

WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines

(Replaces WHO Position Paper on Hib
vaccines previously published in the
*Weekly Epidemiological Record*¹)

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines that are used against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on the diseases and vaccines and conclude with WHO's current position on their use in the global context. The Position Papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, they are reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts on immunization. The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusions

Haemophilus influenzae type b (Hib) is estimated to cause at least 3 million cases of serious disease every year as well as approximately 386 000 deaths.² Although cases occur worldwide, the burden of Hib

Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins conjugués anti-*Haemophilus* *influenzae* type b

(Remplace la note de synthèse relative
à la position de l'OMS sur les vaccins
conjugués anti-*Haemophilus influenzae*
type b publiée précédemment dans le
*Relevé épidémiologique hebdomadaire*¹)

Conformément à son mandat qui est de fournir aux Etats Membres des recommandations sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales utilisées contre les maladies importantes pour la santé publique internationale. Ces notes de synthèse, qui traitent essentiellement des vaccins utilisés dans les programmes de vaccination à grande échelle, récapitulent les informations de base sur les maladies et leurs vaccins et s'achèvent sur la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial. Ces documents ont été examinés par divers experts au sein et à l'extérieur de l'OMS et, depuis avril 2006, ils sont revus et approuvés par le Groupe scientifique consultatif d'experts de l'OMS pour la vaccination, vaccins et produits biologiques. Ces notes de synthèse sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux directeurs des programmes de vaccination. Ils peuvent cependant également intéresser les organismes internationaux de financement, les laboratoires de fabrication des vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques.

Résumé et conclusions

Selon les estimations, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) provoquerait au moins 3 millions de cas de maladie grave et près de 386 000 décès par an.² Bien que ces cas se produisent partout dans le monde, le

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

11.2006
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 10, 2006, pp. 64–68.

² Updated estimates are expected in April 2007 after the country-consultation process is complete and official WHO clearance has been obtained.

¹ Voir N° 10, 2006, pp. 64–68.

² Une mise à jour des estimations est attendue pour avril 2007, une fois le processus de consultation des pays achevé et l'autorisation officielle de l'OMS obtenue.

disease is most significant in resource-poor countries. Laboratory confirmation of suspected cases of Hib infection, particularly pneumonia, is difficult to achieve, and surveillance for laboratory-confirmed disease consistently underestimates the total burden of Hib disease. The most important manifestations of Hib infection – namely pneumonia, meningitis and other invasive diseases – occur primarily in children aged <2 years, particularly in infants. Vaccines are the only public health tool capable of preventing the majority of cases of serious Hib disease. The Hib vaccines currently licensed for use in infants consist of polyribosylribitol phosphate (PRP) (the capsular polysaccharide of Hib) conjugated to a protein carrier. The vaccines are formulated either as single antigens or as part of combination vaccines. Hib vaccines are safe and efficacious even when administered in early infancy; they are included in routine childhood vaccination programmes in more than 90 countries in all regions of the world. As a consequence, invasive Hib disease has been practically eliminated in many industrialized countries, and its incidence has been dramatically reduced in some parts of the developing world. So far, however, immunization against this disease has reached only a fraction of the children living in low-income countries.

In view of their demonstrated safety and efficacy, conjugate Hib vaccines should be included in all routine infant immunization programmes.

Lack of local surveillance data should not delay the introduction of these vaccines, especially in countries where regional evidence indicates there is a high burden of disease.

In general, a 3-dose primary series is given at the same time as the primary series of diphtheria–tetanus–pertussis (DTP) (including both diphtheria–tetanus–whole cell pertussis vaccine – designated as DTwP – and diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccine – designated as DTap). The first dose may be given to infants as young as 6 weeks of age, and the second and third doses may be given at 4–8 week intervals along with DTP. For children aged >12 months who have not received their primary immunization series, a single dose of the vaccine is sufficient. Implementing catch-up Hib immunization for children aged 12–24 months at the time the vaccine is introduced will likely result in a more rapid decline of Hib disease incidence. The vaccine is not generally offered to children aged >24 months owing to the limited burden of Hib disease among children older than that age.

In many industrialized countries, administering a booster dose during the child's second year of life has provided additional benefit. If given, the booster dose should be administered to children aged between 12 months and 18 months. The need for and timing of a booster dose of Hib vaccine in developing countries require further study.

Background

Epidemiology

Haemophilus influenzae, including *H. influenzae* type b, is a common commensal in the nasopharynx of children. In the pre-vaccination era, the majority of non-immune children were colonized by Hib in their nasopharynx at some time, occasionally for months, although the bacterial colonization rate varied considerably with age and socioeconomic factors. Nasopharyngeal colonization of this agent drops dramatically in populations where Hib immunization has achieved high coverage, in part as a consequence of the herd immunity effect induced by

poids des pathologies à Hib pèse plus lourdement sur les pays pauvres. La confirmation au laboratoire des cas présumés d'infection à Hib, en particulier des cas de pneumopathie, est difficile à réaliser et la surveillance des cas confirmés au laboratoire sous-estime régulièrement la charge de morbidité totale de ces maladies. Les manifestations les plus importantes de l'infection à Hib – à savoir pneumopathies, méningites et autres pathologies invasives – s'observent principalement chez les enfants âgés de <2 ans, en particulier chez les nourrissons. Les vaccins constituent le seul instrument de santé publique capable de prévenir la plupart des cas de maladie grave à Hib. Les vaccins anti-Hib actuellement homologués destinés aux nourrissons sont constitués de polyribosylribitol phosphate (PRP) (le polysaccharide capsulaire de Hib) conjugué à une protéine porteuse. Plusieurs formulations sont disponibles, monovalentes ou associées. Les vaccins anti-Hib sont sans danger et efficaces, même chez les jeunes nourrissons; ils font partie des programmes de vaccination infantile systématique dans plus de 90 pays appartenant à toutes les régions du monde. De ce fait, les pathologies invasives à Hib ont été pratiquement éliminées dans de nombreux pays industrialisés et leur incidence a chuté de façon spectaculaire dans certaines parties du monde en développement. Cependant, jusqu'ici la vaccination contre cette maladie n'a atteint qu'une fraction des enfants vivant dans les pays à faible revenu.

Compte tenu de leur innocuité et de leur efficacité attestées, les vaccins anti-Hib conjugués devraient faire partie de tous les programmes de vaccination systématique des nourrissons.

Le manque de données relatives à la surveillance locale ne devrait pas retarder l'introduction de ces vaccins, surtout dans les pays où les données régionales indiquent un poids élevé de ces maladies.

En général, une primovaccination en 3 doses est administrée en même temps que le vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC) (y compris par le vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux à germes entiers – désigné par le sigle DTCe – et par la primo-vaccination antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheuse acellulaire – désigné par le sigle DTCa). La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines et les suivantes à 4 à 8 semaines d'intervalle en même temps que le DTC. Pour les enfants âgés de plus de 12 mois qui n'ont pas reçu de primovaccination, une dose unique de vaccin suffit. La mise en oeuvre d'une vaccination de rattrapage contre le Hib pour les enfants âgés de 12 à 24 mois au moment de l'introduction du vaccin entraînera probablement un déclin plus rapide de l'incidence des pathologies à Hib. Ce vaccin n'est en général pas offert aux enfants âgés de plus de 24 mois étant donné la charge de morbidité limitée associée à cette maladie dans ces classes d'âge.

Dans de nombreux pays industrialisés, l'administration d'un rappel au cours de la deuxième année de l'enfant a conféré une protection supplémentaire. S'il est administré, ce rappel doit l'être entre 12 et 18 mois. La nécessité d'un tel rappel et le moment auquel l'administrer dans les pays en développement demandent à être étudiés plus avant.

Généralités

Epidémiologie

Haemophilus influenzae, y compris *H. influenzae* type b, est un commensal commun du rhinopharynx de l'enfant. Avant l'ère de la vaccination, la majorité des enfants non immuns voyaient leur rhinopharynx colonisé par Hib à certaines périodes, parfois pendant des mois, bien que la fréquence de cette colonisation bactérienne ait montré des variations considérables en fonction de l'âge et de facteurs socio-économiques. La colonisation rhinopharyngienne par cette bactérie chute brutalement dans les populations où l'on a obtenu une couverture élevée de la vaccination anti-Hib, en partie suite à un effet d'immunité

conjugate Hib vaccines. Only a tiny fraction of those who harbour this organism on their respiratory mucosa will subsequently develop clinical disease. However, because Hib is primarily transmitted by droplets from nasopharyngeal secretions, those who carry it are important disseminators of the organism.

Hib disease, primarily pneumonia and meningitis in young children, is a significant public health concern in many parts of the world where large-scale Hib immunization has not yet been implemented. At least 3 million cases of serious disease² and approximately 386 000 deaths occur every year; the majority of Hib morbidity and mortality occurs in developing countries. The disease burden is highest among those aged between 4 months and 18 months, but Hib disease is occasionally observed in infants aged <3 months and among those aged >5 years. In unvaccinated populations, Hib is the dominant cause of non-epidemic bacterial meningitis during the first year of life. Even with prompt and adequate antibiotic treatment, 3–20% of patients with Hib meningitis die. Where medical resources are limited, fatality rates for Hib meningitis may be much higher, and severe neurological sequelae are frequently observed in survivors (in up to 30–40%). Other important but less frequent manifestations of Hib infection include septicaemia, septic arthritis, osteomyelitis, pericarditis, cellulitis and, particularly in industrialized countries, epiglottitis. Hib disease is defined as invasive when the bacterial agent is detected in body fluids or tissue that normally are sterile (that is in blood, cerebrospinal fluid, peritoneal fluid, pleural fluids or lung aspirates).

Vaccines are the only public health tool that can rapidly effect dramatic declines in the incidence of Hib disease both in industrialized and developing countries. Serious Hib disease has been practically eliminated within a few years in most countries where immunization against it has been introduced into the national immunization programme. Preventing Hib disease through immunization has become more important than ever owing to increasing bacterial resistance to some of the most effective antibiotics.

The pathogen

H. influenzae is a Gram-negative coccobacillus that affects only humans. Whereas non-encapsulated strains of this bacillus commonly cause relatively benign disease in children, more serious infections are usually caused by strains carrying a polysaccharide capsule. Of the 6 capsular types, type b is responsible for more than 90% of systemic infections. This polysaccharide, a polymer of PRP, is the primary factor associated with virulence. The increasing resistance of Hib to antibacterial agents, such as ampicillin, co-trimoxazole, chloramphenicol and, recently, also to cephalosporins, has been reported from many parts of the world. So far, bacterial strain replacement has not been a prominent feature of large-scale Hib immunization. Observations – for example, from Brazil – suggesting that the vaccine-induced reduction in cases of Hib meningitis was partly offset by meningitis cases caused by *H. influenzae* type a have not been confirmed as a sustained trend.

Culturing Hib requires special transport and growth conditions. Antibiotic treatment prior to bacteriological sampling may impair laboratory diagnosis. Facilities for identifying the capsular polysaccharide using immunological techniques are found in laboratories that are well

collective provoqué par les vaccins conjugués anti-Hib. Seule une fraction infime des sujets qui abritent ce germe dans leur muqueuse respiratoire présenteront par la suite une maladie clinique. Toutefois, comme la transmission de Hib se fait principalement par les gouttelettes de sécrétions rhinopharyngées émises par les personnes colonisées, celles-ci contribuent largement à sa dissémination.

Les pathologies à Hib et principalement la pneumopathie et la méningite chez les jeunes enfants, représentent une préoccupation de santé publique importante dans de nombreuses parties du monde où la vaccination anti-Hib à grande échelle n'a pas encore été mise en œuvre. Au moins 3 millions de cas de maladie grave² et près de 386 000 décès se produisent chaque année;¹ la majeure partie de la morbidité et de la mortalité dues à Hib est enregistrée dans les pays en développement. Le poids de la maladie est le plus élevé chez les nourrissons âgés de 4 à 18 mois, mais les pathologies à Hib s'observent parfois chez des nourrissons de moins de 3 mois et chez des enfants de plus de 5 ans. Dans les populations non vaccinées, Hib est la principale cause des méningites bactériennes non épidémiques au cours de la première année de vie. Même avec un traitement antibiotique rapide et approprié, 3 à 20% des malades atteints de méningite à Hib décèdent. Lorsque les ressources médicales sont limitées, les taux de létalité de la méningite à Hib peuvent être bien plus élevés et l'on observe fréquemment des séquelles neurologiques graves chez les survivants (qui touchent jusqu'à 30 à 40% d'entre eux). Les autres manifestations importantes mais moins fréquentes de l'infection à Hib sont la septicémie, l'arthrite aiguë suppurée, l'ostéomyélite, la péricardite, la cellulite et, en particulier dans les pays en développement, l'épiglottite. Une pathologie à Hib est considérée comme invasive lorsque l'on détecte la bactérie dans des liquides organiques ou des tissus qui sont normalement stériles (c'est-à-dire dans le sang, les liquides céphalo-rachidiens, péritonéal et pleural ou le liquide d'aspiration pulmonaire).

Les vaccins constituent le seul instrument de santé publique qui puisse permettre d'obtenir rapidement une chute spectaculaire de l'incidence des pathologies à Hib dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement. Les infections graves à Hib ont été pratiquement éliminées en quelques années dans la plupart des pays où la vaccination a été introduite dans le programme national de vaccination. Le fait de prévenir ces maladies grâce à la vaccination est devenu plus important que jamais du fait de la résistance croissante de cette bactérie à certains des antibiotiques les plus efficaces.

Le germe pathogène

H. influenzae est un coccobacille à Gram négatif qui n'est nocif que pour l'homme. Tandis que les souches non encapsulées de ce bacille provoquent communément une maladie relativement bénigne chez l'enfant, les infections plus graves sont en général dues à des souches portant une capsule polysaccharidique. Sur les 6 types encapsulés existants, le type b est responsable de plus de 90% des infections systémiques. Ce polysaccharide, un polymère de PRP, est le principal facteur associé à la virulence. La résistance croissante d'Hib aux antibiotiques tels que l'ampicilline, le cotrimoxazole et le chloramphénicol ainsi que, plus récemment, aux céphalosporines, a été signalée dans de nombreuses régions du monde. Jusqu'ici, le remplacement de la souche bactérienne n'a pas constitué une caractéristique majeure de la vaccination anti-Hib à grande échelle. Les observations indiquant – par exemple au Brésil – que la diminution des cas de méningite à Hib due au vaccin avait été en partie annulée par les cas de méningite dus à *H. influenzae* type a n'ont pas été confirmées comme une tendance marquée.

La culture de Hib exige des conditions de transport et de croissance particulières. Un traitement antibiotique institué avant prélèvement d'un échantillon bactériologique peut compromettre le diagnostic au laboratoire. Les installations nécessaires pour identifier le polysaccharide capsulaire au moyen de techniques

equipped for clinical microbiology, but these techniques are not easily available throughout the world. Similarly, diagnostic use of polymerase chain reaction (PCR) methods requires specialized equipment and highly trained personnel. In cases of bacterial pneumonia, unless bacteraemia can be demonstrated, a reliable etiological diagnosis remains a considerable microbiological challenge, even with advanced laboratory techniques such as PCR.

Findings from clinical trials indicate that Hib accounts for a substantially greater proportion of pneumonia than was estimated on the basis of laboratory-confirmed cases. Similarly, data from studies in Bangladesh and Indonesia have demonstrated that, based on a reduction in disease following vaccination, there is a greater burden of Hib meningitis in these countries than is evident from studies measuring the burden of laboratory-confirmed Hib meningitis. Interestingly, a hamlet-randomized controlled double-blind vaccine-probe study in Lombok, Indonesia, showed that Hib immunization had little effect against X-ray documented pneumonia, but it had some effect against clinical pneumonia and considerable effect against bacterial meningitis.

In 2004, WHO convened a review panel on the burden of Hib disease occurring in Bangladesh, Indonesia and other Asian countries. Using the data available, the panel concluded that the incidence of Hib meningitis was greater than that which could be measured through surveillance for laboratory-confirmed cases; the panel also proposed a series of recommendations to assist in further clarifying the true incidence of Hib disease in these countries.³

Hib conjugate vaccines

Conjugate Hib vaccines are liquid or freeze-dried preparations of PRP covalently bound to a carrier protein. When conjugated, the carrier protein induces a T-cell-dependent B-cell immune response to the polysaccharide. The Hib vaccines currently available for immunizing infants are based on PRP conjugated either to the non-toxic mutant diphtheria toxin CRM 197 (oligosaccharide conjugate PRP-CRM197), tetanus toxoid (PRP-T), or meningococcal outer membrane protein (PRP-OMP). A Hib vaccine based on synthetic PRP linked to tetanus toxoid was recently licensed in Cuba. PRP-CRM197, PRP-T and PRP-OMP are highly efficacious if the complete series of immunizations is administered. A Hib vaccine based on PRP conjugated to diphtheria toxoid (PRP-D) was less immunogenic among children aged <18 months than other conjugates, and it has been withdrawn from the market.

Available formulations include liquid Hib vaccine as well as lyophilized (freeze-dried) Hib vaccine, either monovalent or in combination with one or more other vaccines, such as DTP, hepatitis B vaccine and inactivated polio vaccine. The composition and content of excipients may vary between lyophilized and liquid vaccines as well as between monodose and multidose preparations.

All Hib-containing vaccines should be stored at between +2 °C and +8 °C. Liquid Hib vaccine should never be frozen. Lyophilized vaccine may be frozen until reconstitution, but since the most commonly used diluent (DTP) cannot be frozen, it is recommended that lyophilized Hib vaccine should also be stored at temperatures between +2 °C and +8 °C to avoid errors.

immunologiques se trouvent dans les laboratoires bien équipés pour la microbiologie clinique, mais ces techniques ne sont pas facilement disponibles partout dans le monde. De la même façon, l'utilisation diagnostique des techniques d'amplification enzymatiques (PCR) exige un matériel spécialisé et du personnel hautement qualifié. Dans le cas d'une pneumopathie bactérienne, à moins de pouvoir mettre en évidence une bactériémie, le fait de pouvoir poser un diagnostic étiologique fiable reste une entreprise excessivement difficile sur le plan microbiologique, même avec des techniques de laboratoire sophistiquées comme la PCR.

Les résultats des essais cliniques indiquent que Hib est responsable d'une proportion nettement plus importante de pneumopathies que ce qui avait été estimé à partir des cas confirmés au laboratoire. De la même façon, les données d'études effectuées au Bangladesh et en Indonésie ont permis de démontrer que sur la base d'une diminution de la maladie enregistrée suite à la vaccination, le poids de la méningite à Hib dans ces pays est plus important que ne le laissent apparaître les études mesurant le poids de la méningite à Hib confirmée au laboratoire. Il est intéressant de noter qu'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle réalisée dans des hameaux de Lombok, en Indonésie, a montré que la vaccination anti-Hib avait peu d'effet contre les pneumopathies documentées par des radiographies, mais avait un certain effet contre les pneumopathies cliniques et un effet considérable contre la méningite bactérienne.

En 2004, l'OMS a réuni un groupe d'examen sur le poids des pathologies à Hib au Bangladesh, en Indonésie et dans d'autres pays asiatiques. À l'aide des données disponibles, ce groupe a conclu que l'incidence de la méningite à Hib était plus importante que ce qui pouvait être mesuré au moyen de la surveillance des cas confirmés au laboratoire; ce groupe a également proposé une série de recommandations pour aider à mieux déterminer l'incidence véritable des pathologies à Hib dans ces pays.³

Vaccins conjugués anti-Hib

Les vaccins conjugués anti-Hib sont des préparations liquides ou lyophilisées de PRP lié par une liaison covalente à une protéine porteuse. Lorsqu'elle est conjuguée, la protéine porteuse déclenche une réponse immunitaire des lymphocytes B T-dépendante contre le polysaccharide. Les vaccins anti-Hib actuellement disponibles pour la vaccination des nourrissons sont basés sur la conjugaison du PRP à la toxine diphtérique mutante CRM197 non toxique (conjugué oligosaccharide PRP-CRM197), à l'anatoxine tétanique (PRP-T), ou à la protéine de la membrane externe du méningocoque (PRP-OMP). Un vaccin anti-Hib basé sur un PRP synthétique lié à l'anatoxine tétanique a été récemment homologué à Cuba. Le PRP-CRM197, le PRP-T et le PRP-OMP sont très efficaces si l'on administre la série complète des vaccinations. Un vaccin anti-Hib basé sur le PRP conjugué à l'anatoxine diphtérique (PRP-D) s'est avéré moins immunogène chez les enfants âgés de <18 mois que les autres conjugués et a donc été retiré du marché.

Les formulations disponibles comprennent le vaccin anti-Hib liquide ou lyophilisé, soit monovalent ou en association avec un ou plusieurs autres vaccins comme le DTC, le vaccin anti-hépatite B et le vaccin antipoliomyélitique inactivé. La composition et le contenu des excipients peuvent varier selon qu'il s'agit de la forme liquide ou de la forme lyophilisée, ou encore de préparations monodoses ou multidoses.

Tous les vaccins renfermant une composante anti-Hib doivent être conservés entre +2°C et +8°C. Le vaccin anti-Hib liquide ne doit jamais être congelé. Le vaccin lyophilisé peut être congelé jusqu'à ce qu'il soit reconstitué, mais comme le diluant le plus couramment employé (DTC) ne peut être congelé, il est recommandé de conserver également le vaccin anti-Hib lyophilisé entre +2°C et +8°C pour éviter les erreurs.

³ See No. 18, 2004, pp. 173-175.

³ Voir N° 18, 2004, pp. 173-175.

Recommendations for the production and control of Hib conjugate vaccines are provided in the WHO Technical Report Series.⁴

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

A PRP antibody concentration of $>0.15 \mu\text{g/ml}$ is considered to be a serological marker for short-term protection; concentrations $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$ 1 month after the completion of primary immunization are considered to be markers of long-term protective immunity against invasive Hib disease. Although these markers were derived from studies on recipients of the previously available capsular PRP vaccine, the same serological thresholds are still used – for example, by regulatory authorities. However, since immunological memory and antibody avidity maturation are important aspects of immunity induced by conjugate vaccines, these markers may not be as applicable to recipients of conjugate vaccine as to recipients of the old polysaccharide vaccine. The conjugate Hib vaccines currently licensed for immunization of infants induce protective circulating antibodies and immunological memory in all age groups.

Hib vaccination also reduces nasopharyngeal colonization with the organism, leading to substantially greater reduction in disease incidence than can be directly attributed to the effects of the vaccine. This indirect effect (herd immunity) has been amply demonstrated in several post-introduction effectiveness studies in which near-elimination of the disease occurred in both industrialized and developing countries, even when vaccine coverage was suboptimal.

The duration of protection following completion of primary Hib immunization is poorly defined, and it is likely to vary according to factors such as age at vaccination, ethnicity, immune competency and natural boosting. However, in most cases primary immunization is protective during the years of highest susceptibility to invasive Hib disease. Thus, 5 years after Hib vaccination was introduced into the Gambian childhood immunization programme in 1997, the annual incidence of Hib meningitis in children aged <5 years declined from 60 cases/100 000 to 0. During the same period, the prevalence of nasopharyngeal Hib carriage among children aged 1–2 years dropped from 12% to 0.25%. On the other hand, experience from the United Kingdom during 1999–2002, when there was an increase in invasive Hib disease, suggests that despite the presence of immune memory, vaccinated infants may be at risk if no booster dose is given during the second year of life. However, it is unclear whether the situation in the United Kingdom is applicable to other epidemiological settings since, uniquely, in the United Kingdom an accelerated immunization schedule was used (doses administered at 2 months, 3 months and 4 months), and a switch was made to using a DTaP-containing Hib vaccine. Also, since 1992 the United Kingdom has had high coverage of Hib immunization; this has resulted in a dramatic reduction in nasopharyngeal carriage and has thus limited the opportunities for natural boosting of antibody titres.

Although the antibody response to PRP is unaffected by concomitant injection of other vaccines at a different site, the concentration and avidity of PRP antibodies have been reduced in formulations that combine Hib vaccine and DTP vaccines in which acellular pertussis (aP) is used as the pertussis component. In most cases, the ob-

Les recommandations relatives à la production et au contrôle des vaccins conjugués anti-Hib figurent dans la série des rapports techniques de l'OMS.⁴

Immunogénicité et efficacité

Une concentration d'anticorps anti-PRP $>0,15 \mu\text{g/ml}$ est considérée comme étant un marqueur sérologique d'une protection à court terme; des concentrations $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ 1 mois après la fin de la primo-vaccination sont considérées comme des marqueurs d'une immunité protectrice à long terme contre les pathologies invasives à Hib. Bien que ces marqueurs aient été tirés d'études sur des gens ayant reçu le vaccin préparé à partir de PRP capsulaire disponible auparavant, les mêmes seuils sérologiques sont encore utilisés – par exemple par les autorités de réglementation. Toutefois, puisque la mémoire immunologique et que l'avidité des anticorps lors de la maturation sont des aspects importants de l'immunité induite par les vaccins conjugués, ces marqueurs ne s'appliquent peut-être pas aussi bien aux sujets ayant reçu le vaccin conjugué qu'à ceux ayant reçu l'ancien vaccin polysaccharidique. Les vaccins anti-Hib conjugués actuellement homologués ou la vaccination des nourrissons induisent la formation d'anticorps protecteurs circulant et une mémoire immunologique dans toutes les classes d'âge.

La vaccination anti-Hib réduit également la colonisation rhinopharyngée par ce germe, ce qui entraîne une diminution nettement plus forte de l'incidence de la maladie que celle qui peut être directement attribuée aux effets du vaccin. Cet effet indirect (immunité collective) a été amplement mis en évidence dans plusieurs études d'efficacité après introduction, dans lesquelles une quasi-élimination de la maladie a été enregistrée aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement, même lorsque la couverture vaccinale était sous-optimale.

La durée de la protection conférée par la primo-vaccination anti-Hib est mal connue et il est probable qu'elle varie en fonction de facteurs tels que l'âge au moment de la vaccination, l'appartenance ethnique, la compétence immunologique et les rappels naturels. Toutefois, dans la plupart des cas, la primo-vaccination confère une protection pendant les années de plus grande sensibilité à une pathologie invasive à Hib. Ainsi, 5 ans après l'introduction de la vaccination anti-Hib dans le programme de vaccination infantile gambien en 1997, l'incidence annuelle de la méningite à Hib chez les enfants de <5 ans est passée de 60 cas/100 000 à zéro. Au cours de la même période la prévalence du portage rhinopharyngé de Hib chez les enfants âgés de 1 à 2 ans a chuté, passant de 12% à 0,25%. Par ailleurs, l'expérience du Royaume-Uni entre 1999 et 2002, période à laquelle il y a eu une augmentation des pathologies invasives à Hib, laisse à penser qu'en dépit de la présence d'une mémoire immunologique, les nourrissons vaccinés peuvent être exposés au risque si aucune dose de rappel n'est administrée au cours de la deuxième année de vie. Toutefois, on ne sait pas si la situation rencontrée au Royaume-Uni est applicable dans d'autres situations épidémiologiques puisque, justement au Royaume-Uni seulement un calendrier de vaccination accélérée a été appliqué (doses administrées à 2 mois, 3 mois et 4 mois) et qu'on est passé à l'utilisation d'un vaccin anti-Hib contenant le DTaP. De plus, depuis 1992 le Royaume-Uni a eu une couverture élevée de la vaccination anti-Hib; cela a entraîné une diminution spectaculaire du portage rhinopharyngé ce qui a ainsi limité les occasions de renforcement naturel des titres d'anticorps.

Bien que la réponse en anticorps anti-PRP ne soit pas modifiée par l'injection concomitante d'autres vaccins en différents points, la concentration et l'avidité des anticorps anti-PRP ont été réduites dans les formulations associant le vaccin anti-Hib au DTC dans lesquelles la composante antioquelucheuse est un vaccin acellulaire Ca. Dans la plupart des cas, la diminution des

⁴ *Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 897). (Available from <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/index.html>.)

⁴ *Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (OMS, Série de rapports techniques, N° 897). (Disponible à l'adresse suivante <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/index.html>.)

served reduction in anti-PRP antibodies is moderate and does not seem to have clinical consequences. However, the above-mentioned reports from the United Kingdom suggest that lower Hib titres induced through primary vaccination with a combination vaccine containing an aP component – rather than a whole cell (wP) pertussis component – may leave those who are vaccinated more vulnerable to invasive Hib infection despite the presence of immune memory. As a consequence, the United Kingdom childhood immunization programme recently introduced a booster dose of the Hib vaccine.

The efficacy and effectiveness of the conjugate Hib vaccines against invasive disease have been clearly demonstrated in all parts of the world where such vaccines have become part of routine childhood immunization programmes. With the exception of PRP-D, the conjugate Hib vaccines have performed well in a variety of settings, such as among the native American populations in the United States, in Chile, in the Gambia and in Kenya.

The efficacy of Hib vaccines is generally described in terms of the reduction in incidence of invasive Hib disease among vaccinated children when compared with unvaccinated controls. Randomized controlled trials using different formulations in different population groups have demonstrated remarkably consistent efficacy. The observed efficacy in such trials was 100% in northern California using PRP-CRM197 (95% confidence interval (CI), 68–100%), 95% in the Navajo population in the United States using PRP-OMP (95% CI, 72–99%), and 95% in the Gambia using PRP-T (95% CI, 67–100%). Only PRP-OMP was highly efficacious after a single dose; the point estimate of efficacy following a single dose of PRP-CRM197 was 26% and of PRP-T was 44% (both statistically non-significant).

Since the etiology of childhood pneumonia is difficult to define using microbiological methods, several studies have evaluated the effectiveness of Hib vaccine in reducing the incidence of clinically or radiologically diagnosed pneumonia, irrespective of etiology. Studies that used radiologically diagnosed pneumonia as the outcome measure after Hib vaccination have observed a reduction of approximately 20% in the incidence of serious pneumonia; the reduction in the incidence of clinical pneumonias was in the order of 4–5%.

Vaccine administration

National immunization schedules differ depending upon local epidemiological and programmatic considerations. In general, a three-dose primary series is given at the same time as the primary series of DTP. The first dose may be given to infants as young as 6 weeks of age, and

anticorps anti-PRP observées est modérée et ne semble pas avoir de conséquences cliniques. Cependant, les rapports mentionnés précédemment en provenance du Royaume-Uni laissent à penser que les titres inférieurs de Hib induits par la primo-vaccination au moyen d'un vaccin associé contenant une composante Ca – plutôt qu'une composante Ce – peut rendre les sujets vaccinés plus vulnérables aux infections invasives à Hib malgré la présence d'une mémoire immunologique. En conséquence, le programme de vaccination infantile du Royaume-Uni a récemment introduit une dose de rappel de vaccin anti-Hib.

L'efficacité des vaccins conjugués anti-Hib contre les pathologies invasives a été clairement mise en évidence dans toutes les régions du monde où de tels vaccins font désormais partie des programmes de vaccination infantiles systématiques. À l'exception du PRP-D, les vaccins conjugués anti-Hib ont donné de bons résultats dans toutes sortes de situations, par exemple dans les populations amérindiennes des États-Unis, au Chili, en Gambie et au Kenya.

L'efficacité des vaccins anti-Hib est généralement décrite sous la forme de la diminution de l'incidence des pathologies invasives chez les enfants vaccinés lorsqu'on les compare à des témoins non vaccinés. Des essais contrôlés randomisés à l'aide de différentes formulations dans différents groupes de populations ont permis de mettre en évidence une efficacité remarquablement uniforme. L'efficacité observée dans ces essais a été de 100% en Californie du nord en utilisant le PRP-CRM197 (intervalle de confiance à 95%, IC :68-100%), de 95% dans la population Navajo des États-Unis en utilisant le PRP-OMP (IC à 95%: 72-99%) et de 95% en Gambie au moyen du PRP-T (IC à 95%: 67-100%). Seul le PRP-OMP a été très efficace après une dose unique; l'estimation ponctuelle de l'efficacité suite à une dose unique a été de 26% pour le PRP-CRM197 et de 44% pour le PRP-T (toutes deux statistiquement non significatives).

Comme l'étiologie de la pneumopathie infantile est difficile à définir à l'aide de méthodes microbiologiques, plusieurs études ont évalué l'efficacité du vaccin anti-Hib pour réduire l'incidence des pneumopathies diagnostiquées cliniquement ou radiologiquement quelle que soit leur étiologie. Les études ayant mesuré comme résultat les cas de pneumopathie diagnostiquée radiologiquement après une vaccination anti-Hib ont permis d'observer une diminution d'environ 20% de l'incidence des pneumopathies graves; la diminution de l'incidence des pneumopathies cliniques était de l'ordre de 4 à 5%.

Administration du vaccin

Les calendriers nationaux de vaccination diffèrent en fonction de la situation épidémiologique locale et de considérations d'ordre programmatique. En général, une première série de 3 doses est administrée en même temps que la première série de DTC. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines et

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_29851

