

Situation épidémiologique des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b chez les jeunes enfants en France Point au 1^{er} décembre 2021

Santé publique France, Direction des maladies infectieuses
Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae*
Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV) et Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP)

1. Introduction

Suite à l'introduction de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) dans le calendrier vaccinal du nourrisson en France en 1992, l'incidence des infections invasives à Hib dont les méningites chez les jeunes enfants a chuté et s'est maintenu à des niveaux très faibles au cours des deux décennies suivantes (1).

Afin de n'administrer que le nombre nécessaire d'injections vaccinales et ainsi améliorer l'acceptabilité des vaccins, le Haut conseil de la santé publique a simplifié le schéma de vaccination des nourrissons en 2013 avec une diminution du nombre de doses des vaccins contenant la valence Hib pour la primo-vaccination et un avancement de l'âge du rappel (2) :

- Avant 2013 : 3 doses en primo-vaccination (2, 3, 4 mois) et un rappel à 16-18 mois
- A partir de 2013 : 2 doses en primo-vaccination (2, 4 mois) et un rappel à 11 mois

En 2018, un signal a été identifié grâce au suivi de l'épidémiologie des infections invasives à Hib en France. Ce signal était caractérisé par une augmentation du nombre de cas de méningite à Hib chez les jeunes enfants en 2018 et 2019, avec en particulier une augmentation des cas chez des enfants ayant reçu le schéma complet de vaccination (primo-vaccination et rappel). Cependant ces épisodes, correspondant à des échecs vaccinaux, restaient rares. En complément du signal épidémiologique, une étude de séroprévalence réalisée par le CNR a montré un déclin plus rapide de la réponse en anticorps induite par la dose de rappel quand elle est donnée à 11 mois avec le schéma de vaccination simplifié par rapport au schéma qui prévalait jusqu'en 2012 (3).

Ce signal était d'autant plus inattendu que l'obligation vaccinale mise en place pour les nourrissons nés à partir de 2018 a entraîné chez ces enfants une augmentation de la couverture vaccinale contre Hib. Cette augmentation était de + 6,4 points pour la 3^e dose du vaccin hexavalent (84,1% pour la cohorte des enfants nés au premier trimestre 2017 contre 90,5% pour ceux nés au premier trimestre 2019 (4).

Cette analyse vise à actualiser les données sur l'épidémiologie des infections invasives à Hib chez les jeunes enfants en France et en particulier à décrire leur évolution depuis 2018.

2. Méthodes

2.1. Source de données

Deux sources de données ont été utilisées dans cette analyse : les données du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* (CNRMHi) à l'Institut Pasteur et celles du réseau de l'observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant d'ACTIV-GPIP.

Au cours de la période 2001-2021, trois CNR se sont succédés, abrités par le CHU de Toulouse (2001- 2008), celui de Lille (2009-2016) et l'Institut Pasteur à Paris (depuis avril 2017). Le CNR actuel couvre à la fois les méningocoques et *Haemophilus influenzae*, lui faisant bénéficier du très large réseau de partenaires déjà établi pour le méningocoque permettant le recueil d'informations cliniques et biologiques qui sont combinées aux données du typage complet des souches (y compris le séquençage du génome entier des souches)

Depuis 2001, le réseau ACTIV-GPIP coordonne un observatoire des méningites bactériennes chez les enfants par le biais d'une surveillance active des cas diagnostiqués dans environ 250 services de pédiatrie en France, couvrant environ les deux-tiers des méningites bactériennes de l'enfant. Outre l'apport d'informations cliniques et biologiques, ces données permettent de mieux apprécier l'évolution du nombre de cas à réseau constant, même si les deux sources de données ne sont pas indépendantes puisque le sérotypage est exclusivement réalisé au CNR.

En complément, l'évolution des infections invasives à Hi (tous sérotypes confondus) est également présentée à partir des données du réseau Epibac.

2.2. Critères d'inclusion

Pour le CNRMHi, les cas ont été inclus dans l'analyse s'ils correspondaient aux critères suivants :

- isolement ou détection par PCR de Hib à partir d'un site normalement stérile (LCS, sang, ou autre site stérile)
- épiglottite associée à l'isolement de Hib à partir d'un prélèvement trachéal

Pour ACTIV, les cas ont été inclus s'ils correspondaient aux critères suivants :

- signes cliniques de méningite associés à l'isolement ou la détection par PCR de Hib dans un site normalement stérile (LCS, sang ou autre site stérile) associé à une réaction cellulaire dans le LCS
- ou *purpura fulminans* avec détection de Hib dans un site normalement stérile

L'analyse porte sur les infections invasives à Hib chez les enfants âgés de moins de 5 ans en France métropolitaine sur la période 2001-2021 (données provisoires pour 2021, données arrêtées au 01/12/2021).

2.3. Préparation des données

L'analyse des données a été réalisée à partir de deux bases constituées à partir des données du CNR et d'ACTIV-GPIP :

- pour les méningites à Hib rapportées par le CNR et/ou ACTIV-GPIP, après fusion des données dans une base unique en identifiant les cas communs à partir de la date de naissance, du sexe, de la date de prélèvement et de l'hôpital ;
- pour l'ensemble des infections invasives à Hib confirmées par le CNR, incluant différentes présentations cliniques (méningites, bactériémies, épiglottites et autres présentations cliniques) avec complétude des informations cliniques disponibles dans la base ACTIV pour les cas communs.

Les analyses sont présentées par classe d'âge et par statut vaccinal. Le statut vaccinal des cas a été rapporté par les pédiatres ou les biologistes. Les informations sur les vaccinations (nombre de doses et date de vaccination) étaient recueillies grâce au carnet de santé s'il était disponible.

Un algorithme a été utilisé pour classer les cas selon leur année de naissance, le nombre de doses de vaccin contenant la valence Hib reçues, les dates de vaccination pour chacune des doses ou pour la dernière dose, et l'âge à l'infection. Les catégories utilisées pour l'analyse étaient les suivantes : non vacciné, trop jeune pour être vacciné, schéma incomplet pour l'âge, correctement vacciné pour l'âge, schéma complet (2 doses de primovaccination et rappel), vacciné sans précision (en cas d'informations manquantes sur le nombre de doses reçues). Les cas étaient considérés comme vaccinés (correctement vaccinés pour l'âge ou schéma complet) s'ils avaient reçu la dernière dose de vaccin au-moins 14 jours avant la date d'hospitalisation pour l'infection invasive.

Les échecs vaccinaux correspondent aux enfants ayant fait une infection invasive à Hib alors qu'ils avaient reçu la série complète de primo-vaccination et le rappel. Les données immunologiques suite à l'exploration des échecs vaccinaux au CNR sont également présentées dans ce bilan.

3. Évolution du nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, tous sérotypes confondus, en France métropolitaine (Source : Epibac 2019-2020)

Les infections invasives surveillées par le réseau Epibac et provoquées par des bactéries à transmission aérienne et/ou par contact ont vu leur incidence fortement diminuer en 2020. En effet, dans un contexte sanitaire particulier lié à la pandémie de COVID-19 et suite à la mise en place inédite sur tout le territoire de mesures barrières collectives et individuelles, les incidences des infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* ont presque été divisées par deux en 2020. La baisse de l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* n'a cependant pas concerné toutes les classes d'âge. Pour la seconde année consécutive, chez les enfants de moins de 1 an et ceux âgés entre 1 et 2 ans, une augmentation de l'incidence de ces infections a été constatée. En 2020, le taux d'incidence s'établissait à 12,6/ 100 000 enfants âgé de moins de 1 an (vs 10,5 en 2019 et 6,4 en 2018) et à 3,2 / 100 000 enfants âgés de 1 à 2 ans (vs 2,8 en 2019 et 2,2 en 2018). [Les données Epibac actualisées pour l'année 2021 seront disponibles en novembre 2022].

4. Évolution du nombre de cas d'infections invasives à Hib et de méningites à Hib

En France métropolitaine, le nombre de cas d'infections invasives à Hib confirmées par le CNR chez les enfants âgés de moins de 5 ans a nettement augmenté à partir de 2018 (Figure 1). Il est passé de moins de 6 cas par an sur la période 2011-2017 à 13 cas en 2018, 12 cas en 2019, 21 cas en 2020 et 43 cas en 2021 (au 01/12/2021) soit une augmentation de 230% entre 2018 et 2021. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, le taux d'incidence est passé de 0,13 cas / 100 000 enfants en 2017 à 1,2 cas / 100 000 enfants en 2021 (année incomplète).

L'analyse restreinte aux méningites à Hib montre une tendance à l'augmentation dans les deux réseaux à partir de 2018 (CNR et ACTIV-GPIP). Cette augmentation semble s'accroître en 2021 selon les données du CNR : 25 cas en 2021 (au 01/12/2021) vs. 11 cas en 2018, soit une augmentation de 127% (Figure 2). La base ACTIV est incomplète pour 2021 et l'augmentation n'est pas visible dans les données disponibles à ce jour. L'inclusion des données du réseau ACTIV permet en particulier de suivre l'évolution à réseau constant et d'écartier un biais de surveillance lié au changement de CNR intervenu en 2017.

Pour décrire l'évolution la plus récente, la suite de l'analyse portera sur les infections invasives à Hib confirmés par le CNR, toutes présentations cliniques confondues, en France métropolitaine.

Pour les cas communs aux deux sources de données, les informations supplémentaires recueillies par les pédiatres du réseau ACTIV ont été intégrées à l'analyse pour avoir une meilleure complétude des données.

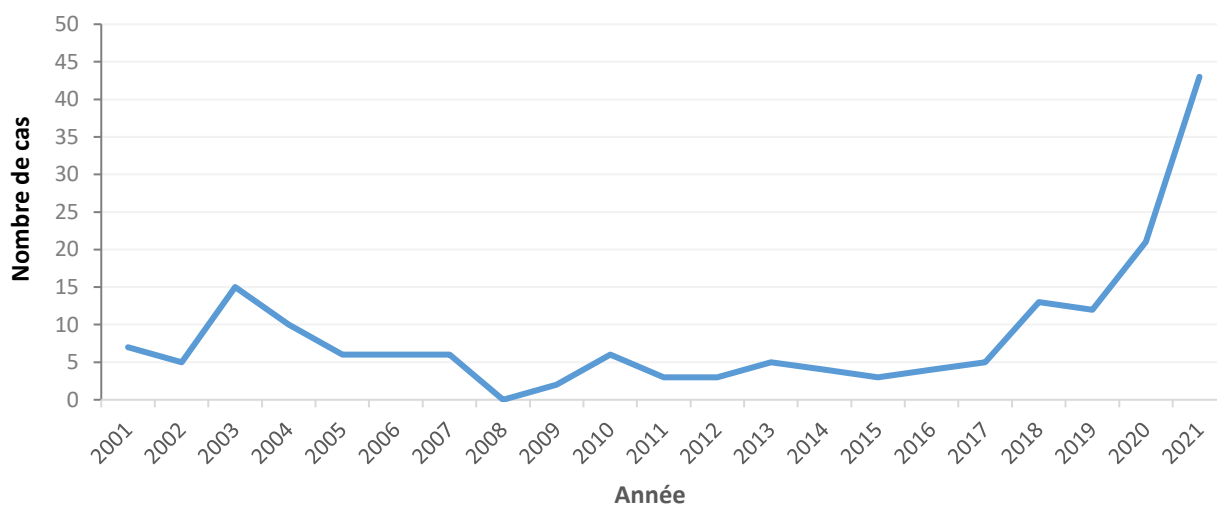


Figure 1 : Nombre annuel d'infections invasives à Hib chez les enfants de moins de 5 ans, France métropolitaine, 2001-2021 (2021 : données CNR arrêtées au 01/12/21)

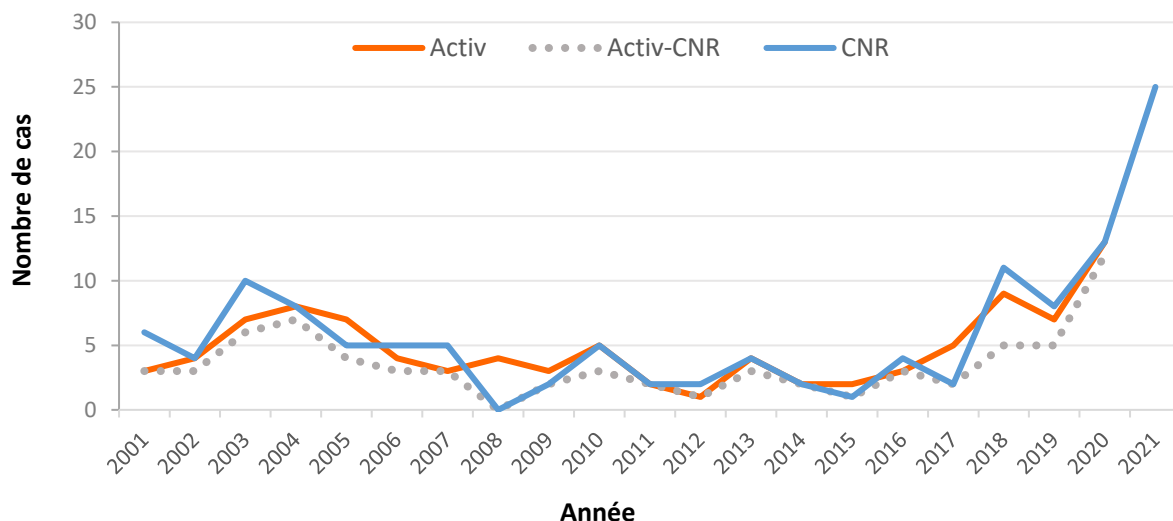


Figure 2 : Nombre annuel de méningites à Hib chez les enfants de moins de 5 ans, par source de données, France métropolitaine, 2001-2021 (2021 : données CNR arrêtées au 01/12/21)

5. Description des cas d'infections invasives à Hib (2018-2021)

Les nombre de cas d'infections invasives à Hib et les taux d'incidence départementaux sont présentés dans la figure 3 pour 2019, 2020 et 2021. Les taux d'incidence, estimés à partir du département d'hospitalisation des cas, ont augmenté dans plusieurs régions mais aucun regroupement spatio-temporel de cas n'a été identifié (Figure 3).

L'augmentation rapportée ces trois dernières années est observée plus particulièrement chez les 6-11 mois, les 19-35 mois et les 3-4 ans (Figure 4).

Parmi les 89 cas d'infections invasives à Hib survenus entre 2018 et 2021, les présentations cliniques étaient les suivantes : 58 (65,2%) méningites, 13 (14,6%) bactériémies, 9 (10,1%) épiglottites et 9 (10,1%) autres présentations (fièvre isolée, arthrite, infection pulmonaire) dont 4 en 2021.

Le nombre de décès était de 1 décès en 2018, aucun en 2019, aucun en 2020 et 3 décès en 2021.

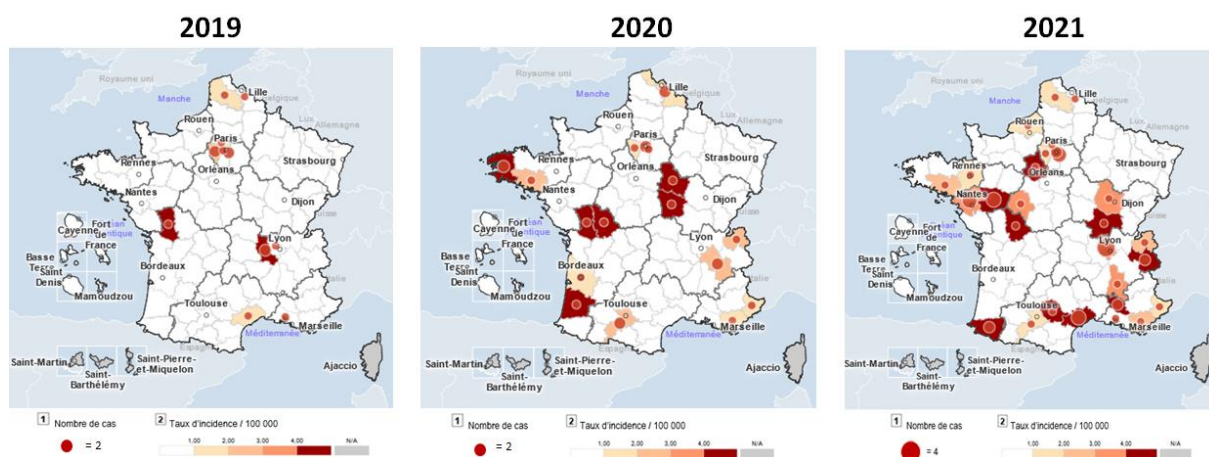


Figure 3 : Nombre d'infections invasives à Hib et taux d'incidence départemental chez les enfants de moins de 5 ans, données CNR, France métropolitaine, 2019-2021 (2021 : données arrêtées au 01/12/21)

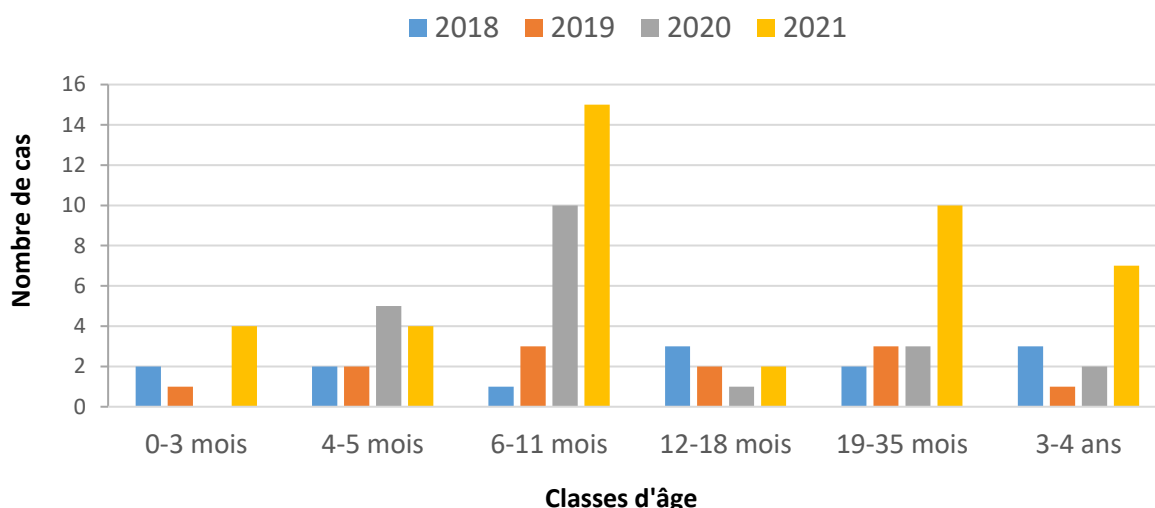


Figure 4 : Nombre annuel d'infections invasives à Hib chez les enfants de moins de 5 ans par classe d'âge, données CNR, France métropolitaine, 2018-2021 (2021 : données arrêtées au 01/12/21)

6. Analyse selon le statut vaccinal des cas d'infections invasives à Hib

Deux périodes ont été comparées afin de rendre compte des caractéristiques des cas vaccinés avec des schémas vaccinaux différents : 2008-2012 pour le schéma 3+1 et 2018-2021 (année en cours) pour le schéma 2+1.

L'augmentation des cas en période 2 se caractérise par une hausse des échecs vaccinaux chez les enfants complètement vaccinés (primovaccination + rappel), et une hausse des cas parmi les enfants âgés de moins de 12 mois correctement vaccinés pour leur âge (Figure 5). Parmi les 28 cas âgés de 6 à 11 mois pour lesquels l'information était renseignée, 71,4 % avaient reçu les 2 doses de vaccins recommandés. Parmi les 38 cas âgés de plus de 1 an pour lesquels l'information était renseignée, 71,1% avaient reçu un schéma complet.

En période 1, 4 échecs vaccinaux ont été rapportés par le CNR. Ce nombre a été multiplié par près de 7 pour atteindre 27 échecs vaccinaux en période 2.

Pour tous ces échecs vaccinaux identifiés en période 2, le délai entre la dernière dose reçue et l'infection était compris entre 3,5 mois et 2,6 ans (médiane : 1 an et demi). Ce délai était renseigné pour 15 des 27 cas étudiés ici.

Au cours de la période 2, chez les 22 enfants âgés de moins d'un an correctement vaccinés pour l'âge pour lesquels le type de vaccin était renseigné, 13 (59%) avaient été vaccinés avec Hexyon et 9 (41%) avec Infanrix/Infanrix Hexa. Chez les 19 enfants âgés de 12 mois et plus avec un schéma complet et pour lesquels l'information était renseignée, 10 (56%) avaient été vaccinés avec Hexyon, 8 (39%) avec Infanrix/Infanrix Hexa et 1 (6%) avec Pentavac.

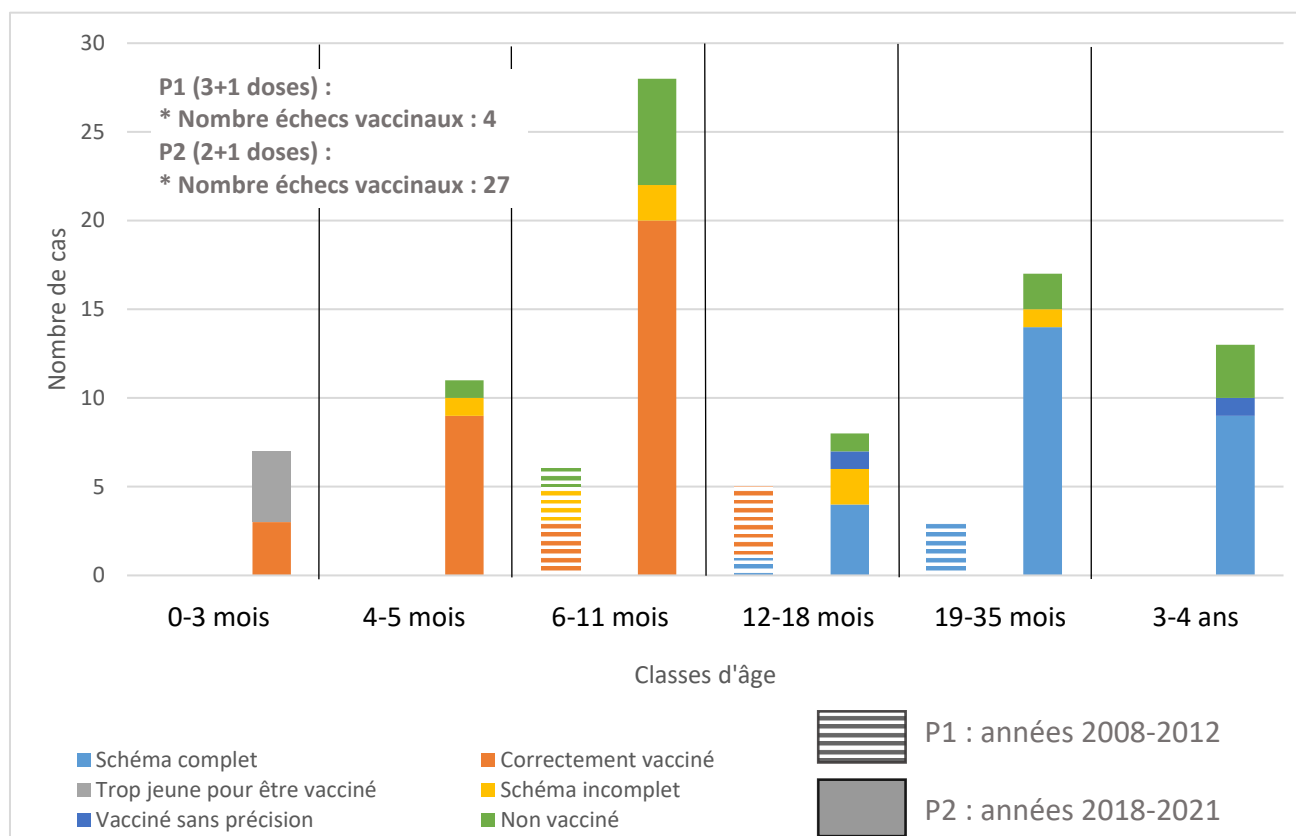


Figure 5 : Comparaison d'infections invasives à Hib chez les enfants de moins de 5 ans sur deux périodes par classe d'âge en fonction du statut vaccinal, données CNR, France métropolitaine, 2008-2012 et 2018-2021 (2021 : données arrêtées au 01/12/21)

7. Exploration des échecs vaccinaux (CNR)

Le CNR recommande l'exploration de chaque cas d'infection invasive à Hib (en particulier chez les enfants vaccinés) selon le schéma suivant :

1. Envoi au CNR d'un sérum à l'admission et d'un sérum à 3-4 semaine après l'infection (si l'enfant survit) pour l'exploration de l'échec vaccinal (réponse à la vaccination)
2. Exploration de la souche sur le plan phénotypique et génotypique à la recherche des modifications génétiques (au CNR)
3. Exploration, par l'hôpital, du terrain du malade à la recherche de déficits immunitaires et en particulier le complément (C3, C4, CH50 et AP50). Si déficit chez le patient, explorer la fratrie
4. Sérologie (à l'hôpital) tétanos ou diphtérie pour contrôler la prise du vaccin hexavalent
5. Déclaration auprès des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

Sur la période 2017-2021 et pour les enfants complètement vaccinés (2+1), le CNR a reçu 15 prélèvements réalisés à l'admission et 14 prélèvements réalisés entre 3 et 8 semaines après l'admission. Le dosage des IgG anti-Polyribosylribitol Phosphate PRP (le composant de la capsule Hib) a été réalisé. L'âge médian des cas était de 2,6 ans avec un délai médian de l'infection après le rappel de 1,7 an. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Parmi les 15 cas avec un sérum à l'admission, 14 (93%) avaient un taux d'IgG anti-PRP <1 µg/ml correspondant au seuil de protection suggérée par le l'étude du CNR de séroprévalence. Pour 11 (79%) de ces 14 cas, le dosage des IgG anti-PRP révélait un taux très supérieur (> 3 µg/ml) à un mois post-infection. Cela suggère une réponse secondaire anamnesticque et donc un échec secondaire suite au déclin du titre IgG après le rappel.

Les analyses génomiques des souches Hib montrent la prédominance des souches du complexe clonal ST-6 comme c'était le cas avant l'ère vaccinale.

Tableau 1 : Résultats des analyses sérologiques de dosage des IgG anti-PRP chez les enfants ayant un schéma complet de vaccination et ayant développé une infection invasive à Hib, 2017-2021

Caractéristiques		Admission	3-8 semaines post-admission
Nombre de prélèvements (N°)		15	14
IgG anti-PRP (µg/ml)	Minimum	0,10	0,13
	Maximum	2,6	10*
	75% percentile	0,90	10
	Moyenne (IC 95%)	0,52 (0,16-0,88)	7,07 (4,94-10) p<0,0001)**

*10µg/ml est taux maximal détectable

** Comparaison entre les titres à l'admission et 3-8 semaines post-admission (Test de Mann Whitney).

8. Analyse des données relatives à la prématurité

L'information sur le terme de naissance est recueillie par les pédiatres participant au réseau ACTIV.

Sur la période 2018-2021, 6 des 34 cas de méningites à Hib rapportés au réseau ACTIV-GPIP ont concerné des enfants nés prématurés (naissance avant 37 SA), soit 18% des cas. Aucun d'entre eux n'était très grand ou grand prématuré (naissance avant 32 SA). Pour rappel, l'enquête nationale périnatale de 2016 faisait état d'un taux de prématurité de 6% parmi les naissances uniques en France métropolitaine (5).

En appliquant un taux de prématurité de 6% stable dans le temps à la population des enfants nés entre 2017 et 2021, le taux d'incidence des méningites à Hib était estimé à 0,20 pour 100 000 enfant-années chez les enfants nés prématurés vs. 0,06 pour 100 000 enfant-années chez les enfants non prématurés, soit un ratio d'incidence de 3,4 [IC 95% : 1,1 – 8,3].

Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature montrant un risque plus élevé d'infection respiratoire chez les enfants nés prématurés (6, 7).

Sur les 5 cas survenus chez des enfants nés prématurés, deux cas n'étaient pas vaccinés (l'un âgé de 21 jours, et l'autre âgé de 1 an et 11 mois). Les trois autres cas concernaient :

- un nourrisson âgé de 5 mois correctement vacciné (2 doses d'Hexyon)
- un nourrisson âgé de 7 mois correctement vacciné (2 doses d'Infanrix Hexa)
- un nourrisson âgé de 1 an et 7 mois ayant reçu un schéma complet (3 doses) avec Infanrix Hexa

Au final, ces données sont en faveur d'un risque plus élevé de méningite à Hib chez les enfants nés prématurés mais l'augmentation récente des cas n'est pas limitée aux prématurés. La majorité des cas de méningites à Hib survenue entre 2019 et 2021 concernait des enfants nés à partir de 37 SA.

9. Evolution des infections invasives liées aux autres sérotypes

D'après les données du CNRMHi, en plus de l'augmentation qui a été retrouvée pour le sérotype b chez les enfants de moins de 5 ans, le nombre de cas d'infections invasives liées au sérotype a (Hia) a aussi augmenté chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Dans cette classe d'âge, la fréquence des autres sérotypes et des souches non-typables est quant à elle restée plutôt stable sur les quatre dernières années (8).

10. Situation internationale

L'incidence des infections invasives à Hib se maintient à des niveaux faibles dans les pays ayant introduit la vaccination contre Hib dans les années 1990. Les données les plus récentes pour les pays de l'Union Européenne font état d'un taux de notification de 0,6 / 100 000 enfants âgés de moins d'un an, et de 0,1 / 100 000 enfants âgés de 1-4 ans en 2018 (9). Au cours des dernières années, plusieurs pays ont adopté un schéma de vaccination reposant sur une primovaccination à 2 doses (2, 4 mois ou 3, 5 mois) et un rappel (11 ou 12 mois).

Il n'existe pas de données montrant un changement majeur dans l'épidémiologie des infections invasives à Hib au cours des dernières années. Toutefois, aux Pays-Bas, une augmentation de l'incidence des infections invasives à Hib a été rapportée en 2020 et 2021, consécutivement à un changement dans la composition du vaccin en 2019 et au passage au schéma de vaccination 2+1 (3, 5 et 11 mois) adopté en 2020 pour les nourrissons. Cette augmentation a été observée à la fois chez les enfants et chez les adultes. Le taux d'incidence était le plus élevé en 2020 dans les régions appartenant à la "Bible Belt" dans lesquelles la couverture vaccinale est insuffisante pour de nombreux vaccins recommandés chez les nourrissons. Différentes hypothèses sont évoquées mais cette étude ne permet pas de conclure sur les raisons de cette augmentation et sur une possible diminution de l'efficacité vaccinale au cours du temps (10).

11. Discussion

Cette analyse montre une augmentation du nombre de cas d'infections invasives à Hib en France métropolitaine à partir de 2018 qui s'est fortement accentuée en 2020 et en 2021. Le nombre de cas a plus que triplé entre 2018 et 2021 et cela malgré une tendance globale à la baisse des infections invasives à Hib (11). La survenue de cas chez des enfants correctement vaccinés pour leur âge est préoccupante car elle suggère une protection insuffisante chez les nourrissons âgés de 4 à 11 mois après la primo-vaccination à 2 doses. De même, la survenue de 27 échecs vaccinaux entre 2018 et 2021 chez des enfants ayant reçu un schéma complet de vaccination est inquiétante. Les échecs vaccinaux étaient très rares avant 2018 (entre 0 et 1 cas par an). La survenue d'échecs vaccinaux est un phénomène attendu dans le contexte de circulation de Hib et de couverture vaccinale très élevée comme c'est le cas pour les vaccins hexavalents depuis la mise en œuvre de l'obligation vaccinale. Toutefois ce nombre élevé d'échecs vaccinaux pourrait être lié à la baisse du taux d'anticorps anti-PRP malgré le rappel à 11 mois, comme le montrait l'étude de séroprévalence réalisée par le CNRMHi (3). Les échecs vaccinaux pourraient ainsi refléter une efficacité vaccinale diminuée avec le schéma vaccinal simplifié actuel avec plusieurs hypothèses : première dose trop précoce par rapport à la maturité du système immunitaire des nourrissons combinée au nombre insuffisant de doses en primovaccination, rappel trop précoce avant l'âge de 12 mois ne permettant pas d'induire un effet booster de qualité suffisante et prolongée.

L'effet combiné d'une primovaccination insuffisante et d'un rappel trop précoce est également possible. Parmi les échecs vaccinaux et les cas survenus chez des enfants âgés de moins d'un an correctement vaccinés pour l'âge, on observe une part équivalente des vaccins Hexyon et Infanrix Hexa. Cependant, pour écarter une moindre efficacité d'un vaccin par rapport à un autre, d'autres analyses sont nécessaires comparant les taux d'échecs vaccinaux rapportés aux nombres de doses administrées en France pour ces deux vaccins (par exemple à partir des données de délivrance des vaccins dans le Système national des données de santé (SNDS)). Il est rappelé que les échecs vaccinaux doivent être déclarés aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). D'autre part, il serait utile de compléter cette analyse avec la recherche de nouvelles études sur l'immunogénicité et la durée de protection conférée par les schémas vaccinaux (2, 4 et 11 mois vs. 3, 5 et 12 mois).

Cette analyse soulève également la question de l'immunisation des nourrissons nés prématurés pour lesquels le schéma de vaccination est le même que pour les nourrissons nés à terme. Des études ont montré pour Hib une réponse immune post-vaccinale moins importante chez les nourrissons nés prématurés par rapport à ceux nés à terme (12, 13). L'avis du HCSP du 22/05/2015 relatif à la vaccination des prématurés concluait que dans la situation actuelle d'immunité de groupe acquise grâce à un taux élevé de couverture vaccinale, il n'a pas été démontré que cette diminution de réponse immune à la primovaccination contre Hib soit associée à un risque augmenté d'échec vaccinal chez le prématuré, et qu'il n'existait pas de donnée épidémiologique justifiant de recommander un schéma vaccinal renforcé pour l'immunisation des nourrissons nés prématurés pour les valences diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et Hib. La circulation plus importante de Hib observée depuis 2018, qui se traduit par une augmentation des infections invasives à Hib chez les jeunes enfants, pourrait amener à revoir cette recommandation.

L'augmentation des infections invasives à Hib est d'autant plus préoccupante qu'elle contraste avec la diminution de l'incidence des infections invasives bactériennes décrites en France et au niveau international en 2020 suite à la mise en place des mesures de lutte contre la pandémie de COVID-19 (confinements et couvre-feux, distanciation sociale, gestes barrière) (11). Cependant, d'après les données du CNRMHi, la diminution des infections invasives à Hib concerne essentiellement les adultes âgés de plus de 25 ans et les souches non-typables. Au-delà de l'effet direct des mesures ayant permis de réduire la transmission des pathogènes respiratoires, d'autres facteurs ont également pu avoir un effet sur l'incidence des infections invasives bactériennes : diminution des infections virales classiquement associées au risque d'infection invasive bactérienne, modification de la niche écologique au niveau respiratoire, modification de la consommation en antibiotiques dans la population (14). A ce jour il n'existe pas de données décrivant l'évolution de la dynamique de portage et de transmission de Hib suite à la pandémie de COVID-19. Selon une étude de portage nasopharyngée réalisée en France chaque année chez 1200 enfants sains ou ayant une otite, consultant en pédiatrie ambulatoire, le taux de portage de Hib était très faible et n'a pas augmenté en 2020/21 (*données ACTIV, non publiées*). On sait par les études réalisées à l'ère pré-vaccinale que le portage des souches invasives de Hib est rare et concerne essentiellement les jeunes enfants entre 3 et 5 ans (15). Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, il est possible que les mesures barrières aient été moins appliquées par les jeunes enfants et que le portage asymptomatique de Hib se soit maintenu dans ces conditions.

Il est noté qu'un délai de 5 ans s'est écoulé entre le changement dans le calendrier vaccinal des nourrissons (passage au schéma 2 + 1) et l'augmentation des infections invasives à Hib chez les jeunes enfants. Cette observation pourrait être liée au délai nécessaire à l'accumulation d'enfants qui ne seraient plus immunisés du fait du déclin de l'efficacité vaccinale contre le portage de Hib entraînant une reprise de la circulation de Hib chez les jeunes enfants et ainsi une augmentation des infections invasives.

D'autre part, une étude basée sur des données épidémiologiques et sérologiques a montré la perte rapide de protection contre la coqueluche chez les nourrissons vaccinés selon le schéma de vaccination simplifié adopté en 2013 (16). Les résultats des études épidémiologiques et sérologiques sur la coqueluche et sur Hib sont ainsi convergents.

Ces résultats devraient contribuer à la réflexion sur une possible révision du schéma vaccinal des nourrissons avec les vaccins hexavalents (primovaccination et rappel) en vue d'apporter une protection durable. Il est important de mener cette réflexion en lien avec les discussions en cours sur la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche.

Au-delà du calendrier vaccinal, l'évolution récente des infections invasives à Hib génère également des interrogations sur la conduite à tenir autour des cas et en particulier la pertinence d'une antibioprofylaxie pour les enfants correctement vaccinés dans l'entourage proche et en collectivité.

Références

1. Georges S, Lepoutre A, Dabernat H, Levy-Bruhl D. Impact of Haemophilus influenzae type b vaccination on the incidence of invasive Haemophilus influenzae disease in France, 15 years after its introduction. *Epidemiol Infect.* 2013;141(9):1787-96.
2. Haut Conseil de la Santé Publique. Simplification du calendrier vaccinal. Disponible à l'adresse : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=320>. 2012.
3. Hong E, Terrade A, Denizon M, Aouiti-Trabelsi M, Falguieres M, Taha MK, et al. Haemophilus influenzae type b (Hib) seroprevalence in France: impact of vaccination schedules. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):715.
4. Santé Publique France. Bulletin de santé publique Vaccination. Mai 2021. Accessible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-mai-2021> (consulté le 13/12/2021).
5. DREES I. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Disponible à l'adresse suivante : http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/11/ENP2016_rapport_complet.pdf.
6. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, Hyatt M, Demmler JC, Lyons RA, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1562-9.
7. Miller JE, Hammond GC, Strunk T, Moore HC, Leonard H, Carter KW, et al. Association of gestational age and growth measures at birth with infection-related admissions to hospital throughout childhood: a population-based, data-linkage study from Western Australia. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(8):952-61.
8. Institut Pasteur - CNR des méningocoques et Haemophilus influenzae. Rapport d'activité 2021 pour l'année d'exercice 2020.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponible à l'adresse : <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (consulté le 25/11/2021).
10. Steens A, Stanoeva KR, Knol MJ, Mariman R, de Melker HE, van Sorge NM. Increase in invasive disease caused by Haemophilus influenzae b, the Netherlands, 2020 to 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(42).
11. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health.* 2021;3(6):e360-e70.
12. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 22/05/2015 portant sur les recommandations vaccinales pour les enfants nés prématurés. Disponible à l'adresse <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=507> (consulté le 13/12/2021).
13. Rouers EDM, Buijning-Verhagen PCJ, van Gageldonk PGM, van Dongen JAP, Sanders EAM, Berbers GAM. Association of Routine Infant Vaccinations With Antibody Levels Among Preterm Infants. *JAMA.* 2020;324(11):1068-77.
14. Smith DRM, Opatowski L. COVID-19 containment measures and incidence of invasive bacterial disease. *Lancet Digit Health.* 2021;3(6):e331-e2.
15. Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage of Haemophilus influenzae type b. *Emerg Infect Dis.* 1996;2(3):176-82.
16. Paireau J, Guillot S, Ait El Belghiti F, Matczak S, Trombert-Paolantoni S, Jacomo V, et al. Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study. *Lancet Infect Dis.* 2021.