

## Surveillance épidémiologique des infections invasives à *Haemophilus influenzae* - 2018

Auteurs: T Grammens<sup>1</sup>, Delphine Martiny<sup>2</sup>, Catherine Moens<sup>2</sup>, Chloé Wyndham-Thomas<sup>1</sup>  
Révision: Paloma Carrillo<sup>3</sup>, Romain Mahieu<sup>4</sup>, Sophie Quoilin<sup>1</sup>, Carole Schirvel<sup>5</sup>, Mireille Thomas<sup>6</sup>, Geert Top<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Épidémiologie des maladies infectieuses, Sciensano ; <sup>2</sup>Centre national de référence pour *H. influenzae*, CHU St-Pierre; <sup>3</sup>Office de la Naissance et de l'enfance; <sup>4</sup>Commission communautaire commune; <sup>5</sup>Agence pour une vie de qualité; <sup>6</sup>Deutschsprachige Gemeinschaft; <sup>7</sup>Agentschap Zorg en Gezondheid.

### Messages-clés

- Les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) sont en nette régression depuis l'introduction de la vaccination anti-Hib généralisée en 1993.
- En 2018, les laboratoires vigies ont enregistré 78 cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* (contre 66 en 2017, 79 en 2016 et 61 en 2015).
- Depuis 2012, la majorité des infections invasives à *Haemophilus influenzae* a été observée chez des personnes âgées de plus de 65 ans (51,3 % en 2018).
- En 2018, la plupart des souches invasives d'*Haemophilus influenzae* recueillies par le Centre national de référence étaient non-typables (74,4 %). Au total, 10 infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b ont été détectées.

### Sources de la surveillance

La surveillance de *Haemophilus influenzae* est basée sur trois sources de données.

- **Déclarations obligatoires**  
Les infections invasives à *H. influenzae* font l'objet d'une obligation de déclaration dans les trois régions. En [Flandre](#) et en [Wallonie](#), l'obligation porte uniquement sur le **type b (Hib)**, alors qu'en [Région de Bruxelles-Capitale](#), elle vise **toutes les souches invasives** d'*H. influenzae*.
- **Réseau des laboratoires vigies**  
Les laboratoires sentinelles participant à ce réseau rapportent tous les échantillons de sites normalement stériles positifs pour *H. influenzae* (par culture ou détection d'ADN) suivant la [définition de cas](#). La surveillance via les laboratoires vigies de Sciensano se fait depuis 1991 (1-3).
- **Centre national de référence (CNR)**  
Le Centre National de Référence pour *H. influenzae* est le LHUB-ULB site Porte de Hal, abrité par le CHU Saint-Pierre à Bruxelles et reconnu comme CNR depuis 2011. Le CNR identifie et caractérise **toutes les souches** d'*H. influenzae* qu'il reçoit et détermine également leur résistance aux antibiotiques. Le CNR enregistre également,

lorsqu'elles sont renseignées sur le formulaire de demande d'analyses, des données sur le statut vaccinal contre le Hib et sur la présentation clinique des cas.

## Définition de cas

Source : European Centre for Disease Prevention and Control ([ECDC](#))

### Critères cliniques

Pas relevant pour la surveillance

### Critères de laboratoire

Tout cas répondant à au moins un des critères suivants :

- Isolement d'*H. influenzae* à partir d'un site normalement stérile ;
- Détection d'acide nucléique d'*H. influenzae* dans un site normalement stérile.

### Critères épidémiologiques

Pas d'application

### Classification des cas

Cas possible : pas d'application

Cas probable : pas d'application

Cas confirmé : tout cas répondant aux critères de laboratoire

## Représentativité des données

Les données relatives aux infections invasives à *Haemophilus influenzae* proviennent du réseau des laboratoires vigies, du CNR pour *H. influenzae* et de la déclaration obligatoire.

Une description détaillée de la méthode de surveillance utilisée par les laboratoires vigies et le CNR est disponible [ici](#). Les données issues de ces systèmes de surveillance ne sont pas exhaustives et ne permettent pas d'estimer le nombre exact de nouveaux diagnostics d'*H. influenzae* en Belgique. Néanmoins, les résultats des diverses sources de données permettent de suivre des tendances au cours du temps.

Les **laboratoires vigies** transmettent depuis 1991 les cas de *H. influenzae* diagnostiqués. Une évaluation du réseau des laboratoires vigies a estimé que le système représentait environ 60% de tous les laboratoires de microbiologie du pays (incluant les laboratoires de type hospitaliers et non-hospitaliers). La couverture du réseau a été estimée à environ 50% du total de tests et de diagnostics microbiologiques réalisés en Belgique, mais ce pourcentage peut varier par pathogène (2,3). Une évaluation spécifique de la couverture pour *H. influenzae* n'a pas été réalisée. En 2018, 31 laboratoires vigies ont rapporté des échantillons positifs de *H. influenzae*. Etant donné que la représentativité peut être différente selon les régions, il n'est pas opportun de comparer les données de *H. influenzae* entre les régions.

L'enregistrement des données par les CNR a commencé plus de 15 ans après l'enregistrement par les laboratoires vigies, et il s'est étendu au cours des années, principalement en raison d'une meilleure notoriété dans les laboratoires périphériques, avec une hausse de la représentativité dans les différentes régions. En 2018, le CNR a reçu des

échantillons positifs d'environ 50 laboratoires, dont 55% des cas provenant de Flandre, 30% de Wallonie et 15% de Bruxelles. Les données pour le *H. influenzae* type b sont indiquées par région.

## Résultats de la surveillance 2018

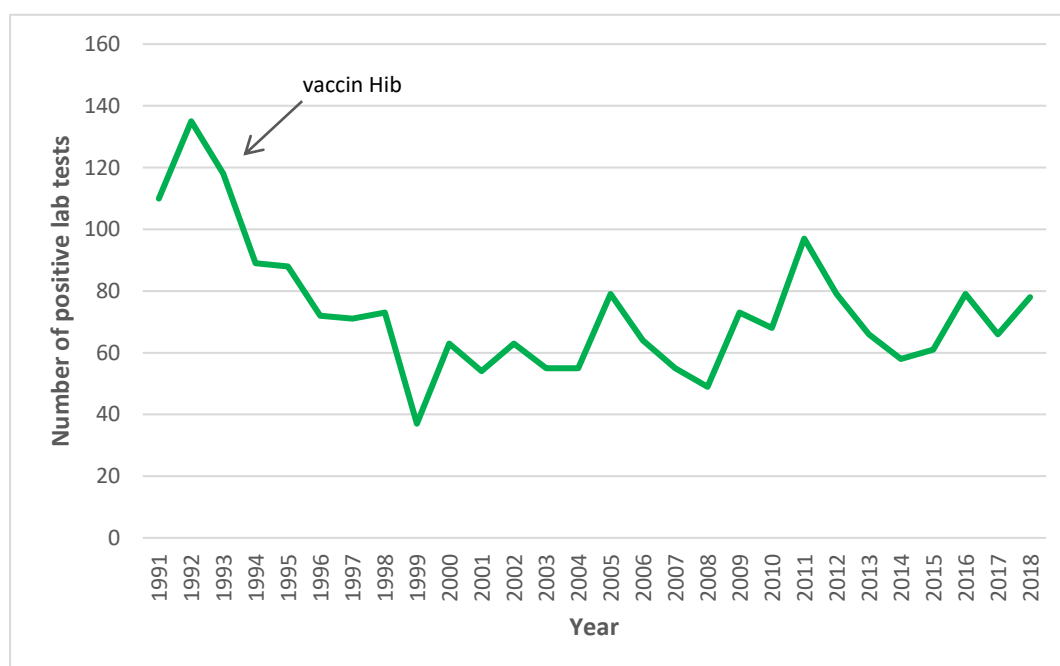
### Déclarations obligatoires

En 2018, le système de déclaration obligatoire a recensé quatre cas d'infections invasives à *H. influenzae* de type b en Flandre, un cas en Wallonie et aucun cas à Bruxelles. À titre de comparaison, en Flandre, seuls deux cas avaient été rapportés en 2017, un cas en 2016 et huit cas en 2015 (4). En Wallonie un cas avait été rapporté en 2017, un cas en 2016 et cinq cas en 2015 (5). A Bruxelles aucun cas de Hib n'a été rapporté entre 2015 et 2018.

### Réseau des laboratoires vigies

Les données des laboratoires vigies ont mis en avant une baisse significative du nombre d'infections invasives à *H. influenzae* depuis 1993, année où la vaccination anti-Hib a été recommandée (Figure 1) et ce jusqu'en 1999 (n=37). Depuis 2000, les tendances sont changeantes, avec des pics observés en 2005 (n=79), 2011 (n=97), 2012 (n=78) et 2016 (n=79). En 2017, les laboratoires vigies avaient recensé 66 cas, s'ensuit une augmentation en 2018 avec 78 cas recensés.

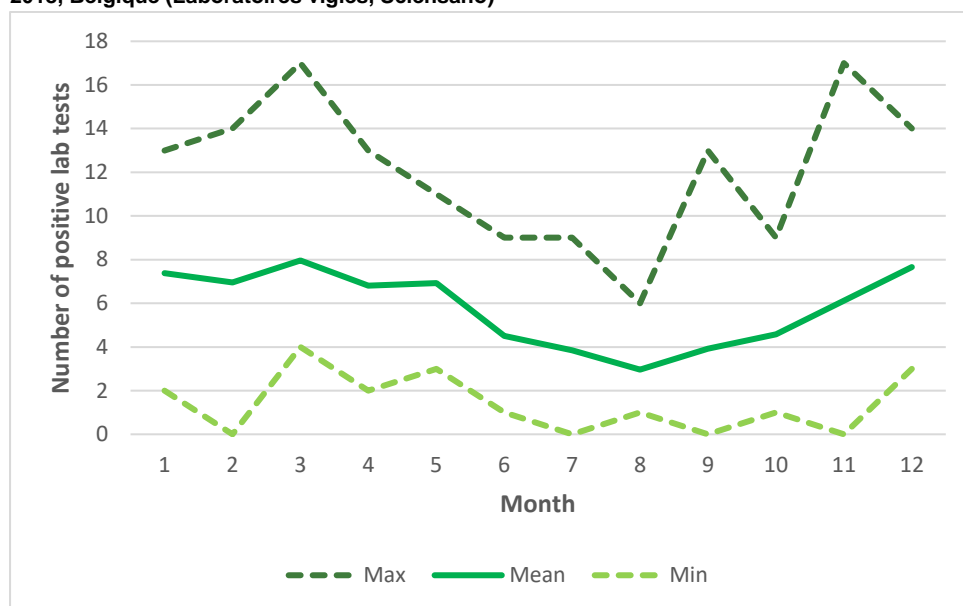
Figure 1: Nombre de cas d'infections invasives à *H. influenzae*, entre 1991 et 2018, Belgique (Source : Laboratoires vigies, Sciensano)



Pour l'année 2018, 51,3 % des infections invasives à *H. influenzae* ont été diagnostiquées chez des sujets âgés de 65 ans ou plus. Si, en 1992, 79 % (105 /133) des cas étaient observés chez les moins de cinq ans, ce groupe d'âge ne représentait plus que 14,1 % (11/78) des cas en 2018. Le rapport entre les sexes H/F était de 1,31 (0,97 en 2017). La différence se situe surtout dans le groupe des 45-64 ans (2018 : H/F=11/5 versus 2017 : H/F=9/11). Les données disponibles ne suggèrent pas de clusters (cas liés) spécifiques. En Belgique, on enregistre

moins d'infections invasives à *H. influenzae* pendant les mois d'été que pendant les mois d'hiver (Figure 2).

**Figure 2 : Nombre minimal, moyen et maximal d'infections invasives à *Haemophilus influenzae* par mois, période 1993-2018, Belgique (Laboratoires vigies, Sciensano)**



### **Centre national de référence (CNR)**

En 2018, le CNR a confirmé 129 souches invasives d'*H. influenzae* (sang (n=117), liquide céphalo-rachidien (n=7), liquide pleural (n=4) et liquide articulaire (n=1)). Les chiffres du CNR mettent en avant le même constat que ceux des laboratoires vigies : en 2018, le plus grand nombre de cas (37,2 %) a été recensé chez les sujets âgés de 65 ans ou plus, suivis par les enfants de moins de 5 ans (22,5 %) et la tranche d'âge des 45-64 ans (22,5 %) (Figure 3). Le rapport entre les sexes H/F était de 1,1 comparé à 1,0 en 2017.

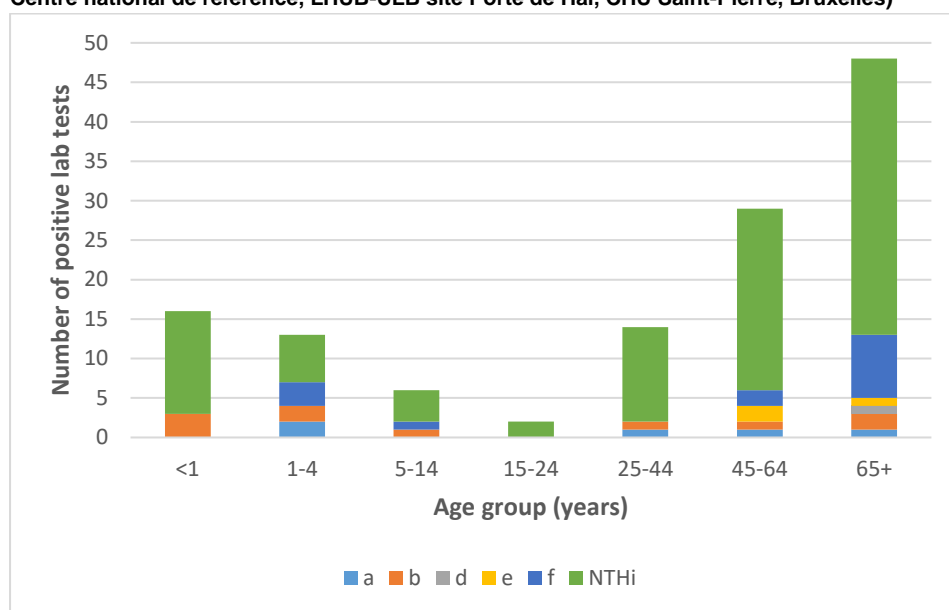
- *Sérotypage*

Les souches de *H. influenzae* sont soit encapsulées (6 sérotypes, a-f) soit non encapsulées (dit « non-typable », NTHi). La plupart des souches invasives envoyées au CNR étaient des souches non-typables (74,4 %).

Les souches invasives de **sérotypage f**, sérotypage le plus fréquent en Belgique parmi les souches encapsulées, ont été retrouvées dans 14 cas (10,9 %) appartenant à différentes catégories d'âge (1-14 ans et 45 ans et plus). Les souches invasives de **type b** ont été retrouvées dans 10 cas (7,8%), contre 5 cas (4,9%) en 2017 (cfr. ci-dessous).

Cinq sujets (2 de 1-4 ans et un dans chaque tranche d'âge au-dessus de 25 ans) ont été infectés par le **sérotypage a**, trois sujets (2 de la tranche d'âge des 45-64 ans et un âgé de ≥ 65 ans) par le **sérotypage e**, et un sujet (âgé de ≥ 65 ans) par le **sérotypage d** (Figure 3).

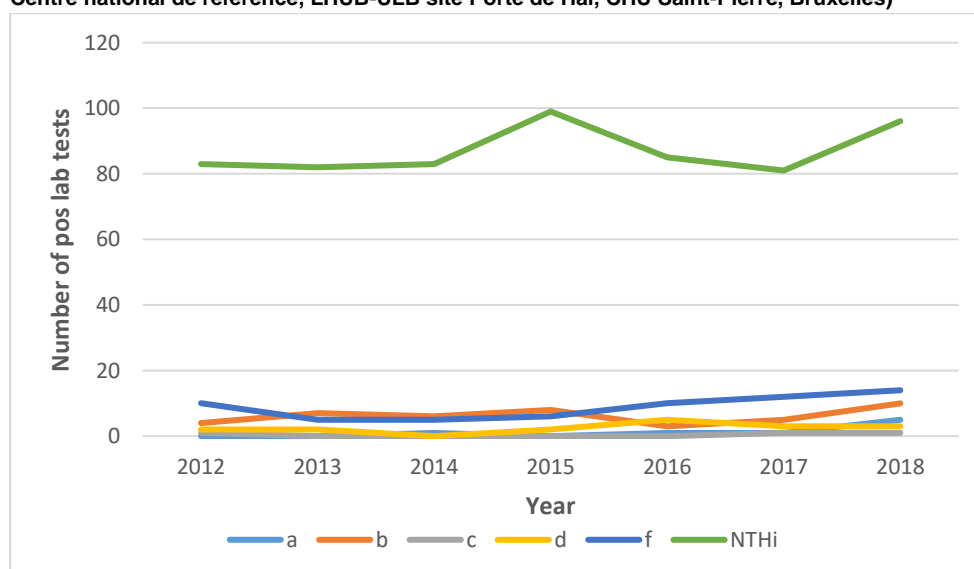
Figure 3 : Nombre d'infections à *Haemophilus influenzae* par groupe d'âge et par sérotype, 2018, Belgique (Source : Centre national de référence, LHUB-ULB site Porte de Hal, CHU Saint-Pierre, Bruxelles)



NTHi = *H.influenzae non-typable*

La Figure 4 montre l'évolution des différents sérotypes entre 2012 et 2018. On observe une prédominance des souches non-typables (NTHi) par rapport aux souches encapsulées (a-f). A l'échelle Européenne (UE/EEE), selon le dernier rapport de l'ECDC (6), les NTHi ont causés 76% des cas d'infections invasives à *H. influenzae*.

Figure 4: Nombre de cas d'infections invasives à *H. influenzae*, par sérotype et par année, 2012-2018, Belgique (Source: Centre national de référence, LHUB-ULB site Porte de Hal, CHU Saint-Pierre, Bruxelles)



NTHi = *H.influenzae non-typable*

- *Haemophilus influenzae* de type b (compilation données CNR et de la notification obligatoire)

En 2018, parmi les 10 cas de Hib identifiés par le CNR, 5 cas ont été notifiés aux autorités compétentes (cfr Déclarations Obligatoires ci-dessus).

Sept cas résidaient en Flandre. Il s'agissait de deux cas âgés de moins d'un an (un cas correctement vacciné avec trois doses et un cas au statut vaccinal inconnu) ; un enfant de 14

mois non-vacciné ; un enfant de 2 ans vacciné avec quatre doses et trois adultes au statut vaccinal inconnu. Des données supplémentaires concernant une éventuelle immunodéficience chez les enfants vaccinés n'étaient pas connues.

Trois cas résidaient en Wallonie : un enfant de moins d'un an correctement vacciné avec trois doses ; un enfant de cinq ans non-vacciné et un adulte au statut vaccinal inconnu. Tous les adultes (un de 30-35 ans et trois âgés de plus de 58 ans) n'étaient probablement pas vaccinés, étant donné leur date de naissance (avant 1993).

Le tableau clinique des enfants était comme suit : deux septicémies et une ostéomyélite chez les enfants de moins d'un an ; une septicémie, une méningite et une méningo-septicémie chez les enfants de 1-5 ans ; trois cas de septicémie, dont deux avec une pneumonie chez les adultes. L'enfant moins d'un an, n'avait aucun facteur sous-jacent tel que l'immunodéficience et le cas a été notifié comme échec vaccinal.

- *Symptômes cliniques et décès pour l'ensemble des infections invasives à H. influenzae*

Pour ce qui est de la présentation clinique de l'ensemble des cas d'infections invasives à *H. influenzae* (n=129), la septicémie a été diagnostiquée dans 42,6 % (55/129) des cas, suivi par la septicémie avec pneumonie dans 37,2 % (48/129) des cas, la méningite ou la méningite avec septicémie dans 7,7 % des cas (9/129). Ensuite il y a eu cinq cas (3,9 %) d'ostéomyélite, deux cas (1,6 %) de pneumonie et 10 cas (7,8%) avec autre diagnostic non-précisé.

La méningite ou la méningo-septicémie étaient présente chez 13,8 % des enfants de moins de cinq ans, chez 10,3 % des adultes de 45-64 ans et chez 4,2 % des personnes âgées de 65 ans ou plus. Par contre, la pneumonie ou la pneumo-septicémie étaient présente chez 96,6 % des personnes âgées de 65 ans ou plus et chez 13,8 % des enfants de moins de cinq ans. Quatre enfants de moins de deux ans et un adulte de 60-64 ans ont présenté une ostéomyélite. La présentation clinique des infections invasives à *H. influenzae* n'est pas fonction de la présence ou de la nature de la capsule.

Le CNR a fait état de deux décès (tous > 80 ans), dont un des suites d'une septicémie et un avec une clinique inconnue. Les souches isolées dans ces deux cas étaient non-typables. A noter que pour 48,1 % des cas (62/129), les données de survie étaient inconnues.

- *Sensibilité aux antibiotiques*

Selon les analyses du CNR, 16,3 % des souches (21/129) étaient résistantes à l'ampicilline, parmi lesquelles deux étaient également résistantes à l'amoxicilline-clavulanate. Une seule souche était résistante à la ciprofloxacine. Aucune souche n'était résistante au céfotaxime. Par ailleurs, 17,8% (23/129) des souches étaient résistantes au triméthoprim-sulfaméthoxazole.

## Importance pour la santé publique

Avant la mise en place de la vaccination, *H. influenzae* de type b (Hib) était le principal agent responsable de méningite bactérienne chez les enfants âgés de moins de 5 ans (les plus à risque étant ceux de moins de 18 mois). Ce germe était également responsable de divers autres types d'infections sévères chez l'enfant (principalement épiglottites, cellulites, pneumonies associées à une bactériémie et arthrites) (7).

En Belgique, la vaccination anti-Hib a été recommandée par le Conseil Supérieur de la Santé en 1993. Elle est devenue gratuite en 2002 dans le cadre du programme de vaccination des

enfants des communautés (quatre doses à 2, 3, 4 et 15 mois). Depuis la mise en place de la vaccination généralisée, le nombre de cas d'infection invasive à Hib a considérablement diminué en Belgique (comme dans le reste de l'Europe (6,8)). Depuis plusieurs années, les cas sont sporadiques (1 à 10 cas/an), alors que le nombre estimé d'infections invasives à Hib chez les enfants de moins de cinq ans atteignait 250-300 cas par an en période pré-vaccinale 1990-1992 (9,10).

En revanche, on observe actuellement la circulation de souches encapsulées non-b (majoritairement f) et, de manière prédominante, de souches non-typables. Certaines de ces souches sont responsables d'infections invasives associées à des tableaux cliniques sévères, en particulier chez les enfants de moins de cinq ans et les sujets âgés de plus de 65 ans. Il est important de surveiller de près cette évolution, qui est également observée dans le reste de l'Europe (11), par les systèmes de surveillance existants (réseaux de laboratoires vigies et CNR).

En 2018 on a observé deux cas de moins d'un an, vaccinés correctement à l'aide de 3 doses contre le Hib et un cas de deux ans, entièrement vacciné à l'aide de 4 doses. La littérature démontre que, malgré l'excellente immunogénicité du vaccin conjugué contre *H. influenzae* type b (Hib), un petit nombre de cas de Hib peuvent apparaître chez les enfants vaccinés (12,13). On renvoie toutefois à des facteurs sous-jacents, tels qu'une immuno-déficience. Il est important qu'à l'avenir, ces cas continuent à être investigués et enregistrés d'une manière détaillée.

Vous êtes face à une **infection invasive Hib**?

Bruxelles: [Cliquez ici](#)

Wallonie : [Cliquez ici](#)

Flandre : [Cliquez ici](#)

## Plus d'information

- Définition de cas par ECDC pour *Haemophilus influenzae*:  
<https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
- Fiche pour *Haemophilus influenzae* dans le cadre de la notification obligatoire (AViQ):  
[https://www.wiv-isp.be/Matra/Fiches/H\\_influenzae.pdf](https://www.wiv-isp.be/Matra/Fiches/H_influenzae.pdf)
- Centre national de référence pour *Haemophilus influenzae*, Laboratoire de la Porte de Hal, CHU St-Pierre : [https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres\\_ref\\_lab/haemophilus\\_influenzae/default.aspx](https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_lab/haemophilus_influenzae/default.aspx)
- Réseau des laboratoires vigies, Sciensano : <https://nrchm.wiv-isp.be/fr/labovigies/default.aspx>
- Epidémiologie en Europe: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/surveillance-and-disease-data/aer>
  - Rapport récent (2017):  
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2017.pdf>
- Avis du Conseil supérieur de la santé sur la vaccination contre *H. influenzae*:
  - Enfants et adolescents:  
[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/19086995/vaccination%20contre%20l%E2%80%99Haemophilus%20influenzae%20de](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19086995/vaccination%20contre%20l%E2%80%99Haemophilus%20influenzae%20de)

## Références

- 1) Walckiers D, Stroobant A, Yourassowsky E, Lion J, Cornelis R. A sentinel network of microbiological laboratories as a tool for surveillance of infectious diseases in Belgium. *Epidemiol Infect* 1991 April;106(2):297-303.
- 2) Muyltermans G, Ducoffre G, Leroy M, Dupont Y, Quolin S, participating sentinel laboratories. Surveillance of Infectious Diseases by the Sentinel Laboratory Network in Belgium: 30 Years of Continuous Improvement. *PLoS ONE* 2016;11(8):e0160429.
- 3) Berger N, Muyltermans G, Dupont Y, Quolin S. Assessing the sensitivity and representativeness of the Belgian Sentinel Network of Laboratories using test reimbursement data. *Arch Public Health*. 2016 Aug 8;74:29.
- 4) Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid. Vlaams Infectieziektebulletin. Nr.2019/2. Themanummer: Meldingen van infectieziekten in Vlaanderen 2017-2018. Available from URL: [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB%202019-2\\_DEF.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB%202019-2_DEF.pdf)
- 5) Agence pour une vie de qualité (AViQ). Matra. Déclaration des maladies transmissibles. Publications. Available from URL : <https://www.wiv-isp.be/matra/cf/connexion.aspx>
- 6) European Centre for Disease Prevention and Control. *Haemophilus influenzae*. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- 7) Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Fifth Edition ed. Elsevier; 2008.
- 8) Ladhani S, Slack MP, Heath PT, von GA, Chandra M, Ramsay ME. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 2010 March;16(3):455-63.
- 9) Van Loock F, Rubbens C, Bauche P. Incidentie van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* in de Franse Gemeenschap in België. Enquête 1990-1992. Negende seminarie Diagnostiek en Surveillance van Infectieuze aandoeningen; Brussel: Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie; 1993 p. 17-23.
- 10) Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Bolscher N. Handboek vaccinaties. Infectieziekten en vaccinaties. Assen: Koninklijke Van Gorcum BV; 2007 p. 105.
- 11) Whittaker R, Economopoulou A, Dias J, Bancroft E, Ramliden M, Celentano L. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):396-404. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
- 12) Lee YC, Kelly DF, Yu LM, Slack MP, Booy R, Heath PT, Siegrist CA, Moxon RE, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):186-92. Available from URL: <https://dx.doi.org/10.1086/524668>
- 13) Almeida AF, Trindade E, B Vitor A, Tavares M. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a vaccinated and immunocompetent child. *J Infect Public Health*. 2017 May - Jun;10(3):339-342. doi: 10.1016/j.jiph.2016.06.001. Epub 2016 Jul 12.

Ce projet est soutenu financièrement par :

