



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PATHOGÈNES

Haemophilus influenzae



Haemophilus influenzae

M. Lefebvre^{a,*}, G. Melica^b

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nantes, CIC 1413, Inserm Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

^b Immunologie clinique et maladies infectieuses, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

Disponible sur Internet le 15 octobre 2020

Haemophilus influenzae (*H. 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 (Hi a, b, c, d, e et f) 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].

Parmi les germes encapsulés, *H. influenzae* de type b (Hib) est le principal responsable des infections invasives à Hi : 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.

Les souches non typables d'Hi colonisent les voies aériennes supérieures dès la première année de vie et au-delà chez les enfants et les adultes. Les souches non typables d'Hi sont très souvent responsables d'infections non invasives : sinusites, otites moyennes, bronchites et pneumonies. Hi non typable colonise les voies aériennes inférieures des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et mucoviscidose et joue un rôle dans les exacerbations de BPCO [2–5].

* Auteur correspondant. CIC 1413, Inserm, department of infectious diseases, Nantes university hospital, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex, France.

Adresse e-mail : maeva.lefebvre@chu-nantes.fr (M. Lefebvre).

Les principaux facteurs de risque d'infection invasive à Hib sont l'âge inférieur à 5 ans, l'asplénie anatomique ou fonctionnelle, les déficits en complément, les déficits immunitaires avec hypogammaglobulinémie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques et l'infection par le VIH (chez les jeunes enfants) [6]. Les très rares infections invasives à Hi non typables 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, dilatation des bronches (DDB) et mucoviscidose, les cancers et les chimiothérapies.

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, l'anatoxine tétanique (PRP-T), l'anatoxine diphtérique (PRP-D) ou une 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 DTaP 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 [7–9].

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 pneumonies ou surinfections de BPCO à Hi non typable.

La généralisation de la vaccination contre Hib, à partir de 1985 aux États-Unis et à partir de 1992 en France, a permis une réduction drastique 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 [10]. Depuis l'introduction de la vaccination anti-Hib en France en 1992, l'incidence des infections invasives à Hi de type b a été divisée par deux entre 1991 et 2009, et l'incidence des méningites a été divisée par 10 [11]. Parmi les isolats d'Hi reçus par le Centre national de référence (CNR) en 2014, 158 avaient été responsables d'infections invasives (47 méningites et 111 bactériémies sans méningite, essentiellement d'origine broncho-pulmonaire chez des sujets de plus de 65 ans). Au total, 82,3 % des isolats invasifs étaient non capsulés, 10,8 % étaient de type f et 3,2 % de type b, chez des jeunes enfants exclusivement [12].

Dans l'état actuel des connaissances et des vaccins disponibles, la vaccination contre Hib est indiquée chez tous les nourrissons, avec un rattrapage vaccinal possible jusqu'à

l'âge de 5 ans, d'après le calendrier vaccinal, et chez les adultes et enfants de plus de 5 ans à risque d'infection invasive à Hib [13,14].

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

L'incidence des infections invasives à Hi non b n'a pas été affectée par la vaccination, de même que l'incidence des infections non invasives à Hi.

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 non typables d'Hi 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). Plusieurs candidats vaccins sont à l'épreuve dans des études de phase 1 et 2 chez l'enfant et chez l'adulte [15,16]. Un vaccin oral à germe entier inactivé (souches non typables d'Hi), formulé sous forme de comprimés gastrorésistants a été 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 [17]. Une méta-analyse Cochrane, publiée en 2017 à partir de ces six essais randomisés contrôlés contre placebo n'a néanmoins pas montré d'efficacité du vaccin sur l'incidence des exacerbations de BPCO [18].

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 Hi non capsulé. Les patients présentant un déficit primitif en immunoglobulines ont aussi un surrisque d'infection invasive à Hi encapsulé. Dans la plupart des situations, la substitution en immunoglobulines polyvalentes permet de prévenir les infections et l'altération de la fonction respiratoire.

La vaccination anti-Hib n'est pas indiquée en cas de déficit en immunoglobulines (déficit immunitaire commun

variable ou déficit en sous-classes d'IgG) chez les patients recevant un traitement de substitution d'après les recommandations actuelles du Haut Conseil de santé publique.

Au total, en pneumologie

Le vaccin contre Hib protège contre le germe encapsulé le plus virulent responsable d'infections invasives dont les méningites. Il est recommandé chez l'enfant de 2 mois jusqu'à 5 ans puis le patient à risque [14].

Il n'a pas d'impact sur les otites et les surinfections de BPCO en lien avec un HI non capsulé.

Déclaration de liens d'intérêts

M. Lefebvre : participation congrès (Pfizer, SP-MSD).

G. Melica : invitation congrès (Janssen), collaboration protocole PHRC avec Pfizer.

Références

- [1] Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2357–61.
- [2] 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. *Respirology* 2016;21:697–704.
- [3] 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.
- [4] 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* 2017;12:e0176749, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176749> [eCollection 2017].
- [5] Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1281–92.
- [6] Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008;46:1547–54.
- [7] Nanduri SA, Sutherland AR, Gordon LK, Santosham M. *Haemophilus influenzae* type b vaccines. In: *Vaccines*. 7th ed. Elsevier Inc; 2018. p. 301–46.
- [8] Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. *J Pediatr* 1992; 121:355.
- [9] 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.
- [10] Peltola M. 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.
- [11] Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Éd. 2012 Saint-Denis: Inpes, coll. Varia; 2012 [488 p].
- [12] Gaillot O. Rapport d'activités du C.N.R. *Haemophilus influenzae*, Année d'exercice 2014; 2015.
- [13] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales; 2019 [Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf].
- [14] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. 2^e ed. [Rapport du Haut Conseil de santé publique du 07/11/2014. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>].
- [15] 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.
- [16] ClinicalTrials.gov. *Haemophilus* vaccine. [Consulté le 07 janvier 2019. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=haemophilus+vaccine&term=&cntry=&state=&city=&dist>].
- [17] Clancy R, Dunkley M. Acute exacerbations in COPD and their control with oral immunisation with nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Front Immunol* 2011;2:7.
- [18] 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(6), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010010.pub3>. CD010010. Published 2017 Jun 19.