

Les infections invasives à *Haemophilus influenzae* en France : données du Centre national de référence

Sources : Centre national de référence (CNR) des *Haemophilus influenzae*, réseau national de surveillance des infections à *H. influenzae* des laboratoires des centres hospitaliers suivants : Agen, Aix-en-Provence, Albi, Alençon, Amiens, Angers, Annecy, Antibes, Aulnay sous bois, Argenteuil, Aurillac, Avignon, Avranches, Bayeux, Beaumont sur Oise, Beaune, Belley, Bergerac, Besançon, Bethune, Blois, Bordeaux, Bourgoin-Jallieu, Brest, Briançon, Brive, Bron, Caen, Cahors, Chamberry, Charleville-Mézières, Chartres, Cherbourg, Castres, Cholet, Clermont Ferrand, Colombes, Compiègne, Corbeil, Créteil, Dieppe, Douai, Elbeuf, Foix, Fort de France, Fréjus, Gap, Garches, Gonesse, Grenoble, Hyères, La Rochelle, Lagny-sur-Marne, Langres, Lannion, La Roche sur Yon, Laval, Le Chesnay, Le Havre, Le Kremlin-Bicêtre, Le Mans, Le Puy en Velay, Les Sables d'Olonne, Libourne, Lille, Limoges, Lisieux, Lomme, Longjumeau, Lons le Saunier, Lyon, Mantes La Jolie, Marmande, Maubeuge, Meaux, Millau, Montauban, Montbrison, Montélimar, Mont de Marsan, Montpellier, Montreuil, Mulhouse, Nancy, Nantes, Nemours, Nevers, Nice, Orsay, Paris - Hôtel Dieu – Lariboisière – Necker – Pitié - Robert Debré – St Joseph - St Vincent de Paul - Tenon - Trousseau, Pau, Périgueux, Perpignan, Pierre Bénite, Ploermel, Pointe à Pitre, Poissy, Poitiers, Pont l'Abbé, Pornichet, Provins, Reims, Rennes, Roanne, Rochefort sur Mer, Rodez, Rouen, Saint-Affrique, Saint Denis, Saint-Etienne, St Germain en Laye, Saint-Mandé, Saint-Michel, Saint-Nazaire, Sarreguemines, Selestat, Semur en Auxois, Soissons, Strasbourg, Tarbes, Tonnerre, Toulouse, Tourcoing, Tours, Troyes, Valenciennes, Vannes, Vienne, Villeneuve-Saint-Georges, Vitry-le-François, Voiron.

Synthèse réalisée par : Professeur Henri Dabernat, Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Purpan, Toulouse

Courriel : dabernat.h@chu-toulouse.fr

Mots-clés : *H. influenzae*, type b, méningite, résistance antibiotiques.

Les points essentiels

- Persistance, avec une incidence très faible des infections invasives à *H. influenzae* de type b chez l'adulte et chez l'enfant.
- Parmi les autres types capsulaires, le type f n'est que faiblement représenté.
- Les souches non capsulées (non typables) occupent une place importante chez l'adulte et le sujet âgé (bactériémies à point de départ pulmonaire et gynéco-obstétrical) et chez l'enfant (bactériémies en période néo-natale).
- La résistance aux antibiotiques concerne plus particulièrement les β -lactamines par production de β -lactamase et par modification de cible. Ce dernier mécanisme de résistance est observé chez les souches non typables, il confère une résistance de bas niveau et ne semble pas avoir eu de conséquences thérapeutiques et cliniques.

Objectifs, modalités et qualités du système de surveillance

Les infections à *H. influenzae* sont avant tout communautaires, infections de la sphère ORL et de l'appareil bronchopulmonaire provoquées par des souches non capsulées opportunistes et manifestations invasives provoquées par des souches capsulées. Cependant les limites ne sont pas strictes et si des souches capsulées peuvent provoquer des infections locales, des souches non capsulées peuvent être rencontrées en situation invasive (bactériémie, septicémie, méningite) en particulier chez le sujet âgé. Les souches de type b ont historiquement dominé la situation épidémiologique et clinique, mais il existe d'autres types capsulaires, dont les types e et f.

La généralisation de la vaccination anti Hib a bouleversé des schémas épidémiologiques reconnus, entraînant une baisse importante de l'incidence des manifestations invasives, en particulier les méningites et une quasi disparition du portage des souches de type b [4].

Ce rapport s'inscrit dans la continuité de l'activité du CNR des *Haemophilus influenzae* et des informations concernant les années 1998-2000 [2]. Il concerne les années 2001-2003, et plus particulièrement les infections invasives à *H. influenzae*. Sous ce terme, seules seront prises en compte les infections confirmées par l'isolement d'une souche dans le liquide céphalo-rachidien ou dans l'hémoculture. Les autres isollements en situation invasive dont les effectifs sont très faibles (parfois à l'unité) et parmi lesquels aucune souche n'est capsulée, ont été volontairement écartés pour ne pas alourdir l'analyse. De même il ne sera pas fait de présentation détaillée par année en sachant que la situation des trois années est très voisine. Lors de l'étude de la distribution selon l'âge, la tranche d'âge 6-15 ans recrutant 5 % des cas de méningite et 3 % des hémocultures a été regroupée dans une tranche d'âge inférieure à 15 ans.

Pendant cette période, 2001-2003, 71 souches isolées de LCR et 221 souches isolées dans l'hémoculture ont été adressées au CNR. Ces chiffres sont supérieurs à ceux de la période précédente, résultat des efforts pour élargir le réseau. La répartition des souches selon le type capsulaire (sérotypage confirmé par typage moléculaire) et l'âge des patients est présenté dans les tableaux 1 (LCR) et 2 (hémoculture) et dans les figures 1 (LCR) et 2 (hémoculture).

Principales caractéristiques épidémiologiques

Méningite

Au cours de cette période, 31 souches isolées chez des patients de moins de 15 ans (27 chez l'enfant de moins de 5 ans) ont été étudiées : 77,4 % sont capsulées, 61,3 % de type b et 13 % de type f (tableau 1) ; 22,6 % sont non typables. La distribution des types capsulaires selon l'âge fait apparaître pour le type b l'image de la distribution « historique » en miniature (figure 1). La participation des souches non capsulées est relativement importante (22 % des souches), en particulier au-delà de 3 ans (3-15 ans). Le type f représente 16,6 % des souches capsulées.

Chez l'adulte, 40 souches isolées de méningite ont été étudiées. Les souches non typables sont responsables de 90 % des cas et sont les seules en cause au-delà de 60 ans. Les souches capsulées de type b (7,5 % des cas) et de type f (2,5 %) sont rencontrées entre 21 et 60 ans.

Hémoculture

Au total, 37 souches isolées chez l'enfant ont été étudiées (30 chez l'enfant de moins de 5 ans) : les 2/3 des souches sont non typables, 27 % sont de type b et 8 % de type f (tableau 2).

Chez l'adulte, l'effectif est plus important avec 184 souches, dont 85,8 % sont non typables (tableau 2), 14,1 % sont capsulées (7,6 % de type b, 4,9 % de type f), Les souches sont principalement isolées chez les patients de plus de 60 ans.

Les circonstances d'isolement des souches capsulées dans les hémocultures sont pour le type b : épiglottite (3 cas, enfants 3 ans et 11 ans, adulte 30 ans), otite (enfant 3 ans), péricardite (adulte), arthrite du genou (adulte) et pneumonie (5 cas, adultes) ; pour le type f, pneumonie (3 cas, adultes).

Les souches non capsulées sont rencontrées dans différentes circonstances chez l'enfant : infection néo-natale (8 cas), ethmoïdite (1 cas), péritonite (1 cas), bronchiolite (1 cas) et pneumonie (1 cas). Chez l'adulte les souches non typables sont isolées lors d'infections gynéco-obstétricales, endométrite (3 cas), avortement spontané et fausse couche (6 cas), infection placentaire (3 cas), nécrose de fibrome utérin (1 cas) et lors d'infections respiratoires, pneumonie (35 cas), pleurésie (1 cas).

Manifestations invasives et vaccination

Les manifestations invasives (27) à *H. influenzae* de type b observées chez les patients de moins de 15 ans sont survenues chez des enfants non vaccinés dans 16 cas : 11 cas de méningites (2 mois, 5 mois (2), 6 mois (2), 7 mois, 8 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 10 ans), 3 bactériémies (2 mois, 2 ans, 3 ans), 2 épiglottites (3 ans et 11 ans).

Chez des enfants vaccinés, 8 cas de méningites à *H. influenzae* b ont été relevés survenant chez des enfants âgés de (âge suivi du nombre de mois après la dernière injection de vaccin) : 6 mois (+ 1 mois), 9 mois (+ 5 mois), 9 mois (+ 3 mois), 10 mois (+ 6 mois), 1 an (+ 7 mois), 14 mois (+ 9 mois), 14 mois (+ 9 mois), 16 mois (+ 11 mois). Les autres cas (3) ne sont pas documentés.

Les méningites observées après vaccination surviennent après injection de une à 3 doses de vaccin dans un délai de 1 mois (après une première injection chez un enfant de 6 mois), à 9 à 11 mois chez des enfants de 14 et 16 mois n'ayant pas encore reçu l'injection de rappel après les trois premières injections des premiers mois de la vie. Aucune autre information n'est disponible sur ces cas en relation avec l'insuffisance de protection conférée par la démarche vaccinale.

Résistance aux antibiotiques

Les résistances acquises concernent différentes familles d'antibiotique, production de β -lactamase (de type TEM), modification des PLP pour les β -lactamines, résistance à la kanamycine, résistance à la tétracycline et au chloramphénicol. La résistance à la kanamycine, à tétracycline et au chloramphénicol accompagne le plus souvent la production de β -lactamase. La résistance à tétracycline concerne respectivement 2,8 % et 4 % des souches isolées de LCR et d'hémoculture ; la résistance au chloramphénicol 1,4 % et 1,3 % respectivement ; celle à la kanamycine 22,5 % et 23 % respectivement.

Parmi l'ensemble des souches isolées de LCR, 24,3 % sont productrices de β -lactamase et 7 % ont une moindre sensibilité à l'ampicilline. Parmi les souches isolées d'hémoculture, 31,2 % sont productrices de β -lactamase et 9 % sont de moindre sensibilité à l'ampicilline.

Chez l'enfant, 32,2 % (10/31) des souches responsables de méningites sont productrices de β -lactamase. Cette résistance concerne 26,3 % des souches de type b et 71,4 % des souches non capsulées (tableau 3). Chez l'adulte, lors de méningite, 17,5 % (7/40) des souches sont productrices de β -lactamase (19,4 % des souches non typables). La moindre sensibilité à l'ampicilline concerne 12,5 % des souches isolées chez l'adulte (dont la souche de type f) (tableau 4).

Chez l'enfant, 35,1 % (13/37) des souches isolées d'hémoculture sont productrices de β -lactamase et 8,1 % sont de moindre sensibilité (tableau 3). Chez l'adulte, les chiffres sont voisins avec 30,4 % de souches productrices de β -lactamase et 9,2 % de moindre sensibilité (tableau 4).

Discussion

Les conséquences de la vaccination ont été une diminution de l'incidence des méningites et autres manifestations invasives provoquées par le type b et une forte diminution du portage des souches de type b. L'activité du réseau de surveillance des infections à *H. influenzae* dans le cadre du CNR des *H. influenzae* ne permet pas de calcul d'incidence en raison de l'absence d'exhaustivité. Cependant d'autres méthodes de recueil, en particulier le réseau Epibac, permettent le suivi des infections invasives bactériennes dans notre pays. Pour les années 2001 et 2002, l'incidence des infections invasives à *H. influenzae* est en diminution, elle est de 1,25 et de 0,77 pour 1 000 000 d'habitants (après correction pour la sous-notification) pour les méningites en 2001 et 2002 respectivement. L'incidence des bactériémies pour 1 000 000 d'habitants est de 8,88 et de 7,31 respectivement en 2001 et 2002 [3]. Dans la proportion relative des bactéries responsables de méningites, *H. influenzae* n'occupe plus qu'une place très discrète. Cependant cette place n'est ni nulle, ni négligeable, d'autant plus que près des 2/3 des cas observés chez l'enfant et 7,5 % des cas chez l'adulte sont à type b.

Dans l'hémoculture, le type b représente 27 % des souches isolées chez l'enfant et 7,6 % de celles isolées chez l'adulte. Les circonstances d'isolement du type b dans l'hémoculture chez l'enfant sont variées.

Il convient de rapprocher ces chiffres de ceux de l'évolution des souches capsulées au sein des souches reçues au CNR des *H. influenzae*. Depuis les débuts de la vaccination, la part des souches capsulées a rapidement diminué au détriment des souches de type b (figure 3). Mais le type b reste le type capsulaire majeur.

Face à cette évolution et à cette diminution, les autres types capsulaires n'ont pas occupé la place laissée libre par le recul du type b. Les types capsulaires autres que b sont inégalement représentés.

La seconde place est occupée par le type f, place occupée aussi dans les autres pays ayant connu une généralisation de la vaccination.

La résistance aux antibiotiques chez les souches d'*H. influenzae* responsables de manifestations invasives doit faire l'objet d'une analyse détaillée en raison des différences de situation des souches isolées chez l'enfant et chez l'adulte et des souches capsulées et non capsulées.

Pour l'ensemble des souches reçues au Centre National de Référence pendant la période 2001-2003, tous prélèvements confondus, la production de β -lactamase concerne 39,6 % (19/48) des souches de type b et 32,7 % (693/2116) des souches non typables. Aucune souche de type b ne présente de moindre sensibilité à l'ampicilline, situation retrouvée chez 15,5 % des souches non typables. L'étude des souches de moindre sensibilité à l'ampicilline (BLNAR) a été réalisée par détermination de la concentration minimale inhibitrice de sept molécules de β -lactamines et par le séquençage d'une partie du gène *fts I* codant pour les PBP 3. Les différentes mutations conduisent à diverses substitutions d'acides aminés dans la PBP 3. Ces substitutions entraînent une résistance à bas niveau et des CMI du céfotaxime ne dépassant pas 0,12 mg/l. La situation en France est différente de celle observée au Japon où par ce mécanisme (mutation et modification de cible) des souches sont résistantes à haut niveau aux β -lactamines (par exemple céfotaxime CMI : 1 mg/l.) [1]. Tant dans les souches isolées de LCR que dans celles isolées d'hémoculture, les effectifs sont parfois faibles, conduisant à des pourcentages élevés de souches productrices de β -lactamase, chiffres sans grande signification.

Il convient de souligner la place prise par les souches de moindre sensibilité aux β -lactamines (sachant que dans 1/3 des cas la production de β -lactamase peut y être associée). Ce mécanisme de résistance est rencontré presque exclusivement chez les souches non capsulées du LCR et de l'hémoculture chez l'adulte, de l'hémoculture chez l'enfant, avec des pourcentages inférieurs à ceux de l'ensemble des souches (15,5 %) (les pourcentages les plus élevés sont observés pour les souches isolées de sécrétions bronchiques et de conjonctivite). La présence de telles souches chez l'enfant très jeune signe un contact avec des sujets adultes chez qui les souches portant ce mécanisme de résistance ont été sélectionnées par des traitements prolongés utilisant les β -lactamines. Dans les situations invasives, ce mécanisme de résistance ne semble pas avoir entraîné d'échec ou de retard à l'évolution favorable sous un traitement antibiotique conforme aux recommandations de la Conférence de Consensus (méningite).

La présence de souches de type b chez l'adulte (situation comparable à celle des années précédentes) fait de l'adulte un réservoir potentiel pour l'enfant et maintient le risque de survenue de manifestations invasives chez l'enfant non protégé ou au système immunitaire déficient.

Références

1. Dabernat H, Delmas C, Seguy M *et al.* Diversity of β -lactam-resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 2208-2218.
2. Dabernat H. *Haemophilus influenzae* (Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*). Surveillance Nationale des Maladies Infectieuses, 1998-2000, Institut de Veille Sanitaire, Département Maladies Infectieuses, Saint Maurice, France 2003 ; 91-95.
3. Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Levy-Bruhl D et les bactériologistes du réseau Epibac. Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002. *BEH* 2004 ; 34 : 165-168.
4. 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* 2000 ; 13 : 302-317.

Tableau 1

Répartition des souches isolées lors de méningite par type capsulaire et selon l'âge des patients

Type capsulaire	Souches isolées du LCR Chez des patients	
	< 15 ans	> 15 ans
b	19 (61,3 %)	3 (7,5 %)
e	1 (3,2 %)	0
f	4 (12,9 %)	1 (2,5 %)
Non typable	7 (22,6 %)	36 (90 %)
Total	31 (100 %)	40 (100 %)

Source : Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*

Tableau 2

Répartition des souches isolées d'hémoculture par type capsulaire et selon l'âge des patients

Type capsulaire	Souches isolées d'hémoculture Chez des patients	
	< 15 ans	> 15 ans
b	10 (27 %)	14 (7,6 %)
e	0	3 (1,6 %)
f	3 (8,1 %)	9 (4,9 %)
Non typable	24 (64,8 %)	158 (85,8 %)
Total	37 (100 %)	184 (100 %)

Source : Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*

Tableau 3

Résistance aux β -lactamines : production de β -lactamase et moindre sensibilité à l'ampicilline chez les souches isolées de LCR, selon l'âge du patient et le type capsulaire

Type capsulaire	< 15 ans		> 15 ans	
	Beta- lactamase +	BLNAR*	Beta- lactamase +	BLNAR
b	26,3% (5/19)	-	-	-
e	-	-	-	-
f	-	-	-	100% (1/1)
NT	71,4% (5/7)	-	19,4% (7/36)	11,1% (4/36)

* BLNAR : bêtalactamase negative ampicilline resistance

Source : Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*

Tableau 4

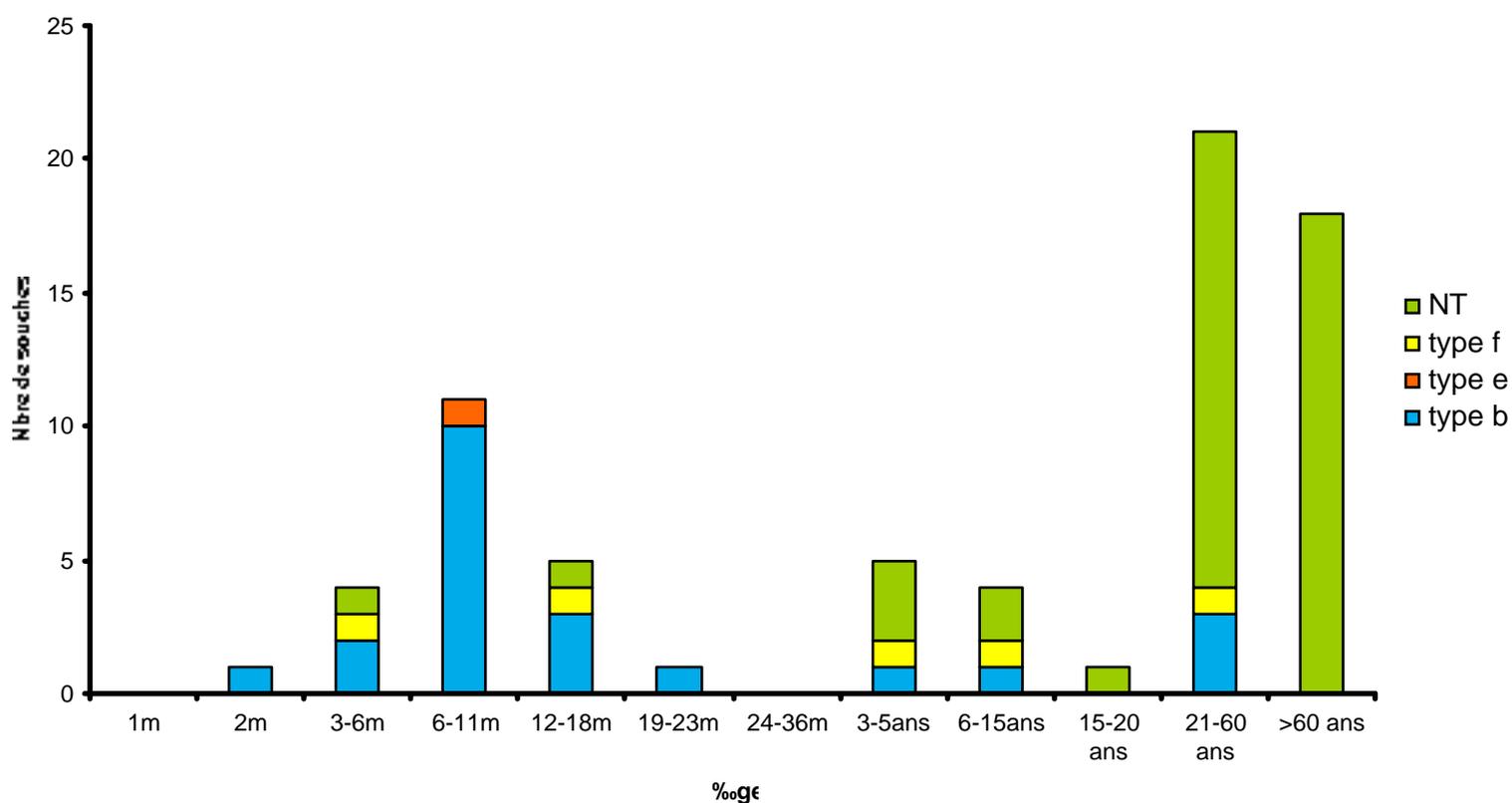
Résistance aux β -lactamines : production de β -lactamase et moindre sensibilité à l'ampicilline chez les souches isolées d'hémoculture, selon l'âge du patient et le type capsulaire

Type capsulaire	< 15 ans		> 15 ans	
	Beta- lactamase +	BLNAR*	Beta- lactamase +	BLNAR*
b	50% (5/10)	-	50% (7/14)	-
e	-	-	-	-
f	-	-	-	-
NT	33% (8/24)	12,5% (3/24)	31% (49/158)	10,7% (17/158)

*BLNAR : betalactamase negative ampicilline resistance
Source : Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*

Figure 1

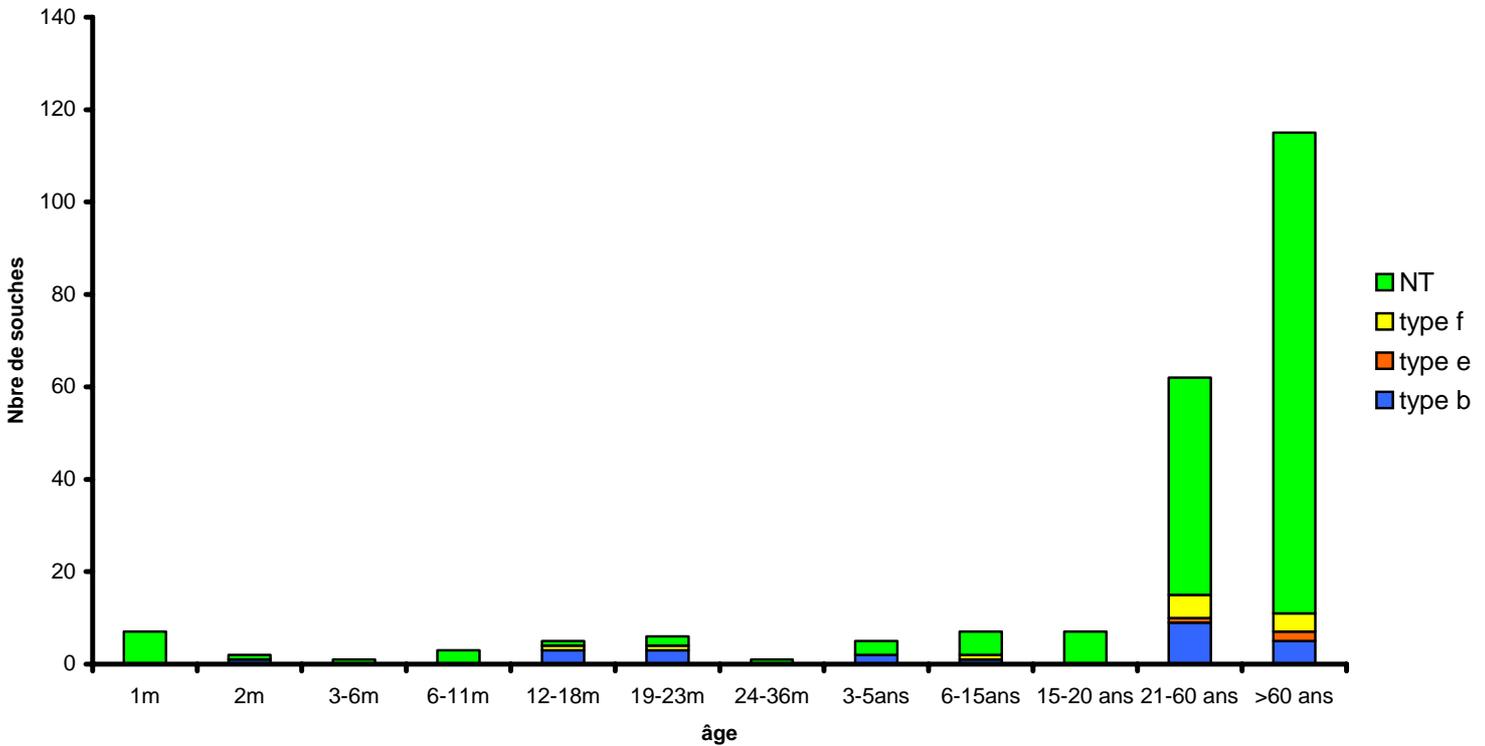
Souches isolées de LCR : répartition par âge et par type capsulaire (2001-2003)



Source : Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*

Figure 2

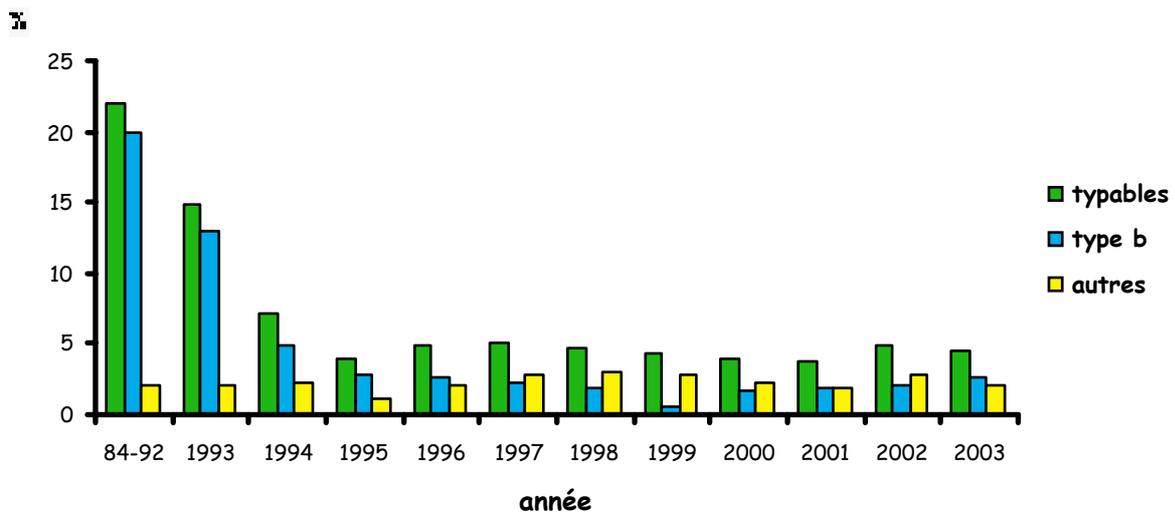
Souches isolées d'hémoculture : répartition par âge et par type capsulaire (2001-2003)



Source : Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*

Figure 3

Evolution des souches capsulées et des types capsulaires (b et autres sérotypes) pour l'ensemble des souches reçues de 1984 à 2003 (CNR des *H. influenzae*)



Source : Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*