

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

## Importance en Santé Publique

*Haemophilus Influenzae type b* (Hib) est une bactérie coccobacille à Gram négatif qui peut être à l'origine d'infections invasives graves, principalement chez les enfants de moins de 5 ans. Ce germe était, avant l'introduction du vaccin en 1993, une des causes les plus courantes de méningite bactérienne chez les jeunes enfants; il peut également être responsable de pneumonies, d'épiglottites, d'arthrites, de cellulites, de bactériémies et de septicémies. Même si le nombre de cas d'infections dues à l'Hib a considérablement diminué grâce à la vaccination, la détection et le traitement précoces restent essentiels car le temps d'incubation pour les infections invasives est court et l'évolution de la maladie est rapide avec une létalité et un risque de séquelles permanentes non négligeable. La bactérie se propage par inhalation de gouttelettes respiratoires, par contact salivaire ou par contact avec des objets contaminés : pour éviter la propagation de la maladie, il est important d'organiser rapidement la mise en place d'une chimioprophylaxie pour certaines personnes de l'entourage du cas index.

## Rôle du médecin traitant et/ou déclarant

### 1. Déclarer :

Tout cas confirmé d'infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b* sera déclaré à la cellule de Surveillance des Maladies Infectieuses (SurvMI) de l'AViQ dans les 24 heures.

#### Déclaration via :

- Par voie électronique, sur la plateforme Trace.In.Wal, à l'adresse [matra.sciensano.be](https://matra.sciensano.be) en cliquant sur « Déclarer un cas en Wallonie »
- Par téléphone : 071/33.77.77

La Cellule de Surveillance de maladies infectieuses est disponible pour fournir conseils et informations à l'adresse : [surveillance.sante@aviq.be](mailto:surveillance.sante@aviq.be)

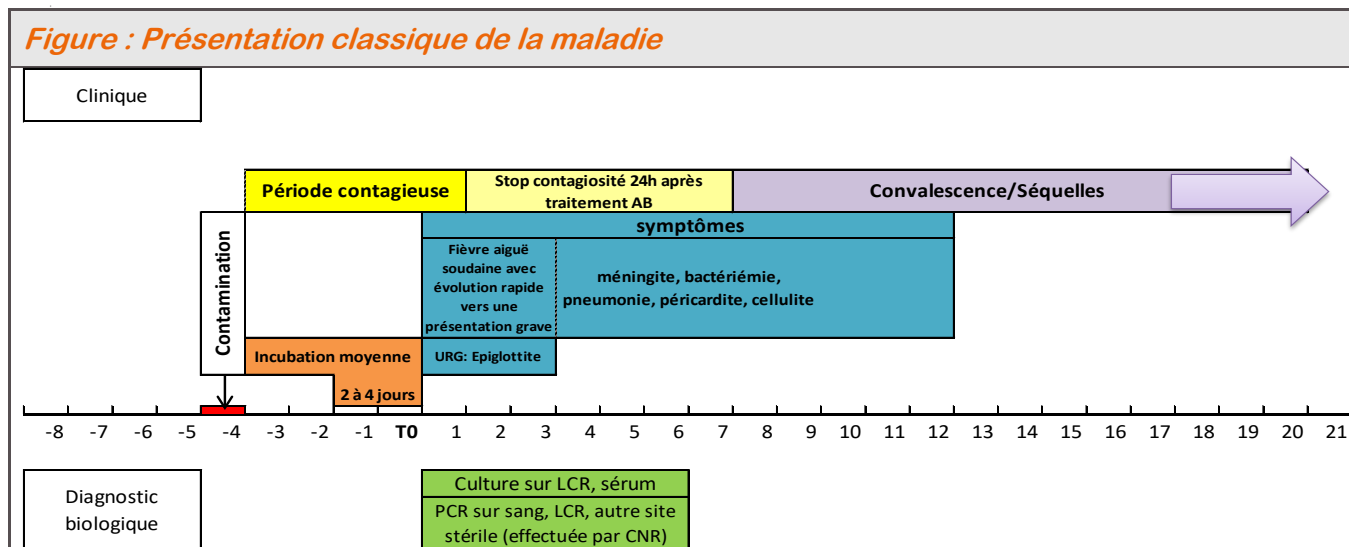
### 2. Evaluer avec l'inspecteur les mesures prises et à prendre pour le patient et son entourage

## Mesures de contrôle prises par la cellule de surveillance des maladies infectieuses

- **Recommandations concernant le malade :**
  - isolement respiratoire du cas durant les premières 24 heures après le début de l'antibiothérapie ;
  - traitement du cas index avec de la Rifampicine avant sa sortie d'hôpital s'il n'a pas été traité avec de la ceftriaxone ou de la cefotaxime.
- **Dans certaines circonstances, recommandations de prise en charge post-exposition (antibioprophylaxie) parmi les personnes vivant sous le même toit, parmi un milieu collectif (écoles, garderies, crèches) ou parmi des contacts proches.**
- **Information en cas de milieu collectif :**
  - Milieu scolaire : information du service de promotion de la santé à l'école ;
  - Milieu d'accueil de la petite enfance : information des services de l'ONE ou du médecin référent si milieu non agréé ou autorisé par l'ONE.

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

Figure : Présentation classique de la maladie



## Agent pathogène

<b>Germe</b>	<i>Haemophilus Influenzae type b</i> , bactérie coccobacille à Gram négatif.
<b>Réservoir</b>	Homme seul réservoir connu.
<b>Résistance Physico-chimique</b>	<i>H. Influenzae de type b</i> (Hib) ne survit pas longtemps dans l'environnement, mais peut survivre 12 heures sur du plastique.

## Clinique

<b>Transmission</b>	- Par l'intermédiaire des gouttelettes provenant <b>des voies aériennes supérieures, générées par la toux, les éternuements ou la parole d'un sujet infecté ou d'un porteur sain</b> ; - Par contact salivaire (baisers et partage de boissons) ; - Par contact d'objets contaminés avec des sécrétions respiratoires (mains et partage de jouets).
<b>Incubation</b>	2 à 4 jours.
<b>Période de contagiosité</b>	Une personne asymptomatique peut porter le germe de façon transitoire ou pendant plusieurs mois et ainsi transmettre l'infection tant que la bactérie est présente dans son organisme ; Il n'y a plus aucune transmission 24 heures après le début d'une antibiothérapie efficace.
<b>Symptômes</b>	Hib est un germe commun du rhinopharynx de l'enfant et seul un nombre réduit de sujets porteurs présenteront une maladie clinique ; Les manifestations de l'infection invasive à Hib sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>• La méningite ;</li> <li>• L'épiglottite ;</li> <li>• La pneumonie focale et/ou empyème ;</li> <li>• La cellulite ;</li> <li>• La bactériémie voir septicémie ;</li> <li>• L'arthrite septique ;</li> <li>• La péritonite ;</li> <li>• Plus rarement : la péricardite et l'ostéomyélite.</li> </ul>
<b>Complications</b>	Les méningites à Hib peuvent être fatales (létalité de 3 à 6% avec un traitement correct) et entraîner des séquelles permanentes chez 25 à 35% des autres malades (perte de l'ouïe, troubles de la parole, retard mental, troubles moteurs, troubles de la croissance et troubles de la vue) ;

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

	L'épiglottite est une urgence vitale : elle peut causer une obstruction des voies respiratoires grave pouvant entraîner le décès si un traitement n'est pas très rapidement instauré.
--	---

<b>Diagnostic</b>	
<b>Diagnostic biologique</b>	Le diagnostic se fait par l'isolement et la culture de la bactérie à partir d'un « site anatomique normalement stérile » (sang, LCR, ou plus rarement liquide articulaire, pleural, péricardique ou péritonéal). La confirmation du type b est réalisée au <a href="#">Centre National de Référence</a> (sérotypage et éventuellement PCR). Il est donc important d'envoyer la souche au CNR en cas de culture positive pour <i>Haemophilus Influenzae</i> et d'une clinique d'infection invasive.
<b>Définition de cas</b>	
<b>Critères de diagnostic</b>	<p><b>Selon ECDC<sup>1</sup>, il n'existe pas de définition spécifique pour le 'type b' mais une définition globale pour les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i>.</b></p> <p><b>Critères cliniques :</b> Pas pertinent selon ECDC. Puisque la présentation clinique est peu spécifique (car difficile à différencier avec d'autres germes), le diagnostic et la surveillance se font essentiellement sur base de cas confirmé par le laboratoire, et dans certains cas « <a href="#">probables</a> ». Pour rappel, les aspects cliniques sont celles d'une « infection invasive » : méningite, sepsis, épiglottite, arthrite septique, péricardite, cellulite, ostéomyélite, pneumonie.</p> <p><b>Critères de laboratoire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolement de la bactérie <i>H. Influenzae</i> à partir d'un site anatomique normalement stérile ;</li> <li>• Détection d'acide nucléique de <i>H. Influenzae</i> dans un site anatomique normalement stérile.</li> </ul> <p><b>Critères épidémiologique :</b> N/A.</p>
<b>Cas possible</b>	N/A.
<b>Cas probable</b>	ECDC ne mentionne aucune définition de cas probable, mais certaines autorités de santé utilisent la définition suivante : clinique de méningite et/ou épiglottite + critères spécifiques de laboratoire ( <a href="#">voir détails plus bas</a> ).
<b>Cas confirmé</b>	Toute personne répondant à au moins 1 des critères de laboratoire.
<b>Epidémiologie</b>	
<b>Groupe d'âge</b>	Enfants et adultes mais incidence restant élevée chez les moins de 5 ans.
<b>Incidence</b>	Depuis l'introduction de la vaccination dirigée contre l'Hib en 1993 en Europe, l'incidence de la maladie y a fortement diminuée. En Belgique, l'incidence spécifique d'infection Hib est actuellement de moins de 0,1/100.000 habitants [0,09/100.000 habitants en 2018 et 2019 (période pré-covid-19) ; puis 0,07/100.000 en 2020 et 0,03/100.000 en 2021 durant les années covid-19].
<b>Immunité</b>	Le niveau d'anticorps (Ac) d'origine maternelle commence à décliner dès la naissance pour atteindre un taux minimal vers 18 - 24 mois. Ensuite, le taux d'Ac augmente progressivement suite à une exposition croissante à l'Hib. Les infections systémiques sont rares après 6 ans même sans vaccination.
<b>Saisonnalité</b>	Automne-Hiver avec un pic autour du mois de décembre.
<b>Géographie Sex-ratio</b>	N/A.

<sup>1</sup> European Centre for Diseases Prevention and Control: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=21>

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

<i>Populations à risque</i>	
<a href="#">Groupes à risques de développer la maladie</a>	Enfants de moins de 5 ans non-vaccinés ou incomplètement vaccinés (et surtout ceux entre 4 et 24 mois avec un pic entre 6 et 12 mois) ; Personnes immunodéprimées (chimiothérapie, transplantation, splénectomie, asplénie suite à une drépanocytose, infection VIH/SIDA, etc.). Enfants de 2 à 10 ans et les adultes pour l'épiglottite ;
<a href="#">Groupes à risque de développer des formes graves</a>	N/A.
<a href="#">Grossesse</a>	Des cas d'infections Hib de la mère au fœtus sont décrits, mais sont très rares depuis l'introduction de la vaccination. <b>En cas de contact étroit pendant la grossesse ou l'allaitement, une prophylaxie adaptée est à prévoir</b> : pas de rifampicine pendant la grossesse et l'allaitement. Dose unique ceftriaxone 250 mg intramusculaire.
<i>Prise en charge du patient</i>	
<a href="#">Traitement</a>	<b>Céphalosporines de troisième génération</b> par voie intraveineuse (ceftriaxone ou cefotaxime) ; Les corticoïdes (dexaméthasone) permettent de réduire le risque de séquelles neurologiques ; Traiter avec de la rifampicine avant la sortie de l'hôpital si non traité avec de la ceftriaxone ou de la cefotaxime pour éliminer le portage du germe ; Ampicilline/amoxicilline seule ne devrait plus être utilisée en raison des niveaux élevés de résistance.
<a href="#">Mesures d'Hygiène</a>	Appliquer les mesures d'hygiène générales et spécifiques aux maladies à transmission aéroportée (type gouttelette) ;
<a href="#">Isolement</a>	Isolement du type gouttelette jusqu'à 24h après l'initiation de l'antibiothérapie.
<i>Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)</i>	
<a href="#">Prophylaxie</a>	Recommandation d'un traitement prophylactique par rifampicine le plus tôt possible jusqu'à 30 jours ( <a href="#">voir plus bas</a> ) après la survenue du cas index : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les personnes vivant sous le même toit si le ménage compte un ou plusieurs enfants de moins de 4 ans non ou incomplètement vaccinés ;</li> <li>• Pour les autres contacts ayant passé, avec le cas index, 4 heures ou plus chaque jour durant au moins 5 des 7 jours précédant l'hospitalisation du cas et dont le ménage comprend un ou plusieurs enfants de moins de 48 mois non ou incomplètement vaccinés.</li> </ul>
<a href="#">Mesures d'Hygiène</a>	Appliquer les mesures d'hygiène générales et spécifiques aux maladies à transmission respiratoire (type gouttelette).
<a href="#">Isolement</a>	N/A.
<a href="#">Collectivité à risque</a>	Recommandation d'un traitement prophylactique de tous les contacts (enfants et personnel) dans les milieux d'accueil (écoles, garderies, crèches, hôpital) <b>si 2 cas ou plus d'infection invasive Hib se sont succédés dans les 60 jours ET</b> si, parmi les enfants, certains sont non ou incomplètement vaccinés ; Information des parents et du personnel <b>si un seul cas en milieu d'accueil est confirmé</b> pour assurer une observation attentive des enfants qui sont non ou incomplètement vaccinés.
<i>Prévention pré-exposition</i>	
<a href="#">Mesures préventives générales</a>	Vaccination des enfants moins de 5 ans dès l'âge de 2 mois restant la meilleure prévention contre le <i>H. Influenzae type b</i> ; Mesures d'hygiène générales pour éviter les transmissions par voie aéroportée (type gouttelette).

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

## Vaccination

La recommandation du CSS pour la vaccination *H. Influenzae type b* est de 3 doses à partir de l'âge de 2 mois, avec un intervalle de 1 mois, complété par un rappel à l'âge de 15 mois ;  
Pour les enfants non encore vaccinés entre 6 et 12 mois, deux injections suffisent plus une dose de rappel ;  
Pour les enfants de 1 à 5 ans, une seule injection suffit ;  
La vaccination est inutile à partir de l'âge de 5 ans.

## 1. Agent pathogène

### - Germe :

*Haemophilus Influenzae* (Hi) est un coccobacille à Gram-négatif présent uniquement chez l'homme. Une classification des Hi est faite sur base de la présence ou non d'une capsule polyosidique qui entoure le germe. Les souches encapsulées sont classifiées en six sérotypes (a, b, c, d, e, f) sur base des caractéristiques immunogéniques de leur capsule polysaccharidique. La capsule confère à ces sérotypes une virulence accrue car elle faciliterait la pénétration de la bactérie dans le sang provoquant ainsi des infections invasives plus graves. L'*H. Influenzae* sérotype b (Hib) est le plus pathogène de ces souches encapsulées. Les souches non-encapsulées sont appelées « non-typables » (HiNT).

Malgré son nom, le germe *Haemophilus Influenzae* n'a rien à voir avec la grippe. C'est R. Pfeiffer qui décrit en 1892 pour la première fois la présence de cette bactérie dans les voies respiratoires supérieures de l'homme et crût que la bactérie était la cause de la pandémie de grippe (influenza) en 1889-1890. Le nom *Haemophilus* veut dire 'qui aime le sang' et traduit le besoin essentiel de facteurs sanguins pour la reproduction du germe in vitro.

### - Réservoir :

L'homme est le seul réservoir connu.

Avant la généralisation de la vaccination contre l'Hib, les enfants de moins de 5 ans constituaient le réservoir primaire du germe, avec un taux de colonisation du nasopharynx de 3 à 9%. Depuis la vaccination, ce portage a considérablement diminué (moins de 1% dans les populations vaccinées). Actuellement, les enfants plus âgés et les adultes sont plus susceptibles d'abriter le germe (porteurs asymptomatiques) et forment probablement le réservoir primaire.

Les souches non-typables (non-encapsulées) colonisent beaucoup plus fréquemment les voies respiratoires de l'homme puisqu'elles y sont retrouvées dans 30 à 80% des cas.

### - Résistance physico-chimique :

L'Hib est inactivé par les rayons UV, les micro-ondes, les rayons gamma, la chaleur humide (121 °C pendant au moins 20 minutes) et la chaleur sèche (165-170 °C pendant 2 heures).

Les désinfectants phénoliques, l'hypochlorite de sodium à 1 %, l'éthanol à 70 %, les iodophores et l'acide peracétique sont efficaces contre Hib. Le formaldéhyde et le glutaraldéhyde sont également efficaces contre le Hib, mais ces produits sont à utiliser avec précautions<sup>2</sup>.

Hib ne survit pas longtemps dans l'environnement, mais peut survivre pendant 12 heures sur du plastique.

<sup>2</sup> Le formaldéhyde et le glutaraldéhyde sont à utiliser avec précautions envers la santé. Ces produits peuvent provoquer des irritations/inflammations des voies respiratoires et des yeux, ainsi qu'une irritation/allergie de contact. Le formaldéhyde peut aussi donner des maux de tête, vertige et vomissements. De plus, le formaldéhyde a un potentiel cancérigène.

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

## - Pathogénèse :

Le micro-organisme pénètre dans le corps par le nasopharynx. La première étape dans la pathogénèse de l'infection invasive à *H. Influenzae type b* est la colonisation des voies respiratoires supérieures. Ensuite, plusieurs facteurs de virulence vont intervenir (comme les protéines et les lipopolysaccharides de la membrane externe de la capsule) afin de permettre aux bactéries de pénétrer dans la circulation sanguine à partir des muqueuses respiratoires. Le mode exact d'invasion est inconnu. Des antécédents d'infection des voies respiratoires supérieures d'origine virale ou par mycoplasme pourraient être des facteurs favorisant. D'autre part, la présence d'une capsule protège la bactérie contre la phagocytose et favorise la survie dans la circulation sanguine. Les bactéries peuvent se propager via le sang vers d'autres sites anatomiques, comme les méninges plus particulièrement susceptibles.

## 2. Clinique

### - Transmission :

Le germe se transmet par l'intermédiaire des gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures, générées par la toux, les éternuements ou la parole d'une personne colonisée (malade ou porteuse saine), par contact salivaire (baisers et partage de boissons) et par contact d'objets contaminés avec des sécrétions respiratoires (mains et partage de jouets).

### - Incubation :

La période d'incubation est mal connue. Cependant, il est considéré qu'elle est courte, soit de 2 à 4 jours.

### - Période de contagiosité :

La période exacte est inconnue mais il est supposé qu'elle dure aussi longtemps que les organismes colonisent le nasopharynx. Les cas symptomatiques sont probablement plus contagieux les 3 jours avant l'apparition des symptômes.

24 heures après le début d'une antibiothérapie effective, la personne n'est plus contagieuse.

### - Symptômes :

Les infections invasives causées par Hib peuvent affecter plusieurs organes. Les maladies invasives les plus fréquentes sont la méningite, la bactériémie, la septicémie, l'épiglottite, la pneumonie, l'arthrite et la cellulite.

Les ostéomyélites, péricardites, endocardites et péritonites sont plus rares.

Cliniquement, il est difficile de distinguer les infections invasives *H. Influenzae type b* des autres infections bactériennes (méningocoque, pneumocoque) et la confirmation diagnostique se fait donc par le laboratoire.

Sans **traitement adapté**, les infections à *H. Influenzae type b* peuvent être rapidement fatales. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de méningites ou d'épiglottites.

**Méningite :** elle est caractérisée par une fièvre d'apparition brutale, des vomissements, de la léthargie, des changements de comportement, des maux de tête intenses et une raideur de nuque. Chez les enfants de moins d'un an, en plus de la fièvre et des vomissements, un refus de s'alimenter, une irritabilité, des cris aigus ou des gémissements peuvent être observés. Chez les nourrissons, un bombement de la fontanelle peut être présent. Les cas sévères peuvent présenter des convulsions et/ou sombrer dans le coma.

**Epiglottite :** c'est une **urgence vitale !** Dans la phase aiguë, Les patients présentent une fièvre élevée, de la tachypnée, un stridor inspiratoire et une hypersalivation. L'intubation et parfois une trachéotomie peuvent être nécessaires en cas d'obstruction sévère des voies respiratoires. En cas de

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

suspicion d'épiglottite, l'enfant doit être envoyé directement à l'hôpital. Les groupes à risque sont habituellement les enfants entre 2 et 10 ans mais les adultes peuvent également être touchés.

Au Royaume-Uni, une étude réalisée sur les données cliniques et microbiologiques de 3 ans (2010-2012) a montré que sur 1691 infections invasives à *H. Influenzae* - dont 1243 ont été sérotypées, le type b (Hib) représentait 58 cas (4,7%), dont 11 cas avec un diagnostic d'épiglottite. Malgré le petit nombre, Hib était responsable de 55 % (11 sur 20) de tous les cas cliniquement diagnostiqués avec une épiglottite. Pour cette raison, les cas cliniques d'épiglottite avec isolation d'*H. influenzae* par le laboratoire sont considéré des « cas probables d'Hib ».

**Septicémie** (bactériémie) : elle peut se développer à tout âge et plus fréquemment chez les personnes âgées. La septicémie peut être accompagnée par d'autres formes cliniques.

**Cellulite** : prédominante chez les jeunes enfants, l'infection de la peau et des tissus mous progresse rapidement et se manifeste généralement au niveau de la joue, de la tête, du cou et de la région péri-orbitale.

## - **Complications :**

Comme pour d'autres types de méningite bactérienne, la méningite à *H. Influenzae* type b peut mener à des complications sévères à long terme, dont des troubles moteurs, une hydrocéphalie, des lésions cérébrales, une cécité ou une surdité. Le risque chez les malades est de 10 à 15% pour les séquelles sévères et de 15 à 20% pour les séquelles moins sévères comme la surdité partielle, l'épilepsie, des difficultés du comportement et d'apprentissage, des troubles de la parole et du langage. Par ailleurs, la létalité de la méningite à Hib est, même avec un traitement correct, de 3 à 6%.

Les épiglottites peuvent entraîner une obstruction des voies respiratoires grave pouvant entraîner la mort si un traitement n'est pas très rapidement instauré.

## 3. **Diagnostic**

### - **Diagnostic biologique :**

La confirmation d'un cas de « maladie invasive » causée par l' Hib nécessite l'isolement et la culture de la bactérie à partir d'un site normalement stérile, tels que le liquide céphalo-rachidien (LCR), le sang, un liquide articulaire, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, du liquide péritonéal, le placenta et le liquide amniotique. Les prélèvements dans l'oreille ou par lavage broncho-alvéolaire ne sont pas considérés comme des sites stériles. Les méthodes de laboratoire utilisées pour détecter l'agent pathogène sont la culture, la sérologie, les tests immuno-diagnostiques, la détection de l'antigène, la détection de l'acide nucléique, le génotypage et le séquençage.

La confirmation du type b est réalisée par le Centre National de Référence (sérotypage et éventuellement PCR). **Il est donc important d'envoyer la souche au CNR en cas de culture positive pour *Haemophilus Influenzae* ET de clinique d'infection invasive.**

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

## 4. Définition de cas

Selon ECDC, il n'existe pas de définition spécifique pour le 'type b' mais une définition globale pour les infections invasives à *Haemophilus influenzae*.

### - Critère de diagnostic :

**Cas possible (= critères cliniques) :**

Selon la définition d'ECDC pas pertinent / suffisant pour la surveillance.

Puisque la présentation clinique est peu spécifique (difficile à différencier avec d'autres germes), la surveillance se fait sur base de cas « confirmé » par le laboratoire et dans certains cas « probables » (expliqués directement ci-dessous).

Pour rappel, comme « infection invasive » sont considérées: méningite, sepsis, épiglottite, arthrite septique, péricardite, cellulite, ostéomyélite, pneumonie.

**Cas probable :**

- Clinique de méningite + détection d'antigène *H. influenzae* type b dans le LCR.
- Clinique d'épiglottite + isolement de *H. influenzae* à partir d'un site anatomique normalement stérile (avant d'attendre résultat sérotypage ou confirmation par CNR).

**Cas confirmé (= critères laboratoires):**

1) Un cas confirmé a au moins 1 des critères suivants :

- Isolement de *H. Influenzae* à partir d'un site anatomique normalement stérile ;
- Détection d'acide nucléique de *H. Influenzae* dans un site anatomique normalement stérile.

**Critères épidémiologique :**

N/A.

## 5. Epidémiologie

### - Groupe d'âge :

La maladie touche tous les groupes d'âge. En 1992, la catégorie d'âge moins de 5 ans représentait la majorité des cas (près de 80%) d'infections invasives à Hib en Belgique. Depuis la vaccination contre le Hib en 1993, on constate un glissement vers les catégories d'âge de 45 ans et plus.

Les enfants moins de 5 ans et particulièrement les enfants moins d'un an restent cependant un groupe à risque très élevé. Nous référons au rapport épidémiologique par Sciensano pour plus de détails :

<https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/infection-invasive-a-haemophilus-influenzae>

### - Incidence :

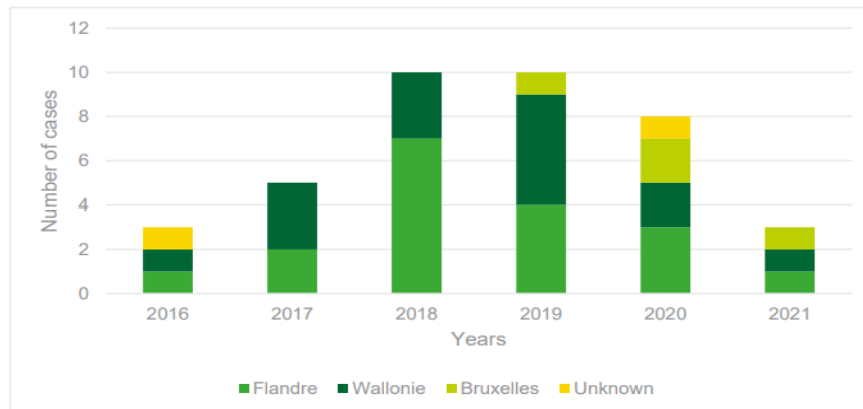
Depuis l'introduction de la vaccination dirigée contre l'Hib en 1993 en Europe, l'incidence de la maladie a fortement diminué dans ces régions (réduction de 80 à 90% selon les pays). Selon le dernier rapport de l'ECDC publié en 2020, 3 982 infections invasives à *Haemophilus Influenzae* (toutes souches !) étaient rapportées dans les **pays européens** (EU/EEA) en 2018, ce qui correspond à un taux de notification de 0.8 cas/100 000 habitants. Un peu plus de la moitié des cas (57%) avait un résultat de sérotypage, dont 78% (n=1 777) étaient des souches non-typables et seulement 7% (n=153) étaient du sérotype b. Les rapports épidémiologique européens (ECDC) pour *H. influenzae* peuvent être consultés sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease>



# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

En Belgique, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) sont en nette régression depuis l'introduction de la vaccination anti-Hib généralisée en 1993. En Belgique, en 2019, 10 infections invasives à Hib ont été détectées, 8 en 2020 et 3 en 2021.

Figure 7: Nombre de cas d'infections invasives à Hib par région, 2016-2021, Belgique  
(Source: Centre national de référence, LHUB-ULB site Anderlecht)



En Belgique, les cas de *H. influenzae*, y inclus les cas de Hib, sont confirmés au [Centre National de Référence LHUB-ULB, site Anderlecht](#).

L'incidence calculée sur les souches positives pour *H. influenzae* rapportées par le CNR entre 2013 et 2018, atteint une moyenne de 1,0 cas/100 000 habitants. En 2019, l'incidence était de 1,4 cas/100 000 habitants, et sur les 162 cas rapportés par le CNR, 79% étaient des souches non-typables et 6% (n=10) étaient du sérotype b.

En ce qui concerne les cas de *H. influenzae de type b*, le CNR a rapporté une moyenne de 6,5 [3 – 10] cas/année entre 2013 et 2018. En Belgique, l'incidence spécifique d'infection Hib était estimée à 0,09/100.000 habitants en 2018 et 2019 (période pré-covid-19) ; puis à 0,07/100.000 en 2020 et 0,03/100.000 en 2021 durant les années covid-19. Les rapports épidémiologiques de Sciensano pour *Haemophilus influenzae* sont à consulter sur : <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/infection-invasive-a-haemophilus-influenzae>

## - Immunité :

La protection contre les infections invasives à *H. Influenzae* type b se fait par les anticorps contre le polysaccharide capsulaire. Le micro-organisme est éliminé par phagocytose.

On estime que les nourrissons bénéficient d'une protection passive durant leurs six premiers mois de vie grâce aux anticorps maternels (IgG reçues par voie transplacentaire et via l'allaitement). Le niveau d'anticorps (Ac) d'origine maternelle commence à décliner dès la naissance pour atteindre un taux minimal vers 18 – 24 mois. C'est pour cette raison qu'avant la vaccination (1993), les enfants les plus touchés par l'infection étaient âgés de 6 à 18 mois. Ensuite, le taux d'Ac augmente progressivement suite à une exposition croissante à l'Hib, son portage asymptomatique et partiellement suite à l'immunité croisée contre d'autres bactéries. A partir de l'âge de 6 ans, les enfants ont atteint une immunité naturelle suffisante contre l'*H. Influenzae* type b ; les infections systémiques sont rares après cet âge même sans [vaccination](#).

## - Saisonnalité :

On note des cas d'infections invasives à *H. Influenzae* type b toute l'année mais un plus grand nombre de cas s'observe de septembre à mars avec un pic autour du mois de décembre.

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

## - Géographie et sexe ratio :

On trouve des cas d'*H. Influenzae* type b partout dans le monde. Néanmoins, dans les pays et régions qui n'ont pas de programme de vaccination Hib ou qui ont un programme avec un nombre de doses insuffisant, le nombre de cas est beaucoup plus important ; ainsi, l'OMS rapporte que dans les populations non vaccinées, l'Hib est la principale cause de méningite bactérienne non épidémique au cours de la 1ère année de vie. Dans la plupart des pays européens, la vaccination Hib a été adoptée. L'infection par l'*H. Influenzae* type b concerne autant les hommes que les femmes puisque le sexe ratio H/F est de 1,04.

## 6. Population à risque

### - Groupes à risque de développer la maladie :

- Les enfants de moins de 5 ans non-vaccinés ou incomplètement vaccinés (et surtout ceux entre 4 et 24 mois avec un pic entre 6 et 12 mois) ;
- Les enfants de 2 à 10 ans et les adultes pour l'épiglottite ;
- Les personnes immunodéprimées (sous chimiothérapie, transplantées, splénectomisés ou aspléniques suite à une déranocytose, infection VIH/SIDA, etc.).

### - Groupes à risque de développer des formes graves :

N/A.

### - Grossesse et allaitement :

Des cas d'infections Hib de la mère au fœtus sont décrits, mais sont très rares depuis l'introduction de la vaccination. Par contre des infections causées par des souches *H. influenzae* non-typables sont décrites dans des études plus récentes et montrent une association à des accouchements prématurés et la santé du nouveau-né.

**Prophylaxie :** pas de rifampicine pendant la grossesse et l'allaitement. Dose unique ceftriaxone 250 mg intramusculaire.

## 7. Prise en charge du patient

### - Traitement :

- Les céphalosporines de troisième génération par voie intraveineuse (céfotaxime ou ceftriaxone) sont le traitement de choix car elles sont très efficaces contre ce germe ;
- Les corticoïdes, comme la dexaméthasone, sont un adjuvant utile pour les cas de méningites, surtout s'ils sont administrés avant ou après la première dose d'antibiotique, pour réduire le risque de séquelles neurologiques à long terme ;
- L'ampicilline/amoxicilline seule ne devrait plus être utilisée pour les infections bactériennes invasives suspectes en raison des niveaux élevés de résistance (par production de bêta-lactamase) ;
- Il faut traiter avec de la rifampicine avant la sortie d'hôpital, si le cas n'a pas été traité avec de la ceftriaxone ou de la cefotaxime, pour éliminer le portage du germe.

### - Mesures d'hygiène :

Il convient d'appliquer les mesures d'hygiène générales et spécifiques aux maladies à transmission aéroportée de type gouttelette.

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

## - Isolement – éviction :

Il faut mettre en place un isolement type gouttelette durant les premières 24 heures après le début d'une antibiothérapie correcte.

La sortie de l'hôpital ne devrait être autorisée qu'après élimination du portage par un traitement antibiotique adéquat.

## - Après rétablissement :

- Référer vers infectiologue pour dosage éventuel des anticorps/dose booster
- Evaluer si coïnfections éventuelles.
- Vérifier si maladies sous-jacentes dans le cas de vaccination complète.
- Considérer de compléter la vaccination si insuffisante.

## 8. Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)

### - Prophylaxie :

La prophylaxie est uniquement recommandée pour les contacts d'un cas (cas confirmé ou cas probable) d'infection invasive à *H. Influenzae type b* parce que les cas secondaires sont rares pour les autres sérotypes.

La prophylaxie doit être donnée **le plus tôt possible**, car la majorité des cas secondaires apparaissent durant les 7 premiers jours après l'apparition du cas index. Néanmoins, il est possible que certains cas se déclarent plus tard et dès lors, la prophylaxie plus tardive peut être donnée jusqu'à 30 jours après l'apparition du cas index.

La prophylaxie (rifampicine) est recommandée pour les contacts suivants :

- 1) Tous les contacts vivant sous le même toit (indépendamment de l'âge) dans les circonstances suivantes :
  - Famille avec au moins 1 enfant de moins de 4 ans non ou incomplètement vacciné (la vaccination est considérée comme complète quand l'enfant a reçu les trois doses durant la première année et un rappel à 15 mois ou si deux doses ont été données entre 6 et 12 mois plus une dose de rappel ou si une seule dose a été donnée entre 1 et 5 ans) ;
  - Famille avec un enfant immunodéprimé, indépendamment du statut vaccinal de l'enfant et de l'âge (même si > 5 ans) car la vaccination pourrait ne pas être efficace.
- 2) Les autres contacts (indépendamment de l'âge) ayant passé, avec le cas index, 4 heures ou plus durant les 7 jours précédant l'apparition du cas et dont le ménage comprend un ou plusieurs enfants de moins de 4 ans non ou incomplètement vaccinés.

En outre, pour les points 1) et 2) : les enfants de moins de six ans non vaccinés ou partiellement vaccinés doivent compléter leur primo-vaccination.

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

3) Tous les contacts dans les écoles maternelles, garderies, crèches : **seulement si 2 cas ou plus d'infection invasive à Hib se sont succédés dans les 60 jours ET** si parmi les enfants, certains sont non ou incomplètement vaccinés. La prophylaxie sera donnée à tous les membres du personnel et à tous les enfants de la même classe ou du même groupe, indépendamment du statut vaccinal et de l'âge. En plus de la prophylaxie, les enfants qui ne sont pas en ordre de vaccination devront recevoir 1 dose de vaccin Hib; **Il n'y a pas suffisamment d'évidence pour donner la prophylaxie à ces contacts si une seule infection invasive à Hib est déclarée.** Par contre, une information aux parents et au personnel doit être donnée afin d'être attentif au développement de symptômes chez les enfants non ou incomplètement vaccinés.

4) Le patient index : s'il n'a pas été traité avec de la cefotaxime ou de la ceftriaxone, la rifampicine sera administrée juste avant la sortie de l'hôpital pour éviter le portage.

DOSAGE de la RIFAMPICINE :

Chez les enfants : 20mg/kg/jour (max. 600mg/jour) per os pendant 4 jours ; la dose pour les enfants de moins d'1 mois n'est pas établie, certains experts recommandent de diminuer la dose à 10mg/kg/j ;

Chez les adultes : 600mg/jour per os pendant 4 jours ; La rifampicine est contre-indiquée pour les femmes enceintes. La ceftriaxone 250mg IM en dose unique est une alternative.

- **Mesures d'hygiène :**

Il faut appliquer les mesures d'hygiène générales et spécifiques aux maladies à transmission respiratoire (type gouttelette) ;

- **Isolement – éviction :**

N/A.

- **Collectivité a risque :**

Voir [prophylaxie](#).

## 9. Prévention pré-exposition

- **Mesures préventives générales :**

La vaccination contre *H. Influenzae* type b (Hib) des enfants < 5 ans est la meilleure prévention, surtout dans les crèches, écoles, garderies.

- **Vaccination :**

- Le schéma de vaccination contre *Haemophilus Influenzae* de type b recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé comporte 3 doses administrées avec un intervalle de 4 semaines dès l'âge de 2 mois, complété par un rappel à l'âge de 15 mois (schéma : 2, 3, 4 et 15 mois) ;

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

- Il s'agit d'un vaccin conjugué qui prévient la maladie et qui diminue le portage au niveau du naso-pharynx. Le vaccin fait partie du vaccin combiné hexavalent qui protège contre 6 maladies infectieuses (diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B, polio et Hib) ;
- Il est important de **respecter l'âge du début de la vaccination** en raison du **risque élevé d'infection au cours de la première année de vie**. Le rappel à 15 mois est indispensable pour maintenir une protection maximale et à long terme ;
- Pour les enfants non encore vaccinés entre 6 et 12 mois, deux injections suffisent plus une dose de rappel ;
- Pour les enfants de 1 à 5 ans, une seule injection suffit ;
- Au-delà de l'âge de 5 ans la vaccination n'est plus recommandée par le CSS ([voir référence 10](#)).

Un schéma pour la vaccination est disponible [ici](#).

## Personnes de contact

- **Centre National de référence**

Phn Biol Delphine Martiny ; Mme Catherine Moens

CHU Saint-Pierre

LHUB-ULB, site Anderlecht, Microbiologie

Route de Lennik, 808

1070 Bruxelles

**Tél.** : 02/555 51 67 ; 02/555 30 32

Fax : 02/555 66 55

E-mail : [haemophilus@lhub-ulb.be](mailto:haemophilus@lhub-ulb.be)

Site internet :

<https://www.sciensano.be/fr/nrc-nrl/centre-national-de-reference-cnr-pour-haemophilus-influenzae>

- **Sciensano**

Personne responsable : Stéphanie Jacquinet

E-mail : <mailto:stephanie.jacquinet@sciensano.be>

Tél. : + 32 2 642 57 47

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

## Références

1. Heymann DL, editor. Control of Communicable Diseases Manuel. 18th ed. American Public Health Association; Washington, 2008.
2. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed; Washington, DC : ASM Press; 2011.
3. Freney J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P. Précis de Bactériologie Clinique. 2<sup>ème</sup> ed ; Eska/Lacassagne ; 2007.
4. Sandford JP, Gilbert DN, Chambers HF et al.: The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2012-2013, Belgian Luxembourg Edition. Sperryville : antimicrobial therapy inc. ; 2012.
5. Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases. 9th Edition. Volume 2. Philadelphia: Elsevier; 2020.
6. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
7. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Plotkin's vaccines. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.
8. Oliver S, Moro P, Blain AE. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. *Haemophilus influenzae* type B. [Internet]. 14th Edition. CDC; [cited 2023 Jun 7]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hib.pdf>
9. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire 2012. Disponible sur le site : [https://www.cbip.be/legacy\\_assets/antibioticagids-fr.pdf](https://www.cbip.be/legacy_assets/antibioticagids-fr.pdf)
10. Conseil Supérieur de la Santé Belge. **Vaccination de l'enfant et de l'adolescent**. Vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b - révision 2013. CSS n° 8808. Bruxelles, 2013. Disponible sur : <https://www.health.belgium.be/fr/avis-8808-vaccination-contre-lhaemophilus-influenzae-de-type-b-enfants-fiche>
11. Conseil Supérieur de la Santé Belge. **Vaccination de rattrapage**, Révision 2013. CSS n° 9111. Bruxelles, 2013. Disponible sur le site : [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/19087449/Vaccination%20de%20rattrapage%20%282013%29%20.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19087449/Vaccination%20de%20rattrapage%20%282013%29%20.pdf)
12. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire : Note de synthèse - position de l'OMS sur les vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae type b*. OMS 2006, 81 : 445-452. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/240811?show=full>
13. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Vaccination maladies infectieuses : *Haemophilus Influenzae* de type B. Disponible sur : <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/hib>
14. ECDC. Health Topics : *Haemophilus Influenzae* disease : **Factsheet for health professionals**. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/facts>
15. ECDC. *Haemophilus influenzae*. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020. Disponible sur: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2018\\_haemophilus\\_influenzae.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_haemophilus_influenzae.pdf)
16. ECDC. Annual epidemiological report 2012. Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>
17. ECDC. Surveillance report on invasive bacterial diseases in Europe for 2008-2009, 18 July 2011. Disponible sur: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107\\_SUR\\_IBD\\_2008-09.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf)
18. Agence de la Santé Publique du Canada (PHAC). L'infection invasive à *Haemophilus Influenzae*. Disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/hib-fra.php>

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

19. Agence flamande Soins et Santé/Département Soins – Departement Zorg - Afdeling Infectieziekten en vaccinaties. Richtlijn *Haemophilus influenzae*. Disponible sur : (a) <https://www.zorg-en-gezondheid.be/per-domein/infectieziekten-en-vaccinaties/haemophilus-influenzae-type-b> , (b) [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-09/Korte%20richtlijn%20-%20Haemophilus%20influenzae%20B%20%2028002%29\\_NH.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-09/Korte%20richtlijn%20-%20Haemophilus%20influenzae%20B%20%2028002%29_NH.pdf) (résumé) et (c) [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/Richtlijn%20Haemophilus%20influenzae%20type%20b\\_2018\\_0.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/Richtlijn%20Haemophilus%20influenzae%20type%20b_2018_0.pdf) (fiche complète).
20. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding- richtlijn *Haemophilus Influenzae type b* (Hib)- infectie. Disponible sur : <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/haemophilus-influenzae-type-b-infectie>
21. UK Health Security Agency - Public Health England. Infectious diseases – detailed information. *Haemophilus Influenzae* : guidance, data and analysis. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/collections/haemophilus-influenzae-guidance-data-and-analysis>
22. Public Health England. Department of health. Revised recommendations for the prevention of secondary *Haemophilus influenza* type B disease. Revised July 2013. [consulté le 20/06/2023]  
Disponible sur : [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/231009/Revised\\_recommendations\\_for\\_the\\_preventions\\_of\\_secondary\\_Haemophilus\\_influenzae\\_type\\_b\\_disease.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/231009/Revised_recommendations_for_the_preventions_of_secondary_Haemophilus_influenzae_type_b_disease.pdf)
23. Ulanova M, Tsang RSW. *Haemophilus Influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infectious. *Lancet Infectious Disease*, 2014; 14: 70-82.
24. Agrawal A, Murphy TF. Minireview *Haemophilus Influenzae* Infection in the *H. Influenzae* Type b Conjugate Vaccine Era. *J Clin Microbiol*, Nov 2011; 49(11): 3728–3732.
25. Ogden E, Amstey MS. Hemophilus influenza septicemia and midtrimester abortion. *J Reprod Med*. 1979 Feb;22(2):106-8.
26. Takala AK, Pekkanen E, Eskola J. Neonatal *Haemophilus Influenzae* infections. *Arch Dis Child*. 1991 Apr;66(4 Spec No):437-40.
27. Collins S, Ramsay M, Slack MP, Path FR, Campbell H, Flynn S, Litt D, Ladhani SN. Risk of invasive *H. Influenzae* infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. *JAMA*. 2014;311(11):1125-1132.
28. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, et al: Elimination of *Haemophilus Influenzae type b* (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet* 2005; 366(9480):144-150.
29. Howie SR1, Oluwalana C, Secka O, Scott S, Ideh RC, Ebruke BE, Balloch A, Sambou S, Erskine J, Lowe Y, Corrah T, Adegbola RA. The effectiveness of conjugate *Haemophilus Influenzae type b* vaccine in The Gambia 14 years after introduction. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57(11):1527-34.
30. Trotter CL, Ramsay ME, Slack MP: Rising incidence of *Haemophilus Influenzae type b* disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health* 2003; 6(1):55-58.
31. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al: Responses to a fourth dose of *Haemophilus Influenzae type b* conjugate vaccine in early life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(3):F269-F271.
32. Nolan T, Altmann A, Skeljo M, Streeton C, Schuerman L: Antibody persistence, PRP-specific immune memory, and booster responses in infants immunised with a combination DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Vaccine* 2004; 23(1):14-20.
33. Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario, Canada. Infectious Diseases Protocol. Appendix 1: Case Definitions and Disease Specific Information. Disease : *Haemophilus influenzae* disease, all types, invasive. May 2022. Disponible sur : [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph\\_standards/docs/Haemophilus\\_influenzae\\_chapter.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph_standards/docs/Haemophilus_influenzae_chapter.pdf)

# Infection invasive à *Haemophilus Influenzae type b*

34. Grammens T, Martiny D, Moens C, Wyndham-Thomas C. Surveillance épidémiologique des infections invasives à *Haemophilus influenzae* – 2018. Rapport annuel. Bruxelles : Sciensano ; 2020. Disponible sur : <https://www.sciensano.be/nl/biblio/surveillance-epidemiologique-des-infections-invasives-a-haemophilus-influenzae-2018>
35. Jacquinet S, Martiny D, Prevost B, Grammens T. Surveillance épidémiologique des infections invasives à *Haemophilus influenzae* – 2019-2021. Rapport annuel. Bruxelles : Sciensano ; 2022. Disponible sur : <https://www.sciensano.be/nl/biblio/surveillance-epidemiologique-des-infections-invasives-a-haemophilus-influenzae-2019-a-2021>
36. Dobbelaere A, Jeannin P, Bovyn T, Ide L. *Haemophilus influenzae*: a forgotten cause of neonatal sepsis? Acta Clin Belg. 2015 Jun;70(3):204-6. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000104. Epub 2014 Dec 2. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443773>
37. Collins S, Litt DJ, Flynn S, Ramsay ME, Slack MPE, Ladhani SN. Neonatal Invasive *Haemophilus influenzae* Disease in England and Wales: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcome. Clinical Infectious Diseases, Volume 60, Issue 12, 15 June 2015, Pages 1786–1792.
38. Kalies H, Grote V, Siedler A, Gröndahl B, Schmitt HJ, von Kries R. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. Vaccine. 2008 May;26(20):2545–52.
39. Ladhani S, Slack MP, Heys M, White J, Ramsay ME. Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. Arch Dis Child. 2008 Aug;93(8):665–9.
40. Collins S, Litt D, Almond R, Findlow J, Linley E, Ramsay M, et al. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) seroprevalence and current epidemiology in England and Wales. Journal of Infection. 2018 Apr;76(4):335–41.
41. Monge S, Hahné SJ, de Melker HE, Sanders EA, van der Ende A, Knol MJ. Effectiveness of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in the Netherlands (2003–16): a case-control study. The Lancet Infectious Diseases. 2018 Jul;18(7):749–57.
42. Van den Hof S, de Melker HE, Berbers GAM, van der Kraak PH, Conyn-van Spaendonck MAE. Antibodies to *Haemophilus influenzae* Serotype b in The Netherlands a Few Years after the Introduction of Routine Vaccination. Clinical Infectious Diseases. 2001 Jan 1;32(1):2–8.
43. Almeida AF, Trindade E, B Vitor A, Tavares M. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a vaccinated and immunocompetent child. J Infect Public Health. 2017;10(3):339–42.
44. Lee YC, Kelly DF, Yu LM, Slack MPE, Booy R, Heath PT, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46(2):186–92.