Un germe et sa prévention

Hæmophilus influenzæ

P. BÉGUÉ
Président honoraire de l'Académie nationale de médecine, PARIS.

La bactérie et sa pathologie

Les *Hæmophilus* sont des coccobacilles à Gram négatif qui poussent difficilement et seulement sur le sang. Richard Pfeiffer isola *Hæmophilus influenzæ* pour la première fois en 1892, lors d'une épidémie de grippe, et on le nomma "*Bacillus influenzæ*" ou "bacille de Pfeiffer". On lui imputa alors, à tort, la responsabilité de la grippe.

La dénomination d'*Hæmophilus* n'a été donnée qu'en 1920 par Winslow, car le bacille exige 2 facteurs de croissance issus du sang : le facteur X ou hémine et le facteur V ou NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide). Les différents *Hæmophilus* – *influenzæ*, *parainfluenzæ*, *ægyptius*, *hæmolyticus*, *ducreyi*, etc. – se distinguent en fonction de ces facteurs isolés ou associés.

1. Pathogénicité et virulence

Dès le début, on a observé que certains *Hæmophilus influenzæ* pouvaient être responsables d'infections sévères : méningites purulentes, pneumonies ou septicémies. Cette virulence est due à la présence d'une capsule. En 1931, Margaret Pittman séparait les **formes capsulées et non capsulées** d'*Hæmophilus influenzæ* :
– les formes capsulées sont classées en 6 sérotypes numérotés de a à f. Le plus important est le sérotype b (Hib), responsable des maladies invasives ;
– les formes non capsulées, dites non sérotypables (NTHi), sont différenciées en 8 biotypes (types biochimiques) et retrouvées dans les infections opportunistes courantes des voies respiratoires (otites, sinusites, bronchites).

La capsule d'*Hæmophilus influenzæ* b (Hib) est un polysaccharide, polymère de polyribosyl-ribitol-phosphate ou **PRP** : c'est le facteur de virulence principal qui permet à la bactérie de résister à la phagocytose et à la bactéricidie du complément. Sa composition est différente pour les 6 sérotypes capsulaires : le type b contient du ribose, le type a du glucose et est beaucoup moins virulent. Les autres facteurs de virulence sont les protéines de membrane externe et les *pili* qui ont un rôle d'attachement, d'adhésion à la muqueuse et ne s'observent pas dans toutes les souches d'Hib.

2. Épidémiologie, portage et transmission

Les *Hæmophilus* se retrouvent exclusivement sur les muqueuses de l'homme et des animaux et ne sont pas libres dans la nature. La colonisation du nasopharynx par *H. influenzæ* est précoce et importante. 75 % environ des nourrissons sont porteurs de souches non capsulées **opportunistes**, alors que le portage des souches capsulées d'Hib est très faible, il était inférieur à 10 % chez les enfants de moins de 5 ans avant la vaccination. Il s'élève dans les collectivités (crèches) et dans l'entourage d'un enfant présentant une infection invasive à Hib. La durée de ce portage est variable, mais peut se prolonger plusieurs mois. La transmission se fait par les gouttelettes de salive et par contact oropharyngé direct.

L'étape bactériémique se ferait par les lymphocytes à la faveur d'une inflammation muqueuse. Elle concerne essentiellement Hib, mais elle est possible pour d'autres souches à la faveur d'une défaillance immunitaire. Cette inflammation serait virale, à l'occasion d'infections des voies aériennes supérieures, particulièrement fréquentes chez les nourrissons (on retrouve ici une synergie virus et *Hæmophilus*, dont la grippe est le premier exemple historique à la base de la découverte de la bactérie). La diffusion à différents sites s'opère à partir de cette bactériémie, lorsqu'elle devient supérieure à 10^5 bactéries/mL et qu'il n'y a pas d'anticorps protecteurs.

3. Pathologie

Les H. *influenzæ* non typables, non capsulés, sont la cause d'otites, de sinusites, de pharyngites, de conjonctivites, fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant, et d'infections bronchiques plus fréquentes chez l'adulte.

Parmi les formes typables capsulées, **Hib est le responsable principal des infections invasives graves**, surtout chez le nourrisson et chez l'enfant avant 5 ans : redoutables méningites purulentes, bactériémies, cellulites, épiglottites, pneumopathies, plus rarement

arthrites ou ostéites, qui ont justifié la découverte du vaccin. Les otites à Hib, quant à elles, sont peu fréquentes. Les autres *Hæmophilus* capsulés non b (a, f) peuvent très rarement donner des infections invasives.

4. Immunologie des infections par Hib

La protection contre les infections à *Hæmophilus influenzæ* b est assurée par le complément et par des anticorps opsonisants, IgG2 et aussi IgG1, dirigés contre le PRP de la capsule de l'Hib, permettant la phagocytose et la lyse d'Hib. L'immunité naturelle évolue en deux temps : le nouveau-né est d'abord protégé par les anticorps maternels qui diminuent progressivement et disparaissent après 3 mois, et l'immunité définitive réapparaît progressivement, favorisée par le contact naturel avec Hib.

Une étude remarquable de Fothergill et Wright en 1933 a comparé la courbe des âges des méningites à *H. influenzæ* avec la courbe du pouvoir bactéricide du sérum contre une souche d'*H. influenzæ* responsable de méningite, de la naissance jusqu'à l'âge adulte. Les deux courbes se croisent : le pouvoir bactéricide s'effondre à partir de 3 mois et ne se relève qu'à partir de 3 ans, pour atteindre un niveau adulte vers 5 ans, tandis que la courbe des méningites croît de l'âge de 3 mois à 5 ans avec un pic à 3 mois – 80 % des méningites surviennent entre 2 mois et 3 ans (***fig. 1***). Toutes ces constatations ont conduit 40 ans plus tard à la recherche d'un vaccin susceptible de faire fabriquer des anticorps anti-PRP [1].

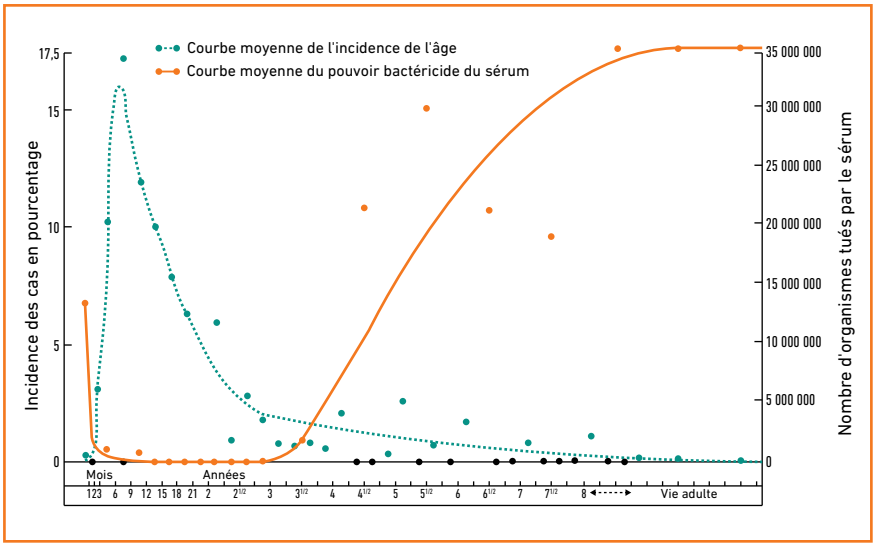

Fig. 1 : Âges des méningites à *H. influenzæ* et pouvoir bactéricide du sérum contre une souche d'*H. influenzæ* responsable de méningite, de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

La découverte des vaccins

1. Premiers vaccins Hib PRP : un échec

En isolant et en caractérisant le PRP en 1971, Rodrigues, Schneerson et Robbins permirent de créer le premier vaccin de l'Hib [2]. Le vaccin Hib de première génération contenait le polysaccharide pur de la capsule Hib.

Un premier vaccin PRP anti-Hib américain fut testé en 1985 aux États-Unis et en Finlande. Mais il fut inefficace aux États-Unis chez les nourrissons de moins de 18 mois, la cible de ce vaccin. Cet échec s'explique par le caractère thymo-indépendant de l'antigène polysaccharidique et par le fait que les anticorps protecteurs anti-PRP appartiennent surtout à la sous-classe IgG2, sous-classe peu abondante avant 18 mois. Enfin, cet antigène n'était pas capable d'entraîner un effet de rappel, puisqu'il est T-indépendant. Finalement, ces premiers vaccins furent abandonnés.

2. La découverte de la conjugaison protéique

La réponse à la défaillance de ce vaccin polysaccharidique fut la conjugaison à une protéine. Le principe en a été défini dès 1924 par Landsteiner. L'haptène (un haptène est un des deux éléments constitutifs d'un antigène : c'est une substance de faible poids moléculaire, généralement un polysaccharide dont la structure varie avec chaque antigène et dont dépend sa spécificité) porté par une protéine est présenté au système immunitaire T-dépendant, cellules T et macrophages. Le PRP joue ici le rôle d'un haptène s'il est conjugué à une protéine porteuse qui, elle, est thymo-dépendante. La conjugaison s'opère par des liaisons de covalence entre PRP et protéine, variables selon les vaccins. Ce vaccin conjugué devient immunogène dès les premiers mois de vie ; il a un effet de rappel et les taux d'anticorps anti-PRP sont élevés, garantissant une protection durable. En quelques années, **quatre vaccins PRP conjugués furent créés et mis sur le marché international**.

3. Les quatre vaccins conjugués anti-Hib

>>> Le vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique PRP-D

En Finlande, en 1987, Eskola *et al.* vaccinèrent 50 000 nourrissons à 3, 4, 6 et 14 mois comparés à 50 000 nourrissons témoins recevant un placebo. Les résultats furent remarquables : 64 cas d'infections invasives à Hib dans le groupe placebo, contre seulement 4 cas dans le groupe des vaccinés par le PRP-D. L'efficacité était de 94 % ; les 4 cas étaient survenus chez des enfants qui n'avaient pas reçu de rappel. Après le rappel, chez les nourrissons de plus de 14 mois, il n'y avait aucun cas, témoignant d'une efficacité de 100 % [3]. Après cet essai

Un germe et sa prévention

historique, on n'utilisa plus de groupe témoin non vacciné.

>>> Le vaccin conjugué HbOc (oligosaccharide conjugué)

Ce vaccin est un PRP formé d'oligosaccharides liés à une toxine diphtérique mutante non toxique (CRM197). Un essai comparatif avec le vaccin PRP-D chez plus de 50 000 nourrissons dans chaque groupe montra une meilleure immunogénicité et ce vaccin HbOc fut le premier vaccin Hib recommandé aux États-Unis [4].

>>> Le vaccin conjugué PRP-OMP

Composé d'un PRP de grande taille lié à des protéines extraites de la membrane externe du méningocoque B, il est très immunogène. Contrairement aux autres vaccins conjugués, PRP-OMP induit des titres d'anticorps de plus de 1,0 mcg/mL chez 70 % à 80 % des enfants dès la première dose administrée à l'âge de 2 mois. Après la deuxième dose à l'âge de 4 mois, certaines études ont montré que plus de 90 % des nourrissons présentaient des titres d'anticorps supérieurs à 1,0 mcg/mL. La dose de rappel reste indispensable dès l'âge de 11 mois. Le schéma vaccinal est donc à 2, 4 et 11 mois.

L'essai principal s'est déroulé chez 4 459 nourrissons indiens Navajo à très haut risque d'infections invasives (incidence de 252/100 000) vaccinés à 2 et 4 mois. Un seul cas d'infection invasive à Hib fut noté contre 22 dans le groupe placebo, avec une efficacité de 95 %. Le vaccin PRP-OMP, enregistré pour la première fois aux États-Unis en 1989, est toujours utilisé aux États-Unis et est disponible en France depuis 2018.

>>> Le vaccin conjugué PRP-T

Ce vaccin, très immunogène, est constitué d'un PRP de grande taille lié à l'anatoxine tétanique. Les essais cliniques ont concerné plus de 100 000 enfants. L'efficacité a été démontrée aux États-Unis et en Finlande. Chez 12 000 nourrissons vaccinés américains (à 2, 4, 6 mois) et 97 000 nourrissons finlandais (à 4, 6 et 14 mois), l'efficacité fut de 100 %.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Des débats passionnés autour d'*Hæmophilus* et de la grippe

La conviction que le bacille de Pfeiffer était l'unique agent de la grippe dura de 1892 à 1918. La gravité de l'épidémie de 1918 suscita des travaux internationaux multiples. À l'Académie de médecine, en 1918, Arnold Netter réaffirmait que le bacille de Pfeiffer était l'agent causal. Mais certains bactériologistes ne le retrouvaient pas ! Arnold Netter disait aussi que le bacille de Pfeiffer favorisait les complications par les streptocoques ou pneumocoques, c'était le satellitisme : *"Nous n'hésitons pas à conclure, de nos recherches, au rôle essentiel du coccobacille de Pfeiffer chez nos malades de 1918."*

Cependant, de nombreuses équipes n'isolent pas le germe. Netter répond que leur technique est insuffisante… Bezançon fait alors remarquer qu'il n'avait pas non plus trouvé le bacille durant l'épidémie de 1904, et il déclare qu'il est *"prématuré d'affirmer que ce microbe est l'agent de l'influenza"*.

Dans cette ambiance discordante, Émile Roux annonça en 1918 à l'Académie des sciences que les expérimentations de deux équipes, celle de Dujarric de la Rivière et celle de Nicolle, avaient soutenu l'hypothèse d'un "virus filtrant" comme agent causal de la grippe. Le bacille de Pfeiffer perdit son rôle très rapidement, mais il garda son nom !

4. Mise en œuvre de la vaccination Hib : les combinaisons vaccinales

L'excellente protection des vaccins Hib et leur très bonne tolérance ont conduit à les inclure rapidement dans les calendriers vaccinaux du nourrisson. Ils pouvaient être isolés ou associés avec le vaccin tétravalent (D, T, Coq, Polio) dans une même séance. Le vaccin choisi en France et dans la plupart des pays d'Europe fut le vaccin PRP-T. Mais, pour éviter la multiplication des injections chez les nourrissons, on a étudié la combinaison dans une même seringue de ce vaccin Hib PRP-T avec les 4 valences tétanos, diphtérie, poliomyélite et coqueluche. Des essais complexes ont permis d'affirmer que ces combinaisons ne diminuaient pas la protection, ni pour les anticorps anti-PRP ni pour les anticorps des autres antigènes vaccinaux. Les taux protecteurs d'anticorps anti-PRP acquis naturellement se situent entre 0,15 mcg/mL et 1 mcg/mL.

Il est admis que, si un taux d'anticorps supérieur à 0,15 mcg/mL après vaccination est probablement protecteur, il est cependant nécessaire de tenir compte des taux supérieurs à 1 mcg/mL pour espérer une protection de longue durée. Ce taux est largement dépassé après une vaccination Hib isolée et par les combinaisons.

5. Les interférences

Elles ont été observées pour les combinaisons vaccinales entre le vaccin Hib PRP-T et les vaccins de la coqueluche. Les anticorps anti-PRP diminuent lorsque le vaccin Hib PRP-T est combiné avec un vaccin coquelucheux à germes entiers, mais les taux d'anticorps restent protecteurs. En revanche, la combinaison du vaccin Hib PRP-T avec les

POINTS **FORTS**

- Le vaccin de l'*Hæmophilus influenzae* b (Hib) a été le premier vaccin polysaccharidique conjugué. Il est à l'origine de plusieurs découvertes et de progrès en vaccinologie moderne : la conjugaison, les combinaisons vaccinales étendues, les interférences vaccinales.
- Les vaccins polysaccharidiques ne peuvent pas protéger les enfants avant 24 mois, car ils sont thymo-indépendants. Les anticorps protecteurs de l'Hib, anti-PRP, appartiennent surtout à la sous-classe IgG2, sous-classe peu abondante avant 18 mois.
- C'est grâce à la conjugaison à une protéine, qui est thymo-dépendante, que les vaccins polysaccharidiques Hib sont immunogènes dès 2 mois et protègent les nourrissons.
- Ces vaccins très efficaces et très bien tolérés ont quasiment éliminé les méningites à Hib dans les pays vaccinant correctement.
- Le rappel est essentiel et le nouveau calendrier vaccinal français à 2-4-11 mois doit être scrupuleusement respecté.

vaccins coquelucheux acellulaires altère nettement le niveau protecteur des anticorps PRP. Eskola *et al.* constatèrent en 1996 des différences de concentrations d'anticorps anti-PRP entre les vaccins combinés et séparés, avec des taux très inférieurs à 1 mcg/mL pour certains enfants, pouvant remettre en cause la protection à long terme [5]. Cela justifie la nécessité du rappel pour assurer cette protection. Les vaccins combinés disponibles ont tous démontré des réponses immunes anti-PRP élevées après un schéma de vaccination complet.

Une autre interférence sur les anticorps PRP existe entre le vaccin PRP-OMP et le vaccin polio inactivé dans la combinaison quadruple DTcoq acellulaire IPV. C'est pour ces raisons que le calendrier du CDC américain en 2018 sépare encore les vaccins Hib et polio des autres antigènes D, T, Coq acellulaire. Mais des vaccins combinés sont cependant disponibles depuis 2014 suite aux demandes des pédiatres.

L'interférence entre PRP-T et vaccin coqueluche acellulaire s'est exprimée cliniquement en Europe. Une recrudescence des cas de méningites à Hib se produisit en Grande-Bretagne à partir de 1999, avec 22 cas en 1998 contre 145 en 2002. Elle coïncida avec le remplacement d'un vaccin combiné contenant la valence coqueluche à germes entiers par un nouveau vaccin combiné comportant la valence coqueluche acellulaire. L'interférence put s'exprimer dans la population car le calendrier anglais ne comportait pas de rappel, ce qui rendait les nourrissons de plus de 12 mois réceptifs car moins bien immunisés et, de fait, l'âge des nouveaux cas était compris entre 1 et 4 ans ! Les preuves étant apportées [6], on décida de recommander un rappel de vaccin Hib aux petits Anglais dès 2004.

Les résultats et les constats de la vaccination anti-*Hæmophilus* b

1. Le calendrier vaccinal français

La vaccination Hib a été mise place en 1992. Le vaccin est administré en combinaison vaccinale penta ou hexavalente à 2, 4 et 11 mois. **L'âge est très important** car, en 2013, la simplification du calendrier vaccinal a réduit le nombre d'injections de ces vaccins du nourrisson de 4 à 3. Pour assurer une protection efficace, il est indispensable que les 2 premières injections soient espacées de 2 mois et que le rappel soit fait à 11 mois. Pour les cas particuliers de rattrapage, il existe un vaccin Hib monovalent, à raison de 2 doses entre 6 et 12 mois et 1 dose de 12 mois à 5 ans.

Le vaccin Hib est le vaccin des méningites à Hib et non celui des otites, où Hib est peu présent. La très bonne tolérance de ce vaccin a facilité son acceptabilité. Les réactions locales sont peu intenses et rares. On a signalé la possibilité d'un œdème des membres inférieurs avec cyanose dans 6,3 % des cas post-vaccinaux, surtout avec les combinaisons vaccinales [7].

2. Poids de l'infection à Hib avant la vaccination

On estimait que 1 000 cas d'infections invasives et 600 cas de méningites survenaient chaque année en France avant la vaccination. Dans une enquête française, l'incidence était de 23/100 000 pour l'ensemble des infections à Hib et 15/100 000 pour les méningites entre 1980 et 1990 [8]. Dans cette enquête, 63 % des infections invasives étaient des méningites, 8 % des épiglottites, 7 % des pneumopathies, 7 % des arthrites, 6 % des septicémies, 5 % des cellulites (divers 4 %). Ces données varient selon les pays, par exemple en Suède l'incidence des épiglottites était de 28/100 000 contre 2/100 000 en France.

La mortalité était de 3 à 5 % et concernait surtout les méningites ; on doit rappeler qu'elle était de 90 % avant l'ère des antibiotiques. **Les séquelles** s'observaient dans 10 à 30 % des cas, selon les séries publiées : paralysies, épilepsies, retards psychomoteurs, troubles du langage, **et surtout une surdité** dans 10 à 15 % des cas. Pour la France, l'évaluation qui a servi à étudier le bénéfice de la vaccination notait, pour

Un germe et sa prévention

685 méningites, 7 séquelles majeures, 68 séquelles graves, 68 séquelles auditives (10 %) et 28 décès [8].

En outre, **la résistance aux antibiotiques** progressait rapidement dans les années 1985-1990 (plus de 30 % d'Hib ampicilline R) et le vaccin apporta une réponse heureuse à cette résistance.

3. Après la vaccination : une efficacité rapide et spectaculaire

>>> Une heureuse surprise, la réduction très rapide du portage pharyngé

En 1993, plusieurs équipes finlandaises et américaines notèrent l'effondrement du portage pharyngé de l'Hib, proche de 0 %. Le vaccin Hib est un vaccin altruiste qui agit aussi par effet de troupeau. La vaccination met ainsi les enfants non vaccinés à l'abri des contaminations grâce à la non-circulation du germe.

>>> L'effondrement rapide des infections invasives

En France, la surveillance du réseau EPIBAC de Santé publique France constate que l'incidence des méningites est passée de 15/100 000 à 1/100 000 dans les années 1990 et à 0,08/100 000 en 2000 jusqu'à ce jour. La couverture vaccinale Hib est parallèle en 2016 à celle des autres vaccins de la combinaison vaccinale, de 98 % en primovaccination et de 95 % au rappel.

En Europe, la vaccination fut introduite dès 1989, la Finlande étant le premier pays à obtenir la disparition des infections à Hib. Dans une étude récente dans 12 pays européens entre 2000 et 2014, l'incidence des infections invasives à Hib se maintient en dessous de 0,06/100 000 [9].

Aux États-Unis, la couverture vaccinale Hib oscille entre 87 et 92 % d'enfants complètement vaccinés selon les états. L'incidence des infections à Hib est de 0,22/100 000 en 2016 [10].

Dans le monde, le poids des infections à Hib ne concerne que les régions qui ont pratiqué très récemment cette vaccination, c'est-à-dire en Afrique et en Asie. En 1990, Hib était responsable d'environ 780 070 méningites dans le monde et encore de 397 297 cas en 2016. Cette situation reste dramatique car les séquelles sont importantes et les pneumonies à Hib sont très fréquentes dans les pays en développement. En 2015, on estimait que l'Inde, le Nigéria, la Chine et le Soudan avaient plus de 1 000 décès annuels dus à Hib. La Chine n'avait pas encore vacciné en 2015, et les 3 autres pays ont introduit le vaccin mais avec une couverture vaccinale souvent faible [11].

>>> La surveillance des émergences des autres infections à *Hæmophilus*

Après la vaccination, plusieurs pays ont mis en place la surveillance des infections à *Hæmophilus*. D'autres *Hæmophilus* capsulés pourraient en effet prendre la place d'Hib comme colonisateurs pharyngés, voire comme agents d'infections invasives. Il n'y a aucune alerte depuis 25 ans. Des cas d'infections méningées à *Hæmophilus* a et f ont été rarement rapportés et ces émergences sont très surveillées mais sans alerte actuellement [12].

Il existe aussi une augmentation des cas d'infections invasives à *Hæmophilus* **non typables NTHi** chez des adultes, souvent sur un terrain immuno-déficient. L'émergence des souches non typables est réelle [13]. Si la surveillance internationale décelait une émergence préoccupante, un vaccin devrait être envisagé.

Conclusion

Les vaccins Hib ont apporté, les premiers, plusieurs connaissances nouvelles en vaccinologie :
– la connaissance de l'immunité particulière des vaccins polysaccharidiques ;
– la conjugaison protéique indispensable à leur efficacité ;
– la négativation du portage pharyngé chez les vaccinés ;
– la maîtrise de combinaisons vaccinales complexes et de leurs interférences possibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fothergill L, Wright J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol*, 1933;24:273-284.
2. Rodrigues LP, Schneerson R, Robbins JB. Immunity *Hæmophilus influenzæ* type b. 1.Isolation and some physico chemical, serologic and biologic properties of the capsular polysaccharide of *Hæmophilus Influenzæ* type b. *J Immunol*, 1971;107:1071-1080.
3. Eskola J, Käythy H, Takala AK *et al.* Efficacy of *Hæmophilus influenzæ* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med*, 1987;317:719-722.
4. Peltola H, Eskola J, Käyhty H *et al.* Clinical comparison of the Haemophilus *influenzæ* type B Polysaccharide-Diphtheria saccharide and the oligosaccharide-CRM197 protein vaccines in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994;146:620-625.
5. Eskola J, Olander RM, Hovi T *et al.* Randomised trial of the effect of co-administration with acellular Pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Hemophilus *influenzæ* type b conjugate vaccine. *Lancet*, 1996;348:1688-1692.
6. McVernon, J, Andrews N, Slack MP *et al.* Risk of vaccine failure after *Hæmophilus influenzæ* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003;361:1521-1522.
7. Woo EJ, Burween D, Gatumu S *et al.* and the vaccine adverse reporting. Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event. *Clin Infect Dis*, 2003;37:351-358.

8. Boucher J, Guyot C, Dabernat H *et al*. Épidémiologie des infections à *Hæmophilus influenzæ* type b dans deux départements français. *Bull Epidemiol Hebd*, 1992;1:1-2.
9. Whittaker R, Economopoulou A, Gomes Dias J *et al*. Epidemiology of invasive *Hæmophilus influenzæ* disease, Europe, 2007-2014. *Emerg Infect Dis*, 2017;23:396-404.
10. CDC www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/hib16.html
11. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A *et al*. Burden of Streptococcus pneumoniæ and *Hæmophilus influenzæ* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*, 2018;6:744-757.
12. Barreto L, Cox AD, Ulanova M *et al*. The emerging *Hæmophilus influenzæ* serotype a infection and a potential vaccine: implementation science in action. *Can Commun Dis Rep*, 2017;5:85-88.
13. Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Hæmophilus influenzæ*. *Hum Vaccin Immunother*, 2016;12:2357-2361.

L'auteur a déclaré appartenir au groupe d'experts vaccin Infovac.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.