

AVIS

relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose

22 février 2013

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par le Directeur général de la santé le 7 décembre 2012 sur l'opportunité de recommander la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une cirrhose ou d'une maladie hépatique évolutive.

Le HCSP après avoir fait une revue de la littérature constate que très peu d'articles décrivent les conséquences de l'infection grippale chez les personnes souffrant de pathologies hépatiques, cirrhoses comprises. Il existe également peu de données sur l'impact de la vaccination chez ces personnes.

Le HCSP a pris en considération les données suivantes.

➤ **Conséquence de la grippe sur le foie ou chez les patients atteints de maladie hépatique chronique**

Duchini *et al.* [1] ont décrit trois cas de décompensation hépatique chez des personnes cirrhotiques après une infection grippale A(H3N2). D'après les auteurs, il s'agissait de la première description rapportée chez l'Homme. Selon l'article, l'atteinte hépatique avait été décrite dans des modèles animaux au cours d'infection par le virus A ou B (Niveau 4)¹.

Lors de la pandémie A(H1N1)pdm09, une étude au Nouveau Mexique [2] portant sur 926 cas de grippe confirmés par PCR ou culture a montré que les facteurs de risque liés au décès étaient le sexe masculin, la présence d'un cancer dans les 12 derniers mois et une maladie hépatique pour laquelle, après analyse multivariée, l'odds ratio ajusté était de 7,3 (95 %IC=2,5-21,0) (Niveau 4).

En Grande-Bretagne, parmi les 440 patients décédés de la grippe pandémique A(H1N1)pdm09, 20 (4,5 %) présentaient une maladie chronique hépatique. La mortalité s'élevait à 14,3/100 000 [IC 95 % : 8,8-22,2] pour les personnes âgées de 6 mois à 64 ans souffrant de troubles hépatiques alors qu'elle était de 0,2/100 000 [IC 95 %: 0,2-0,3] dans le même groupe d'âge sans facteur de risque. La part attribuable de cette pathologie dans les décès dus au virus A(H1N1)pdm09 s'élevait à 7 %, ce qui signifie que 7 % des décès auraient pu être évités chez les personnes âgées de 6 mois à 64 ans en protégeant de l'infection les patients porteurs d'une hépatopathie chronique [3] (Niveau 4).

Dans un service de gastro-entérologie, un foyer nosocomial avec 8 cas de grippe A(H1N1)pdm09 s'est déclaré parmi les 48 patients hospitalisés : 4 cas chez 21 patients présentant une cirrhose et 4 cas chez 27 patients sans cirrhose. Les trois décès sont survenus chez des patients avec cirrhose [4] (Niveau 3).

Van Kerkhove *et al.* ont étudié les facteurs de risque des formes graves de grippe A(H1N1)pdm09 à partir des données internationales. Au total, des informations ont été collectées à partir de

¹ Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe de cet avis.

79 000 cas confirmés, issus de 19 pays. Le risque relatif d'hospitalisation des personnes présentant une hépatopathie chronique était de 5,7 [3,2-15,7] (données issues de trois pays) et celui de décès de 17,4 [11,6-28] (données issues de quatre pays) [5] (Niveau 4).

Par ailleurs, *S. pneumoniae* est la principale cause des pneumonies communautaires chez les patients atteints de cirrhose hépatique, et la mortalité chez ces patients est significativement supérieure à celle des patients non cirrhotiques [6]. La pneumonie bactérienne est une complication non rare de la grippe. Il existe d'ailleurs une concordance épidémiologique entre le pic d'activité grippale, l'hospitalisation et les décès pour pneumonie communautaire [7].

➤ **Données d'immunogénicité**

Plusieurs études ont montré une bonne réponse humorale aux vaccins grippaux des patients atteints de cirrhose [8,9]. Cependant, la réponse est moindre chez les patients greffés comparés à ceux en attente de greffe [10]. Chez les patients cirrhotiques en attente de greffe, la réponse immune est moins bonne chez les patients dont l'atteinte hépatique est la plus sévère [11]. De même, la réponse de l'immunité cellulaire est réduite chez les patients qui présentent une cirrhose très évoluée [12] (Niveau 4).

➤ **Impact de la vaccination chez les personnes atteintes de maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose**

Entre 1980 et 1990, le nombre de décès évités par la vaccination a été estimé chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France [13]. Le nombre de décès directs dus à la grippe variait selon les années de 11 à 81/100 000, nombre huit fois plus grand avec la prise en compte des décès indirects. Ces décès indirects étaient essentiellement dus aux maladies respiratoires, cardiovasculaires et rénales. Aucun décès indirect n'a été retrouvé parmi les personnes présentant des cancers du sein ou des cirrhoses (Niveau 4).

L'impact de la vaccination contre la grippe a été étudié sur une cohorte de 36 000 personnes vaccinées et 53 000 non vaccinées âgés de plus de 65 ans, à Taïwan, en 2001, au travers des données d'assurance maladie (96 % de couverture). Après ajustement sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque, le taux d'hospitalisation était significativement plus bas chez les personnes présentant une hépatopathie chronique et vaccinées par rapport aux personnes non vaccinées (47 % versus 51 %) [14] (Niveau 3).

L'article de Song *et al.* [15] décrit une cohorte randomisée de 265 patients ayant une cirrhose, suivie de septembre 2004 à mai 2005 en Corée, parmi lesquels 175 avaient été vaccinés contre la grippe. L'incidence des décompensations hépatiques était statistiquement plus fréquente chez les personnes non vaccinées (n=5/90) que chez les vaccinées (n=1/175) (Niveau 2).

En 2011, une synthèse de la littérature issue du registre Cochrane montre par ailleurs l'absence de données consistantes pour juger de l'efficacité du vaccin grippal parmi les populations atteintes d'hépatopathies [16] (Niveau 1). Dans le rapport 2012 du *Center for Infectious Disease Research & Policy* (CIDRAP), University of Minnesota, Osterholm MT *et al.* reprennent les termes de ce constat pour estimer l'efficacité du vaccin grippal chez les personnes souffrant de pathologie chronique à l'exception des personnes immunodéprimées [17].

➤ Recommandations internationales

Une majorité (n=20/27) de pays européens recommandait la vaccination grippale des patients atteints d'une maladie hépatique pour la saison 2011-2012².

En Grande-Bretagne, où la vaccination contre la grippe est recommandée chez ces personnes, le « Green Book » de 2012 fait référence à une étude faite en 2010-2011 sur un risque relatif de décès de 48,2 [IC 95% : 33-71] chez les patients porteurs d'une maladie hépatique chronique.

Depuis 2007, les Etats-Unis ont également recommandé la vaccination contre la grippe pour ces patients, sans que ne figure de justification, ou de référence bibliographique spécifique.

En 2008, l'*European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) a recherché les arguments ayant conduit aux choix des populations cibles [18]. Aucune étude sur l'impact de la vaccination contre la grippe dans les populations atteintes de maladie chronique hépatique n'est référencée. L'article souligne l'insuffisance d'informations épidémiologiques pour promouvoir la vaccination dans les groupes à risque sauf si la comorbidité est fréquente (ex. : diabète).

En 2010, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à travers le rapport du groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE), a fait un travail similaire à celui de l'ECDC. Les maladies chroniques hépatiques, essentiellement les cirrhoses, rentrent dans la liste des populations considérées à risque, sans qu'il n'y ait aucune référence citée justifiant le choix de ce groupe spécifique.

Au total,

- **il existe quelques études montrant la gravité de la grippe chez les patients présentant une cirrhose. Ces données ont été renforcées au cours de la pandémie A(H1N1)pdm09 de 2009 pour les patients atteints de maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;**
- **quelques études montrent également que ces patients ont une réponse immune satisfaisante aux vaccins grippaux ;**
- **il n'existe pas de signal particulier de pharmacovigilance chez ces patients vaccinés.**

Le HCSP, bien que le niveau de preuve de l'efficacité de la vaccination antigrippale dans ce groupe de personnes soit faible, estime, en raison de la gravité potentielle de la grippe chez les personnes atteintes de maladies hépatiques, que la balance bénéfique/risque de cette vaccination est favorable. En conséquence, il recommande d'inclure les patients atteints de maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose dans la liste des personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière (grade C).

Références

- [1] Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry RM, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med* 2000 Jan 10;160(1):113-5.
- [2] Thompson DL, Jungk J, Hancock E, Smelser C, Landen M, Nichols M, et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health* 2011 Sep;101(9):1776-84.
- [3] Pebody RG, McLean E, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill* 2010 May 20;15(20).
- [4] Marzano A, Marengo A, Ruggiero T, Alice T, Sanna C, Alessandria C, et al. Clinical impact of A/H1N1/09 influenza in patients with cirrhosis: Experience from a nosocomial cluster of infection. *J Med Virol* 2013 Jan;85(1):1-7.
- [5] Van Kerkhove MD, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011 Jul;8(7):e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053. Epub 2011 Jul 5.

² Source : Rapport VENICE 2012, en cours d'édition.

- [6] Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F, Carratalà J. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine* 2011; 90(2): 110-18. doi: 10.1097/MD.0b013e318210504c.
- [7] Walter ND, Taylor TH, Shay Jr, DK., Thompson WW, Brammer L, Dowell SF, Moore MR. Influenza Circulation and the Burden of Invasive Pneumococcal Pneumonia during a Non-pandemic Period in the United States. *Clin Infect Dis.* (2010) 50(2): 175-183 doi:10.1086/649208
- [8] Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zanetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002 Dec 20;20 Suppl 5:B33-B35.
- [9] Gaeta GB, Pariani E, Amendola A, Brancaccio G, Cuomo G, Stornaiuolo G, et al. Influenza vaccination in patients with cirrhosis and in liver transplant recipients. *Vaccine* 2009 May 26;27(25-26):3373-5.
- [10] Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001 Apr;7(4):311-3.
- [11] Soesman NM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, Beyer WE, Tilanus HW, Kemmeren MH, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000 May;61(1):85-93.
- [12] Cheong HJ, Song JY, Park JW, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, et al. Humoral and cellular immune responses to influenza vaccine in patients with advanced cirrhosis. *Vaccine* 2006 Mar 20;24(13):2417-22.
- [13] Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? *J Epidemiol Community Health* 1995 Aug;49(4):419-25.
- [14] Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ, Lee CT, Chou P. Reducing major cause-specific hospitalization rates and shortening hospital stays after influenza vaccination. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 1;39(11):1604-10.
- [15] Song JY, Cheong HJ, Ha SH, Hwang IS, Kee SY, Jeong HW, et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol* 2007 Jul;39(3):159-63.
- [16] Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine* 2011 Nov 15;29(49):9159-70.
- [17] Osterholm MT, et al. The compelling need for game-changing influenza vaccines. An analysis of the influenza vaccine enterprise and recommendations for the future. CIDRAP, University of Minnesota, 2012. Disponible sur <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/center/mission/articles/ccivi-landing.html> (consulté le 30/01/2012).
- [18] Nicoll A, Ciancio B, Tsovala S, Blank P, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill* 2008 Oct 23;13(43).

Le CTV a tenu séance le 7 février 2013 :12 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 22 février 2013 : 9 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 2 conflits d'intérêt, le texte a été approuvé par 7 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

ANNEXE - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Études cas-témoin Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Source : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 22 février 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr