



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com

PATHOGÈNES

# Haemophilus influenzae

## Haemophilus influenzae

### G. Melica

*Immunologie clinique et maladies infectieuses, hôpital Henri-Mondor (AP-HP), 1, rue Gustave-Eiffel, 94000 Créteil, France*

Disponible sur Internet le 27 novembre 2024

#### Actualités épidémiologiques

*Haemophilus influenzae* est un petit cocco-bacille Gram négatif. C'est une bactérie exclusivement humaine, commensale des voies aériennes supérieures, transmissible par voie aérienne. Il existe des souches capsulées et des souches non capsulées, dites « non typables ». Le caractère invasif est lié à la capsule polysaccharidique. Pour les souches non capsulées, le caractère pathogène serait porté par des facteurs de virulence divers (adhésines, protéases, et protéines agissant sur le biofilm) [1]. *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) est le principal responsable des infections invasives liées à cette bactérie, dont bactériémies, méningites, épiglottites, et arthrites septiques, touchant classiquement les enfants âgés de moins de cinq ans, en particulier les nourrissons âgés de moins d'un an. L'introduction du vaccin contre Hib depuis 1990 dans la plupart des pays européens, y compris la France, a considérablement réduit l'incidence des infections invasives à Hib [2]. Les autres sérotypes (a, c, d, e et f) restent rarement associés aux infections invasives et peuvent révéler des comorbidités sous-jacentes. Les souches non typables d'Hi (HiNT) colonisent les voies aériennes supérieures dès la première année de vie et au-delà chez les enfants et les adultes. Les souches HiNT sont très souvent responsables d'infections non invasives: sinusites, otites moyennes, bronchites et pneumonies. Cependant, elles peuvent être responsables d'infections invasives. HiNT colonise les voies aériennes inférieures des patients atteints de BPCO et mucoviscidose et joue un rôle dans les exacerbations de BPCO [3–6]. Les principaux facteurs de risque d'infection invasive à Hib sont l'âge < 5 ans, l'asplénie anatomique ou fonctionnelle, les déficits en complément, les déficits immunitaires primitifs ou secondaires avec hypogammaglobulinémie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques et l'infection par le VIH chez les jeunes enfants [7,8]. Les infections invasives à HiNT sont plus fréquentes chez les sujets âgés et comorbides. Les infections non invasives sont quant à elles favorisées par le tabac, l'alcoolisme chronique, certaines pathologies respiratoires chroniques, telles que BPCO, DDB et mucoviscidose, les cancers et les chimiothérapies.

Adresse e-mail : [giovanna.melica@aphp.fr](mailto:giovanna.melica@aphp.fr)

<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2024.11.001>

1877-1203/© 2024 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

La généralisation de la vaccination contre Hib, à partir de 1985 aux États-Unis et à partir de 1990 en France, a permis une réduction progressive des infections invasives à Hib, par effet direct mais aussi par diminution du portage chez les enfants vaccinés et non vaccinés, grâce à l'immunité de groupe rendue possible par la conjugaison protéique du vaccin [9]. Depuis, l'incidence des infections invasives, et notamment des méningites, est diminuée de façon dramatique dans les pays où la vaccination contre Hib chez les enfants de moins de 5 ans est systématique [10]. Cependant, le réseau de surveillance Epibac et le CNR Haemophilus Influenzae France alertent sur une augmentation du nombre d'infections invasives à Hib depuis 2017 (passage du schéma de vaccination de 3 + 1 vaccinations à 2 + 1 vaccinations), en particulier chez des enfants de moins de 5 ans, et au préalable vacciné. Ces résultats alimentent la réflexion sur la nécessité d'une révision du schéma de primovaccination chez le nourrisson, en vue d'apporter une protection durable et de prévenir la résurgence d'infections invasive à Hib (Institut Pasteur, CNR méningocoques et Haemophilus influenzae, rapport d'activité 2017–2021, Santé Publique France, réseau Epibac, bulletin de santé publique octobre 2022).

## Quels sont les vaccins disponibles?

Les seuls vaccins disponibles à ce jour sont dirigés contre Hib. L'antigène vaccinal est le polysaccharide capsulaire, le polyribosyl ribitol phosphate (PRP), conjugué à une protéine porteuse, anatoxine tétanique (PRP-T), anatoxine diphtérique (PRP-D) ou protéine de membrane externe de méningocoque (PRP-OMP). Les anticorps dirigés contre le PRP sont bactéricides et protecteurs. La conjugaison du vaccin polysaccharidique à des protéines porteuses permet l'obtention d'une réponse immunitaire thymo-dépendante et d'une meilleure immunogénicité dans les premiers mois de vie. Les vaccins disponibles en France (PRP-T) sont ACT-HIB (vaccin monovalent ayant l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant), PENTAVAC, INFANRIX QUINTA, HEXYON, VAXELIS et INFANRIX HEXA (PRP-T combinés aux valences diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite ± hépatite B), ayant l'AMM chez l'enfant seulement. L'association du PRP-T au vaccin DTCaP n'altère pas le niveau protecteur des anticorps vis-à-vis des antigènes des autres valences. Dans les essais préhomologation, 2 ou 3 doses vaccinales étaient efficaces à plus de 95% contre les infections invasives à Hib [11,12].

La vaccination contre Hib a pour but de prévenir les formes invasives, tout particulièrement les infections méningées, mais n'a pas d'impact sur les otites, les sinusites, les surinfections de BPCO à HiNT, ni sur les infections invasives à HiNT ou à HI encapsulé de type non b.

Dans l'état actuel des connaissances et des vaccins disponibles, la vaccination contre Hib est indiquée chez tous les enfants de moins de 5 ans, d'après le calendrier vaccinal 2023, et chez les adultes et enfants de plus de 5 ans à risque d'infection invasive à Hib.

## Y a-t-il un intérêt à vacciner des patients BPCO/asthmatiques ou présentant des DDB?

L'incidence des infections invasives et non invasives à HiNT ou encapsulé non b n'a pas été affectée par la vaccination.

Sur la base des recommandations actuelles, il n'y a pas d'intérêt à vacciner contre Hib les patients BPCO, asthmatiques ou présentant des DDB.

Ces patients pourraient à l'avenir bénéficier d'un vaccin ciblant les souches non capsulées, non disponible actuellement. Les antigènes utilisables dans la conception d'un vaccin dirigé contre les souches HiNT sont multiples: protéine D (lipoprotéine commune aux souches encapsulées et non encapsulées, protéine E (rôle dans l'adhésion et la résistance au complément), piline A (rôle dans la constitution du biofilm, adhésion, colonisation des voies aériennes supérieures). Un essai de phase 1 est terminé [13] et d'autres candidats vaccins sont à l'épreuve dans des études de phase 1 et 2 chez l'enfant et chez l'adulte (<https://clinicaltrials.gov>, haemophilus influenzae vaccine, consulté le 30 août 2023).

Malheureusement, un essai de phase II versus placebo évaluant l'efficacité d'un vaccin inactivé à base de protéines de surface D, E et piline A d'HiNT et de protéines de surface de Moraxella catharralis chez des patients souffrants de BPCO n'a pas montré de supériorité sur le nombre d'exacerbations de BPCO modérées à sévères annuelles [14]. Un vaccin oral à germe entier inactivé vis-à-vis de souches HiNT formulé sous forme de comprimés gastro-résistants a été également testé dans six essais cliniques randomisés. Le but recherché de la vaccination était la réduction de la charge bactérienne dans les voies respiratoires des patients souffrant de BPCO [15]. Une méta-analyse Cochrane, publiée en 2017 à partir de ces essais randomisés contrôlés contre placebo n'a néanmoins pas montré d'efficacité du vaccin sur l'incidence des exacerbations de BPCO [16].

## Y a-t-il un intérêt à vacciner des patients traités par rituximab?

Il n'existe pas aujourd'hui de place dans les recommandations pour la vaccination anti-Hib chez les patients traités par rituximab.

## Y a-t-il un intérêt à vacciner des patients présentant une hypogammaglobulinémie primitive ou secondaire?

Les déficits de l'immunité humorale primitifs ou secondaires se caractérisent par une augmentation de la fréquence des infections, en particulier bactériennes, pulmonaires et ORL, notamment les infections à HiNT. Les patients présentant un

déficit primitif en immunoglobulines ont aussi un surrisque d'infection invasive à Hi encapsulées. Dans la plupart des situations, la substitution en immunoglobulines polyvalentes permet de réduire la fréquence des épisodes infectieux et leur gravité et ainsi préserver la fonction respiratoire. La vaccination anti-Hib n'est pas indiquée en cas de déficit en immunoglobulines (DICV ou déficit en sous classes d'IgG) chez des patients adultes non substitués en immunoglobulines ou recevant un traitement de substitution, selon les recommandations actuelles, en dehors de enfants <5 ans (Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. 2<sup>e</sup> édition. Rapport du Haut Conseil de santé publique du 07/11/2014).

## Déclaration de liens d'intérêts

G. Melica déclare avoir reçu des financements pour recherche de Pfizer pour séminaires/formation de Gilead, Pfizer, Janssen.

## Références

- [1] Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccines Immunother* 2016;12:2357–61.
- [2] Eskola J, Peltola H, Takala AK, et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med* 1987;317:717–22.
- [3] Simpson JL, Baines KJ, Horvat JC, et al. COPD is characterized by increased detection of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and a deficiency of *Bacillus* species. *Respirol Carlton Vic* 2016;21:697–704.
- [4] Chin CL, Manzel LJ, Lehman EE, et al. *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:85–91.
- [5] Staples KJ, Taylor S, Thomas S, et al. Relationships between mucosal antibodies, non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) infection and airway inflammation in COPD. *PLoS One* 2016;11:e0167250.
- [6] Van Eldere J, Slack MPE, Ladhani S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1281–92.
- [7] Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008;46:1547–54.
- [8] Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine* 2010;28:1677–83.
- [9] 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;13:302–17.
- [10] Park JJ, Narayanan S, Tiefenbach J, et al. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2022;12:04014.
- [11] Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. *J Pediatr* 1992;121:355–62.
- [12] Black SB, Shinefield HR, Fireman B, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:97–104.
- [13] Berglund J, Vink P, Tavares Da Silva F, et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence following an investigational *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* triple-protein vaccine in a phase 1 randomized controlled study in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21:56–65.
- [14] Andreas S, Testa M, Boyer L, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-*Moraxella catarrhalis* vaccine for the prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, proof-of-concept, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:435–46.
- [15] Clancy RL, Dunkley M. Acute exacerbations in COPD and their control with oral immunization with non-typeable *haemophilus influenzae*. *Front Immunol* 2011;2:7.
- [16] Teo E, Lockhart K, Purchuri SN, et al. *Haemophilus influenzae* oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6. CD010010.