

***Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013**

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to its Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the public.

This updated position paper on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines replaces the previous 2006 WHO position paper, and summarizes recent developments in the field. Recommendations on the use of Hib vaccines were last discussed

Note de synthèse: Position de l'OMS sur la vaccination anti- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) – Juillet 2013

Introduction

Conformément à son mandat qui est de fournir aux États Membres des recommandations sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales utilisées contre des maladies ayant un impact sur la santé publique internationale. Ces notes, qui traitent essentiellement des vaccins utilisés dans les programmes de vaccination à grande échelle, récapitulent des informations de base sur les maladies et les vaccins associés et concluent avec la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial.

Ces documents ont été examinés par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS et sont revus et approuvés par le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS sur la vaccination (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des éléments d'appréciation disponibles. Une description des processus suivis pour l'élaboration des notes de synthèse sur les vaccins est consultable à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Ces notes sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Ils peuvent cependant aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le public.

Cette note de synthèse actualisée relative à la position de l'OMS sur les vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) remplace celle publiée en 2006 par l'OMS et résume les faits récents dans le domaine. Les recommandations concernant l'utilisation

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

09.2013
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

by SAGE at its meeting in April 2013. Evidence presented at this meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Background

Epidemiology

In the year 2000, before widespread introduction of Hib vaccine in resource-poor countries, Hib was responsible for at least 8.13 million cases of serious disease in children aged 1–59 months (uncertainty range 7.33–13.2 million) and 371 000 deaths (uncertainty range 247 000–527 000).¹ At that time, 62 Member States reported using Hib vaccine in their national immunization schedules. By 2008, 136 Member States had introduced the vaccine, and it was estimated that Hib caused 203 000 deaths in children aged <60 months (uncertainty range 136 000–281 000).²

Hib bacteria are carried in the moist mucosa of the human nasopharynx from where they can be transmitted to other humans via droplets from nasopharyngeal secretions. Only a very small proportion of those who harbour Hib will develop clinical disease, however those who carry Hib in the nasopharynx are important disseminators of the organism. The prevalence of nasopharyngeal carriage varies with age, geographic location, crowding, socioeconomic factors, and vaccine coverage. In the pre-vaccination era, 3%–5% of healthy pre-school children in developed countries were asymptomatic Hib carriers and the prevalence gradually declined with age. Studies performed in unvaccinated populations in Asian countries found that carriage rates in children <5 years varied considerably from very low, e.g. 0.6%–1.3% in Taiwan and Hong Kong, to 6%–8% in India and Thailand.³

Hib infection and disease start with colonization of the nasopharynx. Following colonization the organism can cause disease either (i) through invasion of the bloodstream with secondary spread to other sites leading to meningitis, pneumonia, and other serious diseases including septic arthritis, osteomyelitis, pericarditis, cellulitis and epiglottitis (referred to collectively as invasive Hib disease) or (ii) through contiguous spread to the paranasal sinuses or the middle ear leading to sinusitis and otitis media.

In unvaccinated populations, Hib is the dominant cause of non-epidemic bacterial meningitis in children <12 months of age. Environmental factors, such as overcrowded housing, poor household ventilation, and environmental smoke exposure including indoor air

des vaccins anti-Hib ont été discutées pour la dernière fois par le SAGE lors de sa réunion d'avril 2013. Les éléments d'appréciation présentés à cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Généralités

Epidémiologie

En 2000, avant l'introduction à grande échelle du vaccin anti-Hib dans les pays pauvres, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) était responsable d'au moins 8,13 millions de cas de maladie grave chez les enfants de 1 à 59 mois (plage d'incertitude: 7,33–13,2 millions) et de 371 000 décès (plage d'incertitude: 247 000–527 000).¹ À cette époque, 62 États Membres mentionnaient l'utilisation du vaccin anti-Hib dans leur calendrier de vaccination national. En 2008, 136 États Membres de l'OMS avaient introduit ce vaccin et on estimait à 203 000 le nombre de décès imputables au Hib chez les enfants de <60 mois (plage d'incertitude: 136 000–281 000).²

Les bactéries Hib colonisent la muqueuse humide du nasopharynx humain à partir de laquelle elles peuvent se transmettre à d'autres individus par le biais de gouttelettes de sécrétions nasopharyngiennes. Seule une très faible proportion des personnes porteuses de Hib présentera par la suite une maladie clinique, mais celles dont le nasopharynx est colonisé jouent un rôle important dans la dissémination de cet organisme. La prévalence du portage nasopharyngé varie selon l'âge, le lieu géographique, la densité de population, des facteurs socio-économiques et la couverture vaccinale. Avant l'ère de la vaccination, 3 à 5% des enfants d'âge préscolaire en bonne santé étaient porteurs asymptomatiques de Hib dans les pays développés et cette prévalence diminuait progressivement avec l'âge. Des études réalisées parmi des populations non vaccinées de pays asiatiques ont mis en évidence des taux de portage chez les enfants de <5 ans extrêmement variables, allant de valeurs très basses, 0,6%–1,3% par exemple à Taïwan et Hong Kong, à des taux de 6%–8% en Inde et en Thaïlande.³

L'infection et la maladie à Hib débutent avec la colonisation du nasopharynx. À la suite de cette colonisation, Hib peut provoquer une maladie soit: 1) par invasion de la circulation sanguine avec propagation secondaire à d'autres sites débouchant sur une méningite, une pneumonie ou d'autres maladies graves comme l'arthrite septique, l'ostéomyélite, la péricardite, la cellulite et l'épiglottite (désignées collectivement comme des maladies à Hib invasives); ou 2) par propagation contiguë aux sinus paranasaux ou à l'oreille moyenne, conduisant à une sinusite ou à une otite moyenne.

Chez les populations non vaccinées, Hib est la cause prédominante de méningites bactériennes non épidémiques chez les enfants de <12 mois. Des facteurs environnementaux comme le surpeuplement des logements, une ventilation insuffisante à l'intérieur des habitations et une exposition environnementale

¹ Watt JP et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 2009, 374:(9693) 903–911.

² *Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age*. Geneva, World Health Organization, 2008. Available at http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/; accessed September 2013.

³ Chandran A, Watt JP, Santosh M. *Haemophilus influenzae* vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA, Saunders-Elsevier, 2013, pp. 560–621.

¹ Watt JP et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 2009, 374:(9693) 903–911.

² *Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008. Disponible sur http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/; consulté en septembre 2013.

³ Chandran A, Watt JP, Santosh M. *Haemophilus influenzae* vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA, Saunders-Elsevier, 2013, pp. 560–621.

pollution, have been associated with an increased risk of Hib diseases.^{4,5}

Although Hib diseases may occur in any age group, over 90% of cases of invasive Hib disease occur in children <5 years of age. For Hib meningitis, 59% of the cases in children aged <5 years (95% CI: 55%–62%) are in infants aged <12 months. However, this proportion varies between regions and mortality settings. In low mortality regions and Europe, the proportion of cases in infants aged <12 months is 37%–46%. However, in high mortality settings in Africa and Asia, the proportion is closer to 80%; elsewhere it ranges from 68% to 86%. While 20% (95% CI: 18%–23%) of reported Hib meningitis cases occur in infants aged <6 months, this also varies considerably. In low mortality regions and Europe, 9%–13% of cases occur in infants aged <6 months, whereas the proportion of cases in this age group ranges from 20% to 46% elsewhere.^{6,7}

The incidence of Hib diseases is relatively low in the first 2 months of life, probably due to the protection conferred by transplacentally-acquired maternal antibodies. Previously healthy children aged >24 months usually mount a robust immune response when infected with Hib. Thus, in most populations the greatest disease burden is seen in children aged 4–18 months. However, the age of peak burden varies considerably.⁸ An exception to the general pattern is seen in children infected with the human immunodeficiency virus (HIV) who may develop Hib disease at older ages.⁹ In a South African study, approximately 25% (5/19) of HIV-infected children with bacteraemic pneumonia were aged >2 years. Similar patterns were observed with Hib meningitis.¹⁰

Overall, children infected with HIV have a 5.9 fold (95% CI: 2.7–12.6) increased risk of Hib invasive disease compared to children who have not been infected by HIV.¹⁰ HIV-infected children are more likely to present with bacteraemic Hib pneumonia than Hib meningitis. Compared to HIV-uninfected children, the risk of developing Hib meningitis is only slightly higher in HIV-infected children, however the severity is increased with severe

à la fumée et notamment à la pollution de l'air intérieur, ont été associés à un risque accru de maladie à Hib.^{4,5}

Si les maladies à Hib peuvent toucher toutes les tranches d'âge, >90% des cas de forme invasive de la maladie apparaissent chez des enfants de <5 ans. En ce qui concerne la méningite à Hib, 59% des enfants atteints de <5 ans (IC à 95%: 55 62%) sont des nourrissons de <12 mois. Néanmoins, ce pourcentage varie d'une région à l'autre et avec le niveau de mortalité. Dans les régions présentant une faible mortalité et en Europe, le pourcentage de cas concernant des nourrissons de <12 mois est de 37 à 46%. En revanche, dans les zones d'Afrique et d'Asie où la mortalité est forte, ce pourcentage plus proche de 80% et se situe ailleurs entre 68 et 86%. Bien que 20% (IC à 95%: 18-23%) des cas de méningite à Hib notifiés concernent des enfants de <6 mois, ce pourcentage peut aussi varier considérablement. Dans les régions où la mortalité est faible et en Europe, 9 à 13% des cas apparaissent chez des nourrissons de <6 mois, tandis que le pourcentage de cas appartenant à cette tranche d'âge va de 20% à 46% ailleurs.^{6,7}

L'incidence des maladies à Hib est relativement faible pendant les 2 premiers mois de vie, en raison probablement de la protection conférée par les anticorps maternels passés à travers le placenta. Chez les enfants de >24 mois initialement en bonne santé, l'infection par Hib déclenche habituellement une réponse immunitaire robuste. Ainsi, dans la plupart des populations, ce sont les enfants de 4 à 18 mois qui supportent la plus forte charge de morbidité. Cependant, l'âge auquel se manifeste le pic de morbidité varie de manière très importante.⁸ On observe une exception à ce schéma général chez les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui peuvent contracter une maladie à Hib à un âge plus avancé.⁹ En Afrique du Sud, une étude a constaté qu'approximativement 25% (5/19) des enfants infectés par ce virus et atteints d'une pneumonie bactériémique avaient >2 ans. On relève des situations similaires avec la méningite à Hib.¹⁰

Globalement, les enfants infectés par le VIH ont un risque 5,9 fois supérieur (IC à 95%: 2,7-12,6) de contracter une maladie à Hib invasive que les enfants non infectés par ce virus.¹⁰ Ils sont aussi plus susceptibles de présenter une pneumonie à Hib bactériémique qu'une méningite à Hib. Chez les enfants porteurs du VIH, le risque de contracter une méningite à Hib n'est que faiblement augmenté, mais si cette maladie se déclare, elle sera plus grave, avec des séquelles neurologiques sévères pour

⁴ Wenger J. Epidemiology of *Haemophilus Influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the United States and Canada. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17: S132–S136.

⁵ Tarr PI, Peter G. Demographic factors in the epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis in young children. *The Journal of Pediatrics*, 1978, 92: 884–888.

⁶ Global literature review of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* invasive disease among children less than 5 years of age 1980-2005. Geneva, World Health Organization, 2009. Available from http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.02_eng.pdf; accessed September 2013.

⁷ *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. Geneva, World Health Organization, 2002. Available from http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.18.pdf; accessed September 2013.

⁸ Briere E et al. *Age at Hib disease, and the implications for different schedules, November 2012*. Available at http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/november/Hib_sanderson.pdf; accessed September 2013.

⁹ Mangtani P 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, 28:1677–1683.

¹⁰ Madhi SA et al. Reduced effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2002, 21(4):315–321.

⁴ Wenger J. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the United States and Canada. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17: S132–S136.

⁵ Tarr PI, Peter G. Demographic factors in the epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis in young children. *The Journal of Pediatrics*, 1978, 92: 884–888.

⁶ Global literature review of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* invasive disease among children less than 5 years of age 1980-2005. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.02_eng.pdf; consulté en septembre 2013.

⁷ *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002. Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.18.pdf; consulté en septembre 2013.

⁸ Briere E et al. *Age at Hib disease, and the implications for different schedules, November 2012*. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/november/Hib_sanderson.pdf; consulté en septembre 2013.

⁹ Mangtani P 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, 28:1677–1683.

¹⁰ Madhi SA et al. Reduced effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2002, 21(4):315–321.

neurological sequelae in survivors seen in 5/7 (71%) of HIV-infected children compared to 7/30 (33%) of HIV-uninfected children. HIV-infected children with Hib meningitis are also more likely to have concurrent pneumonia and local infections such as otitis media, mastoiditis or sinusitis.⁹

Impact of vaccination

Hib conjugate vaccines have been in use since the early 1990s and vaccination with these vaccines is considered a highly effective public health intervention. By March 2013, 184 countries (95% of WHO member states, accounting for 81% of the children born in 2012) had included conjugated Hib vaccines in their immunization programmes. Use of Hib conjugate vaccines has led to dramatic declines of >90% in invasive Hib disease in the countries which have included these vaccines in national immunization programmes.^{11, 12}

Nasopharyngeal colonization by Hib has also been reduced considerably in populations where Hib immunization has achieved high coverage, in part as a consequence of the herd protection conferred by the use of conjugate Hib vaccines.¹³

Pathogen

Haemophilus influenzae is a gram-negative coccobacillus which exists in encapsulated and non-encapsulated strains, both of which can cause infection. Non-encapsulated strains commonly cause diseases such as otitis media and sinusitis, through contiguous spread from the nasopharynx, while infections secondary to invasion of the bloodstream are usually caused by encapsulated strains.

Encapsulated strains are classified according to the chemical composition of the polysaccharide capsule. Six serotypes, types a, b, c, d, e and f, have been identified. Of these, serotype b is responsible for approximately 95% of all invasive disease due to *Haemophilus influenzae*. Other serotypes and non-encapsulated strains can cause otitis media in children and disease in the elderly and in immunocompromised populations.¹⁴

The Hib capsule is composed of repeating polymers of ribosyl and ribitol-phosphate (PRP), and this is the primary factor associated with virulence of the organism. The structure of the capsule enables the bacterium to evade phagocytosis and thereby facilitates spread via

5/7 (71%) des survivants séropositifs, contre 7/30 (33%) pour les enfants non infectés par ce virus. Les enfants infectés par le VIH et atteints d'une méningite à Hib ont aussi une plus grande probabilité de souffrir en même temps d'une pneumonie et d'une infection locale telle qu'une otite moyenne, une mastoïdite ou une sinusite.⁹

Impact de la vaccination

Les vaccins anti-Hib conjugués sont utilisés depuis le début des années 1990 et la vaccination par ces vaccins est considérée comme une intervention sanitaire hautement efficace. En mars 2013, 184 pays (95% des États Membres de l'OMS, totalisant 81% des enfants nés en 2012) avaient inclus un vaccin anti-Hib conjugué dans leur programme de vaccination. L'emploi de ce type de vaccin a conduit à une baisse considérable, allant au-delà de 90%, des maladies à Hib invasives dans ces pays.^{11, 12}

La colonisation nasopharyngée par la bactérie Hib a aussi grandement régressé dans les populations où l'on atteint une forte couverture par la vaccination, comme conséquence de l'immunité collective conférée par l'utilisation des vaccins anti-Hib conjugués.¹³

Agent pathogène

Haemophilus influenzae est un coccobacille Gram négatif susceptible d'exister sous forme encapsulée ou non encapsulée selon les souches, ces 2 formes pouvant l'une et l'autre provoquer une infection. Les souches non encapsulées sont fréquemment à l'origine de maladies telles que des otites moyennes et des sinusites, par propagation contiguë à partir du nasopharynx, tandis que les infections secondaires à une invasion de la circulation sanguine sont habituellement dues à des souches encapsulées.

Les souches encapsulées sont classées selon la composition chimique de la capsule polysaccharidique. Six sérotypes, a, b, c, d, e et f, ont été identifiés. Parmi ces sérotypes, le type b est responsable d'environ 95% des maladies invasives à *Haemophilus influenzae*. D'autres sérotypes et souches non encapsulées peuvent être à l'origine d'otites moyennes et de maladies chez les personnes âgées et les populations immunodéprimées.¹⁴

La capsule de Hib est composée d'unités polymères répétitives de ribosyl et de ribitol-phosphate (PRP), et c'est le principal facteur conditionnant la virulence de cet organisme. Cette structure de la capsule permet à la bactérie d'échapper à la phagocytose et facilite ainsi sa propagation par le biais de

¹¹ Watt JP, Chen S, Santosham M. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: review of observational data on long term vaccine impact to inform recommendations for vaccine schedules, Geneva, World Health Organization, 2012. Available from http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/5_Review_observational_data_long_term_vaccine_impact_recommendations_vaccine_schedules_Watt_J_et_al_2012.pdf; accessed September 2013.

¹² Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, 8: 435-443.

¹³ Jackson C et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Data, *Pediatric Infectious Disease Journal*, post-acceptance, July 2013, online PDF version only: http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Effectiveness_of_Haemophilus_influenzae_Type_b.98281.aspx

¹⁴ Immunological basis for immunization series-module 9: *Haemophilus influenzae* type b. Geneva, World Health Organization, 2009. Available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869_eng.pdf; accessed September 2013.

¹¹ Watt JP, Chen S, Santosham M. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: review of observational data on long term vaccine impact to inform recommendations for vaccine schedules, Geneva, World Health Organization, 2012. Available from http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/5_Review_observational_data_long_term_vaccine_impact_recommendations_vaccine_schedules_Watt_J_et_al_2012.pdf; accessed September 2013.

¹² Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, 8: 435-443.

¹³ Jackson C et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Data, *Pediatric Infectious Disease Journal*, post-acceptance, July 2013, online PDF version only: http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Effectiveness_of_Haemophilus_influenzae_Type_b.98281.aspx

¹⁴ Immunological basis for immunization series-module 9: *Haemophilus influenzae* type b. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869_eng.pdf; consulté en septembre 2013.

the bloodstream; hence the PRP capsule is an important determinant of the pathogenesis of invasive disease. A specific antibody to the capsule is associated with protection from disease. Like other bacteria-derived polysaccharides, PRP induces a T-independent antibody response. Children are unable to mount robust responses to pure polysaccharide antigens before 18 months of age, thus making them highly susceptible to invasive Hib disease.¹⁴

Disease

Invasive Hib disease presents most frequently as meningitis (approximately 50%–65% of invasive Hib infections), but may also present as bacteraemic pneumonia, bacteraemia, cellulitis, epiglottitis, septic arthritis, osteomyelitis and pericarditis.

Diseases caused by direct spread from the nasopharynx are usually considered non-invasive and include non-bacteraemic pneumonia, otitis media, sinusitis and conjunctivitis. The time between infection with Hib and the appearance of symptoms is between 2 and 10 days.

Hib meningitis cannot be differentiated from meningitis caused by other bacterial pathogens on clinical examination alone; the clinical presentation of bacterial meningitis can vary considerably. The most common symptoms are acute onset of fever, headache, seizures and one or more of the following signs: neck stiffness, altered consciousness or other meningeal signs (e.g. photophobia). In infants <6 months of age, the signs and symptoms may be non-specific but often include a bulging fontanelle. Even with adequate medical treatment, 5% of children with Hib meningitis die and 20%–40% of survivors suffer severe sequelae including blindness, deafness, and learning disabilities.¹⁵ Where resources are limited, the fatality rates are considerably higher, ranging from 20% to 60%.^{6, 16}

Hib pneumonia is clinically indistinguishable from pneumonia caused by other bacteria. Symptoms include cough, fever, rapid breathing (>40 breaths per minute) and lower chest wall in-drawing.¹⁷

Acute epiglottitis is the swelling and inflammation of the epiglottis and surrounding tissues and may lead to acute respiratory obstruction. This form of Hib disease was common in older children in North America and Europe in the pre-vaccination era; it is rarely reported from developing countries where Hib disease occurs in younger children. Symptoms include high fever, sore throat, difficulty in swallowing and stridor.

la circulation sanguine; c'est pourquoi cette capsule en PRP est un déterminant important de la pathogénèse des maladies invasives. La présence d'un anticorps spécifique dirigé contre la capsule est associée à une protection contre la maladie. Comme les autres polysaccharides provenant de bactéries, le PRP induit une réponse en anticorps T-indépendante. Les enfants sont incapables de générer des réponses robustes à des antigènes polysaccharidiques purs avant l'âge de 18 mois, ce que les rend hautement sensibles aux maladies à Hib invasives.¹⁴

Maladie

Les maladies à Hib invasives prennent le plus souvent la forme de méningites (environ 50% à 65% des infections à Hib invasives), mais aussi de pneumonies bactériémiques, de bactériémies, de cellulites, d'épiglottites, d'arthrites septiques, d'ostéomyélites et de péricardites.

Les maladies dues à une propagation directe à partir du nasopharynx sont habituellement considérées comme non invasives et incluent des pneumonies non bactériémiques, des otites moyennes, des sinusites et des conjonctivites. Le temps qui s'écoule entre l'infection par Hib et l'apparition des symptômes est compris entre 2 et 10 jours.

Les méningites à Hib ne peuvent être différenciées des méningites causées par d'autres agents pathogènes bactériens sur la base du seul examen clinique; la présentation clinique des méningites bactériennes peut varier considérablement. Les symptômes les plus courants sont une fièvre aiguë, des céphalées, des convulsions et un ou plusieurs des signes suivants: raideur de la nuque, état de conscience altéré ou autres signes méningés (photophobie, par exemple). Chez les nourrissons de <6 mois, les signes et les symptômes peuvent être non spécifiques, mais incluent souvent un bombement de la fontanelle. Même avec un traitement médical approprié, 5% des enfants atteints d'une méningite à Hib décèdent, et 20% à 40% des survivants souffrent de séquelles sévères telles que cécité, surdité ou difficultés d'apprentissage.¹⁵ Lorsque les ressources sont limitées, les taux de létalité sont considérablement plus élevés, allant de 20 à 60%.^{6, 16}

Les pneumonies à Hib sont impossibles à distinguer cliniquement des pneumonies dues à d'autres bactéries. Parmi les symptômes, on peut observer de la toux, de la fièvre, une respiration rapide (>40 respirations/minute) et un tirage sous-sternal.¹⁷

L'épiglottite aiguë désigne un gonflement et une inflammation de l'épiglotte et des tissus environnants, qui peut conduire à une obstruction respiratoire aiguë. Cette forme de maladie à Hib était courante chez les enfants plus âgés en Amérique du Nord et en Europe avant l'ère de la vaccination. Elle est rarement signalée dans les pays en développement où les maladies à Hib touchent des enfants plus jeunes. Les symptômes peuvent être une forte fièvre, des douleurs à la gorge, des difficultés à avaler ou un stridor.

¹⁵ Edmond K et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(5):317–328.

¹⁶ de Jonge RC et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infectious Disease*, 2010, 10:232. Available at <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/232>; accessed September 2013.

¹⁷ *Pocket Book of Hospital Care for Children*. Geneva, World Health Organization, 2013. Available at http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/; accessed September 2013.

¹⁵ Edmond K et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(5):317–328.

¹⁶ de Jonge RC et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infectious Disease*, 2010, 10:232. Disponible sur <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/232>; consulté en septembre 2013.

¹⁷ *Pocket Book of Hospital Care for Children*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013. Disponible sur http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/; consulté en septembre 2013.

Diagnosis

In clinically suspected Hib meningitis the etiological diagnosis can be achieved by: isolating Hib from cerebrospinal fluid (CSF); a positive latex agglutination or polymerase chain reaction (PCR) test for Hib from CSF; finding purulent CSF with a gram stain showing gram negative coccobacilli; or by growth of Hib from blood cultures. Infection in other sites may be proven through demonstration of Hib or Hib-specific components in the affected body fluid or tissue. However, culturing Hib requires special transport and growth conditions; antibiotic treatment given prior to bacteriological sampling may impair isolation of the organism.¹⁸

It is difficult to identify the bacterial etiology of pneumonia. Blood cultures are an accurate way of identifying a bacterial agent as a cause of pneumonia, but for the reasons noted above blood cultures are positive in only a small proportion of cases of bacterial pneumonia, including those caused by Hib. Cultures of lung aspirates are also accurate but this procedure is rarely carried out due to its invasiveness. Consequently, it is likely that the burden of Hib pneumonia is underestimated.

Treatment

Hib disease is treated with appropriate antibiotics, symptomatic treatment, and supportive treatment of sequelae. The choice of therapy depends on the presentation of Hib disease and local patterns of antibiotic resistance. Antibiotic resistance is a growing challenge. Antibiotic resistant Hib isolates were first reported between 1972 and 1974 in Europe and the United States and currently 20%–30% of isolates are resistant to ampicillin. Resistant strains have now spread to all regions of the world.

Pneumonia is treated with different regimes depending on clinical severity. In most settings, non-immunocompromised children aged 2–59 months with pneumonia may still be treated with oral amoxicillin. For those in this age group presenting with very severe pneumonia, parenteral ampicillin and gentamicin are recommended. Immunocompromised children (such as those with HIV) should also receive this latter regime, regardless of the assessed severity of pneumonia. Ceftriaxone can be used as a second-line treatment in children with severe pneumonia if the first-line treatment fails.¹⁷

Meningitis must be treated parenterally. In most cases, use of ampicillin or 3rd generation cephalosporins (ceftriaxone, cefotaxime), is still appropriate.¹⁹ If there are signs of hypoxaemia, oxygen should be given.¹⁷

Diagnostic

Lorsqu'on suspecte, d'après la présentation clinique, une méningite à Hib, le diagnostic étiologique peut être établi par: isolement de la bactérie Hib dans le liquide céphalorachidien (LCR); obtention d'un test d'agglutination au latex ou d'amplification génique (PCR) positif pour Hib dans le LCR; observation d'un LCR purulent avec mise en évidence de coccobacilles Gram négatifs par coloration de Gram; ou encore par croissance de Hib à partir d'hémocultures. La présence d'une infection en d'autres sites peut être prouvée par mise en évidence de Hib ou de composants spécifiques de cette bactérie dans les fluides corporels ou les tissus touchés. Néanmoins, la culture de Hib requiert des conditions spéciales de transport et de croissance; l'administration d'un traitement antibiotique avant le prélèvement biologique peut empêcher l'isolement de cet organisme.¹⁸

Il est difficile de déterminer l'étiologie bactérienne des pneumonies. Les hémocultures sont un moyen précis d'identifier un agent bactérien comme responsable d'une pneumonie, mais, pour les raisons indiquées plus haut, ces cultures ne sont positives que pour une faible proportion des cas de pneumonie bactérienne, y compris ceux de pneumonie à Hib. La culture d'aspirats pulmonaires donne aussi des résultats précis, mais cette procédure est rarement appliquée, compte tenu de son invasivité. La charge de pneumonies à Hib est donc probablement sous-estimée.

Traitement

Pour traiter les maladies à Hib, on utilise des antibiotiques appropriés, un traitement symptomatique et un traitement d'appoint des séquelles. Le choix du traitement dépend de la présentation de la maladie et des profils locaux de résistance aux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est un défi qui prend des proportions grandissantes. Des isolements de Hib résistants aux antibiotiques ont été signalés pour la première fois entre 1972 et 1974 en Europe et aux États-Unis et actuellement, 20 à 30% des isolements de ce type sont résistants à l'ampicilline. Les souches résistantes se sont maintenant propagées à toutes les régions du monde.

La *pneumonie* est traitée par différents schémas thérapeutiques selon sa sévérité clinique. Dans la plupart des contextes, les enfants non immunodéprimés de 2 à 59 mois atteints de pneumonie sont traités avec de l'amoxicilline par voie orale. Pour les enfants de cette tranche d'âge souffrant d'une pneumonie très sévère, l'ampicilline et la gentamicine par voie parentérale sont recommandées. Les enfants immunodéprimés (tels que ceux vivant avec le VIH) devront recevoir ce dernier schéma quelle que soit la gravité évaluée de leur pneumonie. Le ceftriaxone est utilisable comme traitement de deuxième intention chez les enfants atteints d'une pneumonie sévère et dont le traitement de première intention a échoué.¹⁷

La *méningite* doit être traitée par voie parentérale. Dans la plupart des cas, l'utilisation d'ampicilline ou de céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, cefotaxime) est encore appropriée.¹⁹ En présence de signes d'hypoxémie, on administrera de l'oxygène.¹⁷

¹⁸ Bacterial meningitis (including *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. Geneva, World Health Organization, 1999. Available from http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/meningitis_surveillance/en/; accessed September 2013.

¹⁹ Gentamicin is not useful for treatment of meningitis since it does not cross the blood-brain barrier.

¹⁸ Bacterial meningitis (including *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999. Disponible sur http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/meningitis_surveillance/en/; consulté en septembre 2013.

¹⁹ Il est inutile de traiter la méningite avec de la gentamicine car elle ne traverse pas la barrière hémoméningée.

Epiglottitis is a medical emergency. A child presenting with symptoms of epiglottitis should be treated immediately with antibiotics and airway support.

Vaccines

The observation that the low incidence of Hib disease in older children and adults correlated with the presence in their serum of bactericidal antibodies directed against the Hib capsular polysaccharide, PRP, led to development of a vaccine based on the type b capsular polysaccharide alone. In 1977, this Hib PRP vaccine was shown to be protective in older children in Finland. However, the vaccine was found to be ineffective in children aged <18 months.²⁰ Two immunological properties limit its use in infants and young children – the poor immunogenicity of polysaccharide antigens in young children and its failure to induce immunological memory. Efforts to overcome the limitations of PRP using covalent linkage (conjugation) of the PRP with T-cell dependent protein antigens led to more effective vaccines. When conjugated with a carrier protein, a T-cell dependent B-cell immune response to the PRP that produces longer lasting immunity and immunological memory is induced.²¹

Current formulations

All vaccines currently licensed for use against Hib disease are conjugated, but they differ in their carrier protein, method of chemical conjugation, polysaccharide size, and their adjuvant, giving them somewhat different immunological properties.¹⁴ Four carrier types have been used in licensed Hib vaccines: diphtheria toxoid (PRP-D); tetanus toxoid (PRP-T); a non-toxic variant of diphtheria toxin CRM 197 (PRP-CRM197); and *Neisseria meningitidis* type B outer membrane protein complex (PRP-OMP). PRP-D was found to be less immunogenic in children <18 months of age than the other conjugates, and has been withdrawn from the market.

Hib vaccine is available in a variety of formulations: liquid Hib conjugate vaccine (monovalent), liquid Hib conjugate combined with diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) and/ or hepatitis B; Hib conjugate in combination with meningococcal antigens; lyophilized Hib-conjugate with saline diluent (monovalent) and lyophilized Hib-conjugate for use with liquid DTP, or DTP in combination with other antigens – such as inactivated polio vaccine or hepatitis B vaccine.

All Hib-containing vaccines should be stored between +2 and +8 °C. Liquid Hib vaccine should never be frozen. Lyophilized vaccine may be frozen until reconstituted. However, since the liquid most commonly used for reconstituting is the liquid containing DTP, which cannot be frozen, it is recommended that lyophilized

L'épiglottite est une urgence médicale. Un enfant présentant des symptômes d'épiglottite devra recevoir immédiatement un traitement antibiotique et une assistance respiratoire.

Vaccins

L'observation d'une faible incidence des maladies à Hib chez les enfants plus âgés et les adultes, corrélée à la présence dans leur sérum d'anticorps bactéricides dirigés contre le polysaccharide capsulaire de Hib, le PRP, a amené à mettre au point un vaccin reposant uniquement sur le polysaccharide capsulaire du type b. En 1977, il a été montré que ce vaccin anti-Hib PRP apportait une protection aux enfants plus âgés en Finlande. Cependant, on a constaté qu'il était inefficace chez les enfants de <18 mois.²⁰ Deux des propriétés immunologiques de ce vaccin limitent son utilisation chez les nourrissons et les jeunes enfants: la faible immunogénicité des antigènes polysaccharidiques chez les jeunes enfants et leur incapacité à induire une mémoire immunologique. Les efforts pour surmonter ces limitations du PRP en faisant intervenir une liaison covalente (conjugaison) de ce polysaccharide avec des antigènes protéiques T-dépendants ont conduit à l'élaboration de vaccins plus efficaces. Lorsque le PRP est conjugué à une protéine porteuse, le vaccin induit une réponse immunitaire en lymphocytes B T-dépendante, qui génère une immunité de longue durée et une mémoire immunologique.²¹

Formulations actuelles

Tous les vaccins actuellement autorisés contre les maladies à Hib sont des vaccins conjugués, mais diffèrent par leur protéine porteuse, la méthode de conjugaison chimique, la taille du polysaccharide ou l'adjuvant utilisé, ce qui leur confère des propriétés immunologiques quelque peu différentes.¹⁴ Quatre types de porteuses sont employés dans les vaccins anti-Hib autorisés: l'anatoxine diphtérique (PRP-D); l'anatoxine tétanique (PRP-T); une toxine diphtérique mutante non toxique CRM 197 (PRP-CRM197); et un complexe protéique de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* type B (PRP-OMP). On a trouvé le vaccin PRP-D moins immunogène chez les enfants de <18 mois que les autres vaccins conjugués et il a donc été retiré du marché.

Les vaccins anti-Hib sont disponibles sous diverses formulations: vaccin anti-Hib conjugué liquide (monovalent), vaccin anti-Hib conjugué liquide combiné au vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC) et/ou au vaccin anti-hépatite B; vaccin anti-Hib conjugué combiné à des antigènes méningococciques; vaccin anti-Hib conjugué lyophilisé avec un diluant salin (monovalent) et vaccin anti-Hib conjugué lyophilisé utilisable avec un vaccin DTC liquide ou avec un DTC combiné à d'autres antigènes – tels que le vaccin antipoliomyélitique inactivé ou anti-hépatite B.

Tous les vaccins contenant une valence Hib devront être conservés entre +2°C et +8°C. Le vaccin anti-Hib liquide ne doit jamais être congelé. Les vaccins lyophilisés peuvent être congelés jusqu'à leur reconstitution. Néanmoins, comme le diluant le plus couramment utilisé pour reconstituer le vaccin est le liquide contenant le DTC, qui ne peut être congelé, il est recommandé

²⁰ Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1998, 17:S126-S132.

²¹ WHO Expert Committee on biological standardization (Annex 1). Geneva, World Health Organization, 2000, WHO Technical report series 897. Available from http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_897.pdf; accessed September 2013.

²⁰ Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1998, 17:S126-S132.

²¹ WHO Expert Committee on biological standardization (Annex 1). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000, série de rapports techniques de l'OMS No 897. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_897.pdf; consulté en septembre 2013.

Hib vaccine should also be stored at temperatures between +2 and +8 °C. Manufacturers' recommendations vary between formulations; product information inserts should be consulted for specific details.

Manufacturers' recommended administration and scheduling

Hib conjugate vaccine is administered as an intramuscular injection into the anterolateral thigh or, in older children, into the deltoid muscle on the outer aspect of the upper arm. The standard dose is 0.5 ml.

According to manufacturers' specifications, Hib vaccine is given as a primary series of either 2 or 3 doses with the first dose administered as early as possible after the age of 6 weeks. The interval between doses should be at least 4 weeks. The primary series should be completed by the age of 6 months.

Schedules currently in use include: 3 primary doses without a booster dose (3p+0); 2 primary doses at an 8 week interval followed by a booster dose (2p+1); and 3 primary doses plus a booster dose (3p +1).

According to most manufacturers' specifications the booster dose may be administered between 12 and 18 months, with variations between formulations. Some manufacturers recommend a booster dose at the age of 5 years.

Manufacturers indicate that Hib vaccine can be given safely and effectively at the same time as routine vaccines included in national immunization programmes. If Hib vaccine is given as a separate injection at the same time as other vaccines, it should be administered at a different site. It should not be mixed in the vial or syringe with any other vaccine unless it has been specifically manufactured and licensed for use in this way.

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

Animal and human studies of anti-PRP IgG established 0.15µg/ml as the level needed to give short-term protection from invasive Hib disease. Field studies set a threshold of 1µg/ml, one month after completion of the primary vaccination series, as the level required to con-

de conserver également le vaccin anti-Hib lyophilisé à une température comprise entre +2°C et + 8°C. Les recommandations du fabricant varient d'une formulation à l'autre; les notices d'information des produits devront être consultées pour plus de précisions.

Administration et calendrier de vaccination recommandés par les fabricants

Le vaccin anti-Hib conjugué est administré par injection intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse ou, chez les enfants plus âgés, dans le deltoïde sur la partie externe de l'avant-bras. La dose standard est de 0,5 ml.

D'après les spécifications des fabricants, le vaccin anti-Hib doit être administré sous forme de série primaire de 2 ou 3 doses, dont la première est injectée dès que possible après l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses devra être de 4 semaines au moins. La série primaire doit être achevée à l'âge de 6 mois.

Parmi les calendriers de vaccination actuellement appliqués figurent: l'administration de 3 doses primaires sans dose de rappel (3p + 0); l'administration de 2 doses primaires à 8 semaines d'intervalle suivies d'une dose de rappel (2p + 1); et celle de 3 doses primaires plus une dose de rappel (3p + 1).

D'après les instructions de la plupart des fabricants, la dose de rappel peut être injectée entre 12 et 18 mois, selon les formulations. Certains fabricants recommandent une dose de rappel à l'âge de 5 ans.

Les fabricants indiquent que le vaccin anti-Hib peut être administré de manière sûre et efficace en même temps que d'autres vaccinations systématiques faisant partie des programmes nationaux de vaccination. Si le vaccin anti-Hib fait l'objet d'une injection séparée en même temps que l'administration d'autres vaccins, le site d'injection devra être différent. Il ne devra pas être mélangé dans un flacon ou dans une seringue avec un quelconque autre vaccin, à moins qu'il n'ait été spécifiquement fabriqué et autorisé pour un tel usage.

Immunogénicité, efficacité et efficacie

Des études chez l'homme et chez l'animal sur les IgG anti-PRP ont établi qu'un titre de 0,15 µg/ml était nécessaire pour conférer une protection à court terme contre les maladies à Hib invasives. Des études sur le terrain ont fixé un titre de 1 µg/ml, mesuré un mois après l'achèvement de la série de primovacci-

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28121

