un des 5 autres types capsulaires existants, *H. influenzae* ne peut être responsable que d'infections locales, comme l'otite moyenne ou la surinfection bronchique.

Des études sérologiques ont démontré que la présence d'anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire de *H. influenzae* b assure une protection contre l'infection invasive. Ces anticorps apparaissent naturellement au cours des premières années de vie, et l'incidence de l'infection diminue en miroir pour devenir négligeable vers l'âge de 5 ans (2). L'utilisation du polysaccharide purifié d'*H. influenzae* b comme vaccin, proposée dès 1970, s'est néanmoins rapidement avérée être un échec : si l'injection de préparations de P.R.P. provoque l'apparition d'anticorps chez les enfants âgés de plus de 2 ans, ce vaccin n'est pas immunogène chez les plus jeunes, groupe au sein duquel l'incidence de la maladie est maximale (3). Il apparut rapidement que cet échec

pouvait être attribué aux caractéristiques de la réponse immune aux polysaccharides chez les jeunes enfants: ces antigènes, dits T-indépendants, stimulent l'apparition d'anticorps par un mécanisme mettant uniquement en jeu les lymphocytes B. A l'inverse de ce qui est observé avec les antigènes protéiques, dits T-dépendants qui requièrent la coopération de certaines catégories de lymphocytes T, ce type de réponse est inefficace en bas âge et n'induit pas de mémoire immune. Une nouvelle génération de vaccins a alors été développée, basée sur le principe du couplage du polysaccharide à un antigène protéique, conférant ainsi à l'ensemble de la molécule les caractéristiques d'un antigène T-dépendant: réponse en anticorps dès les premiers mois de vie et induction d'une mémoire immune. L'efficacité protectrice de ces vaccins a été démontrée et, dans la plupart des pays industrialisés, ces vaccins ont été introduits dans les programmes de vaccination de base au début de cette décennie (4, 5). En Belgique, un vaccin conjugué anti-*Haemophilus* (PRP-T, Act-HIB™) est disponible depuis le 1^{er} janvier 1993 et son inclusion dans le programme de vaccination de base de l'enfant a été immédiatement recommandée par les autorités sanitaires. Le coût du vaccin était néanmoins à charge du patient. Le schéma de vaccination recommandé est présenté ci-dessous (Tableau 1).

TABLEAU 1
Schéma de vaccination

Age à la première dose	Primovaccination	Rappel
2 à 6 mois	3 doses espacées de 1 mois	15 mois
7 à 12 mois	2 doses espacées de 1 mois	15 mois
13 à 60 mois	1 dose	

Depuis lors, un deuxième vaccin est disponible (HbOC, Hibtiter™). Depuis avril 1995, ces vaccins sont remboursés par l'INAMI en catégorie B, diminuant considérablement la lourdeur de la charge financière pour les parents.

L'objectif de cette communication est:

- de mettre en parallèle les données récentes de couverture vaccinale en Communauté française de Belgique avec les éléments permettant d'estimer l'évolution du nombre de cas de maladie invasive causée par Hib;
- de revoir, sur base des données de la littérature, l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie des infections invasives à

H. influenzae b dans les autres pays où le recours à cette vaccination est recommandé.

Méthodes

Couverture vaccinale en Communauté française

Depuis 1989, la Communauté française de Belgique organise à intervalles de 2 ou 3 ans, des enquêtes de couverture vaccinale sur l'ensemble de son territoire, à l'exception de Bruxelles.

Cette mesure se fait suivant le modèle de l'enquête par grappes proposé par le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'O.M.S. A ce jour, 4 enquêtes ont été réalisées, la première en 1989, la dernière en mai 1996. L'échantillon de chacune de ces enquêtes comporte 1 100 enfants, soit 55 grappes de 20 enfants, âgés de 18 à 24 mois au moment du mois de la collecte. L'enquête est réalisée au domicile de l'enfant et les données vaccinales sont établies sur base du document vaccinal dont disposent les parents: carnet de l'O.N.E. ou carte de vaccination.

Enquête sur les maladies invasives à H. influenzae b en Communauté française

A l'initiative de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie (I.H.E.) et du Groupement Belge des Pédiatres Francophones (G.B.P.F.), une enquête rétrospective dont l'objectif était de définir l'épidémiologie des infections invasives à *H. influenzae* b a été réalisée en 1992. Cette enquête est poursuivie prospectivement par le G.B.P.F. Alors que l'enquête rétrospective était réalisée auprès de l'ensemble des pédiatres de la Communauté française, les études prospectives s'adressent à chacun des services hospitaliers de pédiatrie, considérant que les infections invasives à *H. influenzae* b conduisent toujours à une hospitalisation. Ces services hospitaliers complètent un formulaire d'enquête comportant des données démographiques, cliniques et microbiologiques pour chaque enfant admis pour une infection invasive à *H. influenzae* b démontrée. A l'issue de chaque trimestre, un bilan est réalisé auprès de chaque service hospitalier afin de confirmer le nombre ou l'absence de cas signalés.

Surveillance par le laboratoire de référence

Le laboratoire de microbiologie du C.H.U. Saint-Pierre à Bruxelles remplit les fonctions de laboratoire de référence des *Haemophilus* pour la Belgique depuis 1992, succédant au laboratoire de l'Hôpital Brugmann. Les résultats de 1992 sont probablement incomplets en raison des difficultés liées à la période de transition entre les deux laboratoires. Depuis lors, le nombre de laboratoires référant des isolats et le nombre total de souches référées sont relativement stables (32 à 42 et 145 à 160 respectivement). Les isolats d'*Haemophilus* sont adressés au laboratoire de référence pour confirmation de l'identification, sérotypage et biotypage. Des informations cliniques succinctes permettent de préciser l'âge du patient et le site d'isolement.

Résultats

La mesure de la couverture vaccinale réalisée en 1996 est la seule à prendre en compte la vaccination anti-Hib. Elle concerne des enfants nés en 1994, soit 1 an au moins après la mise à disposition du vaccin. Les résultats sont présentés au Tableau 2.

TABLEAU 2
Couverture vaccinale Hib (1996)

Type de schéma vaccinal	Pourcentage d'enfants
4 doses : 3 doses avant 6 mois et rappel après 12 mois	29,7
3 doses : 2 doses après 6 mois et rappel après 12 mois	6,5
3 doses : primovaccination complète	3,4
1 seule dose après 12 mois	25,6
Total des enfants ayant une protection vaccinale à 18-24 mois	65,2

Bien que près des 2/3 des enfants âgés de 18 à 24 mois aient, à cet âge, une protection vaccinale efficace contre *H. influenzae b*, seulement 29,7% ont été vaccinés selon un calendrier correct.

L'enquête réalisée par le G.B.P.F. permet d'objectiver une diminution progressive du nombre de cas d'infections invasives à Hib par rapport à l'année précédant l'introduction du vaccin (Tableau 3).

TABLEAU 3
Evolution du nombre d'infections invasives à Hib (1992-1996)

Année	1992*	1993**	1994	1995	1996
Nombre de cas	54	47	29	20	13

* Participation de 39/43 services de pédiatrie.

** A partir de 1993, participation de 43/43 services de pédiatrie.

Au terme de la 4^e année suivant l'introduction du vaccin, on observe donc une réduction de 76% du nombre de cas rapportés.

L'examen de l'évolution du nombre d'isolats à Hib envoyés au laboratoire de référence à partir d'infections invasives chez des enfants de 5 ans montre une tendance comparable (Tableau 4).

TABLEAU 4
Evolution du nombre d'infections invasives à Hib chez les enfants de < 5 ans (1992-1996)

Année	1992	1993	1994	1995	1996
Nombre de souches isolées	44	70	33	24	17
Nombre de souches envoyées au laboratoire de référence	43	64	30	18	15

L'évolution du nombre de souches du sérotype b isolées chez des enfants de < 5 ans témoigne d'une réduction de 65% entre 1993, première année de disponibilité du vaccin, et 1996.

Discussion

L'efficacité protectrice des vaccins conjugués anti-Hib, démontrée par des études cliniques, a été confirmée lors de l'utilisation en routine de ces vaccins dans les programmes de vaccination de base de l'enfant. Dans deux pays particulièrement impliqués dans le développement de ces vaccins (Finlande et Etats-Unis), l'introduction de ces vaccins a été précoce, mais progressive. Dans la région de Helsinki, en Finlande, un premier vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique, dont l'immunogénicité est inférieure aux vaccins actuellement utilisés, était administré dans un cadre expérimental à la moitié de la cohorte d'âge en 1986-1987. La vaccination était généralisée en 1988-1989 avec un passage progressif aux vaccins les plus actifs, la couverture

vaccinale atteignant 90% de la population cible. Dans cette région, le nombre de cas de méningites à *H. influenzae b* est passé de 30 en 1986 à 0 en 1991 (6). Aux Etats-Unis, un vaccin conjugué (PRP-D) a été enregistré pour les enfants de plus de 15 mois en 1987, et les vaccins les plus immunogènes sont utilisés pour les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois depuis 1990.

Des évaluations basées sur le nombre de cas rapportés d'infection invasive et sur le nombre de souches adressées au laboratoire de référence indiquent une réduction de 95% de l'incidence des infections invasives chez les enfants de moins de 5 ans entre 1987 et 1995 (7).

L'expérience rapportée en Grande-Bretagne indique que des résultats aussi spectaculaires peuvent être obtenus dans un délai beaucoup plus bref (8). Dans ce pays, la vaccination a été introduite au 1^{er} octobre 1992. Après un an, 90% de la cohorte d'âge de moins de 1 an était vaccinée, et un programme de rattrapage destiné aux enfants de moins de 4 ans avait touché 87% de ceux-ci. L'incidence des infections invasives à *H. influenzae b* avait, au terme de cette année, diminué de 95% dans la classe d'âge vaccinée, et de 75% chez les nourrissons de moins de 2 mois. Aux Pays-Bas, la vaccination anti-Hib a été généralisée aux nourrissons âgés de 3 mois à partir d'avril 1993. Dans l'année suivant l'introduction du vaccin, 6 cas d'infection invasive à Hib étaient rapportés, alors que 34 étaient attendus sur base de l'incidence mesurée l'année précédente. Aucune de ces infections n'est survenue chez des enfants auxquels plus d'une dose de vaccin avait été administrée (9).

La comparaison de ces résultats spectaculaires avec la réduction notable, mais moins importante, du nombre de cas d'infections invasives rapportés en Communauté française de Belgique ou du nombre de souches adressées au laboratoire de référence, met en évidence l'importance de mettre sur pied les conditions opérationnelles permettant d'obtenir le plus rapidement possible une couverture vaccinale élevée.

Résumé

Une nouvelle génération de vaccins dirigés contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) a été développée à la fin de la dernière décennie. Ces vaccins sont basés sur le principe du couplage du polysaccharide capsulaire à un antigène protéique, conférant ainsi à l'ensemble de la molécule les caractéristiques d'un antigène T-dépendant:

réponse en anticorps dès les premiers mois de vie et induction d'une mémoire immune. Des études prospectives ont démontré le caractère protecteur de ce vaccin. Dans plusieurs pays européens ou nord-américains où l'utilisation de ce vaccin a été généralisée chez les nourrissons, les infections invasives causées par *H. influenzae* b ont été réduites dans une proportion dépassant 95% en moins de 5 ans après son introduction. Dans ces pays, la vaccination exerce également un effet protecteur par la diminution du portage nasopharyngé.

Le premier vaccin conjugué anti-Hib a été rendu disponible en Belgique au début de l'année 1993. Les études de couverture vaccinale réalisées en 1996 ont montré que la vaccination n'était pas généralisée. Pendant la période couverte par ces études, le coût de la vaccination était à la charge des parents. Une étude réalisée par le Groupement Belge des Pédiatres Francophones (G.B.P.F.) dans l'ensemble des services de pédiatrie de la Communauté française montre une réduction progressive du nombre de cas d'infection invasive à Hib, mais dans une moindre mesure que celle observée dans les pays où la vaccination était généralisée. Ces résultats sont confirmés par l'évolution du nombre d'isolats envoyés au laboratoire de référence.

Mots-clés

Haemophilus influenzae, vaccin conjugué.

Samenvatting

Op het eind van de jaren '80 werd een nieuwe generatie vaccins ontwikkeld voor *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Hierbij werd het capsulaire polysaccharide door een covalente binding aan een eiwitdrager gekoppeld, waardoor een T-cel afhankelijke anti-gen ontstaat dat vanaf de eerste levensmaanden antilichamen opwekt en een immuun geheugen induceert. Prospectieve studies toonden aan dat het vaccin immunogeen is. Invasieve infecties ten gevolge van *H. influenzae* b daalden meer dan 95% na amper 5 jaar gebruik in meerdere Europese en Noord Amerikaanse landen en na algemene toepassing bij zuigelingen. In deze landen verlaagde de inenting ook het aantal nasofaryngedragers.

Het eerste gekoppelde anti-Hib-vaccin werd in 1993 op de Belgische markt gebracht. Een studie over de vaccinale toepassing in 1996, toonde aan dat inenting nog niet was veralgemeend. In die periode moest het vaccin door de ouders worden betaald. Een studie die werd uitgevoerd door de "Groupement Belge des Pédiatres Francophones" (G.B.P.F.) in de pediatrie diensten van de Franse Gemeenschap, wees op een progressieve daling van het aantal invasieve Hib-infecties, hoewel in mindere mate dan waar de vaccinatie was veralgemeend. De resultaten worden bevestigd door het dalend aantal isolaten verstuurd naar het referentielaboratorium.

Sleutelwoorden

Haemophilus influenzae, gecombineerd vaccin.

Références

1. PITMAN M. Variation and type specificity in the bacterial species *H. influenzae*. J Exp Med 1931; 53: 471-492.
2. KÄTHY H, PELTOLA H, KARANKO V et al. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1983; 147: 1100.
3. PELTOLA H, KÄTHY H, VIRTANEN M et al. Prevention of *Haemophilus* type b infections with the polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1984; 310: 1566-1569.
4. SANTOSHAM M, WOLFF M, REID R 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: 1767-1772.
5. *Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the ACIP. 1991; MMWR; 40: RR1.
6. PELTOLA H, KILPI T, ANTTILA M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. Lancet 1992; 340: 592-594.
7. Progress towards elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children — United States, 1987-1995 1996; MMWR 45: 901-906.
8. TEARE E L, FAIRLEY C K, WHITE J, BEGG N T. Efficacy of Hib vaccine. Lancet 1994; 344: 828-829.
9. VAN ALPHEN L, SPANJAARD L, VAN DEN ENDE A, DANKERT J. Predicted disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Netherlands. Lancet, 1994; 344: 195.