

Vaccins anti- haemophilus

Vaccinologie

Professeur Pierre Bégué ,ANM

8 février 2023

Haemophilus *influenzae*: évolution des connaissances

- Bacille de Pfeiffer 1889: imputation erronée comme cause de la grippe! d'où *influenzae*
- Haemophilus 1920 :Winslow, car exigences de culture sur facteurs X et V (sang cuit)
- Formes capsulées et non capsulées:1931, Margaret Pittman, les formes capsulées comportent **6 sérotypes de a à f.**
- **Polysaccharide de la capsule : polyribitol phosphate ou PRP, facteur de virulence essentiel**

Haemophilus influenzae b ou non b

Réservoir, transmission, circulation

- **Réservoir humain**

Nez et gorge de sujets en bonne santé

Presque tous les enfants non vaccinés sont exposés surtout avant l'âge de cinq ans.

- **Transmission**

gouttelettes respiratoires expirées en famille ou en crèche.

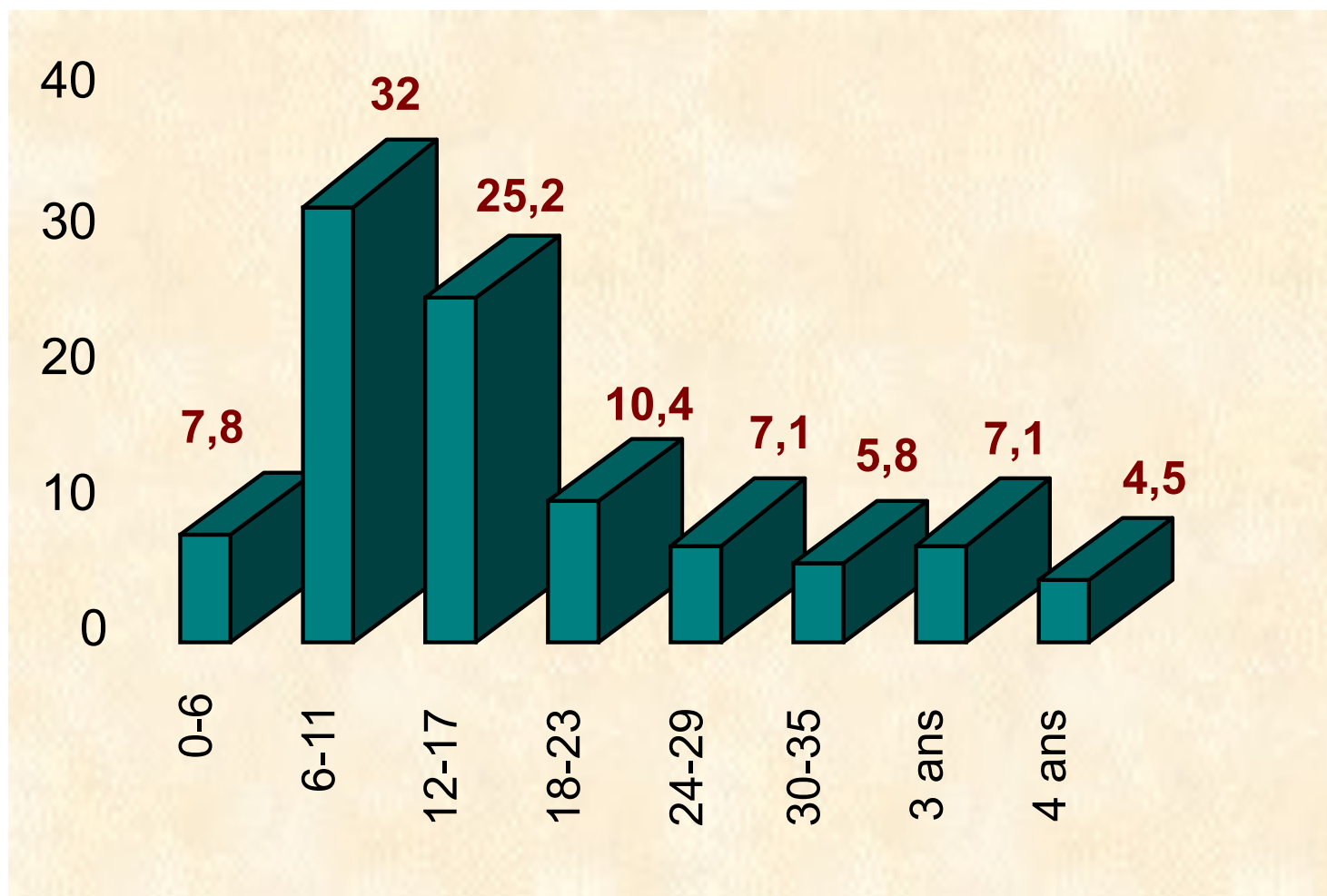
porteurs asymptomatiques

Aspects cliniques des infections invasives à Hib avant le vaccin

	France	Finlande
• Méningite	64%	46%
• Épiglottite	7%	29%
• Septicémie		7%
• Arthrite	7%	8%
• Cellulite		6%
• Pneumonie	8%	3%

enfants de moins de 5 ans

Infections invasives à HiB en France avant vaccination: répartition par âge



Incidence des infections invasives à Hib avant la vaccination

- Nombre de cas pour 100 000 enfants de 0 à 4 ans: d'après des enquêtes épidémiologiques publiées avant la vaccination

U.S.A.	19 – 68
Alaska	409
France	23
Suède	27
Sénégal	60

Infections invasives: létalité en Europe et en Afrique

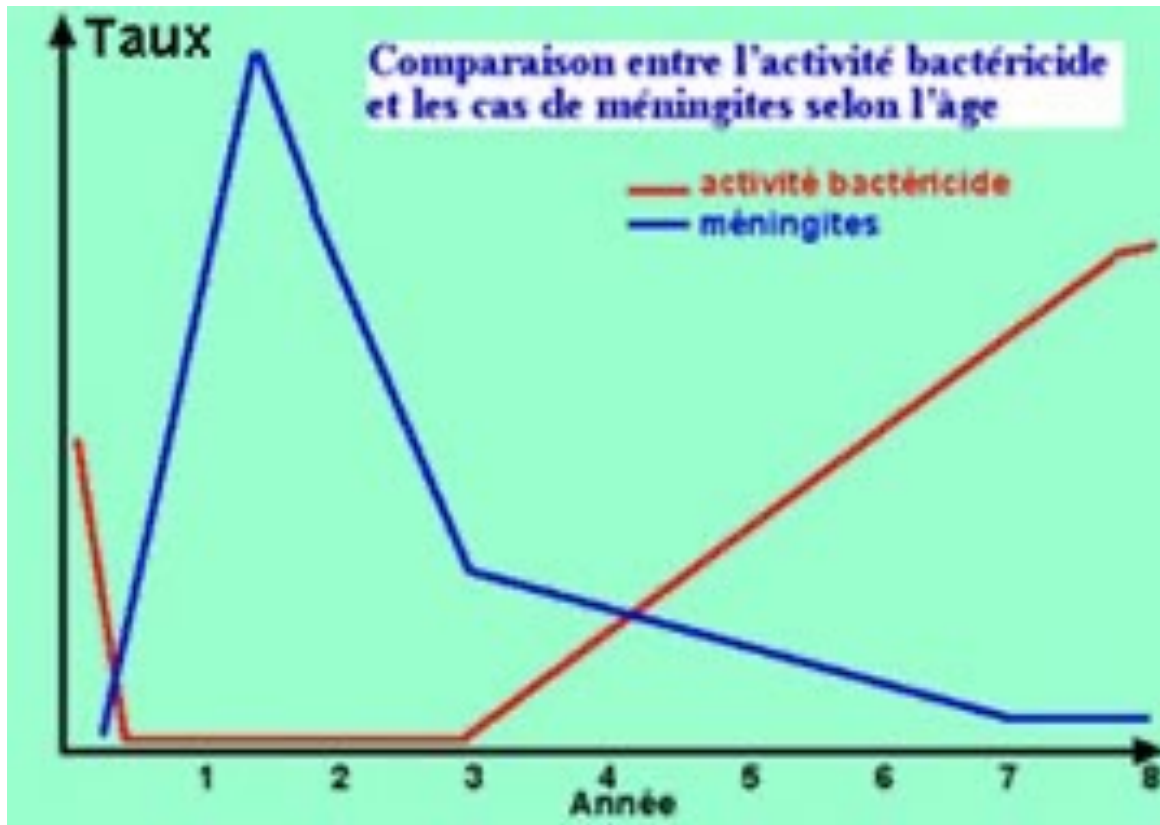
PAYS	AUTEURS - Année		N	%
Suède	Salwen	1956 – 1965	5/33	15
		1976 – 1980	2/40	5
Angleterre	Goldacre	1963 – 1973	11/193	5,7
Suède	Claesson	1971 – 1980	2/147	1,4
Angleterre	Broughton	1975 – 1981	2/41	4,8
France	Enquête multicentrique 1980 – 1982		4/86	4,6
France	Etude	1980 - 1986	4/123	3,3

Afrique

Sénégal	Cadoz 1970 -1981	295/901	32,7
----------------	-------------------------	----------------	-------------

Les anticorps anti-PRP sont protecteurs: fondement de la vaccination

- Etude du pouvoir bactéricide (PB) anti Hib du sérum d'enfants par Fothergill et Wright, 1933: le PB ne s'élève qu'après 3 ans
- L'immunité naturelle se maintient par les contacts
- Les anticorps protecteurs sont bactéricides, opsonisants, favorisent la phagocytose.



FOTHERGILL D, WRIGHT J . Influenza1 meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism.J.Immunol.1933; 24:273.

Premiers vaccins polysaccharidiques purs : échec!

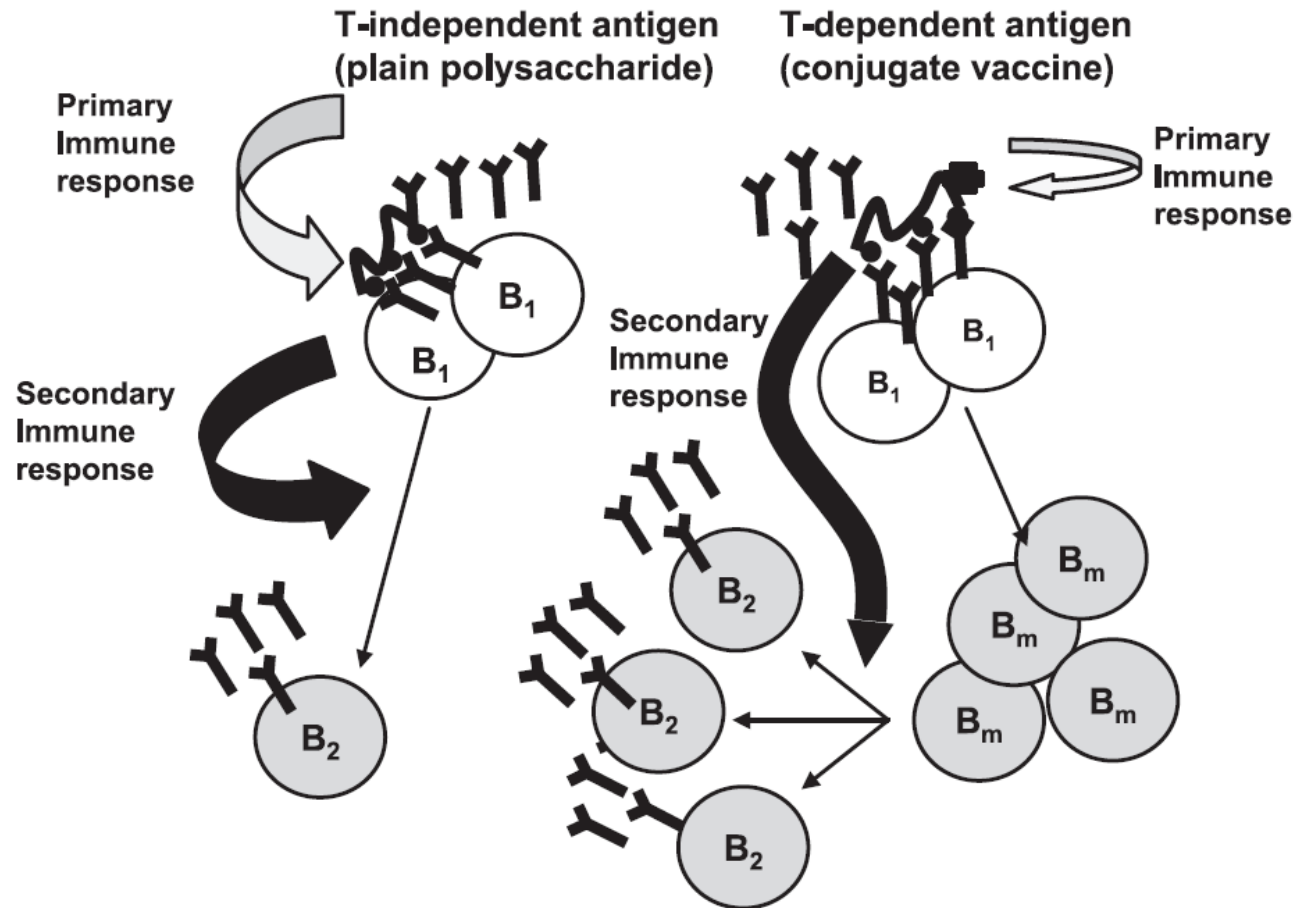
- Isolement du PRP:1971,Rodrigues et al
- Premiers vaccin Hib: essais 1970-1980
- Vaccins purifiés Hib USA 1985-1990: échecs , controverses pour le nourrisson
- POURQUOI?
- Antigène polysaccharidique T indépendant, pas d'effet rappel
- Mauvaise réponse anticorps avant 2 ans
- Pas de mémoire immunitaire solide: anticorps IgG2, sous-classe peu abondante avant 2 ans
- → Cible visée : le nourrisson → non protégé: déception! Mais on imagine alors la nécessité d'un adjuvant protéique → par conjugaison

Découverte des vaccins conjugués à un adjuvant

Les vaccins *haemophilus* ont ouvert une voie nouvelle pour les bactéries capsulées : Hib, pneumocoque, méningocoque, etc...

Grâce à la conjugaison protéique

Hypo-réactivité des vaccins polysaccharidiques



La conjugaison du PRP: rationnel

- Un **haptène** porté par une protéine est présenté au système immunitaire T-dépendant ,cellules T et macrophages: principe démontré en 1924 par **Landsteiner**
- Le PRP est l'haptène et la conjugaison à une protéine permet une réponse en anticorps anti PRP dès les premiers mois de vie avec effet rappel.

Les quatre vaccins *haemophilus* conjugués

- Quatre vaccins conjugués à:
 - Anatoxine diphtérique: D (PRP-D)
 - Toxine diphtérique non toxique :CRM 197
 - Anatoxine tétanique:T (PRP-T)
 - Protéine de la membrane externe du méningocoque: OMP
- Toutes structures différentes avec des liaisons de covalences spécifiques à chaque vaccin conjugué.

Le Rôle du rappel

Par les vaccins conjugués

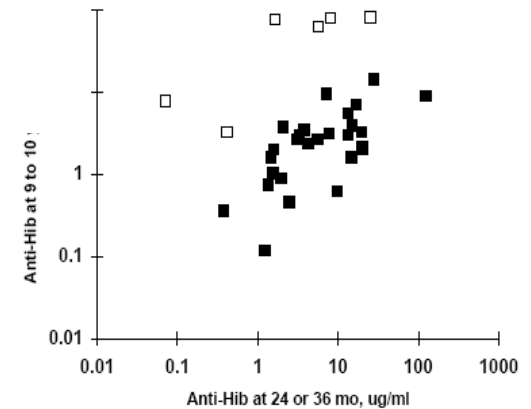
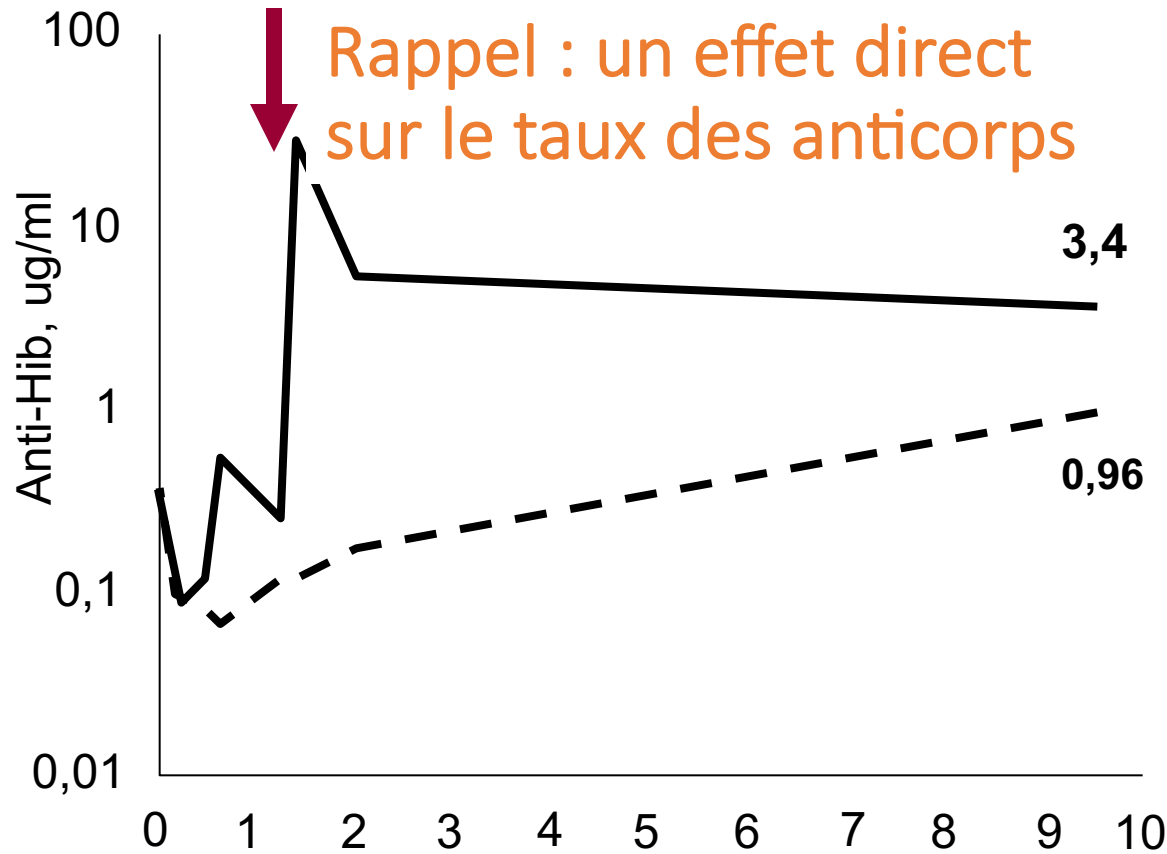


Fig. 2. Comparison of concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of anti-Hib PS at the age of 2 years (X-axis) and at 9–10 years (Y-axis) in sera of children immunised with four doses of Hib conjugate vaccine PRP-D between the ages of 3 and 18 months. Children with >4 -fold higher concentration at 9–10 years than at 2 years are indicated with an open square.

Développement de la naissance à 10 ans des anticorps sériques contre le PS Hib chez les enfants ayant reçu 4 doses de vaccin conjugué Hib PRP-D entre l'âge de 3 et 18 mois (ligne continue) ou non (ligne pointillée), résultats du laboratoire des auteurs non publiés

Immunogénicité des vaccins: taux de protection

- Concentrations internationales en anticorps anti-PRP :
 - Limite internationale de protection naturelle : **0,15 µg/ml**
 - Taux protecteur "théorique" : **1 µg/ml**
 - Taux adoptés pour les essais vaccinaux princeps
 - Reconsidérés pour les vaccins combinés (effet rappel)

Immunogénicité des vaccins: taux de protection

- Concentrations internationales en anticorps anti-PRP :
 - Limite internationale de protection naturelle : **0,15 µg/ml**
 - Taux protecteur "théorique" : **1 µg/ml**
 - Taux adoptés pour les essais vaccinaux princeps
 - Reconsidérés pour les vaccins combinés (effet rappel)

- **Un taux post-vaccinal > 1 mcg/ml**
 - garantit un taux > 0.15 un an après

Importance de l'activité fonctionnelle des Ac
avidité, activité bactéricide, opsonisation

Les taux d'Ac post vaccinaux (Hib)

- **Un taux post-vaccinal > 1 mcg/ml**
 - garantit un taux > 0.15 un an après
 - surestimation très vraisemblableissu des résultats du vaccin polysaccharide simple
- **Importance de l'activité fonctionnelle des Ac** avidité, activité bactéricide, opsonisation

Immunogénicité des vaccins Hib

Différences selon les vaccins :

- PRP-D : le moins "immunogène" surtout chez les jeunes nourrissons
- HbOC(CRM) : bonne réponse, y compris entre 2 et 1 mois
- PRP-OMP : très bonne réponse, à tous les âges, mais diminution rapide : **rappel indispensable pour les nourrissons**
- **PRP-T : bonne réponse, à tous les âges**

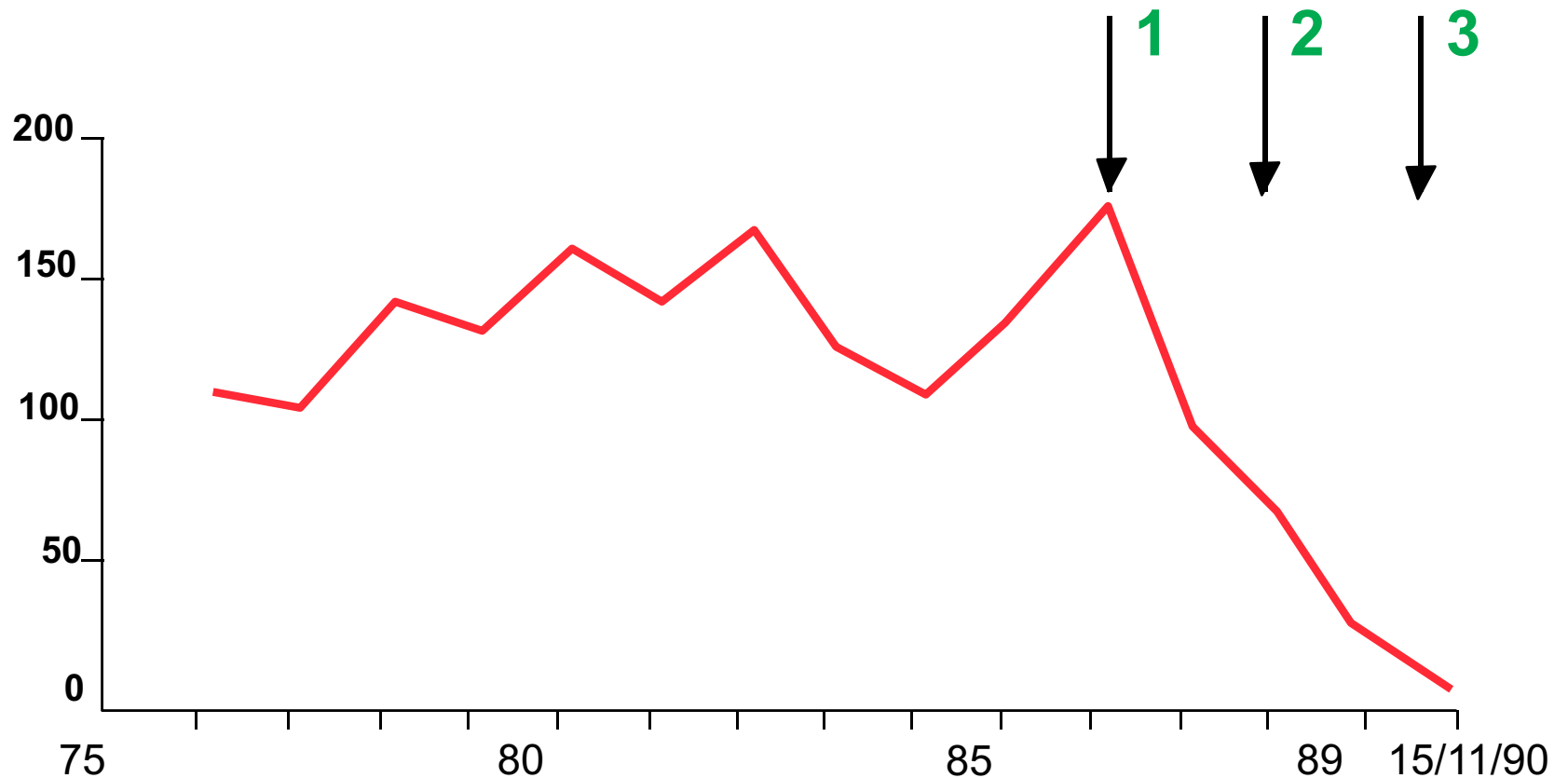
Réponses immunologiques des 4 vaccins Hib conjugués (d'après Decker:J.Pediatr.1992)

Vaccins n°enfants	GMT (ug/ml)			≥ 0.15 µg/ml		≥ 1 µg/ml	
	Pré	Post2	Post 3	n	%	n	%
PRP D 62	0,07	0,08	0,28	36	56	18	29
PRP OMP 64	0,11	0,84	1,14	59	92	35	55
PRP CRM 61 (Hb Oc)	0,07	0,13	<u>3,08</u>	57	93	<u>45</u>	<u>75</u>
PRP-T 65	0,10	0,30	<u>3,64</u>	64	99	<u>53</u>	<u>83</u>

Essais d'efficacité clinique des vaccins Hib

- PRP-D : essai historique de référence
 - Eskola et coll. : Finlande (1987)
 - PRP-D versus placebo : 50 000 vs 50 000
3, 4, 6 et 14 mois
 - efficacité : 89 % après 3ème dose, 100 % :
après rappel
 - 4 infections Hib vs/35 avant le rappel

Nombre de cas de maladies invasives dues à Hib chez l'enfant de 0 à 4 ans en Finlande



- 1 : 1986 PRP-D
- 2 : 1988 PRP-D / PRP-CRM 197
- 3 : PRP-T

Tolérance des vaccins Hib

- Douleur locale: fréquent
- Fièvre élevée: rare, 5%
- Œdème des membres inférieurs avec cyanose : très rare < 0,01%, surtout avec combinaisons vaccinales (6,3% des cas post vaccinaux : WOO , CID, 2003,351)
- **Vaccins « tués »: aucun contre-indication**
- Très rares réactions sérieuses : Guillain-Barré, convulsions, insuffisance rénale, morts subites ,
- Sans lien avec le vaccin Hib
- Efficacité moindre possible chez les sujets immuno-déprimés ou autres sujets à risque

Décision de vaccination en France

- La vaccination est introduite au calendrier vaccinal français en 1993
- Sur les arguments de coût bénéfice d'une étude QALY: séquelles et mortalité

Vaccination contre le Hib (*France*)

Recommandée dès l'âge de 2 mois , IM:

Primovaccination : 2 injections pratiquées à deux mois d'intervalle à 2 et 4 mois (nouveau calendrier)

- **Rappel** à 11 mois.
- **Association** avec les vaccins contre diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche, éventuellement hépatite B.
- Vaccin monovalent: Act-Hib(Sanofi)

Rattrapage

- Enfant > un an et < 5 ans : 1 seule injection

Intérêt du premier rappel précoce à 1 an au plus tard.

- Dans l'éventualité non démontrée où le déclin du taux des anticorps serait plus prononcé avec un schéma 2, 4 mois qu'avec un schéma 2, 3, 4 mois, il est souhaitable de ramener à **l'âge de 11 mois le rappel** actuellement recommandé en France entre les âges de 16 et 18 mois. Le rappel permet d'augmenter de façon significative les titres d'Ac anti-Hib (GMC) un mois plus tard (Tableau13), l'amplitude de cette réponse et la persistance des Ac après rappel étant meilleure après l'âge de 1 an.
- Néanmoins quel que soit l'âge au moment du rappel, tous les enfants ont des concentrations protectrices en anticorps deux ans après rappel, et il est prédit qu'environ 90 % garderont ce niveau à quatre ans.

Source: Simplification du calendrier vaccinal

Rapport HCSP 21 décembre 2012

Réponse immune : Déclin des anticorps anti-PRP, Durée de protection

Déclin constant mais après vaccination, les % restent supérieurs à ceux de témoins non vaccinés, à 6 et 10 ans
(Reinert 2000, Claesson PIDJ 1984, Kayhty Am J Dis Child 1991)

Étude néerlandaise (Van den Hof CID 2001;32:2-8)

- déclin de 8.65 (2 m après) à 0.8mcg/ml (à 27-29 m)
- idem chez les adultes
- mais bonne efficacité clinique

circulation Hib suffisante pour faire des rappels naturels

durée effective de la mémoire immunitaire sans réexposition

Résultats de la vaccination Hib

Le vaccin Hib conjugué

- protège des *Haemophilus influenzae* de type b, les plus redoutables,
..... et seulement de ceux-ci
- n'empêche pas les otites, à *Haemophilus influenzae* non b.

Prévalence du portage Hib après vaccination

6 T. Leino and others

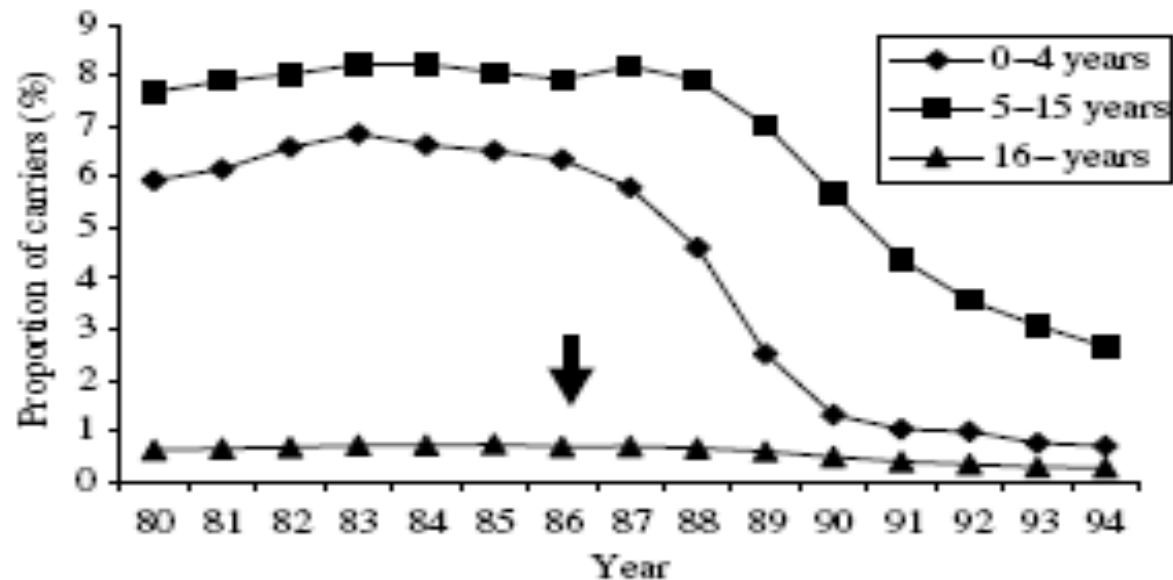


Fig. 3. Prevalence of Hib carriage in Finland in three age groups (0-4, 5-15 and >15 years) produced by the simulation model. Large-scale vaccination with Hib conjugate vaccine were started at the beginning of 1986 (black arrow).

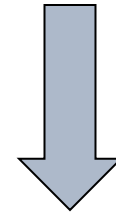
Effet sur le portage naso-pharyngé

OUI : Immunité muqueuse par transsudation

si taux sériques élevés > 3mcg/ml, IgG retrouvés dans la salive

Effet très positif (*Barbour JID 1993*)

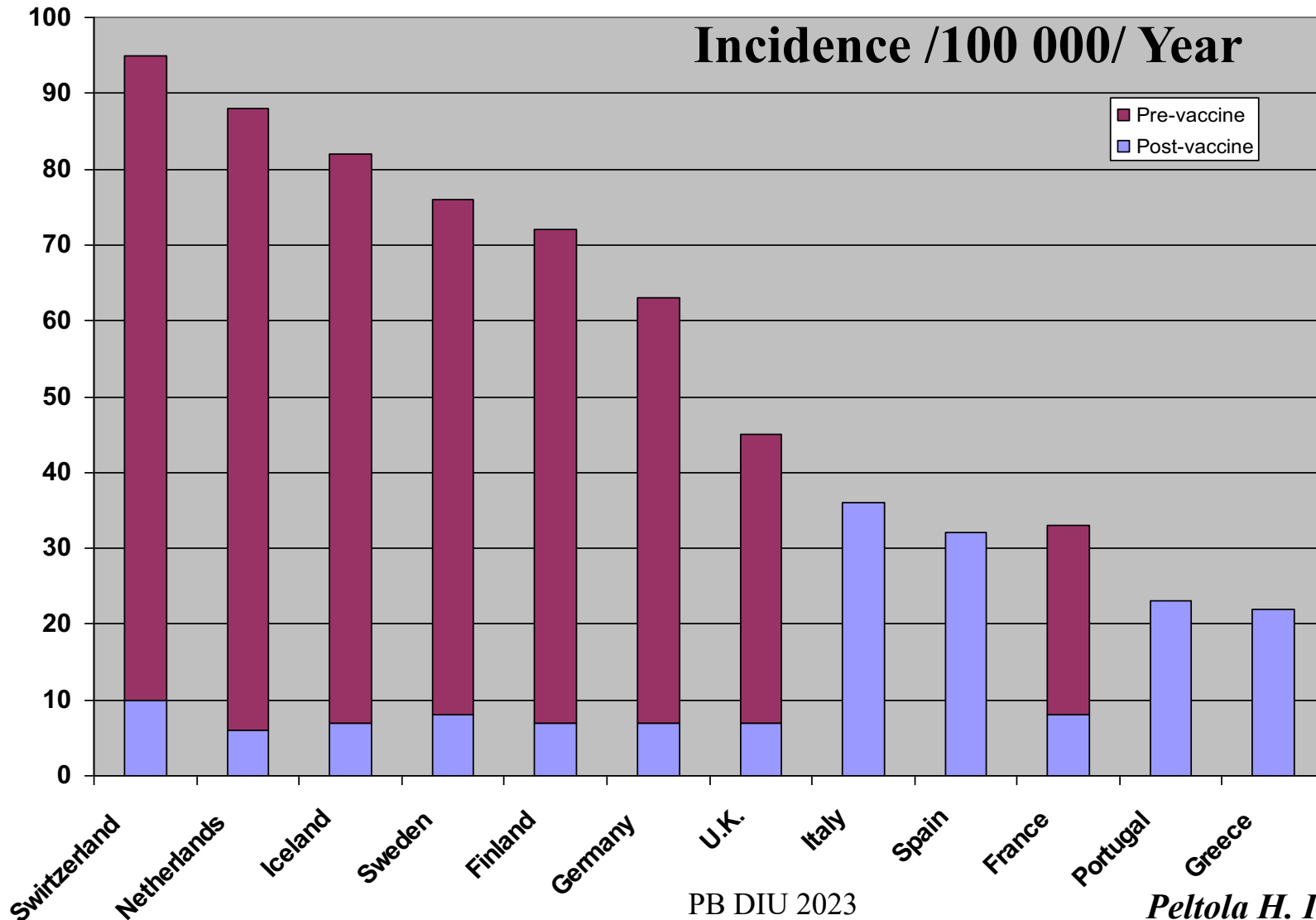
- Lié au taux élevé des Ac sériques
- La **diminution nette du portage** permet une **immunité de masse** chez les enfants non vaccinés
- Démonstré dans tous les pays
- **Pas de sérotypes de remplacement**



Protection collective

Reduction of Hib disease in Europe following introduction of Hib vaccines

d'après C.A. Siegrist, Control of Hib disease through combined immunisation, Lyon, 31 Octobre 2000



Association du vaccin Hib aux autres vaccins du nourrisson

ou Vaccins séparés simultanés

ou Vaccins combinés :

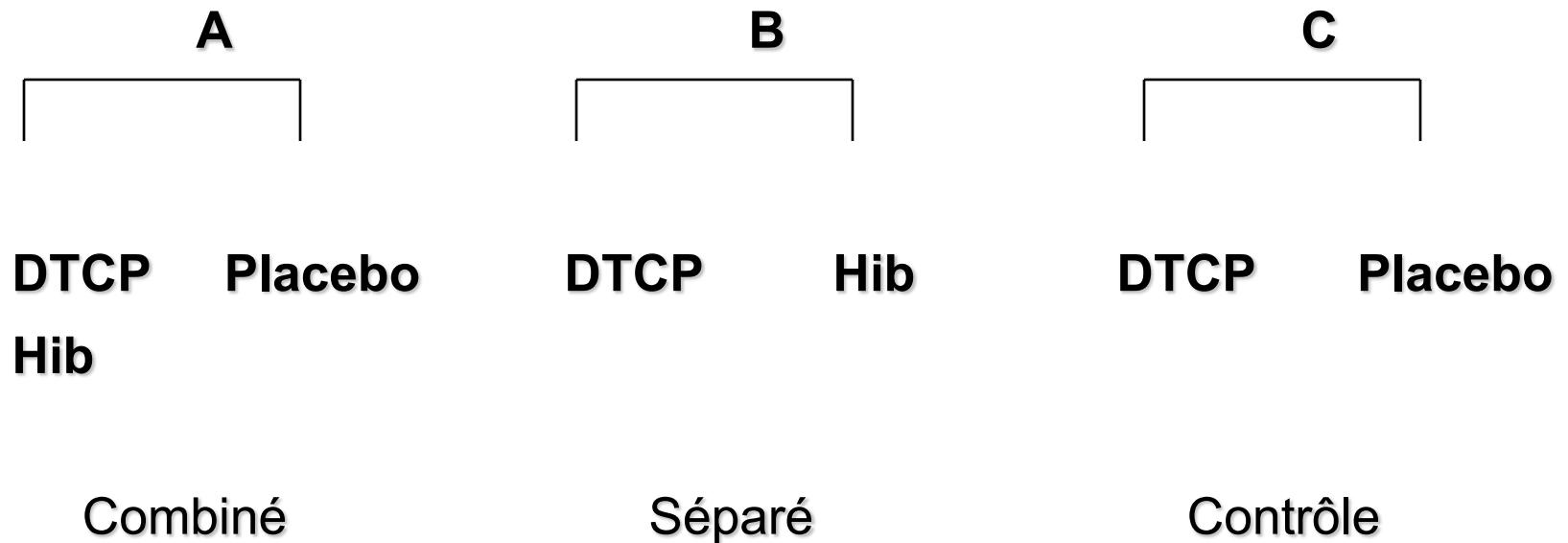
- extemporanément
- d'emblée

Pour savoir si:

1. Les autres vaccins demeurent efficaces
2. Si la tolérance est bonne
3. S'il n'y a pas d'interférences

Les essais cliniques ont été longs et difficiles

Ex : DTCP + Haemophilus (V.PRP.T) :3 groupes



ORIGINES DES INTERFÉRENCES VACCINALES

Immunologique

Chimique

Adjuvants

Conservateurs

Vaccins coqueluche germes entiers et taux des anticorps Hib: interférences sur les taux d'anticorps

Etudes	Vaccins	Anti-PRP (mcg/ml)	
		combinés	séparés
<i>Ferrecio 1991</i>	PRPT+DTP	4,8	11,3
<i>Avendano 1993</i>	PRPT +DTP	6,9	9,9
<i>Gold 1996</i>	PRPT +DTP+IPV	2,2	3,7
<i>Paradiso</i>	HbOC+D TC	6,6	4,4

<i>Etudes</i>	Vaccins	Ac anti-PRP(µg/ml)		Ac Anti PT
		combinés	séparés	
<i>Eskola</i>	<u>DTPa PRPT- IPV</u>	0,56	3,94	30/38
<i>Schmitt</i>	<u>DTPaPRPT</u>	2	7	
<i>Schmitt</i>	<u>DTPa PRPT HBV</u>	1,2	5,5	
<i>Pichichero</i>	<u>DTPa-PRPT</u>	4,2	7	146/147

Interférences plus fortes entre vaccin PRP-T et les vaccins coqueluche acellulaires

Problématique des anticorps PRP et des interférences

- Un taux d'Ac Anti PRP un mois après vaccination à 1mcg/ml assure un taux $>$ ou $=$ à 0,15 mcg au moins pendant un an
- Importance d'évaluer l'activité fonctionnelle de ces anticorps: avidité, activité bactéricide, opsonisation
- Aux USA: pas de vaccins associant Hib et Coq acellulaire

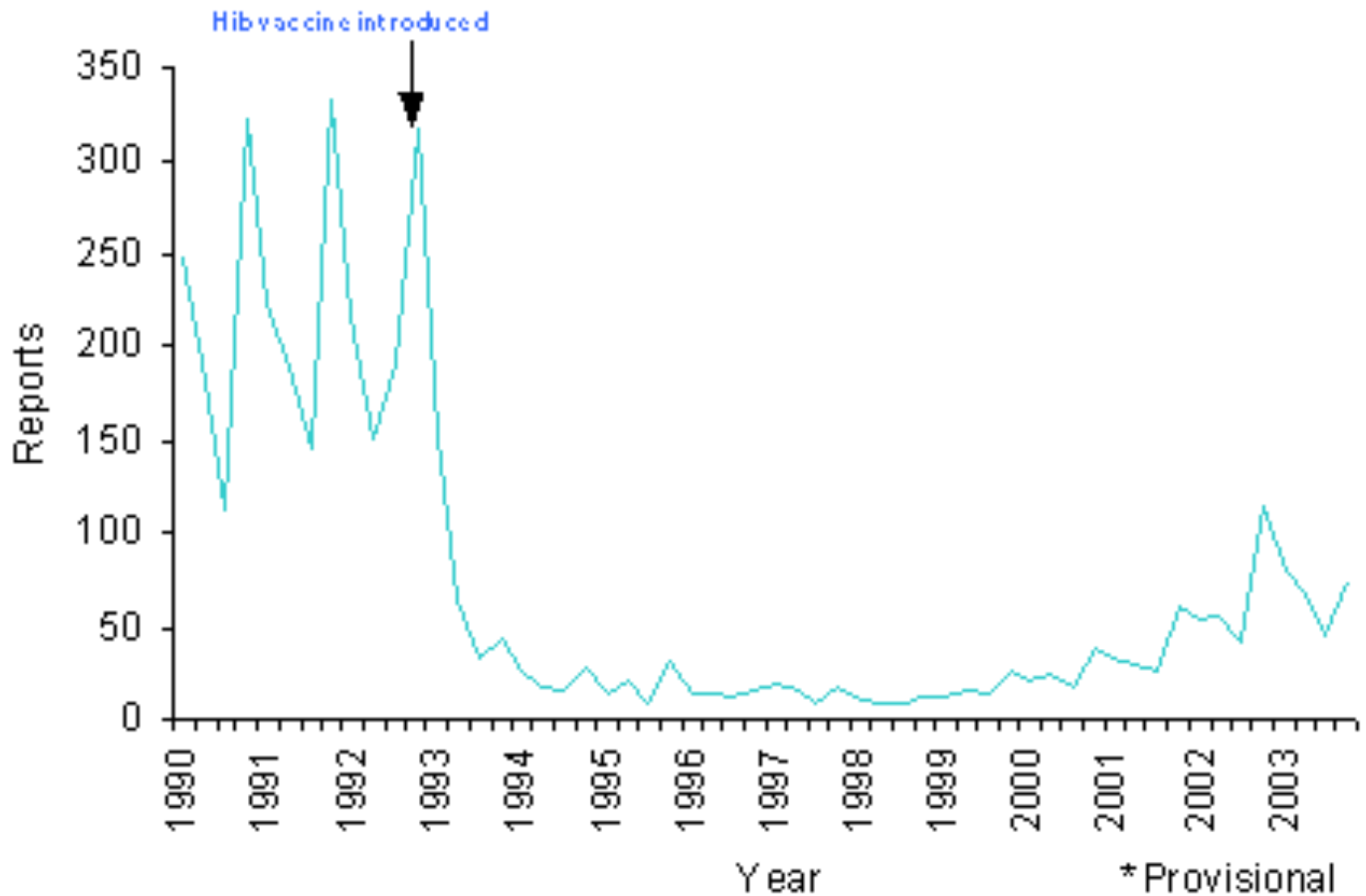
Vaccins combinés Hib avec vaccin coqueluche acellulaire: débat des années 2000

- Pour certains : pas de signification d'un taux plus faible d'anticorps
- Pour d'autres : méfiance , donc vaccins séparés : Etats-Unis 2 à 3 injections par séance!!!
- Survenue des échecs de la Grande-Bretagne

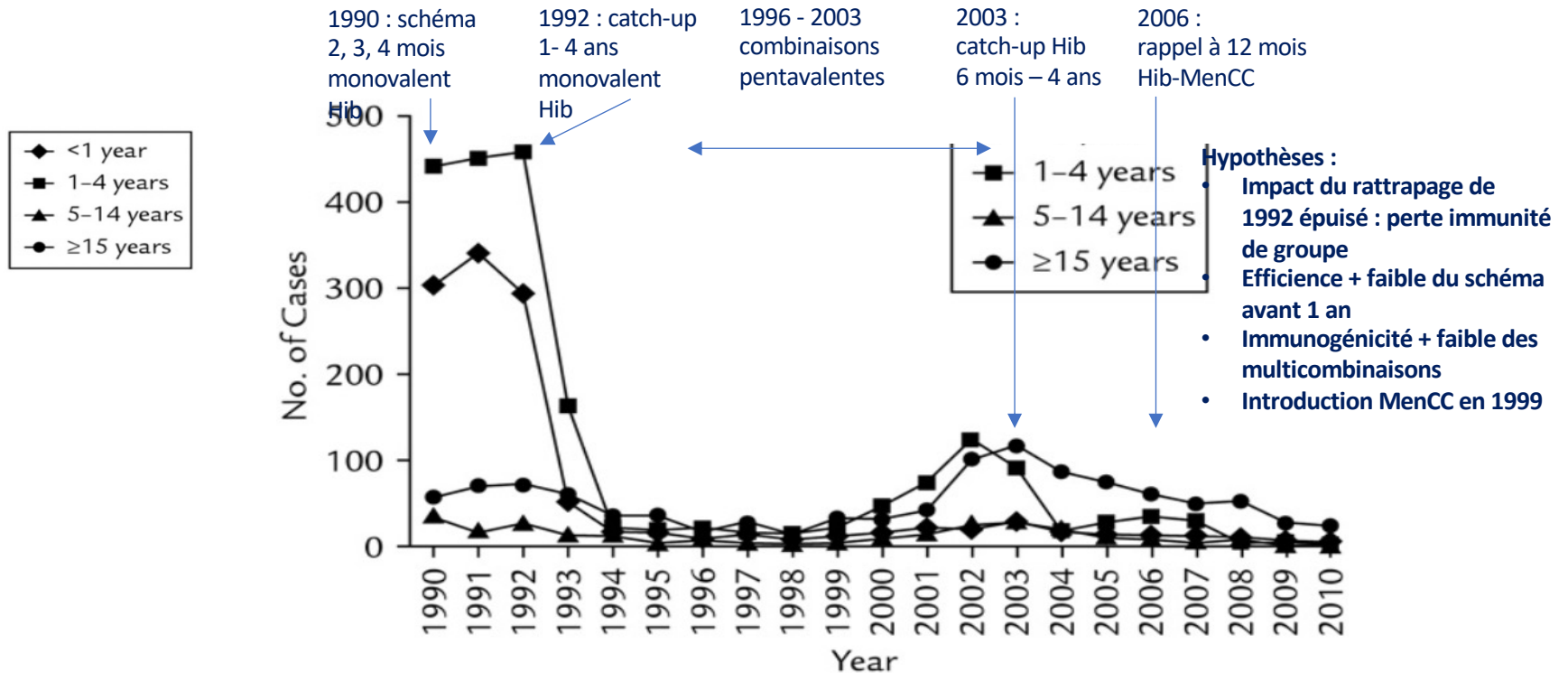
Le cas du vaccin Hib en Grande-Bretagne

- 1992: routine vaccination for infants by accelerated schedule: 2,3,4 months. **No booster**
- 1992-1993: catch-up immunisation of children less than 4 y old : 3 doses < 12 mths, 1 dose >13 mths
- Coverage > 90%
- 1: déclin spectaculaire : 1992-1998:
- 2: augmentation des cas 1999-2003: enfants 1- 4 ans et aussi enfants + grands et adultes.
- 85% des enfants *complètement* vaccinés : 3 doses

Haemophilis Influenzae Type b, Laboratory Reports to CDSC England and Wales 1990-2003*



Expérience du Royaume-Uni 1990 -> 2010



Ladhani S et al. *Clin Ther.* 2012 ; 34 : 385–399

Hypothèses pour le retour d' Hib en Grande-Bretagne

- Causes sociales : augmentation de la fréquentation des crèches , augmentation de la transmission
- Portage : réascension?
- Vaccin moins efficace
- Introduction récente des vaccins combinés avec le vaccin coqueluche acellulaire
- Pas de rappel et réceptivité des enfants de plus d'un an
- vaccin méningocoque C

Vaccins Hib combinés en GB

- On a substitué en GB en 1999 un vaccin combiné Hib par un vaccin coq acellulaire (DTaP-Hib)
- L'immunogénicité Hib était plus faible qu'avec les vaccins coqueluche à germes entiers (DTwP-Hib)
- 1992: PRP-T Act-Hib* routine, HbOC Hibtiter* rattrapage
- 1996: Hibtiter*+DTwP and PRP-T: Act-HibDTwP combined vaccine
- 1997: Trivax*-Hib (license)
- 1999: Infanrix-Hib* (PRP-T+DTaP)
- 2000 : stop Trivax-Hib*

Risque d'échec vaccinal après vaccin Hib combiné avec une valence acellulaire coquelucheuse

- Etude de Vernon en GB comparant les vaccins reçus chez les enfants atteints d'infections invasives à Hib et chez des contrôles, par groupes d'âge et selon le nombre d'injections (Lancet 2003)
- Les enfants malades avaient eu davantage de vaccins combinés avec un vaccin coq acellulaire que les contrôles.
- Il existait plus d'enfants ayant reçu 3 doses de vaccin DTaP-Hib chez les malades que chez les cas contrôles (OR:6,77)
- **Première étude montrant une réduction de la protection clinique anti Hib par un vaccin combiné avec un vaccin coq acellulaire, dans un schéma sans rappel vaccinal**
- “in the absence of boosting, Hib antibodies induced by vaccination in infancy seem to wane over a period of 2–3 years. The associated rise in breakthrough cases suggests that the protection derived from immunological memory is lower than previously expected. Carriage studies are ongoing to assess the effect of reduced protective antibody concentrations on colonisation and transmission of Hib.”
- **antibody to *Haemophilus influenzae* type b after routine and catch-up vaccination**
Trotter C L et al Lancet 2003, 361:1523-24

Vaccination Hib en Grande-Bretagne depuis 2004

- Primo vaccination 3 doses 2,3,4 mois
- Rappel 12 mois (Hib et méningo C) en 2006
- 30 infections Hib invasives en 2010 dont 5 avant 5ans (Ladhani,Clin.Ther 2012;34:385)

Importance du rappel pour le vaccin haemophilus

- La durée des anticorps est variable chez le nourrisson dans sa première année de vie
- L'immaturité immunitaire est caractérisée par un nombre faible de Plasmoblastes et de plasmocytes
- Le rappel est essentiel pour multiplier les cellules mémoires B et les plasmoblastes

Les vaccins combinés en Europe

- Meta analyse des schémas vaccinaux
Low N et al. PIDJ.2013 (nov);32:1245 :

20 essais retenus dans le monde

Pas de différence évidente entre les schémas: 2+1, 3+1, 3+0

Mais.... La conclusion sur le rappel invite à tenir compte ..de

l'épidémiologie ou d'une résurgence...

Vaccins penta acellulaires

admis en primo-vaccination
(Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Grèce, Italie, Luxembourg, Suède, Suisse et UK, France)

Vaccins hexavalents

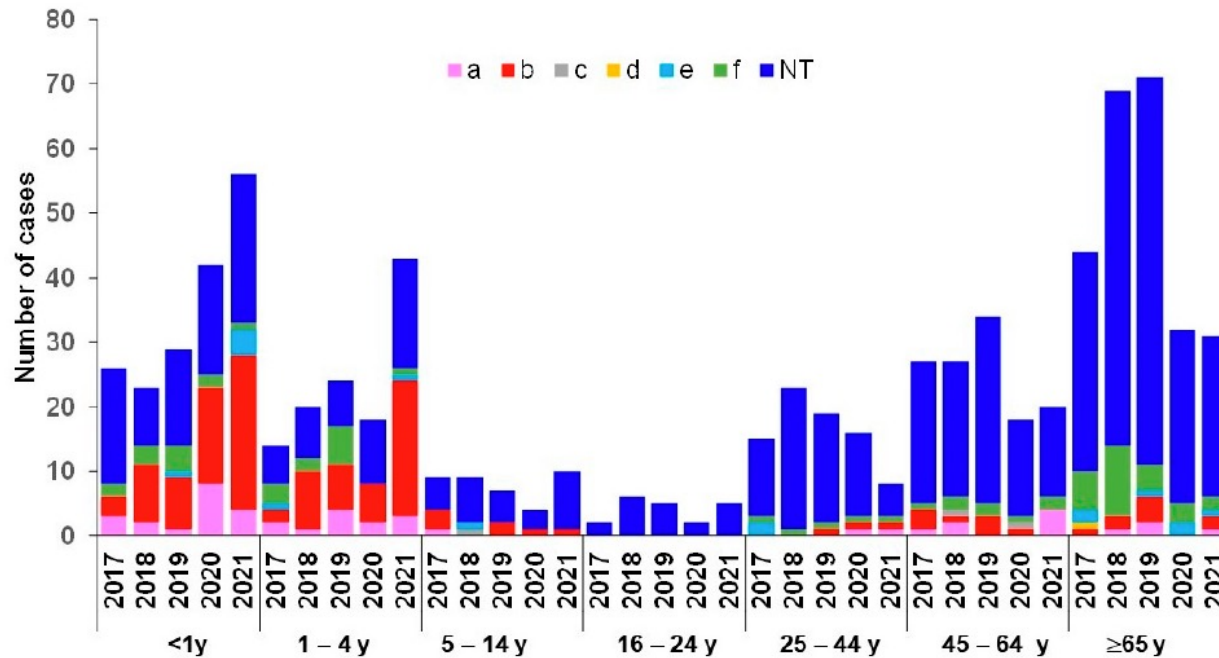
enregistrés par l'EMA en 2000 en primo-vaccination et admis en Allemagne, Autriche, Italie

Obligation d'une surveillance par l'industrie

En France aussi!

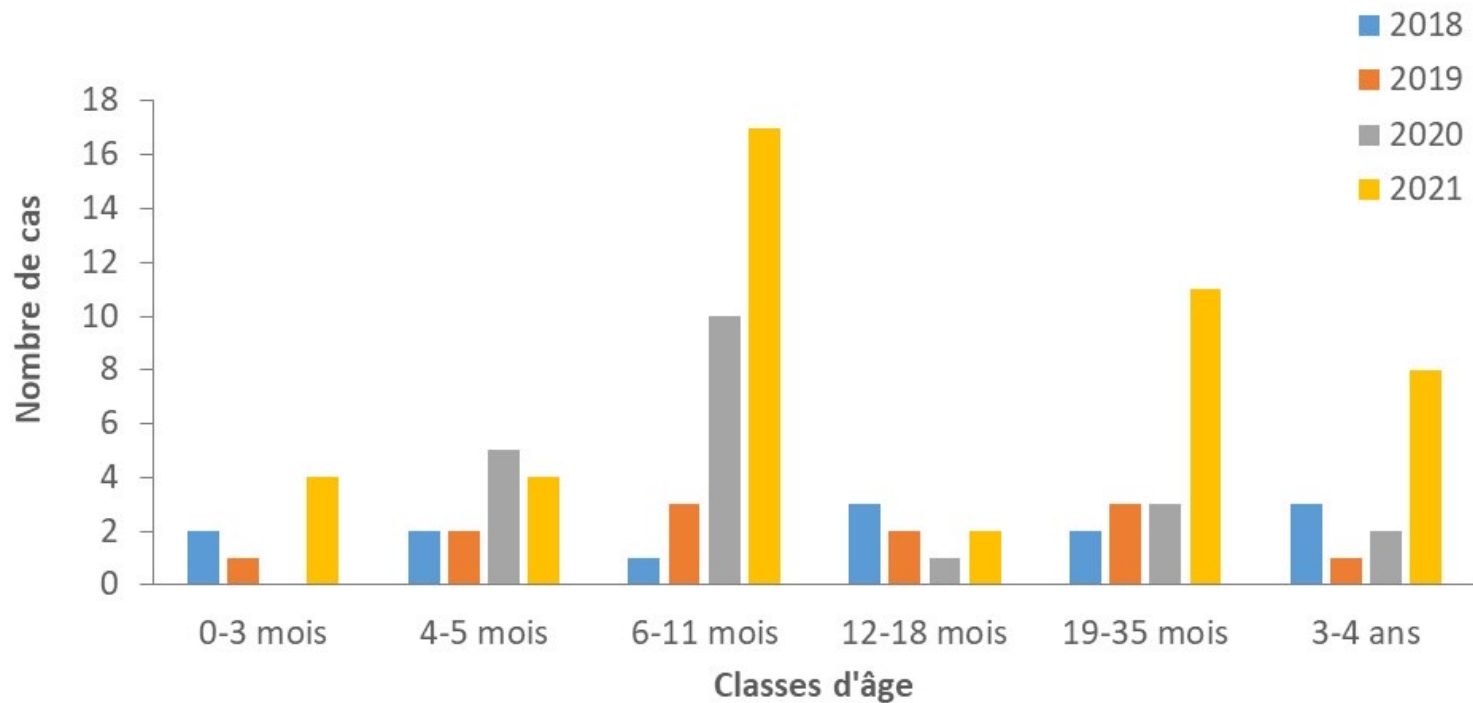
- Grâce à la surveillance on a des surprises à la suite du changement de schéma vaccinal

Évolution du nombre de cas d'II-Hi sur la période 2017-2021 par tranche d'âge et par sérotype France



Deghmane AE. et al. Microorganisms 2022

CNR : nombre d'infections invasives à Hib par âge et par an



Conclusions

- Si l'augmentation récente du nombre de cas d'II-Hib (et des échecs vaccinaux) se confirme chez le nourrisson et le jeune enfant et si la liaison est établie avec le schéma réduit (baisse d'immunogénicité et baisse de l'efficacité sur le portage) =>
- Nécessité de revoir le schéma vaccinal en France
 - Revenir à une PV à 3 doses ?
 - Ajouter un rappel tardif ?
 - Retarder la première dose du schéma réduit à 3 mois (3-5-12) ?

Vacciner les adultes?

- En cas de déficience immunitaire
- Etude Nix et al (Clin Vaccine Immunol 2012;19: 766)
- Anticorps Hib < 0,15 microg/ml : 29% insuffisants rénaux , 20% diabète type 2, 14% BPCO, 55% myélome vs 3% 32 contrôles
- Pouvoir bactéricide nul pour 58% insuffisants rénaux et 70% myélome
- On discute la vaccination Hib chez certains de ces adultes à risque...

Le vaccin Hib

utilisé en programmes d'immunisation en routine dans les pays industrialisés **depuis plus de 25 ans**

Infections invasives à Hib pratiquement éliminées de la petite enfance dans tous ces pays (industrialisés, Gambie, Chili)

l'OMS recommande « l'introduction en routine d'un programme d'immunisation des nourrissons quand

- les ressources le permettent**
- le fardeau de la maladie a été établi »**

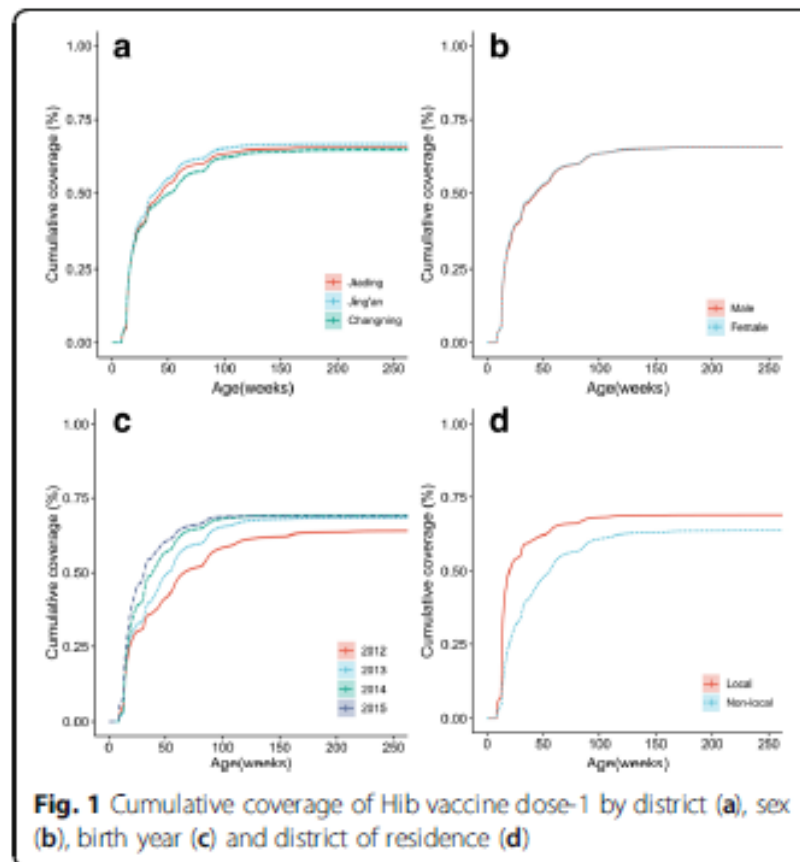
Vaccination Hib encore en progression lente dans le monde

- En Inde : 2 états vaccinés , faible CV!
- Au Viet Nam: en 2009
- En Asie : faible incidence en Thaïlande , à Hong-Kong, inexpliquée
- La Chine vaccine peu
- Afrique sub- saharienne peu vaccinée: Gambie, Mozambique, Afrique du Sud
- ***Hib initiative fondée par GAVI en 2005***

Factors associated with uptake of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Shanghai, China

Yang et al. *BMC Pediatrics* (2019) 19:8
<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1374-6>

BMC Pediatrics



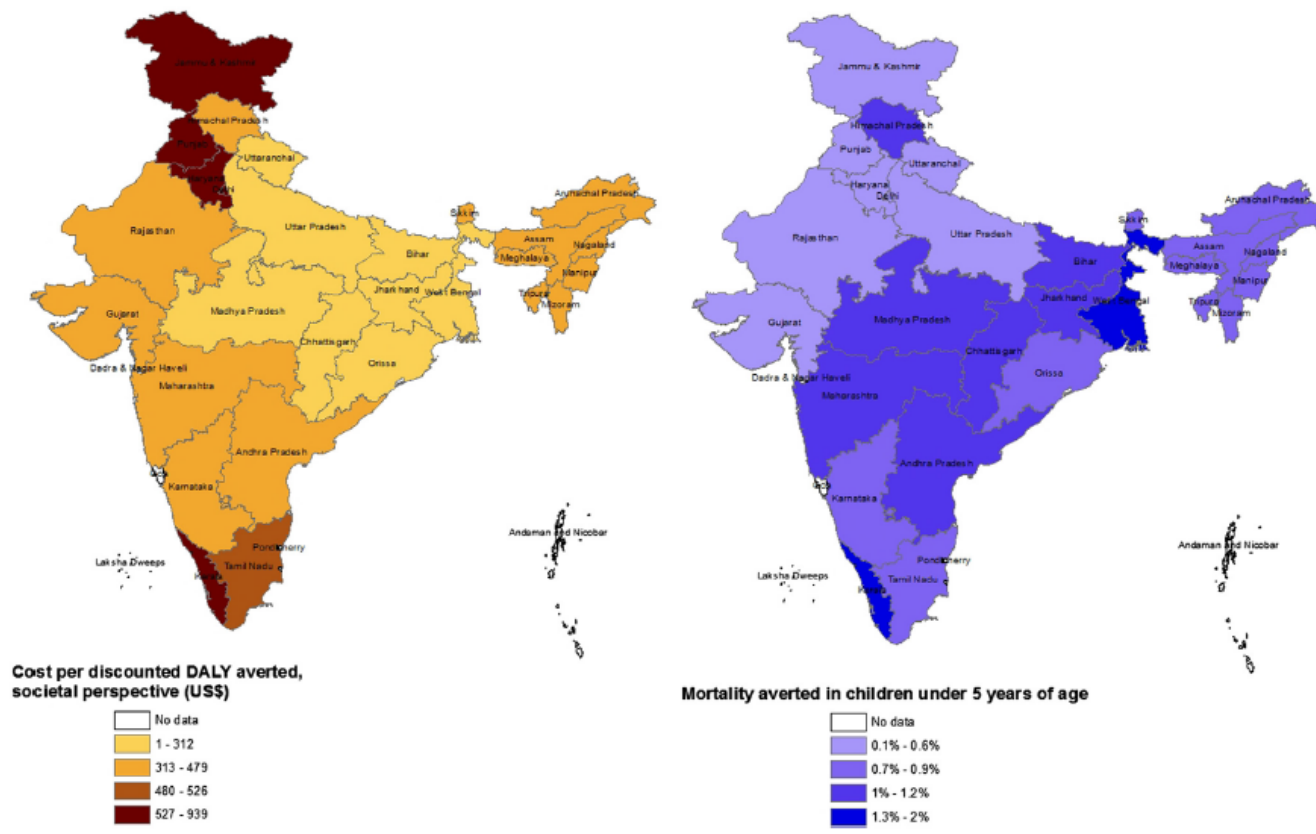


Figure 4. Impact and cost-effectiveness of Hib vaccination by State of India.

A variety of assumptions, favorable and unfavorable to Hib conjugate vaccine introduction, were considered in scenario

scenario (US\$1830) combines all unfavorable assumptions listed above the base case scenario, and the cost saving

Poids de la maladie invasive Hib en Inde

Table I. Burden-of-disease parameters by state

State	Region	Births per 1000	Mortality children <5 yrs per 1000	Life expectancy	Percent underweight*	Access to care	Incidence per 100 000, 1-59 mo			CFRs 1-59 mo		
							Hib pneumonia	Hib. meningitis	Hib NPNM	Hib pneumonia	Hib. meningitis	Hib NPNM
Delhi	North	351	25	74	26%	89%	1184	22	4	0.1%	21%	5%
Haryana	North	547	64	70	40%	88%	1530	22	4	0.1%	22%	5%
Himachal Pradesh	North	125	42	73	37%	69%	1450	22	4	0.3%	39%	6%
Jammu and Kashmir	North	267	76	68	26%	73%	1171	22	4	0.3%	35%	5%
Punjab	North	519	52	71	25%	87%	1153	22	4	0.1%	22%	5%
Rajasthan	North	1735	79	69	40%	66%	1537	22	4	0.3%	41%	6%
Chhattisgarh	Central	629	93	64	47%	67%	1722	22	4	1.3%	41%	6%
Madhya Pradesh	Central	1981	94	65	60%	53%	2052	22	4	1.7%	53%	6%
Uttar Pradesh	Central	6216	85	66	42%	76%	1601	22	4	1.1%	32%	5%
Bihar	East	2487	65	69	56%	72%	1947	22	4	1.2%	36%	6%
Jharkhand	East	780	72	67	57%	71%	1962	22	4	1.2%	37%	6%
Orissa	East	837	83	66	41%	76%	1558	22	4	1.1%	32%	5%
West Bengal	East	1675	46	71	39%	70%	1507	22	4	1.2%	38%	6%
North East†	North East	281	46	71	36%	44%	1430	22	4	0.5%	61%	7%
Gujarat	West	1203	58	71	25%	64%	1156	22	4	0.5%	43%	6%
Maharashtra	West	2258	39	70	37%	74%	1463	22	4	0.4%	34%	5%
Andhra Pradesh	South	1619	55	69	33%	60%	1348	22	4	0.6%	46%	6%
Karnataka	South	1165	53	70	38%	71%	1478	22	4	0.4%	37%	6%
Kerala	South	578	12	75	23%	89%	1102	22	4	0.2%	21%	5%
Tamil Nadu	South	1159	43	70	30%	77%	1279	22	4	0.3%	31%	5%

*Weight for age < -2SD from WHO reference population.

†The North East region includes Sikkim, Arunachal Pradesh, Nagaland, Manipur, Mizoram, Tripura, Meghalaya, and Assam.

of admissions of 55 per 100 000 per year among children aged <5 years, ranging from 22-185 across states.

Health Service Costs

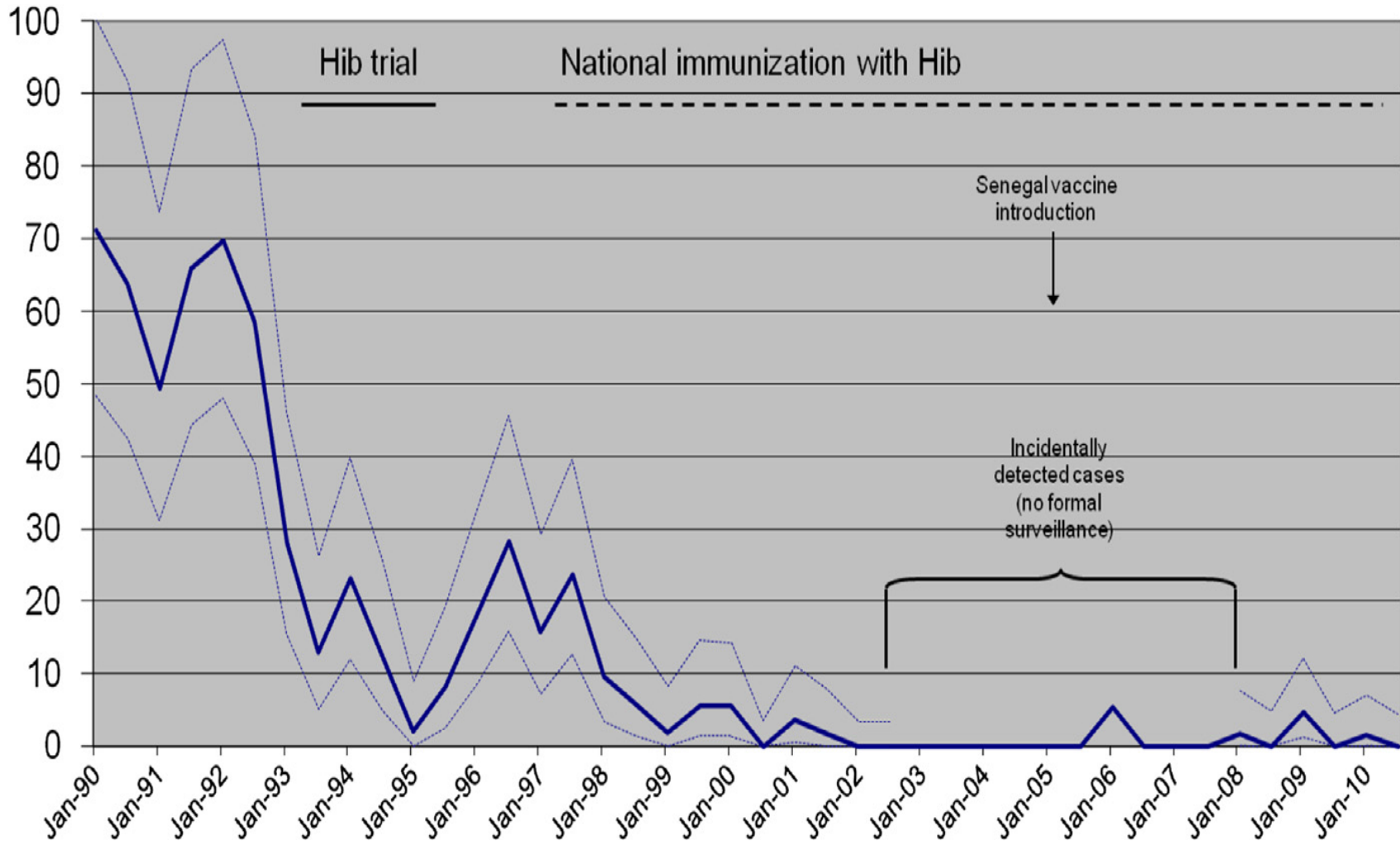
Costs for outpatient care differed according to whether the child was taken to a public or private facility, a traditional healer, or whether only drugs were purchased at a pharmacy.

Costs for inpatient admissions varied with the level and type of hospital. The NFHS was used to estimate the proportion of children accessing each type of provider according to State (Table II).¹² The NFHS only includes a primary and a secondary/tertiary hospital level category for the public sector. To account for differences in costs between secondary and tertiary levels, we crudely assumed that

Vaccination Hib en Afrique

- Dakar (PIDJ, 2010,29:499) : incidence des méningites à Hib
 - 2003-2005: 22-47/100000
 - 2007: 1,4/100000
- Afrique du Sud (Vaccine: 2012;30:565) :
 - incidence remonte de 0,7 à 1,3/100000, 55% échecs >18 mois
 - Pas de rappel: discussion en cours

Figure. Incidence of Hib meningitis in children under age 5 years, cases per 100 000 population per year in the Gambia. The *dotted lines* on either side of the measured incidence indicate 90% CI.



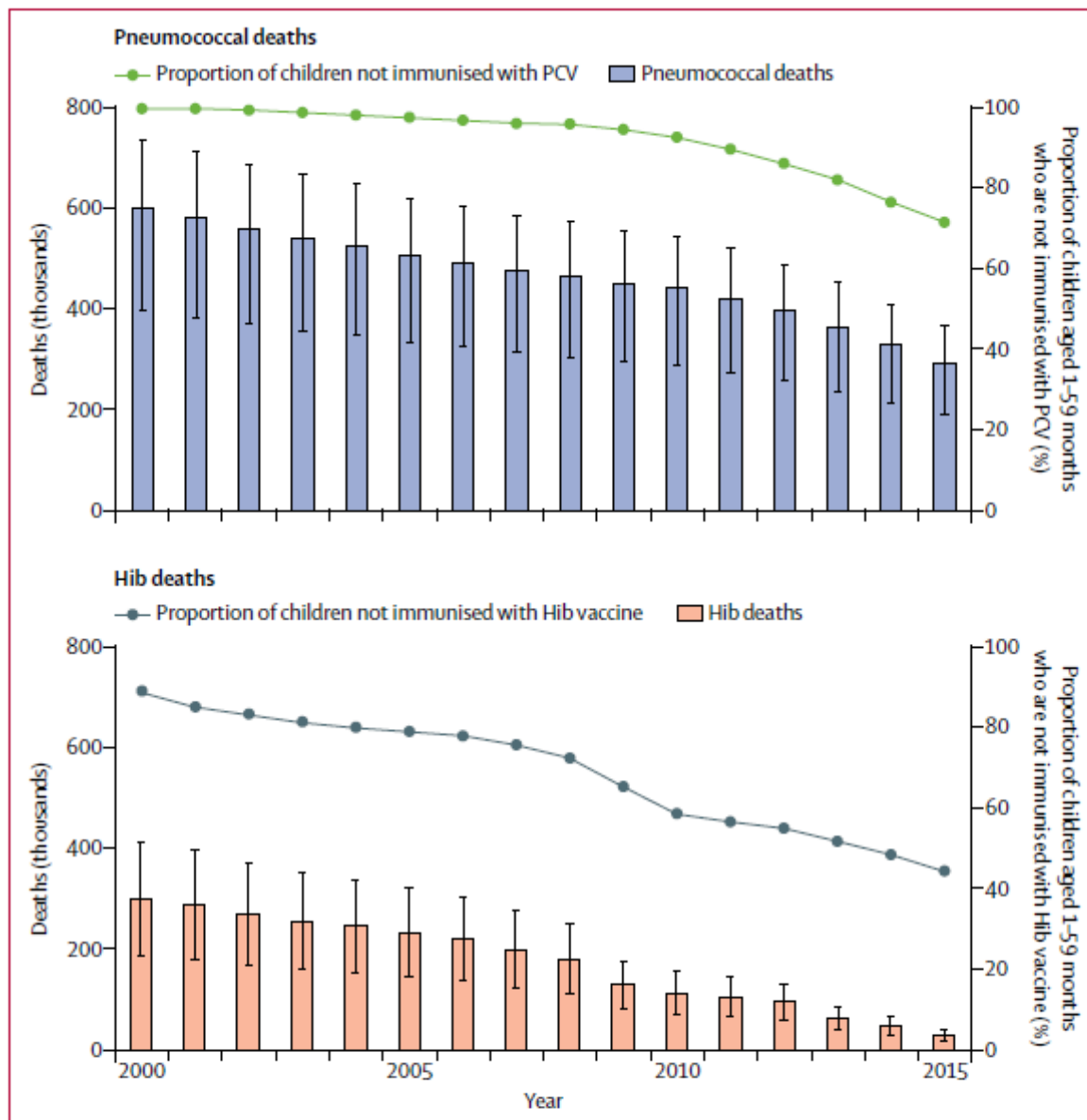


Figure 2: Deaths due to pneumococcus and Hib in children aged 1-59 months

Pneumococcal and Hib deaths in children aged 1-59 months from 2000 to 2015 are HIV-negative deaths only. WHO/UNICEF vaccine coverage estimates have been adjusted to represent the proportion of children aged 1-59 months that received PCV and Hib vaccine. Vertical bars denote uncertainty intervals. Pneumococcus=*Streptococcus pneumoniae*. Hib=*Haemophilus influenzae* type b.

TABLE 1. Vaccination coverage,* by vaccine and World Health Organization region — worldwide, 2020

Vaccine	No. (%) of countries with vaccine in schedule	WHO region % coverage [†]						
		Global	AFR	AMR	EMR	EUR	SEAR	WPR
BCG	156 (80)	85	79	68	89	94	87	95
DTP1	194 (100)	87	79	88	87	97	88	96
DTP3	194 (100)	83	72	82	81	94	85	95
HepB BD	114 (58)	42	6	60	35	41	51	84
HepB3	190 (98)	83	72	82	81	91	85	95
Hib3	192 (99)	70	72	81	81	79	83	25
HPV, last [§]	111 (57)	13	18	44	0	29	3	5
MCV1	194 (100)	84	68	85	83	94	88	95
MCV2	179 (92)	70	36	73	76	91	78	94
PCV3	148 (76)	49	68	76	52	79	27	16
Pol3	194 (100)	83	71	81	84	94	85	94
RCV1	173 (89)	70	36	85	45	94	87	95
Rota, last [¶]	114 (52)	46	53	71	53	30	58	2

Abbreviations: AFR = African Region; AMR = Region of the Americas; BCG = Bacille Calmette-Guérin vaccine; DTP3 = third dose of diphtheria and tetanus toxoids and

