HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
12 juin 2013

FLUARIX, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 341 297 3 5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	virus grippal inactivé fragmenté
Code ATC (2012)	J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)
Motif de l'examen	**Saisine de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale suite à l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 22 février 2013 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose.**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Prévention de la grippe »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale: 15/06/1998 (reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classification ATC	2012	
	J :	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J07 :	Vaccins
	J07B :	Vaccins viraux
	JO7BB :	Vaccins antigrippaux
	J07BB02	Grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface

02 CONTEXTE

Suite à l'avis du HCSP du 22 février 2013 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose[1], le Directeur général de la santé et le Directeur de la sécurité sociale ont saisi la Commission de la transparence afin qu'elle examine la possibilité de modifier les conditions d'inscription des vaccins contre la grippe saisonnière.

Le HSCP s'est prononcé sur l'opportunité de vacciner cette population à la demande du Directeur général de la santé.
Sur la base des données de la littérature disponibles, le HCSP recommande dans son avis du 22 février 2013 **« 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 »**. Cette nouvelle recommandation vient élargir la population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière.

L'avis du HCSP détaillant l'argumentaire sur lequel s'appuie cette recommandation est présenté en annexe 1.

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose. 22 février 2012.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.

Ce vaccin est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois.

Son utilisation doit être fondée sur des recommandations officielles ».

04 DONNEES CLINIQUES

Les données prises en considération par le HCSP et qui viennent en support de son avis de février 2013 portent notamment sur :

- **les conséquences de la grippe sur le foie ou chez les patients atteints de maladie hépatique**[2,3,4,5,6,7,8] **:** bien que peu nombreuses, des études ont montré que l'hépatopathie chronique était un facteur de risque de décès et d'hospitalisation liés à la grippe. En Grande-Bretagne, il a été estimé que 7% des décès liés à la grippe pandémique A(H1N1)pdm09, parmi les personnes âgées de 6 mois à 64 ans, étaient imputables à la présence d'une maladie hépatique chronique.

- **l'immunogénicité chez les patients atteints d'hépatopathies**[9,10,11,12,13] **:** les données disponibles chez les patients cirrhotiques ont montré une réponse vaccinale (taux d'anticorps post-vaccination) satisfaisante dans ce groupe de patients. La réponse semble moindre dans les cas de cirrhoses très évoluées. Des études d'immunogénicité sont également disponibles chez les patients transplantés ou en attente de greffe.

[2] 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.
[3] 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.
[4] 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).
[5] Marzano A, Marengo A, Ruggiero T, Allice T, Sanna C, Alessandria C, et al. Clinical impact of A/H1/N1/09 influenza in patients with cirrhosis: Experience from a nosocomial cluster of infection. J Med Virol 2013 Jan;85(1):1-7.
[6] 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.
[7] 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.
[8] 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.
[9] 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.
[10] 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.
[11] 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.
[12] 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.
[13] 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.

- **l'impact de la vaccination chez les personnes atteintes de maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose**[14,15,16,17] **:** les données disponibles sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve. Les données issues de deux études de cohorte suggèrent que la vaccination grippale chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique pourrait avoir un impact sur le taux d'hospitalisation, ou sur l'incidence des décompensations hépatiques. Michiels B *et al.* ont publié une revue systématique en 2011[16], dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la vaccination antigrippale, notamment dans certaines populations avec co-morbidités. Ils concluent que les données disponibles chez les patients atteints d'une maladie hépatique sont discordantes et ne permettent pas d'évaluer l'impact de la vaccination sur les risques de complications liées à la grippe (hospitalisation, pneumonie,…).

Par ailleurs, le HCSP précise qu'une majorité (n=20/27) des pays européens recommandait déjà la vaccination grippale des patients atteints d'une maladie hépatique pour la saison 2011-2012.

Au total, il conclut que :
« - 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 estime que **« bien que le niveau de preuve de l'efficacité de la vaccination antigrippale dans ce groupe de personnes soit faible, en raison de la gravité potentielle de la grippe chez les personnes atteintes de maladies hépatiques, que la balance bénéfice/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). »**

[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 recommandations for the future. CIDRAP, University of Minnesota, 2012.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

◗ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves peuvent survenir chez les personnes âgées et/ou fragiles.

◗ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

◗ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables de cette spécialité dans la nouvelle population est important.

◗ Les vaccins occupent une place importante dans la stratégie de prévention de la grippe et de ses complications.

◗ *Intérêt de santé publique :*

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients (co-morbidités et/ou âge supérieur à 65 ans notamment). Elle constitue un fardeau de santé publique modéré. Dans les sous-populations nouvellement ciblées par les recommandations du HCSP (patients atteints d'hépatopathie chronique), le fardeau ne peut être considéré que faible en raison du faible nombre d'hospitalisations ou de complications graves rapportés dans ces populations notamment dans les cas où aucun autre facteur de risque de complication n'est associé[18].

Réduire le taux de morbi-mortalité de la grippe lors des épidémies constitue un besoin de santé publique. L'amélioration du taux de couverture contre la grippe saisonnière s'inscrit dans le cadre de priorités établies dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectif 39 : atteinte d'un taux minimum de 75% de couverture vaccinale dans tous les groupes cibles).
En France, les taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière estimés à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie ont sensiblement diminué depuis le contexte de pandémie grippale de 2009. Chez les plus de 65 ans, ce taux a évolué de 63,3% en 2009 à 53,8% en 2010 et 54,0% en 2011. Les taux de couverture des autres groupes ciblés diminuent également dans toutes les classes d'âge : chez les moins de 10 ans , le taux a évolué de 24,3 % en 2009 à 13,8% en 2010 et 17,3% en 2011 , chez les 10 et 19 ans de 28,1% en 2009 à 16,7% en 2010 et 19,5% en 2011et de 39,2 % à 29,9% et 31,9% respectivement chez les 20-64 ans[19].
L'objectif de 75% de taux de couverture vaccinale n'étant pas atteint, le besoin de santé publique demeure.

Dans la nouvelle population concernée, les données disponibles sur l'impact de la vaccination sur les risques de décompensation hépatique sont limitées (Song et al 2007). De plus, on ne dispose pas de données sur la réduction des complications et des risques

[18] S Vaux et coll. Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1)2009 en France métropolitaine, 2009-2010. BEH 2010 ; (24-26) : 259-264.
[19] P Tuppin, S Choukroun, S Samson, A Weill, P Ricordeau, H Allemand. Vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2010 et 2011 : diminution des taux de couverture et facteurs associés. Presse Med 2012 ; 41: 568-576.

notamment cardiovasculaires (accidents ischémiques et accidents vasculaires cérébraux) associés à la grippe dans cette population.

Par ailleurs, d'une façon générale, l'impact en termes de santé publique de la vaccination grippale saisonnière reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations recommandées, et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

En conséquence, au vu des données disponibles, il ne peut être attendu d'intérêt de santé publique des vaccins grippaux dans la population nouvellement ciblée.

◗ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Au total, la Commission considère que le service médical rendu par ce vaccin est important dans la nouvelle population recommandée par le HCSP.

05.2 Population cible

D'après les données du régime général de l'assurance maladie, qui couvre environ 88% de la population, 170 326 personnes étaient prises en charge au titre de l'ALD (Affection Longue durée) "maladie chronique active du foie et cirrhose" en 2011. En extrapolant les données du régime général à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant de cette ALD à environ 200 000 en 2011.

Néanmoins, parmi les personnes ciblées par cette nouvelle recommandation, certaines peuvent déjà bénéficier d'une prise en charge de la vaccination anti-grippale au titre des recommandations antérieures. Elles ne sauraient être prises en compte dans ces estimations ; leur nombre ne peut cependant être évalué.

Ainsi, le nombre de personnes susceptibles d'être vaccinées dans le cadre de cette nouvelle recommandation serait de l'ordre de 200 000 au maximum.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la nouvelle population recommandée par le HCSP.

◗ **Taux de remboursement proposé : 65%**

◗ **Conditionnement :**
Il est adapté aux conditions de prescription.

Annexe 1 : **Recommandations du Haut Conseil de la santé publique**

Haut Conseil de la Santé Publique

Haut Conseil de la santé publique

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 2011-2012[2].

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 bénéfice/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, Allice T, Sanna C, Alessandria C, et al. Clinical impact of A/H1/N1/09 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 recommandations 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, Tsolova 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