Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'actualisation de la conduite à tenir autour d'un cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae*

29 mai 2026

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu une saisine (annexe 1) de la Direction générale de la santé (DGS) en date du 16 juin 2025. Dans cette saisine, le commanditaire demande au HCSP d'actualiser la conduite à tenir autour d'un cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et d'autres sérotypes.

Le HCSP est sollicité pour produire une expertise relative aux points suivants :

- la définition des personnes contact devant recevoir une antibioprophylaxie et les personnes à risque du foyer et/ou de la collectivité fréquentée ciblées par ces recommandations ;
- la conduite à tenir lorsque le contact avec le cas remonte à plus de 7 jours avant le diagnostic ;
- la conduite à tenir pour le personnel des collectivités d'enfants ;
- pour le cas index, les indications d'antibioprophylaxie à la sortie d'hospitalisation et l'intérêt d'une vaccination après guérison d'une infection à Hib ;
- l'intérêt d'une vaccination prophylactique pour les personnes contacts ;
- la conduite à tenir lors de cas groupés ;
- la procédure en cas d'échec vaccinal : rappel de la définition, des modalités de signalement et de suivi des échecs vaccinaux à l'ANSM ;
- la pertinence de mise à signalement obligatoire des cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae.*

Le commanditaire demande également au HCSP de se prononcer sur l'extension des recommandations aux cas d'infection invasive liés aux autres souches capsulées (a, c, d, e, f) et aux souches non capsulées, dites « non-typables ».

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) *ad hoc* composé d'experts du HCSP ainsi que d'experts extérieurs intégrant des représentants de Santé publique France (SpF), du Centre national de référence (CNR) des Méningocoques et *Haemophilus influenzae*, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de la Haute Autorité de santé (HAS) : Cf. annexe 2.

Le GT a effectué une revue de la littérature sur les infections invasives à *Haemophilus influenzae*, consulté les recommandations internationales et sollicité pour une contribution écrite : la Société

Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification

de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), la Société Française de Microbiologie (SFM) et la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT).

Deux avis distincts ont ainsi été élaborés :

- Un avis ciblant spécifiquement la réponse à la question sur la pertinence d'une mise à signalement obligatoire (MSO) des infections invasives à *Haemophilus influenzae* [1].
- Ce second avis relatif à la conduite à tenir autours d'un cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* qui détaille l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et les mesures préventives.

Les travaux ont été basés sur la revue de la littérature et l'analyse des recommandations pour la pratique clinique au niveau international afin que l'expérience des pays recommandant une antibioprophylaxie soit prise en compte pour guider la mise à jour des recommandations françaises datant de 1992 [2].

Les recommandations figurant dans cet avis résultent d'un consensus d'experts.

Recommandations du HCSP

1) Définition d'un cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* (IIHi).

Une infection invasive est définie par l'isolement en culture ou détection par technique moléculaire (amplification génique ou séquençage dans un contexte clinico-biologique compatible) d'*Haemophilus influenzae* à partir d'un prélèvement sur un site normalement stérile [liquide cérébrospinal (LCS), hémoculture, liquide articulaire, liquide pleural…], quels que soient la souche et le tableau clinique.

2) Personnes à risque d'infection invasive à *Haemophilus influenzae*.

- Nouveau-né et enfant jusqu'à son 3ème anniversaire
- Sujet asplénique ou hyposplénique (incluant les syndromes drépanocytaires majeurs)
- Toute personne y compris les enfants présentant un déficit immunitaire humoral, un déficit en complément, recevant un traitement anti-complément
- Personne transplantée d'organe, ayant un antécédent de greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Personne ayant un implant cochléaire ou une brèche ostéo-méningée
- Personne présentant une comorbidité cardiaque ou respiratoire sévère
- Personne de plus de 75 ans résident d'un Ehpad (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes)
- Toute personne de plus de 85 ans

3) Définition des sujets contact

Les sujets contact sont les personnes ayant été exposées directement aux sécrétions rhino-pharyngées d'un cas **dans les 10 jours avant le début de l'antibiothérapie du cas index** ou à défaut la date d'hospitalisation[1] (les deux dates doivent donc figurer dans la fiche de signalement obligatoire).

Il s'agit :

- Des personnes vivant ou gardées sous le même toit.
- Des personnes ayant été en contact avec le cas index en face à face, dans une proximité de moins d'un mètre et sur une durée d'au moins une heure d'affilée.
- Des personnes en contact direct avec les sécrétions rhino-pharyngées du cas index, quelle que soit la durée, notamment les soignants ayant eu contact avec les sécrétions rhinopharyngées sans port de masque.

4) Indications pratiques pour l'antibioprophylaxie autour d'un cas.

a) Infection invasive à Hi à souche capsulée b ou non-b.

- Une antibioprophylaxie est recommandée dans les meilleurs délais et doit être instaurée jusqu'à 10 jours suivant le dernier contact avec le cas index, dès que le sérotypage de la souche est connu et selon les **indications du tableau 1.**
- Tout sujet contact présentant un facteur de risque (voir *supra*) est éligible à une antibioprophylaxie.

[1] La période de contagiosité est définie par rapport à la date d'hospitalisation (début du traitement du cas)

Points importants :

- Le HCSP ne recommande pas d'antibioprophylaxie pour les sujets contact non mentionnés dans le **Tableau 1** (par exemple, collectivités d'enfants de plus de 3 ans comme école élémentaire, collège, lycée, centres aérés, université, ou encore lors de contacts physiques proches amicaux ou sportifs).
- Au-delà de 10 jours après le dernier contact, le HCSP considère qu'il n'y a plus lieu de proposer une antibioprophylaxie.
- Lorsque le sujet contact est un enfant de moins de 3 ans, une antibioprophylaxie peut être envisagée avant l'identification complète de la souche si le résultat du typage doit retarder la décision (problème lors de l'envoi de la souche au CNR, …).
- L'antibioprophylaxie d'une personne sans facteur de risque et ayant été en contact direct avec les sécrétions du cas index lors d'une relation intime n'est pas indiquée, en l'absence de données en faveur d'une antibioprophylaxie.

Tableau 1 : Indications d'antibioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à Hib et à souche capsulée non-b

Situation	Antibioprophylaxie recommandée
Entourage proche	
• Milieu familial • Garde à domicile • Assistante maternelle	• Toutes les personnes vivant ou gardées sous le même toit **SI** présence d'une personne avec facteur de risque au domicile y compris si le cas index est la seule personne à risque du foyer. • Toutes les personnes avec facteur de risque du domicile ou ayant fréquenté le domicile durant plus d'une heure pendant la période de contagiosité du cas.
Toute collectivité accueillant des enfants jusqu'à leur 3ème anniversaire	
• Crèche • Halte-garderie, …	• Tous les enfants de moins de 3 ans de la section. • Tous les enfants de moins de 3 ans ayant eu des activités partagées ou ayant fait la sieste dans la même chambre/dortoir. • Personnels de la section avec facteur de risque.
Collectivités gériatriques, établissements médico-sociaux (EMS) et établissements de santé	
• EHPAD	• Sujets contact âgés de 75 ans et plus. • Personnels sujets contact avec facteur de risque.
• EMS • Centre d'accueil gériatrique • Centre d'hébergement d'urgence	• Sujets contact âgés de 85 ans et plus. • Personnels contact avec facteur de risque.

b) Infection invasive à Hi à souche non capsulée, dite « non typable ».

Aucune antibioprophylaxie n'est recommandée pour tous les sujets contact des cas d'infection invasive à Hi liés à une souche non capsulée. Cette absence de recommandation repose sur le faible niveau de preuve disponible concernant la transmission secondaire des souches non typables (Hi-NT) et l'absence de données démontrant l'efficacité d'une stratégie d'antibioprophylaxie dans ce contexte.

5) Indications pour l'antibioprophylaxie autour de cas groupés d'IIHi, quelle que soit la souche.
Lors de la survenue d'au moins deux cas rattachés à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées dans une période de 60 jours, une antibioprophylaxie est recommandée selon les **indications du tableau 2**.

***Points importants** :*

- Si deux cas d'IIHi liés à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées surviennent au sein d'une même communauté dans un délai inférieur ou égal à 60 jours, il s'agit de cas groupés ; une antibioprophylaxie sera proposée selon des indications du **Tableau 2** que la souche soit capsulée ou non.
- Si deux cas d'IIHi liés à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées surviennent au sein d'une même communauté dans un délai supérieur à 60 jours, une analyse épidémiologique et génomique est nécessaire pour évaluer et caractériser la situation.
- Au-delà de trois cas liés à une même souche survenant dans la même collectivité dans un délai de 60 jours, il est recommandé de solliciter une expertise.
- **Les indications d'une nouvelle antibioprophylaxie concernent aussi les personnes ayant été traitées autour d'un premier cas si la première antibioprophylaxie s'est terminée il y a plus de 10 jours.**

Tableau 2 : Indications d'antibioprophylaxie lors de la survenue d'un 2ème cas dans une collectivité dans les 60 jours.

Situation	Indication d'antibioprophylaxie dans les 10 jours après le dernier contact
Entourage proche	
• Milieu familial • Garde à domicile	• Toutes les personnes vivant ou gardées sous le même toit depuis l'identification du 2éme cas (même en l'absence de personnes avec facteur de risque). • Toutes les personnes avec facteur de risque du domicile ou ayant fréquenté le domicile durant plus d'une heure pendant la période de contagiosité du 2éme cas.
Collectivités d'enfants jusqu'à leur 3° anniversaire	
• Crèche • Halte-garderie • Assistante maternelle	• Tous les enfants et personnels de la collectivité (y compris les personnels sans facteurs de risque) à l'exception des cas ayant été traités il y a moins de 10 jours.
Collectivités scolaires, d'accueil périscolaire ou de loisirs	
• École primaire (maternelle et élémentaire) • Activités périscolaires, centre de loisirs • Centre/camp de vacances • Collège, lycée et internat	• Tous les enfants et personnels de la classe/des classes concernée(s) et des activités périscolaires partagées (y compris les personnels sans facteur de risque). • Camps de vacances, internat : enfants partageant la même chambre ou le même dortoir
Collectivités gériatriques et établissements médico-sociaux	
• EHPAD, EMS • Centres d'accueil gériatriques • Centres d'hébergement d'urgence	• Tous les résidents et personnels de la section/des sections concernée(s) ou ayant eu des activités partagées.

6) Antibioprophylaxie : molécules et schémas proposés

En l'absence de mention explicite de la prophylaxie des IIHi au RCP de la rifampicine[2], le HCSP propose des schémas calqués sur ceux de l'antibioprophylaxie des infections invasives à méningocoque, mais pour une durée double :

La rifampicine est indiquée en 1ére intention.

- Posologie :
  - Adulte : 600 mg (deux gélules de 300 mg), deux fois par jour.
  - Nourrisson et enfant à partir de l'âge de 1 mois : 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg par prise unitaire), deux fois par jour.
  - Nouveau-né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg, deux fois par jour.
  - Femme enceinte : la rifampicine peut être utilisée.
- Durée de l'antibioprophylaxie : 4 jours.
- En cas de d'impossibilité à utiliser la rifampicine (contre-indication, résistance de la souche, indisponibilité du produit…) : ceftriaxone par voie injectable ou ciprofloxacine par voie orale (cf. argumentaire § 4.2.6).

Cette prophylaxie est également indiquée avant la sortie d'hospitalisation pour les cas index dont le traitement curatif n'aurait pas été pas réalisé avec le céfotaxime ou la ceftriaxone.

Points importants relatifs à l'antibioprophylaxie des IIHi :

- À ce jour, les données et recommandations internationales ne portent que sur les infections invasives à *Haemophilus influenza* b.
- Les recommandations internationales basées sur les études historiques de l'ère prévaccinale prônent toutes la rifampicine en 1ère intention, à la posologie de 20 mg/kg/j en 1 seule prise plafonnée à 600 mg/j, pour une durée de 4 jours. Ces schémas conduisent à prescrire une posologie de rifampicine sous-dosée aux sujets contact de plus de 30 kg ; ces situations deviennent plus fréquentes du fait de l'augmentation de l'incidence des IIHi chez l'adulte et de la prévalence croissante de l'obésité en population.
- La France ne dispose pas de recommandations officielles en adéquation avec le contexte épidémiologique actuel (*i.e.* émergence des souches capsulées non-b et souches non capsulées, notamment chez les personnes âgées), le schéma actuellement utilisé étant centré sur la protection des seuls nourrissons et jeunes enfants, vis-à-vis de Hib seulement, publié en 1992 dans le BEH et non actualisé en 2012 par le HCSP.
- Le HCSP souligne les incertitudes sur la posologie et la durée dans le rationnel de tout schéma dans l'état actuel des connaissances et recommande d'une part, une évaluation des pratiques professionnelles et de leurs résultats (impact sur les cas secondaires) et d'autre part, une réflexion complémentaire sous l'égide des autorités de santé, associant tous les partenaires impliqués, aboutissant à une mention spécifique de prophylaxie des IIHi au RCP des antibiotiques concernés ainsi que d'autres pays en ont pris l'initiative.
- L'utilisation abusive des antibiotiques en prophylaxie comporte un risque de sélectionner des bactéries résistantes.

[2] Voir RCP : https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227235.htm

- Il est recommandé de solliciter l'expertise du CNR dans le cas exceptionnel où la souche Hi serait résistante à la rifampicine.

7) Procédure en cas d'échec vaccinal

Définition

Les échecs vaccinaux correspondent aux infections invasives à Hib chez des enfants âgés de 12 mois et plus ayant été vaccinés avec trois doses de vaccin contenant la valence Hib, avec la dernière dose administrée au moins 14 jours avant l'infection.

Proposition de circuit

1) Signalement des cas vaccinés *via* la fiche de MSO à l'agence régionale de santé (ARS) et SpF.
2) SpF informe le CNR qui réalise les explorations immunologiques pour rechercher un terrain prédisposant (modalités définies sur le site du CNR)
3) Les cliniciens réalisent la déclaration à la pharmacovigilance.

8) Vaccination autour d'un cas d'infection invasive à Hib

Le HCSP recommande de vérifier, et si nécessaire de mettre à jour, le statut vaccinal des sujets contact âgés de moins de 5 ans[3] et, quel que soit l'âge, de tous les sujets pour lesquels des recommandations spécifiques ont été émises [3].

9) Mesures préventives non pharmaceutiques

Le HCSP recommande la mise en œuvre des mesures préventives non pharmaceutiques, primordiales dans la prévention des maladies infectieuses à transmission respiratoire (port de masque…).

10) Limites et perspectives

Les recommandations concernant les indications et non-indications d'antibioprophylaxie ont été finalisées au cours du premier semestre 2026 en tenant compte des données épidémiologiques, des données de résistance aux antibiotiques et des connaissances actuelles sur la transmission de la bactérie.

Le schéma prophylactique recommandé *supra* est issu d'un consensus d'experts qui ont par ailleurs reconnu le niveau de preuve insuffisant des données scientifiques permettant de légitimer le choix d'un schéma d'antibioprophylaxie par la rifampicine pour les infections invasives à *Haemophilus influenzae*.

L'évolution actuelle de l'épidémiologie des IIHi, marquée par l'augmentation des infections liées aux souches Hib, Hia et Hi-NT, souligne l'importance d'une surveillance intégrée associant données cliniques, microbiologiques, génomiques et surveillance du portage. Ces données seront essentielles pour adapter les futures stratégies vaccinales et préventives.

[3] Conformément au RCP du vaccin

Glossaire

- Adhésines : un des facteurs de virulence d'Hi du fait de leur rôle dans l'adhésion aux récepteurs des cellules hôte et dans la formation d'un biofilm.
- Capsule polysaccharidique : confère à la bactérie une résistance à la phagocytose, médiée par la voie classique du complément Ac-dépendante, et permet l'échappement aux globules blancs.
- Cas secondaires : cas d'IIHi survenant chez un sujet contact du cas index dans un délai compris entre 1 et 10 jours suivant les symptômes du cas index (= cas secondaire précoce) ou au-delà de 10 jours après les symptômes du cas index (= cas secondaire tardif).
- Cas groupés : regroupement spatio-temporel de cas causés par une souche identique ou ne pouvant être différenciée.
- e-sin : dispositif de signalement des infections associées aux soins
- Hi : *Haemophilus influenzae*
- IIHi : infection invasive à *Haemophilus influenzae*
- Hi-NT : Souches non capsulées, dites « non typables » c'est à dire souches ne possédant pas de capsule polysaccharidique détectable. Leur pathogénicité repose sur des mécanismes multifactoriels incluant adhésines, lipo-oligosaccharides, protéases IgA et formation de biofilm. Les Hi-NT présentent une très grande diversité génétique et représentent aujourd'hui la majorité des souches responsables d'infections invasives dans plusieurs pays industrialisés.
- LCS : liquide cérébro-spinal
- *Pili* : un des facteurs de virulence d'Hi du fait de leur rôle dans l'adhésion et la formation d'un biofilm, notamment chez les Hi-NT.
- Souches capsulées dites « typables » : sérotypées en six groupes (a à f) en fonction de leur capsule de polyribosyl ribitol phosphate (PRP). Les souches encapsulées, en particulier le type b, sont capables de résister à la phagocytose grâce à leur capsule. Les souches capsulées présentent une certaine homogénéité génétique.
- Souches invasives : toutes souches, capsulées ou non capsulées, isolées ou détectées au niveau d'un site normalement stérile, et ce quel que soit le tableau clinique.

Table des matières

1. *Haemophilus influenzae* 11
1.1 Données bactériologiques 11
1.2 Données relatives au portage 12
1.3 Facteurs de virulence *d'Haemophilus influenzae* 13
1.4 Facteurs de risque d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* 13
2. Tableaux cliniques des infections à *Haemophilus influenzae* 14
2.1 Les infections invasives à *Haemophilus influenzae* 14
2.2 Les infections non-invasives à *Haemophilus influenzae* 14
3. Épidémiologie des infections invasives à *Haemophilus influenzae* 15
3.1 Données épidémiologiques relatives à Hib 15
3.2 Données de surveillance 15
3.2.1 Surveillance épidémiologique en France 15
3.2.2 Données épidémiologiques pour l'Europe (annexe 6) 22
3.2.3 Données épidémiologiques pour le reste du monde 23
3.2.4 Cas secondaires et cas groupés d'infection invasive à Hib avant la mise en place de la vaccination contre Hib 23
3.2.5 Dans le contexte actuel d'une vaccination généralisée contre Hib 24
3.2.6 Transmission nosocomiale : milieu de soins et Ehpad 25
3.2.7 Autres situations de transmission collective : milieu communautaire 26
3.3 Rechutes et récurrences 26
4. Antibiotiques 27
4.1 Antibiotiques utilisés en prophylaxie 27
4.2 Critères de choix du schéma de rifampicine en prophylaxie 27
4.2.1 Impact de la rifampicine sur le portage 27
4.2.2 Le schéma de rifampicine en prophylaxie dans les recommandations internationales 28
4.2.3 Le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la rifampicine en prophylaxie 28
4.2.4 Autres critères de choix posologique de la rifampicine en prophylaxie 29
4.2.5 Précautions à prendre lors de la prescription de la rifampicine en prophylaxie 29
4.2.6 En cas d'impossibilité à utiliser la rifampicine 30
4.3 Antibiorésistance et mécanismes de résistance 30
5. Vaccination contre Hib 31
5.1 Rappel de physiologie immunitaire 31

5.2 La stratégie vaccinale en France contre Hib 32
5.3 Échecs vaccinaux Hib....32
5.4 Perspectives : les besoins et les vaccins du futur....33
5.5 Surveillance et caractérisation des échecs vaccinaux 34
6. Mesures non pharmaceutiques 35
6.1 Prévention de la transmission respiratoire....35
6.2 Mesures universelles d'hygiène 36
6.3 Mesures de prévention collective....36
Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé....52
Annexe 2 : composition du Groupe de travail 54
Annexe 5 : données épidémiologiques (France) 57
Annexe 6 : données épidémiologiques pour l'Europe 59
Annexe 7 : données épidémiologiques dans le reste du monde. 62
Annexe 9 : cas groupés d'infections invasives à Hi en milieu communautaire 65
Annexe 10 : recommandations internationales d'antibioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à Hib.....66
Annexe 11 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches invasives d'Hi selon le sérotype et l'année en France (2017-2024). Entre parenthèses, pourcentage de souches résistantes....69
Résistance aux antibiotiques 70
1) Mécanismes de résistance aux antibiotiques 70
2) Épidémiologie de la résistance....70
Annexe 12 : mesures non pharmaceutiques 72
Annexe 13 : matrices d'analyse du risque disponibles selon la conformité de la ventilation. 73

Argumentaire

1. *Haemophilus influenzae*

1.1 Données bactériologiques

Haemophilus influenzae (Hi) est un coccobacille Gram négatif [4]. il s'agit d'une bactérie exclusivement humaine qui colonise le nasopharynx, et dans une moindre mesure la conjonctive et le tractus urogénital.

Le typage capsulaire permet de décrire six types, de Hi de sérogroupe a (Hia) à Hi de sérogroupe f (Hif), et de différencier des Hi non capsulés dits « non typables » (Hi-NT).

Le diagnostic microbiologique des infections invasives à Hi repose essentiellement sur la **culture** et les tests **PCR** (*Polymerase Chain Reaction*) [5]**.**

- **Prélèvements**

  Les prélèvements permettant le diagnostic d'IIHi doivent être orientés par la présentation clinique et documentés par un prélèvement d'un site anatomiquement stérile : sang, liquide cérébro-spinal (LCS), liquide pleural ou articulaire et autres liquides de ponction.

  Les prélèvements profonds respiratoires (lavage broncho-alvéolaire et aspiration bronchique, trachéale) ne rentrent pas dans cette définition compte tenu d'un portage fréquent au niveau des voies respiratoires ; la prise en compte des pneumonies à Hi comme infections invasives requiert *a minima* une hémoculture positive.

- **Transport et stockage d'une partie du prélèvement**

  Haemophilus n'est pas un pathogène fragile mais un transport rapide des échantillons au laboratoire est cependant conseillé. Un aliquot[4] du prélèvement peut être congelé à température ≤ -18 °C dans la perspective de tests complémentaires (amplification génique)[5].

- **Analyse cytologique et biochimique**

  Les caractéristiques cytologiques et biochimiques des liquides de ponction et particulièrement du LCS en cas de méningite sont ceux d'une infection bactérienne : présence de leucocytes à prédominance de polynucléaires neutrophiles, hyperprotéinorachie et hypoglycorachie.

- **Examen direct**

  L'examen direct peut permettre d'identifier des bacilles à Gram négatif polymorphes associant coccobacilles et formes longues. La sensibilité de cet examen est d'autant plus faible qu'un traitement antibiotique a été instauré avant le prélèvement.

- **Culture**

  Hi est une bactérie qui exige des facteurs de croissance présents dans les géloses au sang cuit et une culture en atmosphère enrichie à 5 % de CO_2 à 35 ±2 °C. Les colonies apparaissent en 16 à 24 heures. L'aspect des colonies des souches capsulées diffère de celles des souches non capsulées. L'identification d'Hi s'effectue par spectrométrie de masse à partir des colonies.

[4] Portion précisément mesurée d'un échantillon plus grand, prélevée pour analyse, stockage ou expérimentation

[5] https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/envoyer-un-echantillon

- **Amplification génique**
  Les kits de PCR multiplexées syndromiques, particulièrement ceux appliqués au diagnostic des méningites, permettent la détection de Hi [6]. Il a été signalé des faux positifs et une sensibilité moindre que celle obtenue pour d'autres pathogènes bactériens [7]. En cas de positivité isolée d'une PCR multiplex syndromique pour Hi, notamment en l'absence de culture positive ou de concordance clinico-biologique, une interprétation prudente est nécessaire. Plusieurs études ont rapporté des faux positifs et des performances variables et une confirmation par PCR spécifique doit être privilégiée.
- **Sérotypie - biotypie**[6]
  Des antisérums spécifiques des six sérotypes permettant par agglutination sur lame de définir le sérotype sont commercialisés. C'est actuellement le CNR qui réalise la quasi-totalité du sérotypage des souches d'Hi responsables d'infections invasives en France. Les biotypes ne sont plus utilisés.
- **Sérologie**
  La sérologie par détection d'anticorps spécifiques de la capsule du sérotype b n'est pas utilisée à but diagnostique mais uniquement dans l'exploration de cas d'échecs vaccinaux.
- **Recherche d'antigènes solubles capsulaires**
  Ces tests ne doivent plus être mis en œuvre, ni dans le sang, ni dans les autres prélèvements biologiques du fait d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes.

1.2 Données relatives au portage

Il est rappelé que Hi est un commensal classique des voies respiratoires.

Chez l'enfant, les données des études concernant le portage nasopharyngé d'Hi font état d'importantes variations [8–15]. Plusieurs études rapportent un portage élevé de Hi-NT chez les jeunes enfants, alors que les souches capsulées sont beaucoup moins souvent détectées parmi cette population.

Le portage nasopharyngé de Hi est plus fréquent en âge préscolaire, (particulièrement chez les enfants de moins de 2 ans), chez les enfants ayant des frères ou sœurs âgés de moins de 6 ans, en cas de fréquentation d'une collectivité de jeunes enfants, s'il y a une infection invasive dans l'entourage ou en présence d'une otite moyenne aiguë, en hiver.

Il varie également selon la politique vaccinale populationnelle et la couverture vaccinale individuelle. Ainsi, une couverture vaccinale Hib élevée dans la petite enfance réduit le portage et les infections invasives à Hib dans cette tranche d'âge [16–18]

L'Observatoire du portage nasopharyngé ACTIV-AFPA comporte des données de surveillance concernant les souches d'Hi qui figurent dans le chapitre 3.

Chez l'adulte, les données concernant le portage sont moins nombreuses (annexe 4). Une étude italienne montre que le portage nasopharyngé d'Hi concerne 10,5 % des adultes de plus de 50 ans présentant des comorbidités, en particulier en cas de signes respiratoires aigus [19]. Moins souvent exposés à Hib, les adultes peuvent perdre une part d'immunité résiduelle et devenir plus sensibles à une infection invasive.

Dans les pays à couverture vaccinale élevée contre Hib, les sérotypes portés sont alors très majoritairement des Hi-NT, avec une proportion élevée de ces sérotypes dans les infections invasives. On note également que dans les pays qui ont mis en place une vaccination

[6] La biotypie historique (agglutination sur lame avec des antisérums spécifiques des 6 sérotypes) n'a plus d'intérêt face aux techniques de typage génétiques plus discriminantes et plus fiable dans les analyses épidémiologiques

pneumococcique conjuguée 10-valente, dont 8 des 10 sérotypes vaccinaux sont conjugués avec la protéine D de Hi-NT, on a observé un impact sur le portage de Hi-NT.

Le portage nasopharyngé de *Haemophilus influenzae* débute précocement dans l'enfance et augmente progressivement au cours des premières années de vie, avec un pic observé en âge préscolaire. Bien que plus fréquent chez l'enfant, le portage persiste également dans les autres classes d'âge, y compris chez l'adulte.

La vaccination contre Hib a fortement réduit le portage des souches Hib, sans impact significatif sur le portage des souches non-b et non capsulées, qui représentent désormais la majorité des souches identifiées dans les populations fortement vaccinées.

1.3 Facteurs de virulence *d'Haemophilus influenzae*

L'annexe 3 présente succinctement les facteurs de virulence de Hi.

Le principal facteur de virulence est la **capsule polysaccharidique**.

Pour les souches non capsulées, la virulence est multifactorielle (adhésines, lipo-oligosaccharides, protéases, IgA, protéines favorisant l'élaboration d'un biofilm …).

Certaines situations facilitent l'invasion tissulaire par Hi. Ainsi, une infection virale comme la grippe peut favoriser une infection secondaire à Hi [20–26] et le passage d'une souche portée à une souche invasive peut également être favorisé par des épisodes viraux des voies respiratoires (grippe notamment) qui modifient la réponse immune cellulaire [27].

Hi, particulièrement les souches non capsulées, a la capacité de former des biofilms *in vitro* et *in vivo*. Ces biofilms protègent la bactérie de l'environnement et de la lyse par le complément, augmentent sa virulence bactériologique et favorisent la survenue d'une résistance bactérienne [28]. Ils expliquent un portage respiratoire asymptomatique fréquent (annexe 4), et la survenue d'infections ORL (otites moyennes aiguës, sinusites) ou respiratoires récurrentes [4].

1.4 Facteurs de risque d'infection invasive à *Haemophilus influenzae*

Les facteurs de risque d'infection invasive à Hi sont l'âge extrême, l'immunodépression, notamment le VIH, l'asplénie, les déficits en immunoglobulines ou en composants du complément, les hémoglobinopathies comme la drépanocytose, ou un antécédent de greffe de cellules souches [29–32]. Les anomalies de l'oreille interne, les brèches méningées, le port d'un implant cochléaire peuvent également favoriser les méningites à Hi [33].

Avec l'évolution épidémiologique, d'autres facteurs de risque ont émergé. Ainsi, chez l'adulte [31,34], les infections invasives à Hi, essentiellement pulmonaires et liées aux souches non capsulées, surviennent plus souvent chez des personnes de plus de 65 ans et en cas de comorbidité(s) [13,35,36].

Haemophilus influenzae est une bactérie exclusivement humaine, commensale des voies aériennes supérieures, et dans une moindre mesure de la conjonctive et du tractus urogénital, et transmissible essentiellement par voie aérienne.

On distingue des souches capsulées (Hi a, b, c, d, e et f) dont le caractère invasif est essentiellement lié à la capsule polysaccharidique et des souches non capsulées, dites « non typables » Hi-NT pour lesquelles le caractère pathogène serait porté par des divers facteurs de virulence (adhésines, lipooligosaccharides, protéases, IgA, protéines favorisant l'élaboration d'un biofilm …).

Les jeunes enfants, les personnes âgées comorbides et les personnes ayant un déficit immunitaire représentent les principaux groupes à risque d'infection invasive à Hi.

2. Tableaux cliniques des infections à *Haemophilus influenzae*

2.1 Les infections invasives à *Haemophilus influenzae*

La forme prédominante d'IIHi est une bactériémie isolée, confirmée par au moins une hémoculture positive. On retrouve ensuite des méningites, pouvant être compliquées par la survenue d'abcès intracrânien, d'hydrocéphalie, d'épanchement sous dural, d'empyème, ou de ventriculite.

Les pneumonies, dites invasives lorsqu'elles sont associées à une bactériémie, sont également des formes fréquentes, en particulier chez les personnes âgées.

Plus rarement, les infections invasives se manifestent par des arthrites septiques, des cellulites et des épiglottites [5]. De très rares cas de péricardite et d'ostéomyélite ont été décrits.

La période d'incubation de la maladie invasive à *Haemophilus influenzae* n'est pas clairement définie mais est estimée entre 2 et 10 jours ; la plupart des cas surviennent dans les 4 à 5 jours suivant l'exposition. Cette période sert de référence pour les recommandations en matière de prophylaxie post-exposition, qui s'étendent généralement jusqu'à 10 jours après le dernier contact avec un cas confirmé.

Des observations de *purpura fulminans,* secondaire à une infection invasive à Hib ou à Hi-NT*,* ont été rapportées très rarement, notamment chez deux enfants (5 mois et 3 ans, sans facteur de risque) [37,38] et chez trois adultes (34, 53 et 56 ans, tous avec facteurs de risque) [39–41].

Chez la femme enceinte l'IIHi peut entraîner une naissance prématurée ou une mort fœtale *in utero* [42,43]

Des séquelles ont été constatées chez 26 % des enfants ayant eu une méningite à Hib dans les pays développés, essentiellement des surdités, des troubles moteurs ou psychiques ou une épilepsie [44].

Les infections invasives à *Haemophilus influenzae* sont caractérisées par un polymorphisme clinique, notamment pour les infections respiratoires, et sont dépourvues de spécificité.

La démarche diagnostique peut être compliquée chez le sujet âgé, en particulier pour les pneumonies. La réalisation d'hémoculture(s) facilite l'identification d'Hi, et permet d'optimiser la l'antibiothérapie pour ce pathogène.

2.2 Les infections non-invasives à *Haemophilus influenzae*

Les infections non-invasives à Hi sont majoritairement représentées par les infections localisées des voies respiratoires et sont essentiellement dues aux souches de Hi-NT. Toutefois ces infections respiratoires sont souvent polymicrobiennes et le rôle d'Hi dans la pathogénicité demeure incertain.

On observe des otites séreuses, pouvant être associées à des pharyngites, sinusites et/ou conjonctivite. Le rôle des Hi est également discuté dans des pneumopathies non-invasives et les exacerbations de BPCO [45].

Les Hi sont également retrouvés dans des infections urogénitales à type de salpingite, d'endométrite et de bartholinite ce qui explique la possibilité de transmission mère-enfant [5].

3. Épidémiologie des infections invasives à *Haemophilus influenzae*

3.1 Données épidémiologiques relatives à Hib

- **Avant la mise en place d'une vaccination généralisée contre Hib**

Dans de nombreux pays, le sérotype b était la cause principale des infections invasives, (essentiellement des méningites), celles-ci survenaient dans plus de 90 % des cas chez des enfants âgés de moins de 5 ans, principalement de moins d'un an [31].

En France, en 1991-1992, l'estimation était de 1 000 cas d'IIHi survenant chaque année. La moitié des cas était des méningites (environ 490 cas/an) dont la majorité (93 %) survenait chez des enfants de moins de 5 ans [46].

- **À la suite de l'introduction de la vaccination contre les IIHib**

En France, l'incidence des méningites à Hib chez les enfants de moins de 5 ans a considérablement diminué, avec une baisse de 96 % entre 1991- 1992 et 1996-2008 [46]. Voir annexe 5.

Dans le reste du monde, l'incidence des méningites à Hib en 2000 a été estimée à 31 /100 000 enfants de moins de 5 ans [47], mais des pics d'incidence de 150 à 450 /100 000 ont été observés dans certaines populations autochtones en Amérique du Nord ou en Australie avec une létalité de 5 à 31 % selon les zones géographiques [47] (annexe 6 et annexe 7).

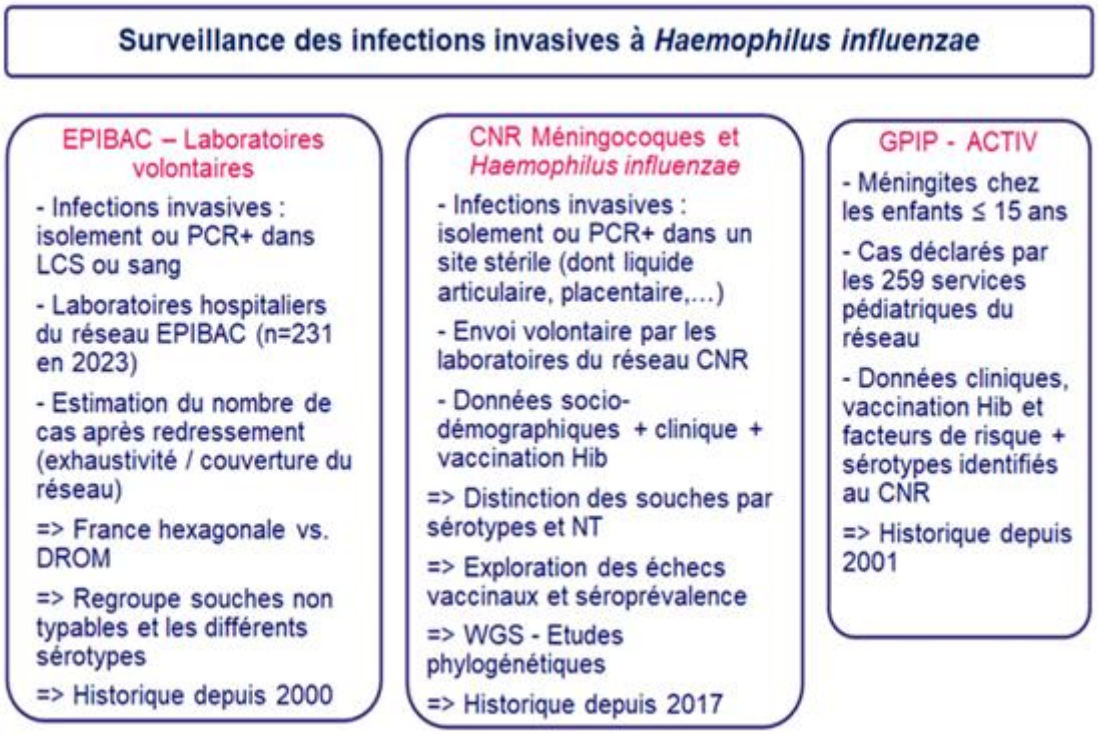
Au niveau mondial, Hib a été estimé responsable en 2000, de 8,13 millions d'infections invasives et de 371 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans (dont 8 100 chez des enfants coinfectés par le VIH) [47].

3.2 Données de surveillance

3.2.1 Surveillance épidémiologique en France

Les données de surveillance proviennent de trois sources : les données du CNR, les données de SpF, et les données de l'Observatoire des méningites de l'enfant ACTIV-GPIP. Les spécificités du recueil de chacune de ces sources sont résumées dans la Figure 1.

Figure 1 : Spécificités de la surveillance des infections invasives à *Haemophilus influenzae* selon la source



1) Les données du CNR et de SpF (annexe 5)

Les données épidémiologiques françaises proviennent du CNR [48–50] et de SpF [51,52].

La surveillance des infections invasives à Hi en France repose sur plusieurs sources de données (Figure 1) :

1) Le réseau EPIBAC en charge du recueil des données sur les méningites et les bactériémies à Hi déclarées par les laboratoires hospitaliers participant au réseau (n=227 laboratoires en 2024).
2) Les données du CNR qui réalise la caractérisation des sérotypes à partir des isolats et des prélèvements primaires adressés par les laboratoires hospitaliers de son réseau.

En 2024, le nombre de cas d'infections invasives à Hi était estimé à 1 530 en France hexagonale et à 47 dans les DROM (16 à La Réunion, 14 à Mayotte, 12 en Guadeloupe, 5 en Guyane et aucun en Martinique).

En 2024, le taux d'incidence était estimé à 2,3 cas pour 100 000 personnes en France hexagonale, soit un niveau très supérieur à celui observé avant la pandémie de Covid-19. L'évolution du taux annuel d'incidence montre une augmentation continue de l'incidence depuis le début des années 2000 (à l'exception des années 2020 et 2021 pendant la pandémie de Covid-19) avec une augmentation marquée en 2023 et 2024.

En France hexagonale, les taux d'incidence étaient les plus élevés chez les nourrissons de moins d'un an (17,2 / 100 000 personnes) et les personnes âgées (respectivement 10,5 / 100 000 chez les 85-89 ans et 17,5 / 100 000 chez les 90 ans et plus) : voir Annexe 5.

Les IIHi affectent les enfants dans leurs premières années de vie (Figure 2). Parmi les cas rapportés chez les enfants de moins de 5 ans en 2024, plus de 90 % avaient moins de 3 ans. L'évolution des taux d'incidence des infections invasives à Hi selon l'âge montre une augmentation importante chez les enfants de moins d'un an depuis 2019. Le nombre de cas et le taux d'incidence estimé ont été multipliés par plus de 3 entre 2018 et 2024.

Pour la France hexagonale, les souches invasives caractérisées par le CNR représentaient en 2024 21 % de l'ensemble des cas d'infections invasives estimées dans EPIBAC. Cette proportion était plus élevée chez les enfants (43 % chez les moins de 5 ans et chez les 5-14 ans) et plus faible chez les adultes (20 % chez les 15-64 ans et 17 % chez les 65 ans et plus).

De 2017 à 2025, les données concernant les souches d'Hi responsables d'infection invasive font apparaître les faits suivants :

- **Augmentation du nombre global de cas d'infections invasives à Hi :** le nombre de cas annuels d'IIHi a constamment augmenté depuis 2017, à l'exception de la période Covid de 2020, avec un nombre de souches effectivement reçues au CNR de 342 en 2024 pour la France entière. Cette augmentation est illustrée par la Figure 2 qui montre l'augmentation du nombre de cas sur la période 2017-2025 ; les incidences observées en 2025 sont présentées par année d'âge et par sérotype dans la Figure 3.
- **Prépondérance des infections invasives à Hi-NT qui représentaient plus de 70 % des souches invasives en 2023 et 2024 et plus de 60 % en 2025 :** ce phénomène touche toutes les tranches d'âge mais est moins marqué pour les enfants de moins de 5 ans (23 % de souches Hi-NT chez les enfants < 5 ans *versus* 85 % chez les personnes de 65 ans et plus en 2025). On observe également des infections invasives néonatales à Hi-NT, probablement secondaires à une transmission materno-fœtale.
- **Augmentation du nombre de cas d'infections à Hib :** la diminution d'incidence des IIHi en coïncidence avec la pandémie de 2019 ne s'est pas produite sur Hib : le nombre de cas a augmenté nettement à partir de 2020, principalement chez des enfants de moins de 5 ans, alors même que la couverture vaccinale populationnelle Hib restait élevée. Le nombre de cas d'II à Hib (tous âges) est passé de 10 cas en 2020 à 59 cas en 2024 et 85 cas en 2025 pour la France entière. Les cas surviennent principalement chez les nourrissons âgés de moins d'un an, non vaccinés ou partiellement vaccinés, mais des cas ont également été rapportés chez des enfants âgé de plus d'un an ayant reçu un schéma complet de vaccination. En 2025, 13 échecs vaccinaux ont été documentés chez des enfants âgés de 12 mois et plus et vaccinés avec 3 doses de vaccin contre Hib.
- **Augmentation du nombre de cas d'infections à Hia** : une augmentation des infections invasives à ce sérotype est observée depuis 2020 (malgré la baisse du nombre global de cas au cours de la période Covid). Le nombre annuel de cas était compris entre 11 et 23 entre 2020 et 2024 alors que 34 cas ont été confirmés par le CNR en 2025. Comme Hib, ce sérotype affecte principalement des enfants de moins de 5 ans.
- **Faible nombre de cas dus à d'autres sérotypes encapsulés** : le nombre de cas d'infections invasives à Hic, Hid, Hie et Hif est faible (2025 : aucun cas de Hic et Hid, 3 cas de Hie et 11 cas de Hif).
- **Chez les enfants de moins de 5 ans, le sérotype b est prédominant** (en 2025 : 58 % de Hib, 23 % de souches Hi-NT, 17 % de Hia et 2 % de Hif).
- **Grande hétérogénéité génétique des souches de Hi-NT**, contrastant avec une certaine homogénéité des souches encapsulées.
- **Les cas confirmés au CNR correspondent le plus souvent à des bactériémies (67 %) ou à des méningites (29 %)**. Les formes cliniques associées à un diagnostic à partir d'un autre site de

prélèvement (liquide articulaire/pleural/péricardique, placenta…) représentent moins de 5 % des cas chaque année. Cependant, les bactériémies peuvent être associées à une variété de présentations cliniques comme des pneumonies, des arthrites et des épiglottites.

Figure 2 : Nombre de cas d'infections invasives à Hi identifiés par le CNR au cours de la période 2017-2025 selon les groupes d'âge (source CNR)

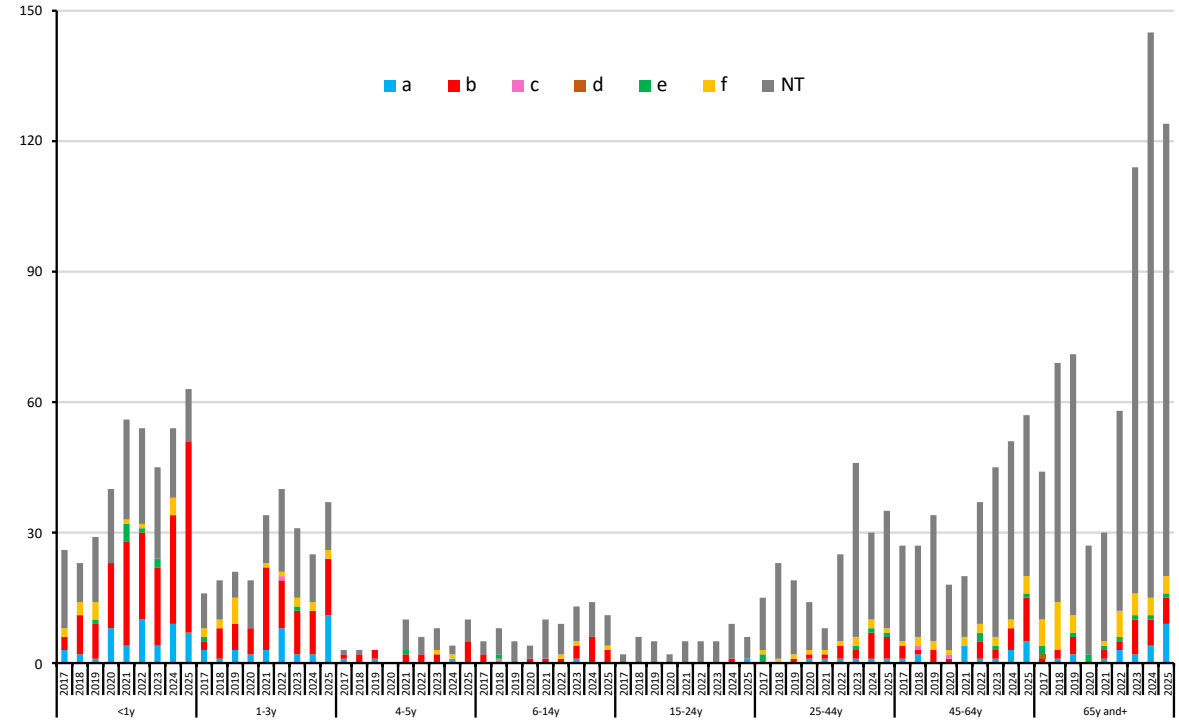
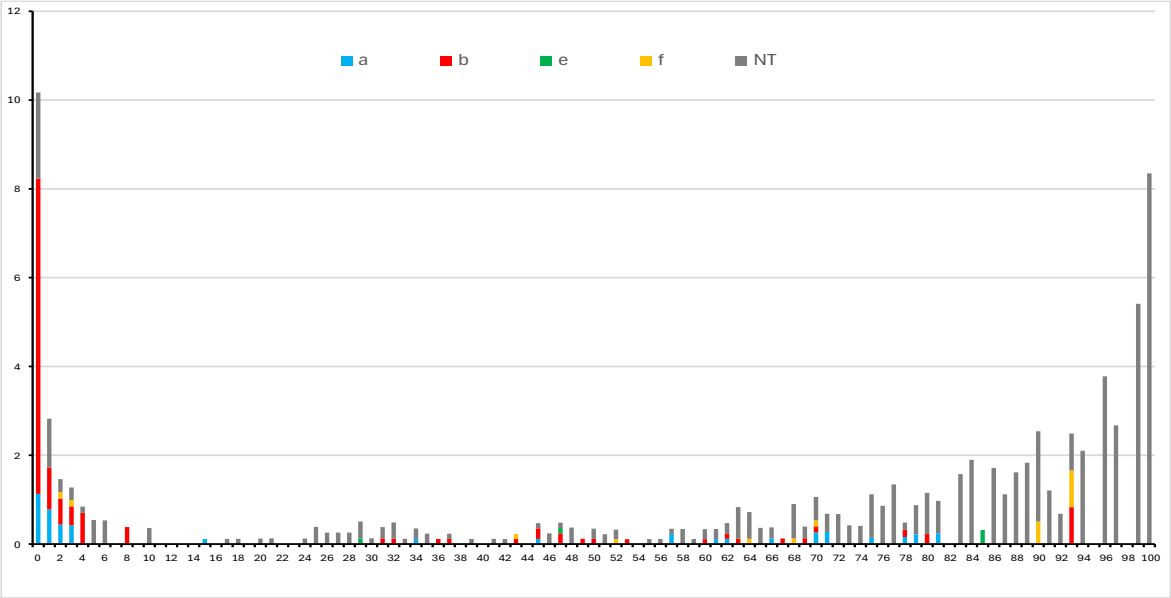


Figure 3 : Taux d'incidence des cas d'infections invasives à *H. influenzae* identifiés par le CNR par année d'âge en 2025 (source CNR)

Nota bene : Les indicateurs épidémiologiques peuvent être produits à partir de sources différentes, CNR et EPIBAC ; à noter que les taux d'incidence par âge du CNR sont sensiblement inférieurs aux taux d'incidence estimés dans EPIBAC car ils sont basés sur les cas confirmés au CNR uniquement.



2) Les données de l'Observatoire des méningites de l'enfant ACTIV-GPIP

L'observatoire des méningites de l'enfant ACTIV-GPIP, en place depuis 2001, collecte et analyse les données rapportées par 259 services de pédiatrie hospitaliers et 168 laboratoires de microbiologie répartis sur le territoire français et sur la base d'un volontariat. Sont colligées les données d'enfants et adolescents de moins de 15 ans, présentant une méningite bactérienne primitive, documentée microbiologiquement (culture, et/ou antigènes solubles et/ou tests PCR positifs dans le LCS).

Depuis 2001, le réseau ACTIV-GPIP a rapporté 8 480 méningites bactériennes chez des enfants de moins de 18 ans. Au-delà de la collecte de données cliniques et biologiques détaillées, cette surveillance permet une analyse longitudinale robuste des tendances de cas [53]. Les tableaux 2 et 3 en annexe 5 donnent la distribution des cas de méningites à Hi par sérotypes et par âge entre 2018 et 2024. Parmi les 188 cas identifiés entre 2018 et 2024, 52,7 % (n=99) étaient de sérotype b et 19,7 % NT (n=37) (Figure 4).

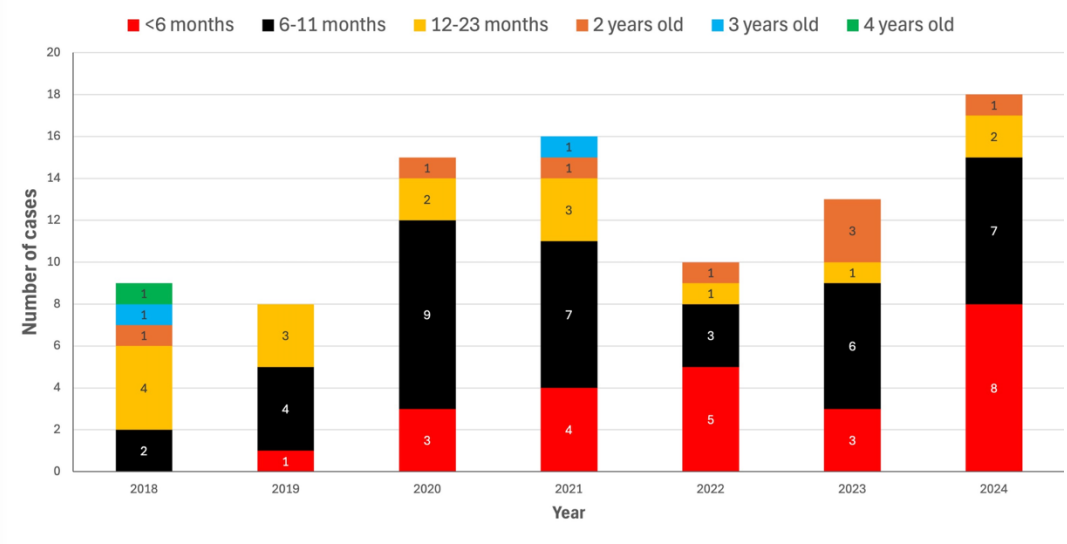
Dans 9 % des cas (n=17), une pathologie sous-jacente était retrouvée. Il s'agissait le plus souvent de brèche méningée (n=8), d'un déficit immunitaire (n=5) et plus rarement de cardiopathie (n=2) ou d'une anomalie de valve ventriculo-péritonéale (n=2).

Sept décès ont été rapportés dans cette cohorte et les souches retrouvées étaient les suivantes : 3 Hib, 1 Hia, 1 Hif, 1 HiNT, et 1 Hi de sérotype non connu.

La comparaison des données de l'Observatoire Activ/GPIP (uniquement les méningites de l'enfant de moins de 15 ans [54] à celles de SpF (tous les cas d'infections invasives à Hi [51] montre des similitudes et des différences :

- Dans les deux bases de données, on observe une augmentation des infections invasives à Hib chez les enfants entre 2018 (n=9) et 2024 (n=18).
- Dans la base ACTIV/GPIP, le pic était observé en 2024 *versus* 2021 dans celle de SpF.
- Dans la base ACTIV/GPIP, l'augmentation de cas ne concernait que les nourrissons de moins de 12 mois (Figure 4).

Figure 4. Nombre de cas de méningite à Hib par âge chez les enfants de moins de 5 ans entre 2018 et 2024 (données ACTIV/GPIP)



Parmi les 89 cas de méningite à Hib, 62 (70 %) ont été rapportés chez des enfants de moins de 12 mois, dont 24 (27 %) avant 6 mois et 38 (43 %) entre 6 et 12 mois. Les cas restant se répartissaient entre les enfants âgés de 12 à 24 mois (16 %), de 24 à 36 mois (9 %) et de plus de 36 mois (3 %). Seuls quatre enfants (5 %) présentaient une comorbidité sous-jacente (brèche méningée, immunodéficience, cardiopathie ou maladie pulmonaire chronique).

Les données sur l'âge gestationnel étaient disponibles pour 69 patients (77,5 %) ; 9 cas (13 %) concernaient des enfants nés prématurément (< 37 semaines de gestation) alors que le taux de prématurité est habituellement d'environ 6 % en France.

Parmi ces neuf cas, deux enfants n'étaient pas vaccinés (un nouveau-né de 22 jours, décédé, et un de 23,5 mois), et un enfant de 5 mois avait un statut vaccinal inconnu. Parmi les six enfants vaccinés, cinq avaient reçu un schéma vaccinal approprié pour leur âge : quatre enfants (5,1 ; 7 ; 8,2 et 9,8 mois) : 2 doses et un enfant (18,6 mois) : 3 doses. Un enfant de 9,3 mois n'avait reçu qu'une seule dose vaccinale.

3) Les données de l'Observatoire du portage nasopharyngé ACTIV-AFPA

L'observatoire ACTIV du portage nasopharyngé chez le nourrisson et l'enfant, mis en place en 2001, regroupe une centaine de pédiatres exerçant en ambulatoire sur l'ensemble du territoire français. Il collecte et analyse les données microbiologiques issues de prélèvements nasopharyngés réalisés chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë.

Les prélèvements sont analysés par le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Robert-Debré ainsi que par celui du Centre national de référence (CNR) des pneumocoques au CHI de Créteil.

De 2001 à 2006, seuls les pneumocoques étaient analysés mais à partir de 2006, d'autres bactéries ont été recherchées. Ainsi, 10 881 isolats de Hi, prélevés chez 25 400 enfants dont 51 % fréquentaient une crèche, ont été analysés : 21 souches seulement étaient de sérotype b, dont 19 avant 2013 (schéma vaccinal en vigueur 3+1) et 2 après 2013 (schéma vaccinal en vigueur 2+1) [11].

Les données françaises de surveillance des infections invasives à *H. influenzae* montrent une augmentation continue de ces infections depuis le début des années 2000, avec un rebond notable de leur incidence en 2023 et 2024.

Les souches non capsulées **(Hi-NT)** sont majoritaires chez les personnes âgées (85 % des cas en 2025) alors que chez les enfants de moins de 5 ans, les **souches capsulées** sont plus fréquentes notamment le **sérotype b** (58 % des cas en 2025) et le **sérotype a** (17 % des cas en 2025).

L'ensemble des données (SpF, CNR, Observatoires ACTIV/GPIP et ACTIV/AFPA) indiquent ainsi une augmentation des cas d'infections invasives à Hib chez l'enfant, la majorité survenant chez des enfants correctement vaccinés. Il a été évoqué une association entre prématurité et risque accru de méningite à Hib [55] mais non observée en France alors qu'un impact du nouveau schéma vaccinal (2+1) a été évoqué, mais non documentée à ce jour [56,57].

4) Les données relatives aux cas groupés

En France, il n'existe pas de surveillance spécifique des cas groupés d'IIHi. Depuis 2016, un seul épisode de cas groupés a été signalé à SpF en 2021 dans une crèche, avec deux cas de méningites à Hib chez des jeunes enfants et un délai de six semaines entre les cas. Les deux enfants, âgés de 2 et 3 ans, étaient correctement vaccinés avec trois doses de vaccin hexavalent.

Par ailleurs, une recherche rétrospective des signalements reçus entre 2013 et 2025 dans le système e-SIN de signalement des infections associées aux soins a permis d'identifier deux épisodes de cas groupés en établissements de soins :

- le premier, en 2017, a impliqué deux cas concomitants d'IIHi (de sérotype non connu) chez des patientes partageant la même chambre en service de soins de suite et réhabilitation (SSR) ;
- le second, en 2012, a concerné sept personnes dans un même service de SSR avec une transmission probable (de sérotype non connu) *via* des appareils d'explorations fonctionnelles respiratoires avec mesures de désinfections inadéquates.

Aucun épisode de cas groupés n'a été signalé en Ehpad à ce jour.

3.2.2 Données épidémiologiques pour l'Europe (annexe 6)

Selon une étude globale sur l'épidémiologie des infections invasives à Hi en Europe dans douze pays sur la période 2007-2014 [58], le taux de notification était de 0,64 pour 100 000 personnes. Selon les pays, le taux de notification variait de 0,1 (Chypre) à 1,6 (Norvège) pour 100 000 personnes. Il était le plus élevé chez les nouveau-nés de moins d'un mois. Il était de 4,9 chez les nourrissons de moins d'un an, de 0,9 chez les enfants de 1 à 4 ans, et de 1,5 pour 100 000 personnes chez les personnes de plus de 60 ans. La répartition par sérotype lorsqu'elle était disponible était : Hi-NT 78 %, Hif 9,4 %, Hib 9,2 %, Hie 2,7 %, Hia 0,3 %, Hid 0,1 %, Hic 0,03 %.

Des données plus récentes sont disponibles sur le site de l'ECDC [59]. Le taux de notification des IIHi était estimé à 1,2 cas pour 100 000 personnes en 2023. Les souches de Hi-NT représentaient 81 % des cas tandis que les souches capsulées étaient Hif (6 %), Hib (5 %), Hie (4 %) et Hia (2 %). Des études détaillées par pays rapportent également l'émergence de Hi-NT dans ces infections invasives, en particulier chez le sujet âgé.

Les données de ces études figurent en annexe 6.

3.2.3 Données épidémiologiques pour le reste du monde

Une méta-analyse récente fait état, globalement et par région OMS, de l'incidence et de la létalité des méningites à Hib chez les enfants de moins de 5 ans [60]. L'incidence mondiale était estimée à 1,13 pour 100 000 personnes-années (PA), et la létalité à 11,2 % sur la période 2010-2020. On notait des disparités régionales : incidences élevées dans les régions Asie du sud-est (13,29) et Ouest Pacifique (5,22), et létalités fortes dans les régions Méditerranée orientale (26,9 %), Afrique (21,8 %), Ouest Pacifique (15,8 %). La mise en place des programmes de vaccination Hib dans un grand nombre de pays durant la période avait eu un impact très important sur la réduction d'incidence (de 4,84 en période pré-vaccinale à 0,67 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans / an en période post-vaccinale).

À partir de l'ère post-vaccinale, les études épidémiologiques réalisées aux États-Unis et au Canada permettent de caractériser l'évolution récente de l'épidémiologie des infections invasives à Hi en Amérique du Nord. L'augmentation de l'incidence de ces infections est ainsi attribuée à l'émergence de Hia, en particulier chez l'enfant de moins de 1 an, et à l'augmentation nette de l'incidence de Hi-NT chez la personne de plus de 65 ans.

Pour l'Amérique du Sud, les données disponibles montrent également une prédominance de Hi-NT dans les infections invasives à Hi. Parmi les souches capsulées, Hia et Hib sont les plus fréquemment observées [61–64].

Les données détaillées de ces études figurent en annexe 7.

À l'ère post-vaccinale, les données de la littérature montrent une évolution significative de l'épidémiologie des IIHi avec notamment l'émergence des souches non typables chez la personne âgée.

Plusieurs publications soulignent l'importance de la surveillance des IIHi en distinguant souches typables et souches non typables et en suivant l'évolution par classe d'âge.

3.2.4 Cas secondaires et cas groupés d'infection invasive à Hib avant la mise en place de la vaccination contre Hib

Avant la mise en place de la vaccination, Hib représentait 95 à 98 % des infections invasives à Hi aux États-Unis. Dans une étude conduite en 1977-1978 aux États-Unis, le taux d'attaque secondaire pour les personnes vivant dans le même foyer a été estimé à 0,5 % pour les enfants de moins de 6 ans. Ce risque était plus élevé chez les nourrissons de moins d'un an. En revanche, aucun cas secondaire n'était observé chez les personnes de plus de 5 ans vivant dans l'entourage du cas index [65].

En collectivité d'enfants d'âge préscolaire, le risque de survenue de cas secondaires dans les 60 jours suivant un cas index était estimé à 2,4 % chez les enfants de moins de 11 mois et à 1,2 % chez les 12-23 mois fréquentant la même section que le cas [66]. Le risque pour les enfants d'une autre section était comparable à celui de la population générale du même âge. Globalement, le risque pour les enfants fréquentant la même collectivité que le cas index restait cependant inférieur à celui de l'entourage familial du cas index [67,68].

D'autres études mentionnaient des cas secondaires intra-familiaux (au sein des fratries mais aussi chez les parents ou les cousins) [69,70], ou dans des collectivités de jeunes enfants [[69,71], souvent avec un délai très court entre les cas mais parfois très à distance, compatible avec une contamination par le biais de porteurs asymptomatiques.

3.2.5 Dans le contexte actuel d'une vaccination généralisée contre Hib

Une étude récente aux États-Unis [72] a évalué la proportion de cas secondaires dans les 60 jours suivant un cas index à Hi capsulé (1 584 cas index de 2011 à 2018) ou dans les 14 jours suivant un cas index à Hi-NT (2 426 cas index, de 2015 à 2018) (**Tableau 3**).

Les principales données concernent les points suivants :

- Les cas secondaires ont été identifiés autour des cas index dans 0,32 % des cas à Hi capsulés (dans les 60 jours suivant le cas) avec trois épisodes liés à Hif, un épisode lié à Hia et un épisode lié à Hie (aucun épisode lié à Hib) et dans 0,12 % pour ceux causés par un Hi-NT (dans les 14 jours suivant le cas).
- Les épisodes de transmission secondaire de Hi capsulés ont concerné des membres du foyer familial (trois épisodes), des résidents en établissement de soins de longue durée (un épisode), et des personnes en situation de précarité sans domicile (un épisode).
- Des épisodes de transmission secondaire de Hi-NT sont survenus dans des établissements de soins de longue durée (deux épisodes) et au sein du foyer familial (un épisode). Tous les cas secondaires ont été diagnostiqués dans les deux semaines suivant l'identification du cas index (dont six d'entre eux dans les 7 jours), tous avaient des comorbidités et 7/8 cas secondaires étaient des adultes.

Cette étude relative aux cas secondaires menée de façon systématique par les *Centers for Disease Control and prevention (CDC)* étasuniens présente des critères de qualité et de rigueur méthodologique ; même si la surveillance n'a considéré que dix régions des USA, elle a concerné une population estimée à 45 millions d'habitants sur une période de huit années (2011-2018) avec une investigation des cas secondaires des Hi pendant 60 jours pour les souches capsulées ; pour des raisons de faisabilité, l'investigation des cas secondaires des Hi-NT a été réduite de 60 à 14 jours et la surveillance a été restreinte à une période quatre années (2015-2018) pour les souches Hi-NT.

Tableau 3 : Surveillance d'une population de 45 millions d'habitants étasuniens : cas, clusters, incidence et ratio de transmission secondaire (période 2011-18 pour les Hi capsulées et 2015-18 pour les souches Hi-NT) [72].

Souche Hi	Cas rapportés (n)	Possibles clusters (n)	Nombre d'épisodes de transmission secondaire (n)	Proportion de cas secondaires parmi l'ensemble des cas (%)
Hia	366	20	1	
Hib	87	6	0	
Hic	0	-	-	
Hid	5	0	0	
Hie	261	19	1	
Hif	865	112	3	
Total Hi capsulés de 2011 à 2018	1584	157	5	0,32†
Total Hi-NT de 2015 à 2018	2426	373	3	0,12‡

* Les épisodes de transmission secondaire correspondent à la documentation d'une paire de transmission secondaire authentifiée par l'exploration épidémiologique de tous les clusters avec une étude phylogénétique (revue épidémiologique des cas, étude des délais de survenue et séquençage du génome complet) des cas survenus autour d'un cas.

Pour illustrer l'ampleur de la survenue des cas secondaires, il est utile de confronter le nombre de cas et la taille de la population surveillée ainsi que la durée effective de la surveillance, ainsi :
† 5 clusters impliquant des cas secondaires sont survenus dans la population de 45 millions d'habitants surveillée pendant une durée de 8 ans
‡ 3 clusters impliquant des cas secondaires sont survenus dans la population de 45 millions d'habitants surveillée pendant une durée de 4 ans.
***Nota bene* : Il est important de considérer la proportion de cas secondaires par rapport à l'ensemble des cas, bien plus importants pour les souches capsulées *versus* les souches non-capsulées.**

Les données étasuniennes récentes apportent des données uniques de surveillance en population générale pour une population de 45 millions d'habitants tant pour les souches capsulées que pour les souches non capsulées. Cette surveillance systématique a apporté des données uniques à l'échelle d'une large population, dans une période récente et avec étude phylogénétique des souches, permettant de décrire les épisodes de transmission.

3.2.6 Transmission nosocomiale : milieu de soins et Ehpad

Les données de transmission en milieux de soins sont peu nombreuses dans la littérature :

- Cas de méningite à Hib en milieu pédiatrique [73,74].
- Épisodes d'infection respiratoire à Hi-NT en population adulte [75,76].

Les publications concernant ces épidémies figurent en annexe 8.

3.2.7 Autres situations de transmission collective : milieu communautaire

Plusieurs études font état de cas groupés ou d'épidémies d'IIHi en milieu communautaire, notamment chez les enfants (voir annexe 9).

Une étude publiée en 1984, menée dans le comté de Monroe (États-Unis), identifiait d'ailleurs les crèches comme un facteur de risque d'II à Hib, chez les enfants de moins de 3 ans.

Une étude américaine plus récente rapporte la survenue dans un délai de 7 jours de quatre cas d'infection invasive à HI-NT chez des enfants âgés de 5 à 6 ans fréquentant la même école (deux classes différentes) [77].

Une autre étude américaine rapporte la survenue d'infections invasives à Hia chez des jeunes enfants de moins de deux ans d'une communauté autochtone d'Alaska [78].

Dans des communautés d'adultes, les publications concernent surtout le portage nasal et/ou pharyngé chez des sujets symptomatiques (signes respiratoires) ou asymptomatiques (voir annexe 4).

Il existe peu de données dans la littérature sur les cas groupés liés aux souches capsulées non-b ou aux souches non capsulées.

Les cas groupés d'IIHi semblent peu fréquents, ce qui est en faveur d'un faible taux d'attaque secondaire dans l'entourage direct du cas.

Le risque pourrait être plus élevé pour les personnes ayant des facteurs de risque d'IIHi. Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de personnes à traiter pour éviter un cas secondaire.

3.3 Rechutes et récurrences

Avant la mise en place de la vaccination généralisée contre Hib, des rechutes d'infections invasives chez un même patient étaient décrites dans les six mois suivant le premier épisode [79–82].

Les mécanismes de la rechute sont probablement multiples : traitement antibiotique initial mal conduit ou inapproprié (échec du traitement), recontamination au contact d'un sujet porteur non symptomatique (réinfection), ou authentiques récurrences du fait d'un déficit immunitaire non identifié, de l'absence de production d'anticorps protecteurs à la suite de la première infection ou de la vaccination, ou d'un portage chronique non éliminé par l'antibiothérapie initialement prescrite.

Peu de données récentes sont disponibles. Quatre cas ayant présenté chacun deux épisodes distincts d'II à Hib, dont deux non vaccinés, ont été notifiés au Royaume-Uni de 1992 à 2022 [83]. Deux personnes âgées de 12 et 77 ans n'étaient pas vaccinées, un enfant de 6 ans avait reçu une dose de rattrapage du vaccin Hib lorsqu'il a développé sa deuxième infection, et un enfant de 7 ans avait reçu trois doses en bas âge ainsi qu'une dose de rappel après son premier épisode de Hib à 5 ans.

4. Antibiotiques

4.1 Antibiotiques utilisés en prophylaxie

L'usage de la rifampicine pour l'antibioprophylaxie chez les contacts de cas index d'II à Hib (méningites essentiellement) s'est progressivement généralisé au début des années 1980 sur le modèle de la prévention des cas secondaires de méningites à méningocoque [84–92]. Le but de cette antibioprophylaxie est d'éradiquer le portage nasopharyngé de Hib chez les contacts du cas (s'ils sont déjà porteurs) et d'éviter la survenue de cas secondaires s'il y a dans l'entourage des personnes à risque d'infection invasive.

Dans les études effectuées avant la vaccination généralisée contre Hib, les taux d'éradication du portage pharyngé chez les contacts d'un cas index étaient supérieurs à 80-90 % avec la rifampicine, supérieurs à ceux observés avec l'ampicilline (65 % d'éradication à la dose de 100 mg/kg/j pendant 5 jours) [85], le céfaclor (24 % d'éradication) [88], ou l'érythromycine [87]. Une petite série plus récente, réalisée chez l'adulte avec bronchopneumopathie chronique obstructive [93] a montré le peu d'efficacité de l'azithromycine pour éradiquer le portage. Dans cette étude, les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine) avaient de meilleures performances.

Quatre jours de rifampicine à la dose de 20 mg/kg/j (en 1 ou 2 prises orales [94], avec un maximum de 600 mg/jour, et une dose diminuée de moitié chez les nouveau-nés [91] semblaient plus efficaces que deux jours [95], en particulier chez les contacts de moins de 5 ans [89].

Une étude a montré qu'un traitement curatif par au moins trois jours de céfotaxime ou de ceftriaxone permettait l'éradication du portage [96]. Les autres molécules que les céphalosporines de 3ème génération (C3G) utilisées dans les traitements des infections des patients index, telles que le cotrimoxazole, l'amoxicilline ou l'amoxicilline / acide clavulanique, ne constituent pas une antibioprophylaxie efficace car elles n'apportent pas un taux suffisant d'éradication de Hib du nasopharynx [97].

Dans la période pré-vaccinale, les travaux de Murphy, Glode et Gilbett montraient que l'antibioprophylaxie de l'ensemble des contacts (entourage proche, collectivité d'enfants) devait être réalisée simultanément, afin d'éviter des échecs d'éradication par recontamination à partir d'un autre sujet porteur asymptomatique n'ayant pas été traité [92,94,98].

4.2 Critères de choix du schéma de rifampicine en prophylaxie

4.2.1 Impact de la rifampicine sur le portage

La grande majorité des essais de rifampicine ont été réalisés à l'ère pré-vaccinale. Il s'agit d'études hétérogènes sur le plan méthodologique tant pour le critère de jugement (efficacité sur le portage à des temps différents) que sur les modalités de randomisation et les sous-groupes considérés pour la présentation des résultats (randomisation des cas contacts mais résultats fournis sur les cas contacts colonisés). Les données comparables issues d'essais thérapeutiques randomisés de la rifampicine en prophylaxie sont résumées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Prophylaxie par la rifampicine autour d'un cas d'infection invasive à Hi dans les études randomisées avec un critère de jugement sur l'éradication du portage

	Index n	Contacts n	Colonisés n	Bras de traitement	Eradication du portage %	NB
Glode 83 **Reviews of** **Infectious** **Diseases**	291	1467: 306 36 78 353	 Dans les garderies	 RFP 10 mg/kg*2/j*2j RFP 10 mg/kg*2/j*4j RFP 20 mg/kg*1/j*4j Placebo	 60% (64% >5A, 53% <5A) à J10 75% (83% >5A, 67% <5A) à J10 **95% (96% >5A, 91% <5A) à J10** 27% (26% >5A, 33% <5A) à J10	
Glode 85 **Pediatrics**	102	492: 70 18 24	26% chez les contacts familiaux	 RFP 20 mg/kg*1/j*4j RFP 10 mg/kg*2/j*4j Placebo*1/j*4j	 **96% (98% >5A, 93% <5A) à J10** 83% (100% >5A, 67% <5A) J10 **29% (18% >5A, 38% <5A) à J10**	
Daum 81 **Pediatrics**	79	400 46 44	27 % dans les garderies	 Placebo RFP 10 mg/kg*2/j*2j	Résultats chez sujets compliants 24% (22% >5A, 29% <5A) à J10 64% (81% >5A, 48% <5A) à J10	
Daum 83 **AAC**	127	620 (524 compliants)	161 soit 26% dans les garderies	 RFP 10 mg/kg*2/j*2j (RFP + TMP)*2j	Résultats chez sujets compliants 70% (82% >5A ; 56% <5A) à J10 77% (84% > 5A ; 71% <5A) à J10	
Green 92 **AAC**	163	134 153	21 24	RFP 20 mg/kg*1/j*4j RFP 20 mg/kg*1/j*2j	17/18=94% à J10 22/24=92% à J10	NB : très petits effectifs
Yogev 79 **AJCP**		17 enfants 6 à 36 mois en échec de prophylaxie par le céfaclor		RFP 10 mg/kg*2/j*2j .../...	Non interprétable	NB : très petits effectifs
Gessert 80 **Pediatrics**	1	26 pediatric carriers 9 17		RFP 20 mg/kg*1/j*4j .../...	9/9 = 100 % à J6 puis J8	NB : très petits effectifs

4.2.2 Le schéma de rifampicine en prophylaxie dans les recommandations internationales

Les recommandations internationales d'antibioprophylaxie ne concernent que les infections invasives à Hib, elles sont résumées en annexe 10. Le **Tableau 5** présente le schéma posologique proposé par pays pour la prophylaxie par la rifampicine.

Tableau 5 : Schémas posologiques proposés par les recommandations internationales pour la prophylaxie par la rifampicine.

Pays (année)	Dose quotidienne	Dose max (adultes)	Nombre de prises	Durée
Québec (2016)	20mg/kg	600mg	1	4 jours
Belgique (2023)	20mg/kg	600mg	1	4 jours
Espagne (2023)	20mg/kg	600mg	1	4 jours
Etats-Unis (2024)	20mg/kg	600mg	1	4 jours
Allemagne (2025)	20mg/kg	600mg	1	4 jours
Australie (2025)	20mg/kg	600mg	1	4 jours
Royaume-Uni (2025)	20mg/kg	600mg	1	4 jours

4.2.3 Le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la rifampicine en prophylaxie

Le RCP de la rifampicine en France ne précise pas de posologie pour la prophylaxie des IIHi.

4.2.4 Autres critères de choix posologique de la rifampicine en prophylaxie

Au regard des éléments *supra* et après audition des sociétés savantes, le groupe de travail a fait les constats suivants :

- La rifampicine est l'antibiotique de choix du fait de l'absence de résistance d'HI, de la bonne diffusion pharyngée et de l'efficacité évaluées dans des études de portage anciennes qui sont toutefois entachées de biais méthodologiques.
- La « posologie américaine historique » de l'ère pré-vaccinale qui reste reconduite dans des référentiels étrangers est de 20 mg/kg plafonné à 600 mg, 1 fois par jour, durant 4 jours.
- Ce plafond de 600 mg/j aboutit à sous-doser tous les sujets de plus de 30 kg, situations devenant fréquentes du fait de l'augmentation de l'incidence des IIHi chez l'adulte et de la prévalence croissante de l'obésité en population.
- Le schéma « historique » avait été repris au BEH 1992 (mais avec une fourchette de 20 à 40 mg/j toujours plafonnée à 600mg/j et pour 4 jours) [2]. Un avis du HCSP de 2012 relatif à la conduite à tenir en cas de survenue de maladies infectieuses dans une collectivité recommandait une antibioprophylaxie pour les IIHib, mais sans en détailler les modalités [125]. Depuis il n'a été identifié aucun écrit de l'ANSM, de la HAS ou d'une société savante sur le sujet.
- Les ouvrages du Collège des enseignants d'infectiologie (Pilly, POPI, ePOPI) ont proposé, à plusieurs reprises, un schéma de prophylaxie des IIHi par rifampicine calqué sur celui des infections invasives à méningocoque (IIM) pour les posologies unitaires et quotidiennes (soit 10 mg/kg toutes les 12 heures sans dépasser 600 mg par prise ; demi-dose avant l'âge de 1 mois), mais de durée double (4 jours et non 2 jours).
- Maintenir pour la rifampicine un schéma à 4 jours basé sur les essais historiques est apparu opportun au regard de l'absence de nouvelles données. Adopter la posologie biquotidienne calquée sur celle des IIM permet de résoudre le sous dosage pour les sujets de plus de 30 kg avec une tolérance digestive acceptable.
- Pour les rares contre-indication à la rifampicine, bien qu'aucune donnée clinique robuste ne soit actuellement disponible pour les IIHi, l'utilisation de la ceftriaxone ou de la ciprofloxacine en prophylaxie des contacts est proposée par extrapolation des stratégies utilisées pour les IIM. Cette hypothèse est étayée par des profils de sensibilité très favorables de Hi à ces deux antibiotiques, avec des CMI50/CMI90 proches de celles observées pour *Neisseria meningitidis* et très inférieures aux concentrations obtenues dans les sécrétions respiratoires. Ces éléments suggèrent que ces molécules pourraient être efficaces pour prévenir la transmission secondaire. D'autres recommandations étrangères ont de même proposé la ceftriaxone ou la ciprofloxacine pour l'antibioprophylaxie des IIHi lorsque la rifampicine ne peut pas être utilisée.

4.2.5 Précautions à prendre lors de la prescription de la rifampicine en prophylaxie

- **Chez la femme enceinte :** la rifampicine peut être utilisée. En cas d'utilisation de la rifampicine dans les 3-4 jours précédant l'accouchement, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Aussi afin de prévenir leur apparition, une dose de 0,5 à 1 mg de vitamine K1 doit être administrée par voie injectable (IM ou IV lente) au nouveau-né dès la naissance.
- **Chez les jeunes filles et femmes en âge de procréer :** du fait d'une diminution de l'efficacité de contraceptifs oraux par la rifampicine lorsque les deux médicaments sont associés, une contraception de type mécanique doit être envisagée pendant la durée du traitement par rifampicine ainsi que pendant la semaine qui suit, surtout si le contraceptif oral habituel est microdosé.

NB : La rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions comme l'urine, la salive et le liquide lacrymal. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

Dans la mesure où l'information contenue dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM (http://ansm.sante.fr) et sur la Base de Données Publique des Médicaments (https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/).

En cas d'un nombre important de contacts à traiter, il est recommandé de s'assurer de la disponibilité du médicament.

4.2.6 En cas d'impossibilité à utiliser la rifampicine

En cas de d'impossibilité à utiliser la rifampicine (contre-indication, résistance de la souche ou encore indisponibilité de la molécule) : ceftriaxone par voie injectable (chez l'adulte : 1 gramme 1 fois par jour et chez l'enfant 50 mg/kg, durant 2 jours) ou ciprofloxacine par voie orale (chez l'adulte : 500 mg 1 fois par jour et chez l'enfant 20 mg/kg sans dépasser 500 mg quotidienne de 500 mg, durant 2 jours).

4.3 Antibiorésistance et mécanismes de résistance

Hi peut être sensible ou non à différentes classes d'antibiotiques : bêtalactamines [particulièrement ampicilline/amoxicilline +/- associées à un inhibiteur des bêta-lactamases ou C3G, macrolides, fluoroquinolones, co-trimoxazole, tétracyclines, rifampicine.

La résistance aux antibiotiques des souches invasives d'Hi varie dans le temps et selon les données de chaque pays.

Les principaux profils d'antibiorésistance sont décrits dans l'annexe 11. Le développement d'une résistance à l'ampicilline peut être associé à l'acquisition d'une bêta-lactamase. L'acquisition de cette résistance se fait par l'intermédiaire d'un plasmide ou par l'échange entre bactéries de petits éléments chromosomiques mobiles. Ces souches bêta-lactamase positives restent en général sensibles aux C3G. Un deuxième mécanisme de résistance consiste en une mutation de la protéine de liaison à la pénicilline, Dans ce cas, on observe souvent une résistance à la pénicilline, fréquemment à l'ampicilline, mais également parfois aux C3G.

On distingue alors des souches complètement sensibles aux bêtalactamines, des souches bêta-lactamase-positives ampicilline-résistantes (BLPAR), des souches bêta-lactamase-négatives ampicilline-résistantes (BLNAR) et des souches bêta-lactamase-positives amoxicilline/acide clavulanique-résistantes (BLPACR). Certaines mutations sont toutefois associées à une résistance au céfotaxime [99,100]. Des mutations sur d'autres gènes codant pour la synthèse du peptidoglycane ont été décrites chez des souches Hi-NT BLPACR [101].

Des résistances aux pénèmes (imipenème) ont été décrites très rarement, principalement avec des souches BLNAR ou BLPACR [102]. Des souches BLPACR peuvent également être résistantes à l'association pipéracilline/tazobactam [103].

Des mutations diverses peuvent être responsables de résistances [104–106], aux fluoroquinolones [105,107,108], triméthoprime-sulfaméthoxazole [105,109], tétracyclines ou rifampicine [110,111] . Certaines souches de Hi-NT sont résistantes à plusieurs classes d'antibiotiques [105,112,113].

La résistance de HI à l'amoxicilline est croissante alors que le céfotaxime, la rifampicine et la ciprofloxacine restent efficaces : on observe une augmentation de la résistance à l'amoxicilline entre 2017 et 2023 (de 23 à 35 %), plus marquée pour les souches de Hi-NT, alors que le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline / acide clavulanique reste stable autour de 10 % (14 % pour Hi-NT). La prévalence de la résistance au céfotaxime est faible (2-4 %) quel que soit le sérotype. Une vigilance s'impose sur ce type de souches résistantes à l'ampicilline sans production de *b*êta lactamase (*Bêta Lactamase negative - Ampicilline resistant* ou BLNAR) car certaines souches portant des mutations critiques pour la résistance (amoxicilline : G490E, A502V, R517H, N526K : céphalosporines C3G : S357N, M377I, S385T, L389F) ne sont pas détectables par un criblage à l'aide d'un disque benzylpénicilline ; il est nécessaire de déterminer la CMI par E-test. Les résistances à la rifampicine et à la ciprofloxacine sont exceptionnelles (< 0,5 %). La prévalence de la résistance au triméthoprime / sulfaméthoxazole est comprise entre 13 et 17 %.

5. Vaccination contre Hib

5.1 Rappel de physiologie immunitaire

La protection contre les IIHi repose essentiellement sur l'immunité humorale, c'est-à-dire les anticorps dirigés contre le polyoside capsulaire et les protéines de surface de la membrane externe de la bactérie.

L'étude princeps de Fothergill [114] avait proposé un concept de réponse immunitaire à l'infection invasive à « *Bacillus influenzae* », dénomination historique d'Hi. Les auteurs s'appuient sur l'histogramme en fonction de l'âge de 276 malades avec une méningite (200 cas de la littérature et 76 cas personnels). L'étude avait par ailleurs étudié le pouvoir bactéricide de 133 échantillons de sang humain (population de donneurs non décrite et non stratifiée par âge) montrant l'existence d'un pouvoir bactéricide décroissant entre la naissance et l'âge de 6 mois pour disparaître à l'âge de 3 ans puis augmentant jusqu'à l'âge adulte. Le point clé de l'étude était la constatation d'un pic de survenue des méningites à « *Bacillus influenzae* » qui suit la période d'immunisation passive (anticorps maternels transmis dans les premiers mois de vie) et précède la période d'apparition des anticorps d'immunité active (en lien avec les rencontres du jeune enfant jusqu'à l'âge adulte avec l'agent infectieux, notamment lors d'épisodes d'infection des voies respiratoires hautes). À l'époque, les données avaient amené les auteurs à faire l'hypothèse d'une protection humorale plutôt que cellulaire ; l'hypothèse des IIHi favorisées par les infections des voies respiratoires supérieures apparaît aujourd'hui visionnaire ; en revanche, l'hypothèse du lien entre le passage des infections non-invasives en infections invasives et le pouvoir bactéricide du sang semble aujourd'hui incomplète.

Un phénomène similaire a pu être montré [115] avec les anticorps dirigés contre le polyoside capsulaire de sérogroupe b. Ce polyoside est immunogène et susceptible d'induire une protection lorsqu'il est administré sous la forme d'un vaccin mais la réponse est insuffisante chez le nourrisson. La conjugaison de ce même polyoside à une protéine (sous la forme d'un vaccin dit conjugué) amplifie son potentiel immunologique et permet une protection précoce dès l'âge de 6 semaines de vie.
Depuis la fin des années 80, l'usage généralisé de ce type de vaccin conjugué dans les pays développés dès la première année de vie a permis d'observer une réduction de plus de 90 % des infections invasives (dont les méningites) dans ce groupe d'âge [114–116].

5.2 La stratégie vaccinale en France contre Hib

La vaccination contre les infections invasives à Hib a été introduite en France chez le nourrisson en 1993 selon un schéma vaccinal initial comprenant trois doses de primo-vaccination (2, 3, 4 mois) + un rappel (16-18 mois). Des couvertures vaccinales élevées ont été rapidement obtenues.

En 2013 le schéma de vaccination des nourrissons a été simplifié et réduit à deux doses de primo-vaccination suivies d'un rappel. Le schéma vaccinal en France pour l'immunisation contre *Haemophilus influenzae* comprend désormais [3] :

- Une primovaccination comportant deux doses à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois suivie d'un rappel (une dose) à 11 mois.
- Le schéma de rattrapage recommandé pour les nourrissons et enfants non vaccinés comporte :
  - Entre 6 et 12 mois : deux doses de vaccin monovalent Act-HIB à un mois d'intervalle (M0, M1) et un rappel 6 mois après la première dose soit trois doses au total ;
  - Au-delà de 12 mois et jusqu'à 5 ans : une seule dose de vaccin monovalent Act-HIB.

La vaccination est devenue obligatoire en France chez le nourrisson depuis le 1er janvier 2018.

Elle repose aujourd'hui quasi exclusivement sur l'administration de vaccins combinés hexavalents (Hexyon, Infanrix Hexa, et Vaxelis) contenant les valences Hib conjuguée, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et hépatite B.

La recrudescence des IIHi plusieurs années après le passage du schéma de primo-vaccination 3+1 au schéma 2+1 en 2013 avait interrogé un lien potentiel de causalité sans que l'on dispose d'argument épidémiologique solide pour étayer cette hypothèse. Il faut noter que les Pays-Bas ont mis en place la même simplification du schéma 3+1 à 2+1 en 2020 ; dans ce contexte, une large étude cas-témoins (250 cas d'IIHib extraits à partir des données des laboratoires nationaux de référence pour la période 2005-2023 et 2 487 témoins appariés à partir du registre de la population) a permis d'estimer que l'efficacité vaccinale chez les enfants en primo-vaccination était de 97 % (IC95 : 93–99) pour le schéma 2+1 et de 96 % (IC à 95 % : 93–98) pour 3+1 doses, et > 95 % pour les séries primaires respectives [117]. Cette étude récente de l'ère vaccinale est en faveur d'une efficacité vaccinale comparable des schémas 2+1 et 3+1 avec les deux vaccins hexavalents utilisés aux Pays-Bas.

5.3 Échecs vaccinaux Hib

L'analyse et l'organisation des déclarations d'échecs de vaccination ne relèvent pas des prérogatives du HCSP. Toutefois, il apparaît pertinent de présenter ici les données pour illustrer cette problématique.

a) Données de Santé publique France

En France, entre 2018 et 2024, 181 cas d'infection invasive à Hib ont été identifiés chez des enfants de moins de 5 ans dont la majorité était correctement vaccinée [51].

Parmi les enfants âgés de 6 à 11 mois, 77 % étaient correctement vaccinés avec deux doses d'un vaccin combiné contenant la valence Hib. Chez les enfants âgés de 12 mois et plus, 68 % avaient reçu un schéma complet avec trois doses de vaccin contenant la valence Hib, soit **44 échecs vaccinaux**. Le délai médian entre la dernière dose de vaccination et l'infection était de 20 mois. La distribution de l'âge des échecs vaccinaux était la suivante : 25 % d'enfants âgés de 12 à 23 mois, 48 % d'enfants âgés de 2 ans, 16 % d'enfants âgés de 3 ans et 11 % d'enfants âgés de 4 ans. La présence de facteurs de risque individuels n'a pas été documentée dans cette étude.

L'efficacité vaccinale après trois doses parmi les enfants âgés de 2 à 4 ans a été estimée en comparant la proportion de cas vaccinés et la couverture vaccinale dans la population (méthode de screening). L'efficacité vaccinale a été estimée à 91 % [intervalle de confiance à 95 % : 76-97 %]. Les analyses n'ont pas mis en évidence de différence significative entre l'efficacité vaccinale estimée chez les enfants de 2 ans et celle estimée chez les enfants de 3 et 4 ans.

Les estimations d'efficacité vaccinale doivent être interprétées avec précaution compte-tenu des biais possibles dans la méthode de screening.

Des questions persistent sur l'efficacité vaccinale chez les 5-11 mois après la primo-vaccination à deux doses, et sur l'efficacité du schéma 2+1 pour prévenir le portage pharyngé de Hib.

b) Données ANSM issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Au total, dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) à la date du 12 septembre 2025, il était retrouvé 73 cas d'infection à Hib après une vaccination par un vaccin immunisant contre Hib (Act-Hib, Hexyon, Infanrix Hexa, Infanrix Quinta, Pentavac, et Vaxelis).

Sur ces 73 cas, tous ont été catégorisés comme « graves » sachant que 38 cas ont été déclarés après un schéma vaccinal incomplet selon les recommandations vaccinales actuelles et 33 cas ont été déclarés après un schéma complet selon les recommandations vaccinales actuelles (deux doses + un rappel). Sur ces 73 cas, la majorité des cas (n=43) ont été déclarés après une vaccination avec le vaccin Hexyon.

Pour les 33 cas déclarés après un schéma complet, dont 14 cas avec Hexyon :

- 16 cas ont été déclarés jusqu'à fin 2017
- 17 cas ont été déclarés depuis 2018, chiffre à interpréter avec prudence compte tenu de doublons probables dans le recensement de ces cas

À noter que parmi les 73 cas, deux cas ont été déclarés avec plus de trois doses, un cas après quatre doses et un cas après cinq doses. Ces cas s'expliquent par une vaccination ayant débuté dans leur pays d'origine puis recommencée en France.

Ces chiffres sont à mettre en relation au nombre de doses administrées et notamment une part très majoritaire des ventes d'Hexyon : selon la base de données Open Medic de l'Assurance Maladie, le pourcentage d'Hexyon a représenté entre 58 % et 73 % de l'ensemble des remboursements délivrés en officine sur les années 2022 à 2025[7]. Par ailleurs, le taux de sous-notification estimé comme important en matière d'échec vaccinal ainsi que la disparité des informations des cas déclarés ne permettent pas dans le cadre du système de recueil des données de pharmacovigilance d'évaluer de manière exhaustive les échecs vaccinaux.

5.4 Perspectives : les besoins et les vaccins du futur

Concernant les vaccins contre Hib, les besoins sont globalement couverts (polysaccharides capsulaires conjugués à des protéines porteuses de type tétanos) pour les pays à hauts niveaux de revenu. Les efforts actuels portent sur l'optimisation des procédés de production pour réduire les coûts et rendre les vaccins plus accessibles globalement pour les pays à bas et moyens niveaux de revenu ; l'optimisation rationnelle passe aussi par l'inclusion d'Hib dans des formulations multi-agent pour améliorer la couverture vaccinale tout en réduisant l'impact logistique des programmes de vaccination [118].

[7]https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-base-complete-depenses-medicaments

En l'absence d'immunité croisée, les vaccins Hib existants n'offrent aucune protection croisée contre les autres souches Hi qu'elles soient capsulées non-b ou non capsulées. L'épidémiologie des II Hi suggère un intérêt potentiel de vaccins pouvant couvrir les souches émergentes, notamment Hia [119] et Hi NT [120].

Le développement des vaccins contre Hia repose sur les mêmes principes que ceux du vaccin Hib, c'est-à-dire ciblés sur la capsule polysaccharidique qui est conjuguée avec une protéine vectrice. Des vaccins conjugués anti-Hia sont en cours d'évaluation préclinique et clinique, avec des candidats vaccins conjugués avec diverses protéines porteuses et adjuvants [121].

Le développement d'un vaccin universel pour prévenir diverses infections à HI-NT telles que les maladies invasives néonatales, les otites moyennes aiguës chez les nourrissons et les enfants et les épisodes d'exacerbation aiguë de BPCO chez les adultes représente un défi technologique majeur du fait de la variabilité antigénique élevée des souches non typables. L'approche d'un polysaccharide conjugué étant impossible (absence de capsule), les développements doivent donc cibler les protéines de surface les plus conservées (protéines membranaires externes-P5 ou P26, adhésines) pour induire une protection croisée. Deux stratégies soutiennent les recherches. Les candidats vaccins injectables ciblent des protéines conservées pour obtenir une immunité systémique (IgM, IgG) sont actuellement en phase 1-2 [122]. Les candidats vaccins oraux utilisent des bactéries entières ou des extraits bactériens pour obtenir une immunité muqueuse (IgA) ont été étudiés essentiellement en prévention des exacerbations de BPCO, avec un bénéfice trop limité pour recommander cette vaccination dans cette population [123].

Le développement de vaccins contre Hia et Hi-NT est à l'étude mais est à un stade précoce des évaluations cliniques ; il est difficile à ce jour de savoir à quelle date ces vaccins pourront être disponibles sur le marché.

5.5 Surveillance et caractérisation des échecs vaccinaux

Les échecs vaccinaux correspondent aux infections invasives à Hib chez des enfants âgés de 12 mois et plus ayant été vaccinés avec trois doses de vaccin contenant la valence Hib, avec la dernière dose administrée au-moins 14 jours avant l'infection.

Les informations sur les vaccinations contre Hib doivent être renseignées dans la fiche de signalement obligatoire avec en particulier le nombre de doses reçues et les dates de vaccination pour déterminer le statut vaccinal des cas. SpF et le CNR réalisent conjointement l'identification et le suivi des échecs vaccinaux. Le CNR réalise les explorations immunologiques et génotypiques selon les modalités suivantes :

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

Les échecs vaccinaux doivent être déclarés par les professionnels ayant pris en charge le cas au centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

6. Mesures non pharmaceutiques

La transmission d'une maladie infectieuse d'un individu à un autre nécessite l'émission de l'agent pathogène depuis le malade ou le porteur, puis sa transmission directe ou indirecte (*via* un objet contaminé) et enfin, l'introduction de l'agent pathogène chez l'individu sain qui devient infecté.

La connaissance des modalités de transmission permet de proposer des mesures d'hygiène qui sont décrites dans trois référentiels principaux :

- « *Guide de prévention de la transmission par voie respiratoire* » de la Société Française d'Hygiène Hospitalière [124]. L'ouvrage propose un outil d'évaluation du risque pour choisir les mesures de prévention les plus adaptées à la maîtrise du risque de transmission respiratoire en milieu de soins.
- « *Guide des conduites à tenir en cas de maladies infectieuses dans une collectivité d'enfants ou d'adultes* » et « *Mesures universelles d'hygiène pour la prévention des principales maladies infectieuses dans la population générale* » du HCSP [125,126].

6.1 Prévention de la transmission respiratoire

Depuis 2024, les transmissions des agents pathogènes par les modes « gouttelettes » et « air » sont réunies sous le terme de « transmission par voie respiratoire ». Les agents pathogènes ainsi transmis sont classés dans trois groupes de criticité (A, B ou C), A correspondant à un niveau faible, B à un niveau moyen et C à un niveau élevé.

Cette classification permet d'intégrer chaque agent pathogène à transmission respiratoire dans une matrice finale d'évaluation du risque de transmission, destinée à déterminer le niveau d'exposition à l'agent pathogène, en combinant la durée, la proximité et le geste (procédure générant des aérosols ou non). C'est ce niveau d'exposition qui permet de déduire le niveau de précautions complémentaires respiratoires à appliquer : simples, renforcées ou maximales : Cf. annexe 12 et annexe 13.

Hi est classé dans la catégorie A du niveau de risque (*i.e.* risque faible de transmission), possède un R_0 de 3,3 et un taux d'attaque de 2 à 3 % (Tableau 6)

Tableau 6 : Synthèse des caractéristiques d'*Haemophilus influenzae* [123]

Sérotypes	a, b, c, d, e, f, non typable
Catégorie de risque	Catégorie A
R_0	3,3
Taux d'attaque	2-3% pour les méningites chez l'enfant
Transmission par contact direct	Sécrétions respiratoires
Transmission par contact indirect	• Surface sèche (< 1 jour) • Plastique (12 heures) • Secrétions nasales (12 jours)

Il est à noter qu'une étude de cohorte observationnelle chez des enfants en garderie a montré que la densité bactérienne d'Hi était doublée en cas d'infection virale respiratoire avec symptômes de rhinite, avec, en conséquence, une majoration du risque de transmission [127].

Outre la transmission par contact direct avec les sécrétions respiratoires, la transmission peut se faire *via* un contact indirect. Hi est capable de persister moins d'un jour sur une surface sèche, 12 heures sur du plastique et 12 jours lorsqu'il est entouré par les secrétions nasales.

En milieu hospitalier, le repérage d'un patient atteint d'une infection respiratoire ou d'une méningite à Hi impose de mettre en place les précautions complémentaires respiratoires de niveau « simples » ou « renforcées », mais jamais de niveau « maximales ». Ces mesures peuvent être levées 24 h après le début de l'antibiothérapie.

Le port du masque à usage médical par le cas index et le sujet contact permet une diminution du risque de transmission en cas d'exposition faible de courte durée (<15 minutes).

6.2 Mesures universelles d'hygiène

Dans le cadre des infections invasives à Hi, les mesures universelles d'hygiène [126] comprennent l'hygiène des mains (par lavage à l'eau et au savon ou par friction hydro-alcoolique), les équipements de protection individuel (EPI) dont les masques, l'hygiène corporelle, l'hygiène et la ventilation des locaux ainsi que la distance physique entre individus[8].

6.3 Mesures de prévention collective.

Les collectivités d'enfants ou d'adultes mettent en contact de nombreux individus dans un espace relativement restreint, ce qui favorise la transmission des agents infectieux et justifie la mise en place de mesures spécifiques pour limiter la transmission entre les sujets fréquentant la collectivité [125].

Les réservoirs de germes sont : l'individu porteur asymptomatique (portage pharyngé), l'individu malade et l'environnement.

La contamination se fait par voie directe *via* les sécrétions respiratoires (aérosol ou gouttelettes) ou par voie indirecte (objets, surfaces).

Dans les mesures collectives d'hygiène, on retrouve le nettoyage quotidien des surfaces (en priorité les plus touchées), le vidage quotidien des poubelles, le changement de linge dès que nécessaire, le lavage du matériel et des jouets et le respect des règles d'hygiène alimentaire.

En cas de maladie infectieuse dans une collectivité, l'hygiène doit être renforcée : lavage des mains plus fréquent, nettoyage soigneux des sécrétions nasales avec hygiène des mains dans les suites, port du masque si possible, lavage des surfaces et des objets en contact avec la personne malade.

Pour toute personne malade, la fréquentation d'une collectivité à la phase aiguë d'une maladie infectieuse n'est pas souhaitable, même si l'agent pathogène responsable de l'infection ne justifie pas par lui-même une éviction temporaire de la collectivité.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique. Validé le 29 mai 2026 par la commission spécialisée maladies infectieuses maladies émergentes du Haut Conseil de la santé publique, 15 membres présents sur 20, aucun conflit d'intérêts signalé, 15 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.

[8] Éviter les contacts physiques ; ne pas serrer les mains, limiter les embrassades, garder ses distances (>2m)

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 6 février 2026 relatif à la mise à signalement obligatoire des cas d'infection invasive à Haemophilus influenzae [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1500

2. Roure C, Bégué P. La vaccination par le vaccin Haemophilus influenzae type b, les recommandations du comité technique des vaccinations. bulletin épidémiologique hebdomadaire, n° 18 du 4 mai 1992. [Internet]. 1992 [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/1992/18/beh_18_1992.pdf

3. Ministère de la Santé, des Familles, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. Le calendrier des vaccinations [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal

4. Xiao J, Su L, Huang S, Liu L, Ali K, Chen Z. Epidemic Trends and Biofilm Formation Mechanisms of Haemophilus influenzae: Insights into Clinical Implications and Prevention Strategies. Infect Drug Resist. 2023;16:5359-73. doi:10.2147/IDR.S424468 PubMed PMID: 37605758; PubMed Central PMCID: PMC10440118.

5. Deghmane AE, Taha MK. Haemophilus influenzae. EMC - Biol Médicale. juill 2025;20(3):1-9. doi:10.1016/S2211-9698(24)48047-3

6. Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al. Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. Front Neurol. 2019;10:281. doi:10.3389/fneur.2019.00281 PubMed PMID: 30972012; PubMed Central PMCID: PMC6443843.

7. Zanella MC, Cherkaoui A, Hinic V, Renzi G, Goldenberger D, Egli A, et al. Unexpectedly High False-Positive Rates for Haemophilus influenzae Using a Meningoencephalitis Syndromic PCR Panel in Two Tertiary Centers. Front Cell Infect Microbiol. 8 mars 2021;11:639658. doi:10.3389/fcimb.2021.639658

8. de Carvalho CX, Kipnis A, Thörn L, de Andrade JG, Pimenta F, Brandileone MC de C, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* among Brazilian children attending day care centers in the era of widespread Hib vaccination. Vaccine. 4 févr 2011;29(7):1438-42. doi:10.1016/j.vaccine.2010.12.045

9. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, et al. Carriage of Haemophilus influenzae in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of H. influenzae type b vaccination in Italy. Vaccine. 17 nov 2015;33(46):6227-34. doi:10.1016/j.vaccine.2015.09.082 PubMed PMID: 26440924.

10. Bajanca-Lavado MP, Cavaco L, Fernandes M, Touret T, Candeias C, Simões AS, et al. Haemophilus influenzae Carriage among Healthy Children in Portugal, 2015-2019. Microorganisms. 4 oct 2022;10(10):1964. doi:10.3390/microorganisms10101964 PubMed PMID: 36296240; PubMed Central PMCID: PMC9611606.

11. Assad Z, Cohen R, Varon E, Levy C, Bechet S, Corrard F, et al. Antibiotic Resistance of Haemophilus influenzae in Nasopharyngeal Carriage of Children with Acute Otitis Media and in Middle Ear Fluid from Otorrhea. Antibiot Basel Switz. 8 nov 2023;12(11):1605. doi:10.3390/antibiotics12111605 PubMed PMID: 37998807; PubMed Central PMCID: PMC10668799.

12. Ma C, Zhang Y, Wang H. Characteristics of Haemophilus influenzae carriage among healthy children in China: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 3 nov 2023;102(44):e35313. doi:10.1097/MD.0000000000035313 PubMed PMID: 37933036.

13. Slotved HC, Johannesen TB, Stegger M, Dalby T, Fuursted K. National Danish surveillance of invasive clinical Haemophilus influenzae isolates and their resistance profile. Front Microbiol. 2023;14:1307261. doi:10.3389/fmicb.2023.1307261 PubMed PMID: 38075872; PubMed Central PMCID: PMC10702724.

14. Ulanova M, Tsang RS, Nix EB, Tan B, Huska B, Kelly L, et al. Carriage of Haemophilus influenzae serotype A in children: Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can J Off Assoc Pour Microbiol Medicale Infect Can. mars 2024;9(1):20-31. doi:10.3138/jammi-2023-0020 PubMed PMID: 38567364; PubMed Central PMCID: PMC10984318.

15. Ekinci E, Willen L, Rodriguez Ruiz JP, Maertens K, Van Heirstraeten L, Serrano G, et al. Haemophilus influenzae carriage and antibiotic resistance profile in Belgian infants over a three-year period (2016-2018). Front Microbiol. 2023;14:1160073. doi:10.3389/fmicb.2023.1160073 PubMed PMID: 37168112; PubMed Central PMCID: PMC10164969.

16. Shrestha S, Stockdale LK, Gautam MC, Gurung M, Feng S, Maskey P, et al. Impact of Vaccination on Haemophilus influenzae Type b Carriage in Healthy Children Less Than 5 Years of Age in an Urban Population in Nepal. J Infect Dis. 1 sept 2021;224(12 Suppl 2):S267-74. doi:10.1093/infdis/jiab072 PubMed PMID: 34469554; PubMed Central PMCID: PMC8409530.

17. Obonyo CO, Lau J. Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. févr 2006;25(2):90-7. doi:10.1007/s10096-006-0092-4 PubMed PMID: 16491301.

18. Griffiths UK, Clark A, Gessner B, Miners A, Sanderson C, Sedyaningsih ER, et al. Dose-specific efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Epidemiol Infect. août 2012;140(8):1343-55. doi:10.1017/S0950268812000957 PubMed PMID: 22583474; PubMed Central PMCID: PMC3404480.

19. Giufrè M, Dorrucci M, Lo Presti A, Farchi F, Cardines R, Camilli R, et al. Nasopharyngeal carriage of Haemophilus influenzae among adults with co-morbidities. Vaccine. 31 janv 2022;40(5):826-32. doi:10.1016/j.vaccine.2021.12.030 PubMed PMID: 34952754.

20. Liu B, Zheng D, Zhou S, Chen L, Yang J. VFDB 2022: a general classification scheme for bacterial virulence factors. Nucleic Acids Res. 7 janv 2022;50(D1):D912-7. doi:10.1093/nar/gkab1107 PubMed PMID: 34850947; PubMed Central PMCID: PMC8728188.

21. Kc R, Leong KWC, Harkness NM, Lachowicz J, Gautam SS, Cooley LA, et al. Whole-genome analyses reveal gene content differences between nontypeable Haemophilus influenzae isolates from chronic obstructive pulmonary disease compared to other clinical phenotypes. Microb Genomics. août 2020;6(8):mgen000405. doi:10.1099/mgen.0.000405 PubMed PMID: 32706329; PubMed Central PMCID: PMC7641420.

22. Moxon ER, Kroll JS. Type b capsular polysaccharide as a virulence factor of Haemophilus influenzae. Vaccine. avr 1988;6(2):113-5. doi:10.1016/s0264-410x(88)80011-2 PubMed PMID: 3291448.

23. Jalalvand F, Riesbeck K. Haemophilus influenzae: recent advances in the understanding of molecular pathogenesis and polymicrobial infections. Curr Opin Infect Dis. juin 2014;27(3):268-74. doi:10.1097/QCO.0000000000000056 PubMed PMID: 24699388.

24. Langereis JD, de Jonge MI, Weiser JN. Binding of human factor H to outer membrane protein P5 of non-typeable Haemophilus influenzae contributes to complement resistance. Mol Microbiol. oct 2014;94(1):89-106. doi:10.1111/mmi.12741 PubMed PMID: 25091181; PubMed Central PMCID: PMC4497536.

25. Langereis JD, de Jonge MI. Unraveling Haemophilus influenzae virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines. Curr Opin Infect Dis. juin 2020;33(3):231-7. doi:10.1097/QCO.0000000000000645 PubMed PMID: 32304471.

26. Bouquet J, Tabor DE, Silver JS, Nair V, Tovchigrechko A, Griffin MP, et al. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. Respir Res. 30 mars 2020;21(1):77. doi:10.1186/s12931-020-01340-0 PubMed PMID: 32228581; PubMed Central PMCID: PMC7104712.

27. Zhang X, Yang Y, Chen S, Li W, Li Y, Akerley BJ, et al. Antigen-specific memory Th17 cells promote cross-protection against nontypeable Haemophilus influenzae after mild influenza A virus infection. Mucosal Immunol. avr 2023;16(2):153-66. doi:10.1016/j.mucimm.2023.01.007 PubMed PMID: 36736665; PubMed Central PMCID: PMC10343962.

28. Belkacem N, Deghmane AE, Taha MK. Biofilm Formation by Nontypeable Haemophilus Influenzae and Resistance to Complement-Mediated Clearance. J Infect Dis. 14 juin 2024;229(6):1674-8. doi:10.1093/infdis/jiad584 PubMed PMID: 38114092.

29. Farley MM, Stephens DS, Brachman PS, Harvey RC, Smith JD, Wenger JD, et al. Invasive Haemophilus influenzae Disease in Adults: A Prospective, Population-based Surveillance. Ann Intern Med. 15 mai 1992;116(10):806-12. doi:10.7326/0003-4819-116-10-806

30. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev. juill 1991;4(3):359-95. doi:10.1128/CMR.4.3.359 PubMed PMID: 1889047; PubMed Central PMCID: PMC358203.

31. Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. Invasive Haemophilus influenzae Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. Clin Microbiol Rev. 16 juin 2021;34(3):e0002821. doi:10.1128/CMR.00028-21 PubMed PMID: 34076491; PubMed Central PMCID: PMC8262803.

32. Deghmane AE, Taha MK. Invasive Bacterial Infections in Subjects with Genetic and Acquired Susceptibility and Impacts on Recommendations for Vaccination: A Narrative Review. Microorganisms. 24 févr 2021;9(3):467. doi:10.3390/microorganisms9030467 PubMed PMID: 33668334; PubMed Central PMCID: PMC7996259.

33. Chekrouni N, Koelman DLH, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. J Infect. mai 2021;82(5):145-50. doi:10.1016/j.jinf.2021.03.016 PubMed PMID: 33774020.

34. Carrera-Salinas A, González-Díaz A, Calatayud L, Mercado-Maza J, Puig C, Berbel D, et al. Epidemiology and population structure of Haemophilus influenzae causing invasive disease. Microb Genomics. déc 2021;7(12):000723. doi:10.1099/mgen.0.000723 PubMed PMID: 34898424; PubMed Central PMCID: PMC8767337.

35. Van Eldere J, Slack MPE, Ladhani S, Cripps AW. Non-typeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen. Lancet Infect Dis. déc 2014;14(12):1281-92. doi:10.1016/S1473-3099(14)70734-0 PubMed PMID: 25012226.

36. Tønnessen R, García I, Debech N, Lindstrøm JC, Wester AL, Skaare D. Molecular epidemiology and antibiotic resistance profiles of invasive Haemophilus influenzae from Norway 2017-2021. Front Microbiol. 2022;13:973257. doi:10.3389/fmicb.2022.973257 PubMed PMID: 36106084; PubMed Central PMCID: PMC9467436.

37. Ko A, Mohammad S, Chandran A, Donovan SD, Balakumar N. Purpura Fulminans Secondary to Haemophilus influenzae in an Infant. Cureus. mai 2025;17(5):e83313. doi:10.7759/cureus.83313 PubMed PMID: 40452702; PubMed Central PMCID: PMC12126183.

38. Cruces R P, Donoso F A, Camacho A J, Llorente H M. [Invasive infections caused by Haemophilus influenzae type b after the institution of the conjugated vaccine on the expanded programm on immunization in Chile]. Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia. mars 2006;23(1):50-4. doi:10.4067/s0716-10182006000100006 PubMed PMID: 16462964.

39. Gast T, Kowal-Vern A, An G, Hanumadass ML. Purpura fulminans in an adult patient with Haemophilus influenzae sepsis: case report and review of the literature. J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc. 2006;27(1):102-7. doi:10.1097/01.bcr.0000194269.95027.51 PubMed PMID: 16566545.

40. Beechar VB, de la Flor C, Medford RJ. Non-typeable Haemophilus influenzae and purpura fulminans. BMJ Case Rep. 8 juill 2020;13(7):e234880. doi:10.1136/bcr-2020-234880 PubMed PMID: 32641317; PubMed Central PMCID: PMC7348642.

41. Oliveira MD, Bourbon Ruão M, Magalhães J, Pereira NM, Gonçalves C. Purpura Fulminans as a Rare Manifestation of Invasive Haemophilus influenzae Disease: A Case Report. Cureus. févr 2024;16(2):e55016. doi:10.7759/cureus.55016 PubMed PMID: 38550465; PubMed Central PMCID: PMC10974885.

42. Hills T, Sharpe C, Wong T, Cutfield T, Lee A, McBride S, et al. Fetal Loss and Preterm Birth Caused by Intraamniotic Haemophilus influenzae Infection, New Zealand. Emerg Infect Dis. sept 2022;28(9):1749-54. doi:10.3201/eid2809.220313 PubMed PMID: 35997306; PubMed Central PMCID: PMC9423897.

43. Collins S, Ramsay M, Slack MPE, Campbell H, Flynn S, Litt D, et al. Risk of invasive Haemophilus influenzae infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. JAMA. 19 mars 2014;311(11):1125-32. doi:10.1001/jama.2014.1878 PubMed PMID: 24643602.

44. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. mai 1993;12(5):389-94. doi:10.1097/00006454-199305000-00008 PubMed PMID: 8327300.

45. Ahearn CP, Gallo MC, Murphy TF. Insights on persistent airway infection by non-typeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. Pathog Dis. 1 juin 2017;75(4):ftx042. doi:10.1093/femspd/ftx042 PubMed PMID: 28449098; PubMed Central PMCID: PMC5437125.

46. Georges S, Lepoutre A, Dabernat H, Levy-Bruhl D. Impact of Haemophilus influenzae type b vaccination on the incidence of invasive Haemophilus influenzae disease in France, 15 years after its introduction. Epidemiol Infect. sept 2013;141(9):1787-96.

doi:10.1017/S0950268813000083 PubMed PMID: 23425638; PubMed Central PMCID: PMC9155286.

47. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet Lond Engl. 12 sept 2009;374(9693):903-11. doi:10.1016/S0140-6736(09)61203-4 PubMed PMID: 19748399.

48. CNR des Méningocoques et de, Haemophilus Influenzae. Bilan des activités scientifiques et techniques 2017-2021 [Internet]. [cité 29 janv 2026]. Disponible sur: https://resana.numerique.gouv.fr/public/document/preview/CNR_rapport_2017_2021?id_information=37723007&output_extension=pdf&output_file=true&id_perimetre=1664497

49. CNR Méningocoques et Haemophilus influenzae. Rapport annuel d'activité 2023 [Internet]. [cité 29 janv 2026]. Disponible sur: https://resana.numerique.gouv.fr/public/document/preview/CNR_rapport_2023?id_information=37723033&output_extension=pdf&output_file=true&id_perimetre=1664497

50. CNR Méningocoques et Haemophilus influenzae. Rapport d'activité 2024 [Internet]. [cité 29 janv 2026]. Disponible sur: https://resana.numerique.gouv.fr/public/document/preview/CNR_rapport_2024?id_information=37723035&output_extension=pdf&output_file=true&id_perimetre=1664497

51. Barret AS, François C, Deghmane AE, Lefrançois R, Mercuriali L, Thabuis A, et al. Increase in invasive Haemophilus influenzae type b disease in young children despite high vaccination coverage, France, 2018-2024. Vaccine. 30 août 2025;62:127499. doi:10.1016/j.vaccine.2025.127499 PubMed PMID: 40683138.

52. Deghmane AE, Taha MK. Changes in Invasive Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae Infections in France during the COVID-19 Pandemic. Microorganisms. 26 avr 2022;10(5):907. doi:10.3390/microorganisms10050907 PubMed PMID: 35630352; PubMed Central PMCID: PMC9147110.

53. Rybak A, Ouldali N, Varon E, Taha MK, Bonacorsi S, Béchet S, et al. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. Pediatr Infect Dis J. 1 janv 2024;43(1):74-83. doi:10.1097/INF.0000000000004134 PubMed PMID: 38108805; PubMed Central PMCID: PMC10723767.

54. Levy C, Varon E, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Increase of Haemophilus influenzae type b meningitis, beyond initial findings. Vaccine. 20 sept 2025;127764. doi:10.1016/j.vaccine.2025.127764 PubMed PMID: 40976729.

55. Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MPE, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. Arch Dis Child. mars 2003;88(3):206-10. doi:10.1136/adc.88.3.206 PubMed PMID: 12598378; PubMed Central PMCID: PMC1719486.

56. Belkacem N, Taha S, Terrade A, Doucoure O, Denizon M, Hong E, et al. Resurgence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in France, 2017–2024: epidemiological, genomic, and immunological insights. Npj Vaccines. 13 mai 2026. doi:10.1038/s41541-026-01481-1

57. Hong E, Terrade A, Denizon M, Aouiti-Trabelsi M, Falguières M, Taha MK, et al. Haemophilus influenzae type b (Hib) seroprevalence in France: impact of vaccination schedules. BMC Infect Dis. 30 juill 2021;21(1):715. doi:10.1186/s12879-021-06440-w

58. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP, et al. Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 2007–2014. Emerg Infect Dis. mars 2017;23(3):396-404. doi:10.3201/eid2303.161552

59. European Center for disease prevent and control. Haemophilus influenzae disease Annual Epidemiological Report for 2023 [Internet]. [cité 10 oct 2025]. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HAEINF_AER_2023_Report.pdf

60. Park JJ, Narayanan S, Tiefenbach J, Lukšić I, Ale BM, Adeloye D, et al. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 5 mars 2022;12:04014. doi:10.7189/jogh.12.04014

61. Cox AD, Kuo Lee R, Ulanova M, Bruce MG, Tsang RSW. Proceedings of a workshop to discuss the epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease with emphasis on serotype a and b in the Americas, 2019. Vaccine. janv 2021;39(4):627-32. doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.015

62. León ME, Kawabata A, Nagai M, Rojas L, Chamorro G, Zárate N, et al. Epidemiologic study of Haemophilus influenzae causing invasive and non-invasive disease in Paraguay (1999–2017). Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. févr 2021;39(2):59-64. doi:10.1016/j.eimc.2020.02.020

63. Efron A, Nápoli D, Neyro S, Juárez MDV, Moscoloni M, Eluchans NS, et al. Laboratory surveillance of invasive Haemophilus influenzae disease in Argentina, 2011–2019. Rev Argent Microbiol. avr 2023;55(2):133-42. doi:10.1016/j.ram.2022.08.002

64. Zanella RC, Bokermann S, Galhardo M, Gava C, Almeida SCG, Pereira GA, et al. Trends in serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern of invasive Haemophilus influenzae isolates from Brazil, 2009-2021. Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol. janv 2025;28(1):157-63. doi:10.1007/s10123-024-00535-5 PubMed PMID: 38748296.

65. Ward JI, Fraser DW, Baraff LJ, Plikaytis BD. Haemophilus influenzae meningitis. A national study of secondary spread in household contacts. N Engl J Med. 19 juill 1979;301(3):122-6. doi:10.1056/NEJM197907193010302 PubMed PMID: 313003.

66. Fleming DW, Leibenhaut MH, Albanes D, Cochi SL, Hightower AW, Makintubee S, et al. Secondary Haemophilus influenzae type b in day-care facilities. Risk factors and prevention. JAMA. 26 juill 1985;254(4):509-14. PubMed PMID: 3874293.

67. Osterholm MT, Pierson LM, White KE, Libby TA, Kuritsky JN, McCullough JG. The risk of subsequent transmission of Hemophilus influenzae type B disease among children in day care. Results of a two-year statewide prospective surveillance and contact survey. N Engl J Med. 1 janv 1987;316(1):1-5. doi:10.1056/NEJM198701013160101 PubMed PMID: 3491316.

68. Murphy TV, Clements JF, Breedlove JA, Hansen EJ, Seibert GB. Risk of subsequent disease among day-care contacts of patients with systemic Hemophilus influenzae type B disease. N Engl J Med. 1 janv 1987;316(1):5-10. doi:10.1056/NEJM198701013160102 PubMed PMID: 3491319.

69. Glode MP, Daum RS, Goldmann DA, Leclair J, Smith A. Haemophilus influenzae type B meningitis: a contagious disease of children. Br Med J. 29 mars 1980;280(6218):899-901. doi:10.1136/bmj.280.6218.899 PubMed PMID: 6966956; PubMed Central PMCID: PMC1601106.

70. Trollfors B. Invasive Haemophilus influenzae infections in household contacts of patients with Haemophilus influenzae meningitis and epiglottitis. Acta Paediatr Scand. 1991;80(8-9):795-7. doi:10.1111/j.1651-2227.1991.tb11951.x PubMed PMID: 1957598.

71. Makintubee S, Istre GR, Ward JI. Transmission of invasive Haemophilus influenzae type b disease in day care settings. J Pediatr. août 1987;111(2):180-6. doi:10.1016/s0022-3476(87)80064-1 PubMed PMID: 3497249.

72. Oliver SE, Rubis AB, Soeters HM, Reingold A, Barnes M, Petit S, et al. Secondary Cases of Invasive Disease Caused by Encapsulated and Nontypeable Haemophilus influenzae - 10 U.S. Jurisdictions, 2011-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 14 avr 2023;72(15):386-90. doi:10.15585/mmwr.mm7215a2 PubMed PMID: 37053119; PubMed Central PMCID: PMC10121253.

73. Glode MP, Schiffer MS, Robbins JB, Khan W, Battle CU, Armenta E. An outbreak of Hemophilus influenzae type b meningitis in an enclosed hospital population. J Pediatr. janv 1976;88(1):36-40. doi:10.1016/s0022-3476(76)80723-8 PubMed PMID: 1082018.

74. Barton LL, Granoff DM, Barenkamp SJ. Nosocomial spread of Haemophilus influenzae type b infection documented by outer membrane protein subtype analysis. J Pediatr. juin 1983;102(6):820-4. doi:10.1016/s0022-3476(83)80005-5 PubMed PMID: 6602214.

75. Miyahara R, Suzuki M, Morimoto K, Chang B, Yoshida S, Yoshinaga S, et al. Nosocomial Outbreak of Upper Respiratory Tract Infection With β-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant Nontypeable Haemophilus influenzae. Infect Control Hosp Epidemiol. juin 2018;39(6):652-9. doi:10.1017/ice.2018.56 PubMed PMID: 29611493.

76. Van Dort M, Walden C, Walker ES, Reynolds SA, Levy F, Sarubbi FA. An outbreak of infections caused by non-typeable Haemophilus influenzae in an extended care facility. J Hosp Infect. mai 2007;66(1):59-64. doi:10.1016/j.jhin.2007.02.001 PubMed PMID: 17379356.

77. Weinberg MM, Akel K, Akinyemi O, Balasubramanian T, Blankenship HM, Collins JP, et al. Invasive Nontypeable Haemophilus influenzae Disease Outbreak at an Elementary School - Michigan, May 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 15 août 2024;73(32):691-5. doi:10.15585/mmwr.mm7332a1 PubMed PMID: 39146236.

78. Nolen LD, DeByle C, Topaz N, Simons BC, Tiffany A, Reasonover A, et al. Genomic Diversity of Haemophilus influenzae Serotype a in an Outbreak Community Alaska, 2018. J Infect Dis. 1 févr 2022;225(3):520-4. doi:10.1093/infdis/jiab376

79. Fruchter L, Insel R. Management of recurrent invasive Haemophilus influenzae infection. Am J Dis Child 1960. oct 1981;135(10):927-9. doi:10.1001/archpedi.1981.02130340033012 PubMed PMID: 6975037.

80. Edmonson MB, Granoff DM, Barenkamp SJ, Chesney PJ. Outer membrane protein subtypes and investigation of recurrent Haemophilus influenzae type b disease. J Pediatr. févr 1982;100(2):202-8. doi:10.1016/s0022-3476(82)80635-5 PubMed PMID: 6977023.

81. Liston TE. Pathogenesis and prevention of recurrent infection after Haemophilus influenzae bacteremia. Clin Pediatr (Phila). avr 1984;23(4):215-9. doi:10.1177/000992288402300405 PubMed PMID: 6607808.

82. Brenneman G, Silimperi D, Ward J. Recurrent invasive Haemophilus influenzae type b disease in Alaskan Natives. Pediatr Infect Dis J. avr 1987;6(4):388-92. doi:10.1097/00006454-198704000-00009 PubMed PMID: 3495776.

83. UK health agency. GOV.UK [Internet]. 2024 [cité 10 oct 2025]. Haemophilus influenzae type b (Hib): revised recommendations for the prevention of secondary cases. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/publications/haemophilus-influenzae-type-b-hib-revised-recommendations-for-the-prevention-of-secondary-cases

84. Granoff DM, Gilsdorf J, Gessert C, Basden M. Haemophilus influenzae type B disease in a day care center: eradication of carrier state by rifampin. Pediatrics. mars 1979;63(3):397-401. PubMed PMID: 312483.

85. Gessert C, Granoff DM, Gilsdorf J. Comparison of rifampin and ampicillin in day care center contacts of Haemophilus influenzae type b disease. Pediatrics. juill 1980;66(1):1-4. PubMed PMID: 6967580.

86. Shapiro ED, Wald ER. Efficacy of rifampin in eliminating pharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b. Pediatrics. juill 1980;66(1):5-8. PubMed PMID: 6967587.

87. Horner DB, McCracken GH, Ginsburg CM, Zweighaft TC. A comparison of three antibiotic regimens for eradication of Haemophilus influenzae type b from the pharynx of infants and children. Pediatrics. juill 1980;66(1):136-8. PubMed PMID: 6967582.

88. Yogev R, Melick C, Kabat K. Nasopharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b: attempted eradication by cefaclor or rifampin. Pediatrics. mars 1981;67(3):430-3. PubMed PMID: 6972517.

89. Daum RS, Glode MP, Goldmann DA, Halsey N, Ambrosino D, Welborn C, et al. Rifampin chemoprophylaxis for household contacts of patients with invasive infections due to Haemophilus influenzae type b. J Pediatr. mars 1981;98(3):485-91. doi:10.1016/s0022-3476(81)80731-7 PubMed PMID: 7009819.

90. Cox F, Trincher R, Rissing JP, Patton M, McCracken GH Jr, Granoff DM. Rifampin Prophylaxis for Contacts of Haemophilus influenzae Type b Disease. JAMA. 13 mars 1981;245(10):1043-5. doi:10.1001/jama.1981.03310350031018

91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current Trends Prevention of Secondary Cases of Haemophilus influenzae Type b Disease* [Internet]. [cité 10 oct 2025]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001210.htm

92. Murphy TV, Chrane DF, McCracken GH, Nelson JD. Rifampin prophylaxis v placebo for household contacts of children with Hemophilus influenzae type b disease. Am J Dis Child 1960. juill 1983;137(7):627-32. doi:10.1001/archpedi.1983.02140330011004 PubMed PMID: 6602542.

93. Pettigrew MM, Tsuji BT, Gent JF, Kong Y, Holden PN, Sethi S, et al. Effect of Fluoroquinolones and Macrolides on Eradication and Resistance of Haemophilus influenzae in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Antimicrob Agents Chemother. juill 2016;60(7):4151-8. doi:10.1128/AAC.00301-16 PubMed PMID: 27139476; PubMed Central PMCID: PMC4914697.

94. Glode MP, Daum RS, Boies EG, Ballard TL, Murray M, Granoff DM. Effect of rifampin chemoprophylaxis on carriage eradication and new acquisition of Haemophilus influenzae type b in contacts. Pediatrics. oct 1985;76(4):537-42. PubMed PMID: 3900905.

95. Glode MP, Daum RS, Halsey NA, Johansen TL, Goldmann DA, Ambrosino D, et al. Rifampin alone and in combination with trimethoprim in chemoprophylaxis for infections due to Haemophilus influenzae type b. Rev Infect Dis. 1983;5 Suppl 3:S549-555. doi:10.1093/clinids/5.supplement_3.s549 PubMed PMID: 6605565.

96. Goldwater PN. Effect of cefotaxime or ceftriaxone treatment on nasopharyngeal Haemophilus influenzae type b colonization in children. Antimicrob Agents Chemother. sept 1995;39(9):2150-2. doi:10.1128/AAC.39.9.2150 PubMed PMID: 8540735; PubMed Central PMCID: PMC162900.

97. Yogev R, Lander HB, Davis AT. Effect of TMP-SMX on nasopharyngeal carriage of ampicillin-sensitive and ampicillin-resistant hemophilus influenzae type B. J Pediatr. sept 1978;93(3):394-7. doi:10.1016/s0022-3476(78)81144-5 PubMed PMID: 308533.

98. Gilbert GL, MacInnes SJ, Guise IA. Rifampicin prophylaxis for throat carriage of Haemophilus influenzae type b in patients with invasive disease and their contacts. BMJ. 15 juin 1991;302(6790):1432-5. doi:10.1136/bmj.302.6790.1432 PubMed PMID: 2070109; PubMed Central PMCID: PMC1670130.

99. Diricks M, Petersen S, Bartels L, Lâm TT, Claus H, Bajanca-Lavado MP, et al. Revisiting mutational resistance to ampicillin and cefotaxime in Haemophilus influenzae. Genome Med. 4 déc 2024;16(1):140. doi:10.1186/s13073-024-01406-4 PubMed PMID: 39633433; PubMed Central PMCID: PMC11616347.

100. Nürnberg S, Claus H, Krone M, Vogel U, Lâm TT. Cefotaxime resistance in invasive Haemophilus influenzae isolates in Germany 2016-19: prevalence, epidemiology and relevance of PBP3 substitutions. J Antimicrob Chemother. 12 mars 2021;76(4):920-9. doi:10.1093/jac/dkaa557 PubMed PMID: 33501993.

101. Su YC, Kadari M, Straw ML, Janoušková M, Jonsson S, Thofte O, et al. Non-typeable Haemophilus influenzae major outer membrane protein P5 contributes to bacterial membrane stability, and affects the membrane protein composition crucial for interactions with the human host. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1085908. doi:10.3389/fcimb.2023.1085908 PubMed PMID: 37305414; PubMed Central PMCID: PMC10250671.

102. Lâm TT, Nürnberg S, Claus H, Vogel U. Molecular epidemiology of imipenem resistance in invasive Haemophilus influenzae infections in Germany in 2016. J Antimicrob Chemother. 1 août 2020;75(8):2076-86. doi:10.1093/jac/dkaa159 PubMed PMID: 32449913.

103. Duske H, Claus H, Krone M, Lâm TT. Prevalence of piperacillin/tazobactam resistance in invasive Haemophilus influenzae in Germany. JAC-Antimicrob Resist. févr 2024;6(1):dlad148. doi:10.1093/jacamr/dlad148 PubMed PMID: 38161964; PubMed Central PMCID: PMC10753915.

104. Clark C, Bozdogan B, Peric M, Dewasse B, Jacobs MR, Appelbaum PC. In vitro selection of resistance in Haemophilus influenzae by amoxicillin-clavulanate, cefpodoxime, cefprozil, azithromycin, and clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother. sept 2002;46(9):2956-62. doi:10.1128/AAC.46.9.2956-2962.2002 PubMed PMID: 12183253; PubMed Central PMCID: PMC127454.

105. Wan TW, Huang YT, Lai JH, Chao QT, Yeo HH, Lee TF, et al. The emergence of transposon-driven multidrug resistance in invasive nontypeable Haemophilus influenzae over the last decade. Int J Antimicrob Agents. oct 2024;64(4):107319. doi:10.1016/j.ijantimicag.2024.107319 PubMed PMID: 39233216.

106. Cadenas-Jiménez I, Saiz-Escobedo L, Carrera-Salinas A, Camprubí-Márquez X, Calvo-Silveria S, Camps-Massa P, et al. Molecular characterization of macrolide resistance in Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae strains (2018-21). J Antimicrob Chemother. 3 sept 2024;79(9):2194-203. doi:10.1093/jac/dkae214 PubMed PMID: 38946313.

107. Shoji H, Shirakura T, Fukuchi K, Takuma T, Hanaki H, Tanaka K, et al. A molecular analysis of quinolone-resistant Haemophilus influenzae: validation of the mutations in Quinolone Resistance-Determining Regions. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. avr 2014;20(4):250-5. doi:10.1016/j.jiac.2013.12.007 PubMed PMID: 24480551.

108. Giufrè M, Cardines R, Marra M, Carollo M, Cerquetti M, Stefanelli P. Antibiotic Susceptibility and Molecular Typing of Invasive Haemophilus influenzae Isolates, with Emergence of Ciprofloxacin Resistance, 2017-2021, Italy. Microorganisms. 26 janv 2023;11(2):315. doi:10.3390/microorganisms11020315 PubMed PMID: 36838281; PubMed Central PMCID: PMC9965257.

109. Enne VI, King A, Livermore DM, Hall LMC. Sulfonamide resistance in Haemophilus influenzae mediated by acquisition of sul2 or a short insertion in chromosomal folP. Antimicrob Agents Chemother. juin 2002;46(6):1934-9. doi:10.1128/AAC.46.6.1934-1939.2002 PubMed PMID: 12019111; PubMed Central PMCID: PMC127234.

110. Cruchaga S, Pérez-Vázquez M, Román F, Campos J. Molecular basis of rifampicin resistance in Haemophilus influenzae. J Antimicrob Chemother. déc 2003;52(6):1011-4. doi:10.1093/jac/dkh008 PubMed PMID: 14613947.

111. Ho CH, Chen CJ, Hsieh CY, Su PY. Amino acid substitutions in the region between RpoB clusters II and III on rifampin susceptibility in Haemophilus influenzae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. déc 2023;42(12):1499-509. doi:10.1007/s10096-023-04689-4 PubMed PMID: 37906391.

112. Hegstad K, Mylvaganam H, Janice J, Josefsen E, Sivertsen A, Skaare D. Role of Horizontal Gene Transfer in the Development of Multidrug Resistance in Haemophilus influenzae. mSphere. 29 janv 2020;5(1):e00969-19. doi:10.1128/mSphere.00969-19 PubMed PMID: 31996416; PubMed Central PMCID: PMC6992377.

113. Su PY, Cheng WH, Ho CH. Molecular characterization of multidrug-resistant non-typeable Haemophilus influenzae with high-level resistance to cefuroxime, levofloxacin, and trimethoprim-sulfamethoxazole. BMC Microbiol. 5 juill 2023;23(1):178. doi:10.1186/s12866-023-02926-6 PubMed PMID: 37407940; PubMed Central PMCID: PMC10320927.

114. Fothergill LD, Wright J. Influenzal Meningitis: The Relation of Age Incidence to the Bactericidal Power of Blood Against the Causal Organism1. J Immunol. 1 avr 1933;24(4):273-84. doi:10.4049/jimmunol.24.4.273

115. Anderson P, Smith DH, Ingram DL, Wilkins J, Wehrle PF, Howie VM. Antibody to Polyribophosphate of Haemophilus influenzae Type b in Infants and Children: Effect of Immunization with Polyribophosphate. J Infect Dis. 1 août 1977;136(Supplement_1):S57-62. doi:10.1093/infdis/136.Supplement.S57

116. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. avr 2000;13(2):302-17. doi:10.1128/CMR.13.2.302 PubMed PMID: 10756001; PubMed Central PMCID: PMC100154.

117. Bertran M, De Gier B, Garcia Vilaplana T, Van Sorge NM, De Melker HE, Steens A. Product- and schedule-specific vaccine effectiveness against invasive Haemophilus influenzae serotype b (Hib) disease, The Netherlands, 2005 to 2023. Eurosurveillance. 14 mai 2026;31(19). doi:10.2807/1560-7917.ES.2026.31.19.2500699

118. Organisation mondiale de la santé. Bacterial vaccines in clinical and preclinical development 2021 [Internet]. [cité 12 févr 2026]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/i/item/9789240052451

119. Ulanova M, Tsang RSW. Haemophilus influenzae serotype a as a cause of serious invasive infections. Lancet Infect Dis. janv 2014;14(1):70-82. doi:10.1016/S1473-3099(13)70170-1 PubMed PMID: 24268829.

120. Van Eldere J, Slack MPE, Ladhani S, Cripps AW. Non-typeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen. Lancet Infect Dis. déc 2014;14(12):1281-92. doi:10.1016/S1473-3099(14)70734-0 PubMed PMID: 25012226.

121. Cox AD, Barreto L, Ulanova M, Bruce MG, Tsang R, Conference contributors. Developing a vaccine for Haemophilus influenzae serotype a: Proceedings of a workshop. Can Commun Dis Rep Releve Mal Transm Au Can. 4 mai 2017;43(5):89-95. doi:10.14745/ccdr.v43i05a02 PubMed PMID: 29770071; PubMed Central PMCID: PMC5764720.

122. Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable Haemophilus influenzae. Hum Vaccines Immunother. sept 2016;12(9):2357-61. doi:10.1080/21645515.2016.1174354 PubMed PMID: 27171854; PubMed Central PMCID: PMC5027700.

123. Teo E, Lockhart K, Purchuri SN, Pushparajah J, Cripps AW, van Driel ML. Haemophilus influenzae oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 19 juin 2017;6(6):CD010010. doi:10.1002/14651858.CD010010.pub3 PubMed PMID: 28626902; PubMed Central PMCID: PMC6481520.

124. Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Guide de prévention de la transmission par voie respiratoire [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Disponible sur: https://www.sf2h.net/publications/guide-de-prevention-de-la-transmission-par-voie-respiratoire.html

125. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 28 septembre 2012 relatif à la survenue de maladies infectieuses dans une collectivité. Conduites à tenir. [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=306

126. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du 1er décembre 2022, relatif aux mesures universelles d'hygiène pour la prévention des principales maladies infectieuses dans la population générale. [Internet]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1288

127. Thors V, Christensen H, Morales-Aza B, Oliver E, Sikora P, Vipond I, et al. High-density Bacterial Nasal Carriage in Children Is Transient and Associated With Respiratory Viral Infections-Implications for Transmission Dynamics. Pediatr Infect Dis J. mai 2019;38(5):533-8. doi:10.1097/INF.0000000000002256 PubMed PMID: 30985547.

128. Osorio-Aguilar Y, Gonzalez-Vazquez MC, Lozano-Zarain P, Martinez-Laguna Y, Baylon-Pacheco L, Rosales-Encina JL, et al. The Enolase of the Haemophilus influenzae Mediates Binding to Collagens: An Extracellular Matrix Component. Int J Mol Sci. 24 oct 2023;24(21):15499. doi:10.3390/ijms242115499 PubMed PMID: 37958487; PubMed Central PMCID: PMC10650631.

129. Manley OM, Shriver TJ, Xu T, Melendrez IA, Palacios P, Robson SA, et al. A multi-iron enzyme installs copper-binding oxazolone/thioamide pairs on a nontypeable Haemophilus influenzae virulence factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 9 juill 2024;121(28):e2408092121.

doi:10.1073/pnas.2408092121 PubMed PMID: 38968106; PubMed Central PMCID: PMC11252979.

130. Nakonieczna A, Kwiatek M, Abramowicz K, Zawadzka M, Bany I, Głowacka P, et al. Assessment of the prevalence of respiratory pathogens and the level of immunity to respiratory viruses in soldiers and civilian military employees in Poland. Respir Res. 21 févr 2025;26(1):62. doi:10.1186/s12931-025-03142-8

131. Tam CC, Anderson KB, Offeddu V, Weg A, Macareo LR, Ellison DW, et al. Epidemiology and Transmission of Respiratory Infections in Thai Army Recruits: A Prospective Cohort Study. Am J Trop Med Hyg. 3 oct 2018;99(4):1089-95. doi:10.4269/ajtmh.18-0219

132. Dao TL, Hoang VT, Ly TDA, Goumballa N, Gautret P. Epidemiological Investigations of Infectious Diseases among Mobile Populations at the University Hospital Institute Mediterranean Infection in Marseille, France: J Epidemiol Glob Health. 2021;11(3):271. doi:10.2991/jegh.k.210526.001

133. Hoang VT, Dao TL, Ly TDA, Belhouchat K, Larbi Chaht K, Yezli S, et al. Dynamics and genetic diversity of Haemophilus influenzae carriage among French pilgrims during the 2018 Hajj: A prospective cohort survey. Travel Med Infect Dis. 2020;38:101883. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101883 PubMed PMID: 32956850.

134. Hani E, Abdullahi F, Bertran M, Eletu S, D'Aeth J, Litt DJ, et al. Trends in invasive Haemophilus influenzae serotype b (Hib) disease in England: 2012/13 to 2022/23. J Infect. oct 2024;89(4):106247. doi:10.1016/j.jinf.2024.106247

135. Bertran M, D'Aeth JC, Hani E, Amin-Chowdhury Z, Fry NK, Ramsay ME, et al. Trends in invasive Haemophilus influenzae serotype a disease in England from 2008–09 to 2021–22: a prospective national surveillance study. Lancet Infect Dis. oct 2023;23(10):1197-206. doi:10.1016/S1473-3099(23)00188-3

136. Vlach J, Lebedová V, Musílek M, Kozáková J. Monitoring changes in invasive disease caused by Haemophilus influenzae in the Czech Republic between 1999 and 2020. Epidemiol Mikrobiol Imunol Cas Spolecnosti Epidemiol Mikrobiol Ceske Lek Spolecnosti JE Purkyne. 2022;71(2):67-77. PubMed PMID: 35940860.

137. El Nouwar R, Prevost B, Wautier M, Yin N, Hites M, Martiny D. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae infections in Belgium: 2018–2022. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. avr 2025;44(4):855-65. doi:10.1007/s10096-025-05040-9

138. van Wessel K, Rodenburg GD, Veenhoven RH, Spanjaard L, van der Ende A, Sanders EAM. Nontypeable Haemophilus influenzae invasive disease in The Netherlands: a retrospective surveillance study 2001-2008. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juill 2011;53(1):e1-7. doi:10.1093/cid/cir268 PubMed PMID: 21653293.

139. Steens A, Stanoeva KR, Knol MJ, Mariman R, De Melker HE, Van Sorge NM. Increase in invasive disease caused by Haemophilus influenzae b, the Netherlands, 2020 to 2021. Eurosurveillance. 21 oct 2021;26(42). doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.42.2100956

140. Xirogianni A, Georgakopoulou T, Patsourakos V, Magaziotou I, Papandreou A, Simantirakis S, et al. Impact of a Single-Tube PCR Assay for the Detection of Haemophilus influenzae Serotypes a, c, d, e and f on the Epidemiological Surveillance in Greece. Microorganisms. 7 juill 2022;10(7):1367. doi:10.3390/microorganisms10071367

141. Heliodoro CIM, Bettencourt CR, Bajanca-Lavado MP, Portuguese Group for the Study of Haemophilus influenzae invasive infection. Molecular epidemiology of invasive Haemophilus

influenzae disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011-2018. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. août 2020;39(8):1471-80. doi:10.1007/s10096-020-03865-0 PubMed PMID: 32172370.

142. McElligott M, Meyler K, Bennett D, Mulhall R, Drew RJ, Cunney R. Epidemiology of Haemophilus influenzae in the Republic of Ireland, 2010-2018. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. déc 2020;39(12):2335-44. doi:10.1007/s10096-020-03971-z PubMed PMID: 32666480.

143. Soeters HM, Blain A, Pondo T, Doman B, Farley MM, Harrison LH, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive Haemophilus influenzae Disease—United States, 2009–2015. Clin Infect Dis. 31 août 2018;67(6):881-9. doi:10.1093/cid/ciy187

144. Soeters HM, Oliver SE, Plumb ID, Blain AE, Zulz T, Simons BC, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Disease—United States, 2008–2017. Clin Infect Dis. 15 juill 2021;73(2):e371-9. doi:10.1093/cid/ciaa875

145. Brown NE, Blain AE, Burzlaff K, Harrison LH, Petit S, Schaffner W, et al. Racial Disparities in Invasive Haemophilus influenzae Disease-United States, 2008-2017. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2 nov 2021;73(9):1617-24. doi:10.1093/cid/ciab449 PubMed PMID: 33993217; PubMed Central PMCID: PMC11307574.

146. Oliver SE, Rubis AB, Soeters HM, Reingold A, Barnes M, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Non typeable Haemophilus influenzae Disease United States, 2008–2019. Clin Infect Dis. 8 juin 2023;76(11):1889-95. doi:10.1093/cid/ciad054

147. McTaggart LR, Cronin K, Seo CY, Wilson S, Patel SN, Kus JV. Increased Incidence of Invasive Haemophilus influenzae Disease Driven by Non-Type B Isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018. Microbiol Spectr. 31 oct 2021;9(2):e0080321. doi:10.1128/Spectrum.00803-21 PubMed PMID: 34612671; PubMed Central PMCID: PMC8510165.

148. Wan Sai Cheong J, Smith H, Heney C, Robson J, Schlebusch S, Fu J, et al. Trends in the epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease in Queensland, Australia from 2000 to 2013: what is the impact of an increase in invasive non-typable H. influenzae (NTHi)? Epidemiol Infect. oct 2015;143(14):2993-3000. doi:10.1017/S0950268815000345 PubMed PMID: 25762194; PubMed Central PMCID: PMC9151033.

149. Li XX, Xiao SZ, Gu FF, He WP, Ni YX, Han LZ. Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance of Haemophilus influenzae in Adult Patients in Shanghai, China. Front Public Health. 2020;8:95. doi:10.3389/fpubh.2020.00095 PubMed PMID: 32292774; PubMed Central PMCID: PMC7135888.

150. Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, et al. Invasive Haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014-2018. Infection. avr 2023;51(2):355-64. doi:10.1007/s15010-022-01885-w PubMed PMID: 35902511.

151. McVernon J, Morgan P, Mallaghan C, Biswas T, Natarajan M, Griffiths D, et al. Outbreak of Haemophilus influenzae type b disease among fully vaccinated children in a day-care center. Pediatr Infect Dis J. janv 2004;23(1):38-41. doi:10.1097/01.inf.0000106781.78508.fe

152. Granoff DM, McKinney T, Boies EG, Steele NP, Oldfather J, Pandey JP, et al. Haemophilus influenzae type b disease in an Amish population: studies of the effects of genetic factors, immunization, and rifampin prophylaxis on the course of an outbreak. Pediatrics. mars 1986;77(3):289-95. PubMed PMID: 3485275.

153. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases [Internet]. 33e éd. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, éditeurs. American Academy of Pediatrics345 Park Blvd, Itasca, IL 60143; 2024 [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://publications.aap.org/redbook/book/755/Red-Book-2024-2027-Report-of-the-Committee-on doi:10.1542/9781610027373

154. National Institutes for Health and Care Excellence(NICE). National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2003.

155. NSW Health. Haemophilus influenzae type b (Hib) control guideline [Internet]. [cité 16 juin 2026]. Disponible sur: https://www.health.nsw.gov.au:443/Infectious/controlguideline/Pages/haemflu.aspx

156. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Quebec. Infections invasives causées par la bactérie Hæmophilus influenzæ de type B (Hib) [Internet]. [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-271-09W.pdf

157. Wallonie, famille, santé, handicap. Infection invasive à Haemophilus Influenzae type b [Internet]. [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://matra.sciensano.be/Fiches/H_influenzae.pdf

158. Institut Robert Koch. Epidemiologisches Bulletin 34/2025. . August [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/34_25.pdf?__blob=publicationFile&v=3

159. Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de la red nacional de vigilancia epidemiológica [Internet]. [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/protocolos_renave-ciber-pdf-1

160. Office fédéral de la santé publique OFSP CS. Haemophilus influenzae [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Disponible sur: https://www.bag.admin.ch/fr/haemophilus-influenzae-fr

161. Resman F, Ristovski M, Forsgren A, Kaijser B, Kronvall G, Medstrand P, et al. Increase of β-lactam-resistant invasive Haemophilus influenzae in Sweden, 1997 to 2010. Antimicrob Agents Chemother. août 2012;56(8):4408-15. doi:10.1128/AAC.00415-12 PubMed PMID: 22687505; PubMed Central PMCID: PMC3421575.

162. Ho CH, Chen CJ, Hsieh CY, Su PY. Amino acid substitutions in the region between RpoB clusters II and III on rifampin susceptibility in Haemophilus influenzae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. déc 2023;42(12):1499-509. doi:10.1007/s10096-023-04689-4 PubMed PMID: 37906391.

163. Abavisani M, Keikha M, Karbalaei M. First global report about the prevalence of multi-drug resistant Haemophilus influenzae: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 15 janv 2024;24(1):90. doi:10.1186/s12879-023-08930-5 PubMed PMID: 38225571; PubMed Central PMCID: PMC10789054.

164. Cherkaoui A, Francois P, Gaia N, Renzi G, Fischer A, Schrenzel J. Extensively drug-resistant Haemophilus influenzae isolated in Geneva, Switzerland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. mai 2025;44(5):1273-7. doi:10.1007/s10096-025-05093-w PubMed PMID: 40048099; PubMed Central PMCID: PMC12062098.

165. Potts CC, Rodriguez-Rivera LD, Retchless AC, Buono SA, Chen AT, Marjuki H, et al. Antimicrobial Susceptibility Survey of Invasive Haemophilus influenzae in the United States in

2016. Microbiol Spectr. 29 juin 2022;10(3):e0257921. doi:10.1128/spectrum.02579-21 PubMed PMID: 35536039; PubMed Central PMCID: PMC9241922.

166. Che J, Zhang HB, Guo YH, Jia ZY, He BH, Chen BH, et al. Characteristics of 241 invasive and non-invasive Haemophilus influenzae isolated from patients under 14 years old, Hebei Province, China. BMC Infect Dis. 26 sept 2025;25(1):1144. doi:10.1186/s12879-025-11396-2 PubMed PMID: 41013420; PubMed Central PMCID: PMC12465515.

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé en date du 16 juin 2025

MINISTÈRE
DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ,
DES SOLIDARITÉS
ET DES FAMILLES
Liberté
Égalité
Fraternité

Direction générale de la santé

SOUS-DIRECTION : CENTRE DE CRISE SANITAIRES
BUREAU : UNITE SURVEILLANCE ET ANTICIPATION DES RISQUES
Affaire suivie par :
Dalia-Louiza Brahimi
Alexandre Descamps

Mèl. :
dalia-louiza.brahimi@sante.gouv.fr
alexandre.descamps@sante.gouv.fr

Nos réf. : I-25-008935

Paris, le 16/06/2025

La Directrice générale de la santé par intérim

à

Monsieur Didier Lepelletier
Président du Haut Conseil de la Santé Publique

Objet : Actualisation des recommandations relatives à la conduite à tenir autour d'un cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* de type b (et des autres sérotypes)

L'*Haemophilus influenzae* est une bactérie à transmission respiratoire, pouvant être responsable de symptômes bénins (sinusite, otite…) comme d'infections invasives graves à type de méningites, épiglottites ou encore septicémies. Le sérotype b, qui est le plus pathogène, affecte classiquement les enfants âgés de moins de cinq ans, avec un risque accru chez les nourrissons âgés de moins d'un an. Malgré la vaccination des nourrissons, Hib continue de circuler dans la population, représentant un risque d'infection pour les enfants non vaccinés ou insuffisamment vaccinés. Au cours de la période 2018-2024, 181 cas d'infections invasives à Hib ont été rapportés en France dont plus de la moitié (109 cas) chez des enfants âgés de moins d'un an. Par ailleurs, une augmentation du nombre d'échecs vaccinaux a été observée au cours de la période 2018-2024, alors que ces échecs étaient auparavant très rares.

Les recommandations actuelles concernant la conduite à tenir autour d'un cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) se basent sur l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 28 septembre 2012, ainsi que sur les mesures formulées dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) du 4 mai 1992.

Les signalements reçus par les ARS et Santé publique France ces dernières années ont mis en lumière des difficultés dans la gestion de certains cas, pour lesquels les recommandations actuelles ne fournissent pas de réponses adaptées et où les recommandations internationales peuvent diverger.

Dans ce contexte, je souhaite que vous mettiez à jour les mesures relatives à la conduite à tenir autour d'un cas, actuellement recommandées au foyer familial et en collectivité, en précisant notamment les éléments suivants :

- La définition des contacts devant recevoir une antibioprophylaxie ; celle-ci est actuellement recommandée pour l'ensemble des membres du foyer ou des enfants de la même section en collectivités en présence d'enfants de moins de 5 ans non vaccinés ou incomplètement vaccinés pour leur âge, mais la question d'une recommandation systématique indépendamment du statut vaccinal se pose ;

Tél. 01 40 56 60 00
14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : https://sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies

- Les critères à considérer pour étendre les recommandations d'antibioprophylaxie à d'autres contacts, notamment les sujets immunodéprimés dans l'entourage ou encore les contacts à risque hors foyer ou hors collectivité ou les personnes ayant fréquenté plusieurs jours le cas d'infection invasive à Hib (grands-parents, amis, etc.) ;
- Les mesures à préconiser lorsque le contact avec le cas remonte à plus de 7 jours avant le diagnostic (situation fréquente en raison des délais de confirmation et de sérotypage) et la pertinence de l'antibioprophylaxie dans ces situations ;
- En collectivités, les recommandations à appliquer pour le personnel travaillant en contact des jeunes enfants ;
- Pour le cas index, les indications pour une antibioprophylaxie à la sortie d'hospitalisation visant à éradiquer la présence d'Hib et l'intérêt d'une vaccination après guérison de l'infection à Hib, le cas échéant le schéma de vaccination à considérer ;
- L'intérêt d'une vaccination prophylactique pour les personnes contacts ;
- La conduite à tenir autour de cas groupés ;
- Les éventuelles recommandations particulières autour des cas d'infection invasive liés à d'autres sérotypes que le b (sérotypes a, c, d, e, f, non typable) ;
- Le rappel de la définition, des modalités de signalement et de suivi des échecs vaccinaux à l'ANSM.

Enfin, et compte tenu des capacités de détermination du sérotype disponibles, je souhaiterais que vous vous prononciez sur la pertinence du signalement obligatoire à l'ARS des cas d'infection invasives chez les jeunes enfants permettant ainsi de faciliter la mise en place rapide des mesures de prophylaxie autour des cas, comme c'est déjà le cas pour les infections invasives à méningocoques. Dans le cadre de cette saisine, les recommandations pourront être présentées sous la forme de deux avis, la réponse concernant le signalement obligatoire pouvant faire l'objet d'un second document.
Nous souhaitons pouvoir disposer de votre avis d'ici le 16 décembre 2025. Sur la base d'une expertise multidisciplinaire, vous pourrez solliciter les experts des sociétés savantes, de Santé publique France et du Centre National de Référence pour appuyer ces travaux. Mes services se tiennent également à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Je vous remercie par avance de votre mobilisation et celle des experts.

Sarah Sauneron

Annexe 2 : composition du Groupe de travail

Anne-Sophie BARRET, SpF

Christophe BURUCOA, HCSP, Cs MIME

Alban DHANANI, ANSM

Cécile FICKO, HCSP, CsMIME

Yves HANSMANN, HCSP, CsMIME

Sabine HENRY, HCSP, vice-présidente de la CsMIME

Emmanuel GRIMPREL, pédiatre, hôpital Armand Trousseau (vice-président de la Commission technique des vaccinations de la HAS)

Philippe MINODIER, pédiatre, APHM

Isabelle PARENT, SpF

Henry PARTOUCHE, HCSP, CsMIME

Dominique PLOIN, HCSP, CsMIME, pilote du GT

Matthieu REVEST, HCSP, CsMIME

Nadia SAIDANI, HCSP, CsMIME

Muhamed-Kheir TAHA, CNR méningocoques et *Haemophilus influenzae*

Renaud VERDON, HCSP, CsMIME

Relecture du chapitre concernant les mesures préventives non pharmacologiques

Didier LECOINTE, HCSP, Cs Système de santé et Sécurité des patients

Sociétés savantes sollicitées pour une contribution écrite et/ou orale

Groupe de Pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP)

Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

Société Française de Microbiologie (SFM)

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT)

Groupe d'Infectio-gériatrie (GInGER)

Auditeur

Marie DUTOR, interne en pédiatrie

SG HCSP

Sylvie FLOREANI, conseillère scientifique

Annexe 3 : Gènes et facteurs de virulence d'*Haemophilus influenzae* [4,101,128,129]

Facteur de virulence	Gènes codants	Caractéristiques	Fonction protectrice
Capsule	*bexABCD/hcsAB*	Expression des polysaccharides capsulaires (Hia-Hif) ou non (Hi-NT). Le nombre de copies de ces gènes peut être amplifié (de 2 à 4 copies) pour augmenter la résistance à la phagocytose.	Résistance à la phagocytose médiée par la voie classique du complément Ac-dépendante. Echappement aux globules blancs (double charge électrique membranaire négative).
Pili	*hif ABCDE* *pilABCD* *comABCDEF*	Facteur d'adhésion très étudié. La vaccination contre Hi-NT pourrait cibler *pilA* (très conservé).	Rôle dans l'adhésion et la formation d'un biofilm, notamment chez Hi-NT, pour le pili type IV (T4P) qui interagit avec son récepteur cellulaire ICAM1.
Adhésines :			
➢ HWM1/HWM2	*hmw1ABC, hmw2ABC*	Présent dans 80% des HI-NT (expression variable).	Rôle dans l'attachement. Homologie et immunogénicité forte (candidat vaccin ?)
➢ Hia/Hsf	*hia/hsf*	*Hia* présent dans 25% des Hi-NT n'exprimant pas HWM1/HMW2. Son homologue, *Hsf,* est présent dans les souches capsulées.	*Hia* : rôle dans l'attachement et la formation du biofilm. *Hsf* : inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire.
➢ Hap	*hap*	Auto-transporteur homologue de IgA1 protéase.	Rôle dans adhésion aux composants de la membrane basale.
➢ Protéine de membrane externe P5	*omp5*	Composant majeur de la protéine membranaire externe.	Rôle dans l'attachement et, chez Hi-NT, dans la résistance à la lyse par le complément.
➢ Enolase	*NTHiENO*	Facteur étudié sur les souches Hi-NT.	Possible rôle dans l'adhésion au collagène de la membrane basale.
IgA protéases	*igA/igaB*	Toutes les souches d'Hi possèdent *igA* et 40% possèdent *igaB* Le niveau d'activité de la protéase IgA1 est significativement plus élevé en cas d'Il à HI-NT que de portage pharyngé.	Résistance à protection muqueuse par IgA (clivage IgA1).
Macrophage Survival Factor	*SlrVA*	Plus fréquent en cas de maladie invasive que de portage.	Échappement aux macrophages. Rôle dans la persistance de l'infection et son extension hors des muqueuses.
Multi-iron Oxydase **(MNIO)**	*hvfABC*	Facteur étudié sur les souches Hi-NT.	Augmente la survie de la bactérie (protection contre l'excès de cuivre par synthèse d'oxazoline).

Annexe 4 : portage pharyngé dans des communautés d'adultes

Pays Année Référence	**Population**	**Description**	**Résultats**
Pologne 2023-2024 [130]	Milieu militaire	Évaluation du portage pharyngé d'agents pathogènes respiratoires (par PCR multiplex) chez 379 sujets âgés de 19 à 60 ans.	- Au moins un agent pathogène retrouvé chez 78.1% des sujets - Hi étant le 2ème agent le plus fréquemment identifié après *S. aureus* (14.24%). - 21.9% des sujets étaient symptomatiques dans les 14 jours précédant le prélèvement.
Thaïlande mai 2014-mai 2015 [131]	Milieu militaire	Étude de suivi du portage nasal et/ou pharyngé (par PCR multiplex) chez 867 recrues : - Au début et à la fin de la période - Chez toutes les personnes présentant des symptômes respiratoires pendant la durée du suivi	- A J0, 82.3% des recrues colonisées par Hib et 31.5% par Hi non B - A la fin de l'étude, pourcentages de 67.2% et 74,1% - Risque d'acquisition d'Hi non-b estimé à 70.1%. Au total, 30.1% des recrues présentaient une infection respiratoire aiguë pendant cette période, Hi étant l'agent pathogène le plus fréquemment identifié et les co-infections étant la règle.
Sénégal 2017 [132]	Pèlerins du Grand Magal de Touba (Sénégal)	Étude prospective relative à l'acquisition d'agents pathogènes respiratoires chez 110 pèlerins (âge médian 24 ans).	Hi est l'agent pathogène le plus à risque d'acquisition (taux estimé à 26.9%). La survenue de signes respiratoires au cours du pèlerinage n'était pas associée à son acquisition.
France /Arabie saoudite 2018 [133]	Pèlerins du Hajj	Dynamique et diversité génétique du portage de Hi chez 121 pèlerins français au cours du Hajj 2018.	Portage nasal et/ou pharyngé de Hi : - 35.5% des échantillons prélevés avant le Hajj - 12, 4% des échantillons prélevés à J5 après l'arrivée - 15, 7% des échantillons prélevés à J12 après l'arrivée - 43% des échantillons à l'issue du Hajj Grande biodiversité des souches mais absence de mise en évidence de diffusion clonale de Hi chez les pèlerins français lors du Hajj.
France Hivers 2015 et 2017 [132]	Population de sans-abris.	Évaluation par tests PCR du portage d'agents pathogènes respiratoires (étude transversale) chez 479 SDF hébergés dans deux structures d'accueil de Marseille.	La prévalence de symptômes et signes respiratoires était fréquente (35.3%), et la colonisation nasale et ou pharyngée par des bactéries était estimée à 65.6%. Hi était l'agent pathogène le plus couramment retrouvé (58.7% des cas). Aucune association entre le portage d'Hi et la présence de signes respiratoires n'était retrouvée, contrairement aux virus respiratoires ou à *Streptococcus pneumoniae.*
Italie octobre 2015 - juillet 2016 [19]	Patients de plus de 50 ans avec comorbidités et consultant dans des centres médicaux.	Écouvillonnage nasopharyngé pour détecter la présence de Hi (culture et PCR) chez 248 sujets (âge médian : 73 ans).	- Taux de portage de 5,6 % et 10,5 % (culture *vs* PCR) - Essentiellement HI-NT - Colonisation par Hi significativement associée à la présence de symptômes respiratoires aigus.

Annexe 5 : données épidémiologiques (France)

Figure a) : Évolution des nombres estimés de méningites et bactériémies à *Haemophilus influenzae*, Epibac, France hexagonale, 2003-2024

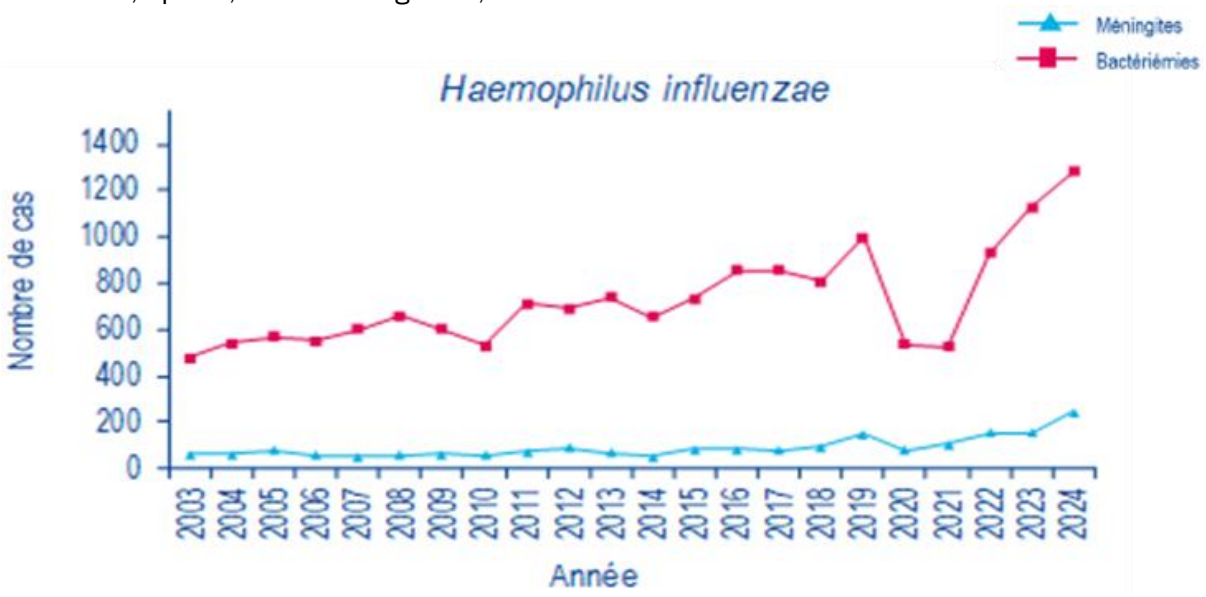


Figure b) : Taux d'incidence estimés pour 100 000 habitants des infections invasives (méningites et bactériémies) à *Haemophilus influenzae* par groupe d'âge, Epibac, France hexagonale, 2024

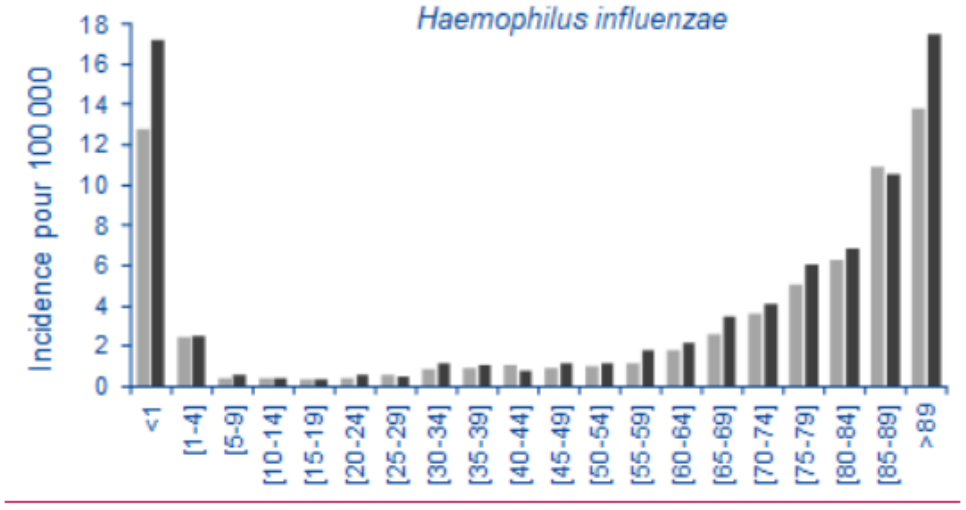


Tableau a). Évolution des sérotypes d'Hi responsables d'infections invasives en France (2017-2023)

	N (% du total de la période)							
	Hia	Hib	Hic	Hid	Hie	Hif	NT Hi	Total
2017	7 (5)	10 (7)	0 (0)	1 (1)	5 (4)	11 (8)	102 (75)	136 (100)
2018	7 (4)	21 (12)	2 (1)	0 (0)	1 (1)	19 (11)	128 (72)	177 (100)
2019	7 (2)	25 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	17 (9)	138 (73)	189(100)
2020	11 (8)	24 (18)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	7 (7)	87 (66)	132 (100)
2021	14 (8)	49 (28)	0 (0)	0 (0)	6 (3)	7 (4)	98 (56)	174 (100)
2022	23 (10)	45 (19)	1 (0.4)	0 (0)	4 (2)	12 (5)	148 (64)	233 (100)
2023	11 (4)	45 (15)	0 (0)	0 (0)	6 (2)	13 (4)	235 (76)	310 (100)
2024	19 (6)	59 (18)	0(0)	0(0)	2(1)	15 (5)	237 (71)	332 (100)

Tableau b). Distribution des cas de méningites de l'enfant à Hi par sérotype et par année entre 2018 et 2024 en France (source ACTIV-GPIP)

	N (% du total de la période)								
	Hia	Hib	Hic	Hid	Hie	Hif	Hi-NT	Sérotype inconnu	Total
2018	1 (5)	10 (48)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	6 (29)	1 (5)	21 (100)
2019	1 (4)	9 (39)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	8 (35)	3 (13)	1 (4)	23 (100)
2020	4 (15)	15 (58)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (23)	1 (4)	26 (100)
2021	3 (11)	18 (64)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	4 (14)	1 (4)	28 (100)
2022	8 (29)	12 (43)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	5 (18)	1 (4)	28 (100)
2023	3 (10)	15 (52)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (24)	4 (14)	29 (100)
2024	1 (3)	20 (61)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (12)	6 (18)	2 (6)	33 (100)

Tableau c). Distribution des cas de méningites de l'enfant à Hi par tranche d'âge et par sérotype entre 2018 et 2024 en France (source : ACTIV-GPIP)

	N (% du total de la tranche d'âge)								
	Hia	Hib	Hic	Hid	Hie	Hif	Hi-NT	Sérotype inconnu	Total
]1-27 jours]	0 (0)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	5 (100)
[28-61 jours]	1 (14)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	7 (100)
[62-364 jours]	14 (15)	57 (59)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	9 (9)	10 (10)	4 (4)	96 (100)
[1-2 ans]	4 (14)	16 (57)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	4 (14)	2 (7)	28 (100)
[3-4 ans]	2 (7)	12 (40)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	3 (10)	10 (33)	1 (3)	30 (100)
[5-17 ans]	0 (0)	9 (41)	1 (5)	0(0)	0 (0)	0 (0)	10 (45)	2 (9)	22 (100)

Annexe 6 : données épidémiologiques pour l'Europe

Pays Période Référence	**Effectifs - Sérotypie**	**Données clinique et/ou vaccinales**	**Évolution épidémiologique**	**Remarques**
Royaume-Uni 2012-2013/ 2022-2023 [134]	**Étude de 6 881 cas d'IIHi dont 5 852 isolats sérotypés :** - Hi-NT : 4881 (83 %) - Hif : 591 (10 %) - Hie : 189 (3 %) - Hib : 118 (2 %) - Hia : 54 (1 %) - Hid : 19 (0,3 %)	**Parmi les 118 cas d'II à Hib** • Adulte : - 99 cas (84%) ; âge médian de 51 ans - pneumonie avec bactériémie (66/188) • Enfant : - 19 cas (16%) ; 13 chez < 1 an et 6 chez les 1-5 ans - méningite (4/19 chez 0-5 ans), épiglottite, cellulite, arthrite septique • Taux de létalité : 7/118 (5,9 %) • Statut vaccinal (schéma 3 + 1) : 7/19 complètement vaccinés, 10/19 partiellement ou non vaccinés.	• Pas d'augmentation de l'incidence des IIHib, observées principalement chez adultes avec comorbidités. • Augmentation persistante du nombre d'Hia (chez les moins d' 1 an et les plus de 65 ans), confirmée par une autre étude [135].	**IIHi :** présence d'Hi dans un site normalement stérile.
Danemark 2014 / 2022.[13]	**Étude de 1 007 cas dont 752 isolats sérotypés :** - Hi-NT : 581 (77,2 %) - Hif : 107 (14,2 %) - Hib : 76 (10,1 %) - Hie : 18 (2,4 %) - Hia : 5 (0,7 %)	• Incidence IIHi 2014-2022 de 2 /10^5 PA : - 9,9 /10^5 chez les > 85 ans - 2,6 /10^5 chez les < 2 ans • Données cliniques : - Bactériémie : 892 (88.6%) - Méningite : 70 (7.0%) - Pleurésie : 30 (3%) - Épiglottite, arthrite septique, … : 1.5%	• Incidence globale de Hi revenue à des niveaux stables après l'épisode COVID-19. • Souche Hi-NT prédominante suivie des sérotype Hif et Hib. • Résistance à l'ampicilline dans 26,3 % des cas, plus fréquente dans les Hi-NT (31,7 %) que dans les souches capsulées (10,4%).	**IIHi :** présence d'Hi dans le LCS, le sang ou dans tout autre site normalement stérile.
Allemagne, 2016 /2019 [100]	**Analyse de 2 432 isolats invasifs isolés de 2427 patients :** - HI-NT : 2007 (82,5 %) - Hif : 278 (11,4 %) - Hie : 63 (2,6 %) - Hib : 57 (2,3 %) - Hia : 25 (1,0 %) - Hic : 1 (0,4 %) - Hid : 1 (0,4 %)	• Adulte : - 1644/2432 (67.6%) chez les ≥ 65 ans - Age médian : 74 ans • Enfant : - 75/2432 (3.1%) chez les <1 an - 137/2432 (5,6%) chez les 1-18 ans • 2311 souches isolées du sang, 112 du LCS et 9 des deux sites.	22 isolats résistants à la céfotaxime (prévalence de 0,90 % pour les isolats invasifs).	**Isolats invasifs** : Hi isolé à partir du sang ou du LCS.

République Tchèque 1999 /2020 [136]	**Analyse de 623 isolats invasifs** : souche Hi-NT prédominante suivie des sérotypes Hif et Hie.	Septicémie majoritairement (*vs* méningite à l'ère pré-vaccinale).	Situation stable durant la dernière décennie, sans changement notable dans le nombre de cas d'IIHi ou la représentation des différents sérotypes.	
Belgique [137] 2018-2022.	**Analyse de 608 isolats invasifs** : - HI-NT prédominant - Hib (chez les <5 ans depuis 2022)	_	• Prédominance HI-NT et émergence de Hib chez les < 5 ans depuis 2022 • Augmentation de la résistance aux β-lactamines (de 11,5 à 17,7 %).	
Pays-Bas 2001-2008 [138]	**Étude de 396 cas d'II à souches non typables (Hi-NT) observés sur la période 2001-2008.**	• Clinique : principalement pneumonie ou bactériémie sans focus clinique. • Comorbidités chez 327 patients [83 %] et immunodéficience dans 173 cas [44 %]	• Les groupes à risque d'II à Hi-NT sont les nourrissons prématurés, les patients de >65 ans et les sujets immunodéprimés.	
Pays-Bas 2020- aout 2021 [139]	**Étude de cas d'II à Hib selon le statut vaccinal des patients (n = 105).**	• 40% des cas d'II à Hib observés chez des enfants < 5 ans • 20 échecs vaccinaux rapportés sur cette période.	• Augmentation des II à Hib de < $0,3/10^5$ avant 2019 à 0,39 et $0,33/10^5$ en 2020 et 2021 dans les groupes d'âge vaccinés et non vaccinés. • Incidence des sérotypes non b plus faible en 2020 et 2021 *vs* les années précédentes, malgré une augmentation des Hi-NT avant la pandémie de Covid-19.	
Grèce 2003-2020. [140]	**Étude de 108 cas de méningite à Hi 113 échantillons sérotypés :** - Hi-NT :46,3 % - Hib : 39,8 % - Hif : 2,8 % - Hia : 0,9 %	• Pic des méningites à Hi chez les 0 - 4 ans (39,8 %) et les > 45 ans (42,6 %) • Adulte (n= 49) : Hi-NT majoritaire (71,4 % ; 35/49) suivi de Hib (24,5% ; 12/49) • Enfant 0-4 ans (n= 41) : Hib majoritaire (70,7 %), la plupart des cas nourrissons <1 an, non ou incomplètement vaccinés (schéma 3 + 1).	• Faible incidence de Hib. • Émergence de Hi-NT et des sérotypes Hia et Hif.	
Espagne 2008-2013 /2014-2019 [34]	**Analyse de 150 échantillons (sang, LCS et liquide pleural) provenant de patients adultes hospitalisés :** - 2008-2013 : 82 isolats invasifs (soit 2,4% des souches d'Hi) - 2014-2019 : 68 isolats invasifs (soit 1,4% des souches d'Hi).	• Incidence IIHi : $0,89/10^5$ chez les < 64 ans et $6,90/10^5$ chez les ≥ 65 ans • Infection des voies respiratoires dans 67,4% des cas • Méningite ou infection des voies biliaires dans 9,3% des cas.	**Comparaison des deux périodes d'étude :** • Incidence constante des IIHi (moyenne de $2,07/10^5$) ; diminution du taux de mortalité à 30 jours (20,7 et 14,7 %). • Prédominance de Hi-NT, (84,3 et 85,3 %), suivi du sérotype f (12,9 et 8,8 %). • Augmentation de la résistance à l'ampicilline et aux fluoroquinolones (10 - 17,6 % et 0 - 4,4 %)	**IIHi :** isolement de Hi dans le sang, le LCS ou le liquide pleural.

Portugal 2011/2018 [141]	**Analyse de 260 isolats d'IIHi :** - Hi-NT :79,2 % - Hib : 13,5 % - Hif : 3,1 % - Hia : 2,7 % - Hie : 1,5 %	• Adulte : essentiellement Hi-NT (64,0 % chez les ≥ 65 ans) • Enfant : majorité d'isolats encapsulés en âge préscolaire (55,6 %).	• Grande diversité génétique des Hi-NT, contrairement aux isolats encapsulés clonaux au sein de chaque sérotype. • Circulation de Hib chez des enfants *a priori* vaccinés. • Augmentation de la résistance à l'ampicilline : souches β-lactamase + (10,4 *vs* 13,5 %) et BLNAR[1] (7,7 *vs* 10,5 %).	
Irlande 2010-2018 [142]	**Analyse de 367 isolats d'IIHi :** - Hi-NT : 304 (83%) - Hif : 37 (10 %) - Hib : 15 (4 %)	Isolats invasifs principalement détectés dans les populations pédiatriques (21 %) et de personnes âgées (42 %).	• Changement de l'épidémiologie de Hi suggéré par la prédominance de Hi-NT, l'émergence des sérotypes a et d et de souches BLNAR. • Diversité génétique des Hi-NT contrairement aux isolats clonaux. • Résistance à l'ampicilline (β-lactamase +) : 18 % des souches.	
Italie 2017- 2021 [108]	**Analyse de 392 isolats d'IIHi :** - Hi-NT : 305 (77,8 %) - Hib : 49 (12,5 %) - Hif : 31(7,9%) - Hia : 4 (1%) - Hie : 3 (0,8%)		• Prédominance des Hi-NT. • Hib le plus fréquent des isolats encapsulés, suivi par Hif. • Augmentation de la résistance à l'ampicilline (β-lactamase + et BLNAR[1]) : 85 souches/392 (21,7 %).	**IIHi :** isolement de *Hi.* et/ou la détection de son acide nucléique à partir d'un site normalement stérile.

[1]BLNAR : isolats résistants à l'ampicilline β-lactamase négative

Annexe 7 : données épidémiologiques dans le reste du monde.

Pays - Période Référence	**Répartition des souches**	**Données épidémiologiques, cliniques et vaccinales**	**Évolution épidémiologique**	**Remarques**
États-Unis 2009-2015 [143]	**Surveillance bactérienne active des IIHi** dans dix états (soit 12,0 % de la population en 2009 et 13,7 % en 2015). 4924 cas d'IIHi rapportés dont 4368 isolats sérotypés (88,7 %). - Hi-NT : 3126 (71,6 %) - Hif : 710 (16,3 %) - Hia : 253 (5,8 %) - Hie : 196 (4,5 %) - Hib : 77 (1,8 %) - Hid : 6 (0,1 %)	• Données cliniques (91,4 % des cas) : - Pneumonie bactériémique (61,9 %) ; âge médian 70 ans - Bactériémie (26,3 %) ; âge médian 53 ans - Méningite (7,0 %) ; âge médian 31 ans • Létalité globale de 14,5 % (8,2 % chez les <1 an, 3,5 % chez les 1-4 ans et 20 % chez les > 65 ans). • Parmi 23 patients de <5 ans avec II à Hib : - 5 (21,7 %) vaccinés - 8 (26,1 %) non vaccinés (2 du fait de leur âge) - 10 (43,5 %) incomplètement vaccinés	• Augmentation de l'incidence des IIHi (16 % par rapport à 2002-2008) attribuable à l'augmentation des souches Hia (148%) et des non typables (21%). • Incidence et taux de létalité de Hi-NT (1,22 cas /10^5 ; 16,1 %) nettement plus élevées que pour Hib (0,03 cas /10^5 ; 4 %) et les sérotypes encapsulés non b (0,45 cas /10^5 ; 11 %). • Fardeau de la maladie plus important chez les > 65 ans et les <1 an. • Disparités ethniques chez les enfants < 5 ans.	**IIHi :** isolement de *Hi* à partir d'un site stérile (LCS, sang, liquide pleural).
États-Unis 2008-2017 [144]	**Surveillance bactérienne active des II à Hia** en Alaska et dans 10 autres états (soit 1,9 % de la population en 2008 et 13,7 % en 2017) : - 49 cas en Alaska - 386 cas dans les 10 autres états	• Gravité des II à Hia comparable à celle à Hib avec séquelles à long terme similaires. • États-Unis et II à Hia : - Incidence plus élevée chez les <1 an (1,60) - Clinique : pneumonie, bactériémie, méningite, arthrite septique, cellulite et épiglottite. - Taux de létalité : 15,1% chez les sujets ≥ 65 ans et 3,6 % chez les enfants <5 ans. • Alaska et II à Hia : - Incidence globale (0,68 cas/ 10^5) et celle chez les <1 an (24,73/ 10^5) de 6 et 14 fois plus élevées que celles observées aux États-Unis. - Clinique : méningite, pneumonie bactériémique et arthrite septique. - Taux de létalité : 10,2% (<5 ans essentiellement)	• Augmentation de l'incidence des IIHia dans l'ensemble des États-Unis et en Alaska (de 0,05/10^5 en 2008 à 0,14/10^5 en 2017). • Épidémiologie de Hia en Alaska distincte de celle observée dans l'ensemble des États-Unis. • Existence de disparités ethniques chez les moins de 5 ans (fardeau de la maladie plus sévère dans certains groupes de populations). également rapportée dans d'autres études [78,145].	**IIHia :** isolement de Hia à partir d'un site stérile (LCS, sang, liquide pleural)

États-Unis 2008-2019 [146]	**Surveillance bactérienne active des Hi-NT** dans dix états (≈ 11.9% de la population en 2008 et 13.7% en 2019) : - 5 991 de Hi-NT soit ≈ 72 % des IIHi sérotypées.	• Incidence annuelle de 1,3 cas/10^5 (5,8 cas chez les <1 an et 10,2 cas chez les ≥80 ans). • Clinique : - Pneumonie bactériémique : 57,9 % (77,0 % chez les ≥ 80 ans) - Bactériémie : 35,1 % (73,2 % chez les <1 an) - Méningite : 5,1% • Taux de létalité : 15,5 % (25,2% si ≥ 80 ans).	• Nette augmentation des Hi-NT entre 2008 et 2019 (> 70 % des IIHi). • Gravité clinique chez les personnes âgées, les femmes enceintes et les nouveau-nés. • Disparités ethniques des infections invasives à HI-NT, en particulier chez les nouveau-nés et les femmes en âge de procréer.	**IIHi :** isolement de *Hi* à partir d'un site stérile (LCS, sang, liquide pleural).
Canada (Ontario) 2014-2018 [147]	**Surveillance bactérienne active des IIHI** en Ontario (soit 40% de la population). 1338 isolats d'IIHi dont 1 273 sérotypés : - HI-NT : 950 (74,2 %) - Hif : 130 (10,2 %) - Hia : 114 (8,9 %) - Hie : 48 (3,8 %) - Hib : 30 (2,3 %) - Hid : 1 (0,1%)	• Incidences les plus élevées rapportées chez les <1 an (10,17 cas/ 10^5) et chez les personnes au- delà de 65 ans : - 3,94 cas/ 105 chez les 65-74 ans - 5,54 cas/ 105 chez les 75- 84 ans - 12,97 cas/ 105 chez les ≥ 85 ans • Clinique des < 1 an : méningite (Hi-NT, Hia et Hib) • Clinique des ≥ 60 ans : essentiellement septicémie et pneumonie (Hi-NT et Hif).	• Augmentation de l'incidence des IIHi sur la période (de 1,67 à 2,06 cas / 10^5) • Augmentation significative de l'incidence des IIHi chez les ≥ 65 ans (+ 7,6%). • HI-NT responsable de 80,7 % des IIHi chez les ≥ 65 ans. • Résistance de Hi-NT à l'ampicilline inchangée (27,2 % sur la période 2014-2018 *vs* 26,4 % sur 2004 – 2013).	**IIHi :** isolement de Hi à partir du sang, du LCS, d'échantillons de tissu pulmonaire, de biopsie, de liquide pleural, articulaire ou péritonéal. **Depuis 2018, mise à déclaration obligatoire de tous les types d'IIHi.**
Australie Queensland (2000 - 2013) [148]	**Analyse de 737 isolats invasifs identifiés sur la période 2000-2013.**	• 586 isolats sérotypés (79,5 %) : - NTHi : 69,1 % - Hib : 12,1 % - Souches capsulées non-b : 18,8 % des cas (Hif = 45,5 % et Hia =27,3 %). • Méningite : 48,9 % de NTHi, 14,9 % de Hib ou de Hie, 10,6 % de Hif et 6,4 % de Hia.	Dans le Queensland, les Il Hi sont désormais principalement rencontrées chez les adultes, et le plus souvent causée par Hi-NT.	
Chine (2015-2018) [149]	**Analyse de 51 isolats d'Hi :** patients adultes hospitalisés dans différents services (pneumologie, néphrologie, …).	• Tous les isolats sont HI-NT (36 ST différents) : - Sang : 3 cas (5,88 %) - Expectorations : 48 cas (94,12 %) • Age médian de 62 ans (19- 83 ans)	• Prédominance et diversité génétique des souches non typables. • 45, 1% des Hi-NT résistant à l'ampicilline.	
Japon 2014-2018 [150]	**Analyse de 200 isolats d'Hi :** patients adultes hospitalisés pour IIHi.	• Hi-NT pour 95% des 200 isolats analysés et souches capsulées dans les 10% restants. • Clinique : pneumonie, bactériémie, méningite … • Age médian de 77 ans • Présence de facteur de risque : 21,2 % des cas	• Incidence de 0,12 chez les 15 à 64 ans et de 0,88 chez les ≥ 65 ans en 2018 • Résistance à l'ampicilline dans 35,5 % des cas (71 souches).	

Annexe 8 : cas de transmission nosocomiale en milieux de soins

Pays - Année Référence	Contexte	Description	Prise en soins/suivi	Résultats
États-Unis 1976 [73]	Service hospitalier de 30 lits pour la prise en soins d'enfants atteints de pathologies chroniques.	Épidémie de méningite à Hib sur une période de 6 mois dans ce service pédiatrique : - Survenue de 5 cas (dont un décès) chez des enfants de 4 mois à 4 ans avec comorbidités. - Étude de portage réalisée après le 3éme cas pour identifier les patients à risque d'infection invasive et les porteurs d'Hib.	- 6 enfants porteurs d'Hib - 9 enfants ayant un taux d'anticorps dirigé contre la capsule d'Hib < à 0.24 µg/L - Antibioprophylaxie par amoxicilline *p.o.* pendant 10 jours pour 5 des enfants porteurs d'Hib.	Absence de cas secondaire
États-Unis 1983 [74]	Hôpital pédiatrique de soins aigus	Cas index : fillette de 4 ans, méningite à Hib, d'évolution favorable Cas secondaire : nourrisson de 4 mois, admis 24 heures plus tard pour hématome sous-dural bilatéral, à J38 méningite à Hib, de même phénotype que la souche du cas index.		
États-Unis 2005 [76]	Centre médical pour Anciens Combattants (Tennessee)	Épidémie de 13 cas d'infections à Hi-NT survenue sur une période de 6 semaines chez des patients âgés (age moyen de 79,2 ans) avec comorbidités Tableaux cliniques : pneumonie, conjonctivite ou (infections respiratoires basses.	Traitement approprié des cas et application stricte des précautions standards d'hygiène.	Absence de cas additionnels
Japon 2015 [75]	Établissement de santé	Épidémie d'infections respiratoires à Hi-NT chez des adultes hospitalisés (étude cas-témoins). Étude portant sur 78 sujets (patients ayant partagé la même chambre qu'un cas et membres du personnel) avec un suivi réalisé sur deux mois.	- Pour 27 patients (34.6 %) : 24 infections respiratoires hautes et 3 infections basses dans les 3 semaines ayant suivi le contact. - Portage de Hi-NT : 13 des 78 sujets (portage fortement associé à la survenue de signes cliniques).	En analyse multivariée, le contact avec le cas index était indépendamment associée avec la survenue d'une infection respiratoire.

Annexe 9 : cas groupés d'infections invasives à Hi en milieu communautaire

Pays - Année Référence	**Contexte**	**Description**	**Prise en soins/suivi**	**Résultats**
États-Unis 2018 [77]	École élémentaire	Survenue de 4 cas d'Il à Hi-NT chez des enfants de 5 à 6 ans d'une même école (de 2 classes différentes) dans un délai de 7 jours. - Cas index décédé avant hospitalisation (détection de Hi en *post-mortem* dans le LCS) - 3 cas secondaires d'évolution favorable après hospitalisation (Hi détecté dans le sang) - Co-infection par virus respiratoires chez 3 patients. Les 4 isolats, non typables, partageaient le même type de séquence (ST-1714), sans aucun SNP (*single nucleotide polymorphism*).	Dès l'identification du 3ème cas, recommandation d'antibioprophylaxie par rifampicine pour l'ensemble des personnes vivant sous le même toit que les cas, et pour tous les élèves et membres du personnel de l'aile de l'école où les cas sont survenus.	Chez les élèves ciblés par les recommandations, faible observance de l'antibioprophylaxie (estimée à 10,8%).
États-Unis 2018 [78]	Communauté autochtone (Alaska)	Survenue de 4 cas d'Il à Hia chez des jeunes enfants (< 2 ans) sur une période de 6 mois. Identification de 15 personnes porteurs d'Hia chez les contacts des cas (14,8 % *vs* 1,8 % dans le reste de la communauté) Aucune mutation génétique permettant distinguant le portage des isolats invasifs. **Résistance à la rifampicine de** 3 isolats (20 %)	Antibioprophylaxie par rifampicine des 61 contacts des cas index, et des enfants de moins de 10 ans de la communauté.	- Observance de l'antibioprophylaxie de l'ordre de 66% (pour les contacts) et de 89 % (pour les enfants de la communauté) - Absence de cas secondaires - Absence d'impact sur le portage d'Hia à 8 semaines (pour les contacts et le reste de la communauté)
Royaume-Uni 2004 [151]	Crèche	Collectivité de 94 enfants et 21 membres du personnel : - Survenue en l'espace d'une semaine, dans la même section, de 2 cas d'Il à Hib chez des enfants < 18 mois vaccinés - Prélèvement pharyngé chez 89 enfants et chez les 21 membres du personnel : portage d'une souche identique identifiée chez 1 enfant et 1 adulte de la section du cas index.	Antibioprophylaxie par rifampicine de l'ensemble des enfants et des adultes (20 mg/kg/jour pendant 4 jours).	- Observance de l'antibioprophylaxie de l'ordre de 97,4% - Absence de cas secondaires - Aucun porteur de la souche Hib parmi les 7 enfants et les membres du personnel de la section des cas index lors du contrôle à 1 mois.
États-Unis 1982 [152]	Communauté Amish	Survenue de 4 cas d'Il à Hib chez des jeunes enfants sur une période de 5 mois dans une communauté de 379 personnes.	- Vaccination des sujets ≥ 12 mois - Antibioprophylaxie (par rifampicine) des porteurs d'Hib et de tous les contacts familiaux des cas. - Nouvelle campagne d'antibioprophylaxie chez l'ensemble des enfants < 15 ans.	- Deux cas additionnels dans les 5 mois suivants (enfant de 22 mois vacciné à 19 mois et enfant < 1 an, non vacciné). - Aucun nouveau cas à la suite d'une nouvelle campagne de vaccination.

Annexe 10 : recommandations internationales d'antibioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à Hib.

Pays - Année	Schéma prophylactique	Indications d'antibioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à Hib
États-Unis 2025 [153]	Rifampicine (4 jours) : - 20 mg/kg x 1/j (Max. : 600 mg) - < 1 mois : 10 mg/kg/j - Exclusion : femmes enceintes Alternative : ceftriaxone (1 injection)	• **Cas index après traitement curatif** En absence de traitement par céfotaxime ou ceftriaxone **SI** présence dans l'entourage d'enfant < 2 ans **OU** de contacts à risque *(*enfant < 4 ans non ou incomplètement immunisé). • **Entourage** Contacts du cas vivant sous même toit, ou ayant passé au moins 4 heures avec le cas index pendant au moins 5 jours durant les 7 jours précédant le jour d'hospitalisation du cas index) **ET SI** présence au domicile de - D'au moins un enfant < 4 ans non ou incomplètement immunisé (immunisation complète : avant 12 mois = 2 ou 3 doses, après 12 mois = schéma 2 (ou 3) + 1, ou 2 doses effectuées entre 12 et 14 mois, ou 1 dose après 15 mois) - D'au moins un enfant < 12 mois n'ayant pas complété sa 1ére série vaccinale (*i.e.* n'ayant pas reçu 2 ou 3 doses) - D'un enfant immunodéprimé quel que soit son nombre de doses de vaccin. • **Collectivité préscolaire et crèche, uniquement si au moins 2 cas d'IIHib dans les 60 jours précédents** Contacts d'un des cas index **SI** présence dans la collectivité d'enfants non ou incomplètement immunisés.
Royaume-Uni 2025 [154]	Rifampicine (4 jours) : - 20 mg/kg x 1/j (Max. : 600 mg) - < 3 mois : 10 mg/kg/j - Pas d'exclusion femmes enceintes/allaitantes Alternatives : - Ceftriaxone IM ou IV : 50 mg/kg x 1/j (max 1 g) (2 jours) - Ciprofloxacine *per os* : 125 mg (2-4 ans), 250 mg (5-12 ans), 500 mg (>12 ans) x 2 / j (5 jours) - Azithromycine *PO* : 10 mg/kg (max 500 mg) x 1/j (3 jours).	• **Cas index après traitement curatif quel que soit âge, avant la sortie de l'hôpital.** • **Entourage** Toutes les personnes ayant eu un contact rapproché et prolongé dans les 7 jours avant le début de des signes du cas index et jusqu'à 4 semaines après le début des signes. • **Collectivité préscolaire, crèche et école élémentaire** - Contacts ayant eu un contact rapproché et prolongé dans les 7 jours avant le début de l'infection du cas index. - En cas d'épidémie (*i.e.* au moins 2 cas d'IIHib dans la collectivité en 120 jours) : toutes les personnes fréquentant la même pièce que le cas index. ➢ Vaccination Hib du cas index et ses contacts **SI** < 10 ans et si non ou incomplètement immunisés.
Australie 2025 [155]	Rifampicine (4 jours) - 20 mg/kg x 1/j (Max. : 600 mg) - < 1 mois : 10 mg/kg/j - Exclusion : femmes enceintes Alternative : Ceftriaxone IM : 50 mg/kg (max 1 g) x1/j (2 jours)	• **Entourage** Contacts vivant sous le même toit, ou ayant eu un contact rapproché et prolongé avec le cas index, **ET** si présence au domicile : - D'au moins un enfant < 12 mois (quel que soit le statut vaccinal) **OU** - D'un enfant de 12 mois à 5 ans non ou incomplètement immunisé • **Collectivité préscolaire et crèche :** Contacts avec le cas index **ET** - Fréquentation de la collectivité par le cas index > 18 heures / semaine **ET** - Au moins un enfant < 24 mois non ou incomplètement vacciné.

Pays - Année	Schéma prophylactique	Indications autour d'un cas d''infection invasive à Hib (antibioprophylaxie et vaccination)
Québec **2016** [156]	Rifampicine (4 jours) - < 1 mois : 10 mg / kg / jour - ≥ 1 mois : 20 mg /kg / jour (Max. 600 mg). - Adultes : 600 mg - Contre-indication : femme enceinte et insuffisance hépatique Alternative : ceftriaxone (I injection)	• **Cas index, le plus tôt possible (dans les 7 jours suivant l'hospitalisation) et jusqu'à 14 jours après le début des signes.** • **Entourage (domicile et service de garde en milieu familial)** Personnes vivant sous le même toit ou ayant passé ≥ 4 heures pendant au moins 5 des 7 jours précédant le début des signes (soit 20 heures) **SI** présence dans l'entourage : - D'un enfant < 12 mois non correctement immunisé (immunisation complète si 3 doses dont D1 avant 7 mois) **OU** - D'un enfant de 12 à 47 mois non correctement immunisé (vaccination correcte si 1 dose à 12 mois ou plus) **OU** - D'une personne immunodéprimée, quel que soit son statut vaccinal. • **Centre de la petite enfante et garderie** - Prophylaxie SI 2 cas ou plus d'IlHib dans les 60 jours **ET** présence d'un ou plusieurs enfants non ou incomplètement immunisés. - Prophylaxie à envisager dans certaines situations comme la survenue d'un cas dans une structure fréquentée, en majorité, par des enfants non immunisés contre le Hib (par exemple, enfants rattachés à un groupe religieux). **NB :** Les personnes en contact avec un cas index à l'école, au travail ou dans les moyens de transport, ou ayant participé à des activités sociales et sportives, ne sont pas considérées comme des contacts étroits. ➢ Vaccination des enfants < 5 ans et des sujets ≥ 5 ans non immunisés et à risque d'IlHib.
Belgique **2023** [157]	Rifampicine (4 jours) - 20 mg/kg x 1/j (Max : 600 mg) - < 1 mois : 10 mg/kg/j - Contre-indication : femme enceinte Alternative : ceftriaxone (1 injection)	• **Cas index en absence de traitement curatif par céfotaxime ou ceftriaxone (avant la sortie de l'hôpital),** • **Entourage** Prophylaxie le plus tôt possible et jusqu'à 30 jours après le début des signes du cas index : - Pour toutes les personnes vivant sous le même toit si le ménage compte : o Un ou plusieurs enfants < 4 ans non ou incomplètement immunisés (vaccination complète si 3 doses durant la 1ére année et rappel à 15 mois OU 2 doses entre 6 et 12 mois et un rappel OU une seule dose entre 1 et 5 ans) o Un enfant immunodéprimé, indépendamment du statut vaccinal et de son âge (même si > 5 ans) - Pour les autres contacts, indépendamment de l'âge, ayant passé 4 heures ou plus avec le cas index durant au moins 5 des 7 jours précédant son hospitalisation et dont le ménage comprend un ou plusieurs enfants < 4 ans non ou incomplètement immunisés. • **Écoles, garderies, crèches, hôpital.** - Prophylaxie de tous les contacts (enfants et personnels) **SI** 2 cas ou plus d'IlHib dans les 60 jours **ET** si parmi les enfants, certains sont non ou incomplètement immunisés. - Pas de prophylaxie mais information des parents et du personnel si un seul cas dans la structure. ➢ Vaccination du cas index et des contacts si enfants < 6 ans non ou incomplètement immunisés.

Allemagne 2025 [158]	Rifampicine (4 jours) - ≥ 1 mois : 1 x 20 mg/kg - ≥ 18 ans : 1 x 600 mg Alternatives : - Ceftriaxone (2 jours) : < 12 ans : 50 mg/kg, ≥ 12 ans et adultes 1.000 mg/jour - Lévofloxacine (4 jours) : 8 - 10 mg/kg dans tous les groupes d'âge	Prophylaxie le plus tôt possible, au plus tard 7 jours après le début de l'II à Hib du cas index. En contexte épidémique, la prophylaxie à envisager jusqu'au 28ème jour après le début des signes du cas pour les personnes ayant des contacts étroits qui sont elles-mêmes vulnérables ou qui ont des contacts étroits et réguliers avec des personnes vulnérables. • **Entourage** - Tous les membres du foyer si présence à domicile d'au moins un enfant < 5 ans non ou incomplètement immunisé ou une personne avec un risque élevé d'IIHib. - Toutes les personnes contacts ayant un risque élevé d'IIHib. Les résidents d'établissements (hébergements collectifs pour demandeurs d'asile ou sans-abri, internats, foyers, casernes, établissements pénitentiaires), ayant des contacts similaires à ceux d'un foyer, sont considérés comme membres du foyer. • **Collectivités** Prophylaxie de tous les enfants et accompagnants du même groupe que le cas index (indépendamment du statut vaccinal et de leur âge) **SI** - 2 cas ou plus survenus dans un délai de 2 mois **ET SI** - Présence d'enfants < 5 ans non ou partiellement immunisés pris en charge dans cette structure, ➢ Vaccination des enfants < 5 ans non ou incomplètement immunisés. En contexte épidémique, vaccination des personnes exposées présentant un facteur de risque d'IIHib.
Espagne 2023 [159]	Rifampicine (4 jours) - 20 mg/kg x 1/j (Max : 600 mg) - < 3 mois : 10 mg/kg/j - Déconseillée femme enceinte et allaitante Alternatives : - Ceftriaxone (2 jours) : < 12 ans : 50 mg/kg, ≥ 12 ans et adultes 1.000 mg/jour IM ou IV - Ciprofloxacine *per os* : 500 mg (>12 ans) x 2 / j (5 jours) - Ciprofloxacine : 500 mg x 2 (5 jours) ; Déconseillé chez les < 18 ans	• **Cas index avant la sortie de l'hôpital.** - Tout enfant ≤ 5 ans et vaccination contre Hib si non correctement immunisé. - Tout patient, quel que soit son âge, si personne vulnérable parmi ses contacts étroits. • **Entourage** Prophylaxie de tous les contacts étroits si présence dans l'entourage d'une personne à risque. • **Crèches et les centres d'éducation préscolaire** - Prophylaxie des contacts étroits présentant des facteurs de risque (définition au cas par cas de ces contacts). - Si cas index concerne un enfant ≤ 5 ans, information des familles des enfants fréquentant la structure. - En cas d'épidémie, prophylaxie de tous les contacts de la classe non ou partiellement vaccinées, y compris les personnels ➢ Vaccination des contacts ≤ 5 ans et des contacts de tout âge présentant un facteur de risque (asplénie fonctionnelle ou anatomique) non ou partiellement vaccinés.
Suisse 2026 **Suisse** [160]	- Aucune mesure de précaution immédiate dans l'entourage des malades (déclaration obligatoire de tout cas d'IIHib d'une semaine). - Rappel des recommandations vaccinales contre Hib (tous les enfants < 5 ans).	

Annexe 11 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches invasives d'Hi selon le sérotype et l'année en France (2017-2024). Entre parenthèses, pourcentage de souches résistantes

	Années	Hia	Hib	Hic	Hid	Hie	Hif	HiNT	Total
Amox-S	*2017-21*	43	106	2	1	9	58	386	605
	2022	22	33	1	0	2	10	97	165
	2023	10	35	0	0	4	11	138	198
	2024	18	52	0	0	1	13	152	236
Amox-R	*2017-21*	1 (2)	21 (17)	1 (33)	0 (0)	3 (3)	2 (3)	149 (28)	177 (23)
	2022	1 (4)	11 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	2 (17)	45 (32)	61 (27)
	2023	0 (0)	9 (20)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	2 (15)	92 (40)	105 (35)
	2024	0 (0)	6 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (7)	78 (34)	86 (28)
Amox/clav-S	*2017-21*	44	125	3	1	12	60	459	704
	2022	23	44	1	0	3	11	129	211
	2023	10	44	0	0	6	13	198	271
	2024	18	56	0	0	2	14	161	281
Amox/clav-R	*2017-21*	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	76 (14)	78 (10)
	2022	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (8)	13 (9)	15 (7)
	2023	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	32 (14)	32 (11)
	2024	0(0)	2(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	39(17)	41(13)
Cefotaxime-S	*2017-21*	46	126	3	1	12	61	516	765
	2022	23	44	1	0	4	12	137	221
	2023	10	44	0	0	6	13	220	293
	2024	17	57	0	0	2	14	217	307
Cefotaxime-R	*2017-21*	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (4)	25 (3)
	2022	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	5 (2)
	2023	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (4)	10 (3)
	2024	1(6)	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	12(5)	14(4)
Rifampicine-S	*2017-21*	46	128	3	1	12	61	539	790
	2022	23	44	1	0	4	12	141	225
	2023	10	44	0	0	6	13	230	303
	2024	18	58	0	0	2	14	230	322
Rifampicine-R	*2017-21*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	2022	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (0.4)
	2023	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	2024	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Ciprofloxacine-S	*2017-21*	45	127	3	1	12	61	534	783
	2022	23	44	1	0	4	12	141	225
	2023	10	43	0	0	6	12	228	299
	2024	18	58	0	0	2	14	230	322
Ciprofloxacine-R	*2017-21*	1 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1)	7 (1)
	2022	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (0.4)
	2023	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (1)	4 (1)
	2024	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(1)	3(1)
TMP/SMX-S	*2017-21*	45	114	3	1	12	56	421	652
	2022	23	41	1	0	4	12	115	196
	2023	10	35	0	0	6	10	190	251
	2024	17	50	0	0	2	11	184	265
TMP/SMX-R	*2017-21*	1 (2)	13 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	114 (21)	131 (17)
	2022	0 (0)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27 (19)	30 (13)
	2023	0 (0)	9 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (23)	40 (17)	52 (17)
	2024	1(6)	8(14)	0(0)	0(0)	0(0)	3(21)	46 (20)	58(18)

Résistance aux antibiotiques

Hi est variablement sensible à différentes classes d'antibiotiques : béta-lactamines (particulièrement ampicilline/amoxicilline +/- associées à un inhibiteur des béta-lactamases ou céphalosporines de 3ème génération (C3G)), macrolides, fluoroquinolones, cotrimoxazole, tétracyclines, rifampicine.

1) Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Haemophilus influenzae développe des résistances par **acquisition de gènes de résistance** ou **mutations chromosomiques**.

- **β-lactamines** :
  La résistance à l'ampicilline est principalement liée à la production de **bêta-lactamases** (TEM-1, plus rarement ROB-1) ou à des **mutations de la PBP3** (*ftsI*), plus rarement du gène *lpoA* [161]. Ces mécanismes définissent plusieurs phénotypes : souches sensibles, BLPAR, BLNAR et BLPACR. Des résistances rares aux pénèmes, associées à des pompes à efflux, ainsi qu'à la pipéracilline/tazobactam par mutation de PBP3 ont été décrites [Lam 2020, Duske 2023].
- **Macrolides** :
  La résistance résulte de mutations du ribosome (ADN 23S, protéines L4 et L22) ou de l'acquisition de gènes (*mefA/E, msrD, ermB/F*) [104–106]. Elle est fréquente chez les Hi-NT et rare chez les Hib/Hia.
- **Fluoroquinolones** :
  Des mutations de *gyrA, gyrB, parC* ou *parE* sont responsables de la résistance [105,107,108,113].
- **Cotrimoxazole (TMP/SMX)** : La résistance est liée à des mutations des gènes *folP* et *folA* ou à l'acquisition de *sul1/sul2* [105,109].
- **Cyclines** : Elle repose sur des mutations ou l'acquisition de gènes *tet* [tetR/acrR, tet(B)].
- **Rifampicine** : La résistance, exceptionnelle, est due à des mutations du gène *rpoB* [110,162].
- **Souches MDR et XDR** : Des souches Hi-NT multirésistantes (MDR) sont de plus en plus fréquemment isolées [105,112,113]. Une méta-analyse mondiale rapporte une prévalence d'environ 23 % de souches MDR chez *H. influenzae* [163]. L'émergence de résistances multiples est liée à des transposons porteurs de plusieurs gènes de résistance (Tn7736, Tn7739) [105]. Des souches XDR ont récemment été décrites, notamment en Asie et en Suisse, associées à des mutations clés de *GyrA* [164].

2) Épidémiologie de la résistance

La résistance varie selon la **zone géographique**, la **période** et le **caractère invasif** des souches.

- En France, environ **20 % des souches invasives** produisent une bêta-lactamase, principalement TEM-1 ou ROB-1, avec une stabilité globale des taux ces dernières années (données CNR).
- En Europe et en Amérique du Nord, **16 à 28 %** des souches invasives, surtout Hi-NT, sont résistantes à l'amoxicilline, tandis que la résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique reste faible (**2–6 %**) [137,142,147,165].
- Une **augmentation des souches BLNAR** est observée à l'échelle mondiale, notamment en Europe du Nord et en Asie [105,137,161,166].
- En France, la résistance au **TMP/SMX** concerne environ **18 %** des souches invasives, tandis que la résistance à la **ciprofloxacine** reste rare mais en émergence [rapports CNR 2022–2025].
- La résistance à la **rifampicine** demeure exceptionnelle [rapports CNR].

- Globalement, les résistances sont plus fréquentes chez les **souches non invasives** que chez les souches invasives.
- Une méta-analyse mondiale estime la prévalence des souches invasives **MDR** à environ **24 %** sur la période 2003–2023 [163].

Annexe 12 : mesures non pharmaceutiques

Synthèse des différentes mesures de prévention à mettre en place pour les différentes mesures de Précautions complémentaires respiratoires. Seuls les niveaux « simples » et renforcés » sont requis pour les infections à *Haemophilus influenzae*, conformément aux résultats de la matrice d'analyse du risque pour les agents pathogènes classés dans la catégorie A.

	Précautions complémentaires respiratoires	
	Simples	Renforcées
Type de chambre	• Chambre individuelle avec ouverture possible de fenêtre, porte fermée. • Le patient porte un masque à usage médical dès qu'une personne entre dans sa chambre si cela est compatible avec son âge et sa situation clinique.	• Chambre individuelle avec ouverture possible de fenêtre, porte fermée. • Le patient porte un masque à usage médical dès qu'une personne entre dans sa chambre si cela est compatible avec son âge et sa situation clinique.
Sorties de la chambre	• Encadrées	• Limitées au strict nécessaire (réalisation d'un examen complémentaire indispensable par exemple, en évitant l'attente en présence d'autres patients).
Masque patient (fonction de la criticité du pathogène, indépendamment du type de soin prodigué)	• Masque à usage médical dès l'entrée dans l'hôpital, au service des urgences, en consultation, lorsqu'il sort de sa chambre.	• APR FFP2*, ou à défaut un masque à usage médical lorsqu'il sort de sa chambre.
Masque professionnel/ visiteur	• Masque à usage médical avant l'entrée à retirer après la sortie de la chambre.	• APR FFP2 avant l'entrée et retiré après la sortie de la chambre.
Visites		• Limitées et strictement encadrées.
Ventilation de la chambre		• Minimum de renouvellement horaire de 6 V/h sans recyclage, ou aérée régulièrement** par ouverture des fenêtres porte fermée.

* S'il est en capacité de le supporter et de respecter les contraintes liées au masque
** A titre d'exemple, le HCSP recommande d'aérer 15 minutes toutes les 2 heures par ouverture des fenêtres. Un capteur de CO_2 peut être utilisé pour définir un planning d'aération (durée et fréquence d'ouverture des fenêtres).
APR : Appareil de protection respiratoire ; FFP2 : Filtering Face Piece (masque de protection)

Annexe 13 : matrices d'analyse du risque disponibles selon la conformité de la ventilation.

La recommandation R5 du référentiel « *Recommandations pour la Prévention de la transmission par voie respiratoire* » (SF2H, 2024) est la suivante : « Il est rappelé que les débits minimums à respecter d'apport d'air neuf par personne doivent être conformes au Code du travail (Réglementaire). Il est fortement recommandé que ces débits permettent d'obtenir un taux de CO_2 dans un local occupé <1300 ppm (et si possible <800 ppm).

Taux de CO_2 (en ppm)	Débits en m^3/h par personne	Débits en L/s par personne
600	100	27,8
800	50	13,9
1000	33	9,3
1300	22	6,2
1500	18	5,1

La matrice d'analyse du risque tient compte de cette recommandation R5, selon que la ventilation de l'établissement lui est conforme ou non :

	Exposition : combine durée x proximité x geste		
En cas de ventilation conforme à R5	Exposition faible Patient/résident porte un masque OU Contact direct# de courte durée* (<15 minutes)	Exposition modérée Contact direct# >15 minutes* OU PGA à risque modéré	Exposition forte PGA à risque élevé
Pathogène type A			

	Exposition : combine durée x proximité x geste		
En cas de ventilation non-conforme à R5	Exposition faible Patient/résident porte un masque OU Contact direct# de courte durée* (<15 minutes)	Exposition modérée Contact direct# >15 minutes* OU PGA à risque modéré	Exposition forte PGA à risque élevé OU Champ lointain >30 minutes**
Pathogène type A			

#contact direct = en face-à-face de moins d'un mètre, sans port de masque par le patient/résident (champ proche)
** La durée de 15 minutes est donnée à titre indicatif car la probabilité de transmission des PRIs augmente avec la durée d'exposition, et est plus importante chez les patients symptomatiques (toux, éternuement…). Cette durée pourra être mise à jour selon l'évolution des connaissances scientifiques sur la transmission respiratoire.*
PGA : Procédure générant des aérosols

R5 : Il est rappelé que les débits minimums à respecter d'apport d'air neuf par personne doivent être conformes au Code du travail (Réglementaire). Il est fortement recommandé que ces débits permettent d'obtenir un taux de CO2 dans un local occupé inférieur à 1300 ppm (et si possible < 800 ppm).

Le type de procédure générant des aérosols (PGA) est également pris en compte dans la matrice, et le référentiel détaille leur classification dans le tableau reproduit ici :

PGA « à risque élevé »	PGA à « risque modéré »
• Intubation pour un patient non curarisé • Manœuvres de réanimation cardiopulmonaire • Ventilation manuelle au masque facial • Fibroscopie bronchique* • Réalisation d'une trachéotomie ou d'une trachéostomie • Induction de crachats après aérosols de sérum physiologique hypertonique • Aérosolthérapie • Procédures post-mortem utilisant des appareils rotatifs à grande vitesse*	• Extubation • Ventilation non invasive, y compris à circuit ouvert** • Aspirations des voies aériennes (endo-trachéales) • Gastroscopie avec aspiration des voies aériennes supérieures • Procédures de chirurgie dentaire avec des appareils rotatifs à grande vitesse • Procédures ORL proximales avec aspiration

Dans tous les cas, les infections à *Haemophilus influenzae* requièrent la mise en œuvre de Précautions complémentaires respiratoires de niveaux « simples » ou « renforcées », et jamais de niveau « maximales ».

Avis produit par le HCSP

Le**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**29 mai 2026

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr