



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

« Association reconnue d'utilité publique »

Recommandations de l'AFEF concernant la grippe pour les malades ayant une maladie chronique du foie

La diversité des étiologies et la variété des traitements utilisés en hépatologie rendent difficile la rédaction de recommandations uniques pour l'ensemble des situations qui peuvent être rencontrées. Aussi à côté de recommandations générales, nous avons envisagé quelques situations particulières sans pourtant être exhaustif.

Nous vous invitons à visiter régulièrement le site du ministère de la santé sur la grippe où les données sont réactualisées régulièrement : <http://www.sante-sports.gouv.fr/grippe/>

Recommandations générales

Vaccination contre la grippe H1N1.

Qui vacciner ?

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a retenu avec un ordre de priorité 2 et 3 (sur une échelle allant de 1 le plus prioritaire à 5 le moins prioritaire) respectivement la vaccination des sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur risque et des sujets de 65 ans et plus avec facteur de risque. Les facteurs de risque retenus par le HCSP sont très proches de ceux reconnus pour le vaccin contre la grippe saisonnière :

- affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
- néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
- accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
- diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
- immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles.

L'AFEF considère donc que les populations à vacciner en priorité sont : les transplantés du foie, les patients ayant une cirrhose compensée ou non, les patients ayant un cancer du foie traité ou non, les patients ayant une hépatite auto-immune traitée par immuno-suppresseur et tout patient ayant une maladie chronique du foie avec une des co-morbidités listées ci-dessus et en cas d'obésité morbide.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

« Association reconnue d'utilité publique »

La vaccination pourra être proposée en deuxième ordre de priorité à tous les patients ayant une maladie chronique du foie.

Quel vaccin utiliser ?

L'utilisation de vaccins ne contenant pas d'adjuvant doit être privilégiée :

- pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois,
- les femmes enceintes,
- pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux).

En cas d'indisponibilité du vaccin contre la grippe A(H1N1)2009 fragmenté sans adjuvant, l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant est à éviter, en l'absence de données cliniques, chez les patients porteurs d'une maladie de système ou en cas d'une immunosuppression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée (hépatite auto-immune, transplantation du foie...). Dans ces cas, il semble raisonnable de recommander la vaccination de l'entourage immédiat (conjoints, enfants de plus de 23 mois...).

Pour toutes les autres maladies chroniques du foie, un vaccin avec adjuvant pourra être utilisé.

Le schéma vaccinal actuellement retenu comporte l'administration de deux doses espacées de 21 jours au moins. Il est possible que ce schéma soit simplifié à une injection en fonction l'avancée des connaissances et peut être des pathologies sous jacentes.

Doit-on faire d'autres vaccinations ?

Vaccin contre la grippe saisonnière

Il est recommandé que le vaccin grippal saisonnier soit administré en premier et le plus rapidement possible aux sujets à risque (ajouter les patients de plus de 65 ans à liste ci-dessus) et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v. En cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccin saisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1), l'administration du vaccin pandémique A(H1N1)v devient prioritaire.

Vaccin contre le pneumocoque

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée chez les sujets à risque :

- sujet âgé de plus de 65 ans, particulièrement ceux vivant en institution ;
- sujet immunocompétent fragilisé ou susceptible d'être fréquemment hospitalisé (diabète, bronchite chronique, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, terrain alcoolotabagique...);
- sujet immunodéprimé : splénectomisé, drépanocytaire, syndrome néphrotique ;



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

« Association reconnue d'utilité publique »

- sujet porteur d'une brèche ostéo-méningée.

L'AFEF rappelle que le vaccin contre le pneumocoque est recommandé par la HAS chez les patients ayant une cirrhose compensée ou décompensée.

Prévention en cas de contact avec un patient atteint (dont le diagnostic est formel)

Le traitement prophylactique de la grippe doit reposer sur l'utilisation préférentielle d'oseltamivir (Tamiflu®).

Un traitement prophylactique de la grippe doit être proposé **dans les 48 heures** après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus chez :

- les transplantés du foie,
- les patients ayant une cirrhose compensée ou non,
- les patients ayant un cancer du foie traité ou non,
- les patients ayant une hépatite auto-immune traitée par immuno-suppresseur,
- tout patient ayant une maladie chronique du foie et en ALD pour les affections suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ; diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles,
- en cas de contre-indication au vaccin grippal.

Si le contact date de moins de 2 jours : traitement préventif par Tamiflu® 75 mg/jour par jour pendant 10 jours.

Au-delà de 48 heures, le traitement prophylactique n'a aucun intérêt.

Le risque d'interaction entre le Tamiflu® et d'autres médicaments paraît être très faible voire nul.

L'AFEF rappelle que l'oseltamivir (Tamiflu®) est remboursé à 35 % par l'assurance maladie uniquement dans les situations listées ci-dessus. Dans tous les autres cas, le médecin est tenu d'inscrire la mention non remboursable (NR) à côté de la dénomination de la spécialité prescrite.

En cas de suspicion de grippe

Le traitement curatif de la grippe doit reposer sur l'utilisation préférentielle d'oseltamivir (Tamiflu®).



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

« Association reconnue d'utilité publique »

Un traitement curatif de la grippe doit être proposé **dans les 48 heures** suivant le début des symptômes typiques de la grippe chez :

- les transplantés du foie,
- les patients ayant une cirrhose compensée ou non,
- les patients ayant un cancer du foie traité ou non,
- les patients ayant une hépatite auto-immune traitée par immuno-suppresseur
- tout patient ayant une maladie chronique du foie et en ALD pour les affections suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ; diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles.

Si les symptômes datent de moins de 2 jours, un traitement curatif par Tamiflu® doit être prescrit aux posologies suivantes :

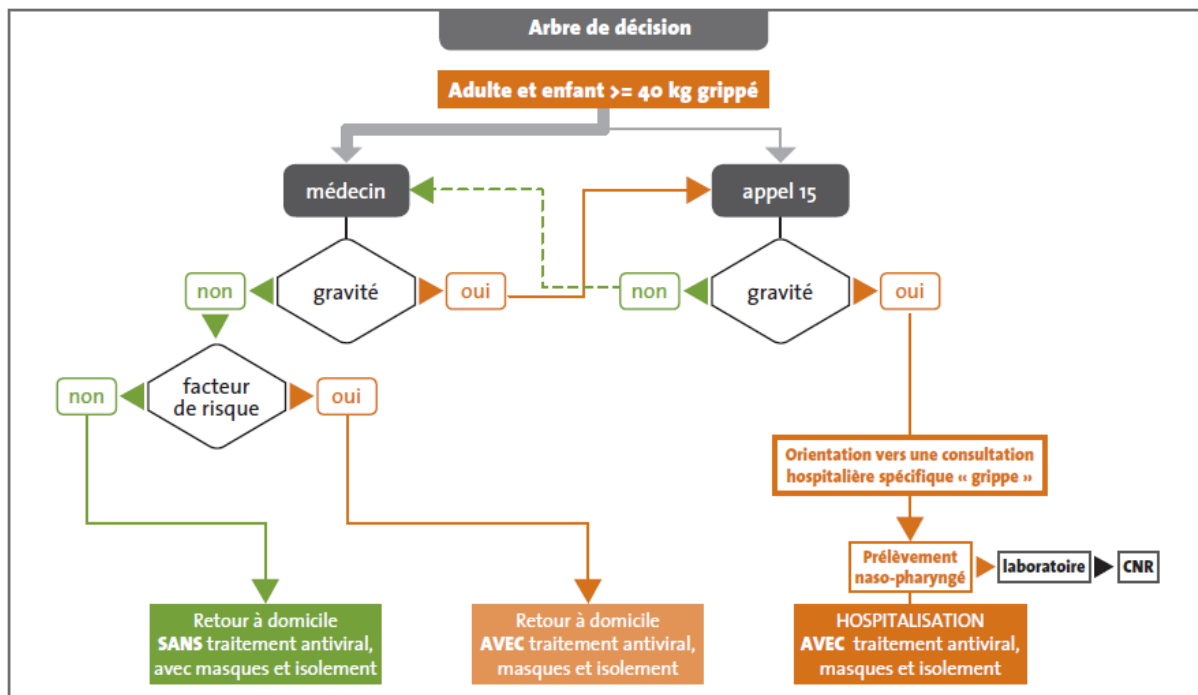
- 75 mgx2/jour si clairance de la créatinine > 30 ml/mn x 5 jours
- 75 mgx1/jour si clairance de la créatinine < 30 ml/mn x 5 jours

Au-delà de 2 jours, le traitement curatif n'a probablement aucun intérêt.

Le risque d'interaction entre le Tamiflu® et d'autres médicaments paraît être très faible voire nul.

L'AFEF rappelle que l'oseltamivir (Tamiflu®) est remboursé à 35 % par l'assurance maladie uniquement dans les situations listées ci-dessus. Dans tous les autres cas, le médecin est tenu d'inscrire la mention non remboursable (NR) à côté de la dénomination de la spécialité prescrite.

Recommandations de la DGS (6 août 2009) sur la prise en charge de la grippe chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg.





ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

« Association reconnue d'utilité publique »

Recommandations en fonction de l'étiologie des maladies du foie

Cirrhose compensée ou décompensée. Cancer du foie traité ou non

Ces patients doivent être considérés comme immunodéprimés et donc à risque de développer des formes graves de grippe.

Les recommandations sont :

- Vaccination contre la grippe saisonnière à effectuer 3 semaines avant la vaccination contre H1N1.
- Vaccination contre H1N1 à considérer comme prioritaire (priorité 2 ou 3 en fonction de l'âge) : 2 doses à 21 jours d'intervalle (schéma vaccinal susceptible d'être simplifié).
- Vaccination contre le pneumocoque recommandée (recommandations HAS).
- Tamiflu®
 - o Traitement prophylactique recommandé en cas de contact avec un cas avéré de grippe dans les 48 heures : Tamiflu® 75 mg/jour pendant 10 jours .
 - o Traitement curatif si symptômes typiques de grippe depuis moins de 48 heures :
 - 75 mgx2/jour si clairance de la créatinine > 30 ml/mn x 5 jours
 - 75 mgx1/jour si clairance de la créatinine < 30 ml/mn x 5 jours
 - o Pas d'adaptation de dose nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.
 - o Risque d'interaction médicamenteuse très faible ou nul.

Hépatites auto-immunes traités par un immuno-suppresseur

Ces patients doivent être considérés comme immunodéprimés et donc à risque de développer des formes graves de grippe.

Les recommandations sont :

- Vaccination contre la grippe saisonnière à effectuer au moins 21 jours avant la vaccination contre H1N1.
- Vaccination contre H1N1 doit être considérée comme prioritaire (priorité 2 ou 3 en fonction de l'âge) : 2 doses séparées de 21 jours d'intervalle (schéma vaccinal susceptible d'être simplifié).
- Il est peut être préférable d'utiliser des vaccins sans adjuvant en cas d'immunodépression sévère, de maladie mal contrôlée ou de cirrhose sous jacente.
- Il semble raisonnable de recommander la vaccination de l'entourage immédiat (conjoint, enfants de plus de 23 mois...).
- Vaccination contre le pneumocoque recommandée du fait de l'immunosuppression.
- Tamiflu®
 - o Traitement prophylactique recommandé en cas de contact avec un cas avéré de grippe datant de moins de 48 heures : Tamiflu® 75 mg/jour pendant 10 jours ,
 - o Traitement curatif si symptômes typiques de grippe depuis moins de 48 heures :
 - 75 mgx2/jour si clairance de la créatinine > 30 ml/mn x 5 jours



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 75 mgx1/jour si clairance de la créatinine < 30 ml/mn x 5 jours
- Pas d'adaptation de dose nécessaire en cas d'insuffisance hépatique,
- Risque d'interaction médicamenteuse très faible ou nul.
- Il n'est pas nécessaire de modifier l'immunosuppression.

Transplantations hépatiques

Les recommandations de la Société Française de Transplantation (annexe) sont endossées par l'AFEF hormis que l'intérêt d'un traitement prophylactique par Tamiflu® au-delà de 48 heures après un contact paraît nul, il en est de même pour un traitement curatif par Tamiflu® 48 heures après le début des symptômes.

Ces patients doivent être considérés comme immunodéprimés et donc à risque de développer des formes graves de grippe.

Les recommandations sont :

- Vaccination contre la grippe saisonnière doit être réalisée 21 jours avant la vaccination contre H1N1.
- Vaccination contre H1N1 sans adjuvant doit être considérée comme prioritaire (priorité 2 ou 3 en fonction de l'âge) : 2 doses séparées de 21 jours d'intervalle (schéma vaccinal susceptible d'être simplifié).
- Il semble raisonnable de recommander la vaccination de l'entourage immédiat (conjoint, enfants de plus de 23 mois...).
- Vaccination contre le pneumocoque recommandée du fait de l'immunosuppression.
- Tamiflu®
 - Traitement prophylactique recommandé en cas de contact avec un cas avéré de grippe datant de moins de 48 heures : Tamiflu® 75 mg/jour pendant 10 jours.
 - Traitement curatif si symptômes typiques de grippe depuis moins de 48 heures :
 - 75 mgx2/jour si clairance de la créatinine > 30 ml/mn x 5 jours
 - 75 mgx1/jour si clairance de la créatinine < 30 ml/mn x 5 jours
 - Pas d'adaptation de dose nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.
 - Risque d'interaction médicamenteuse très faible ou nul.
- Il n'est pas nécessaire de modifier l'immunosuppression.

Maladies alcooliques du foie, en dehors de la cirrhose

Ces patients doivent être considérés comme immunodéprimés et donc à risque de développer des formes graves de grippe.

Les recommandations sont :

- Vaccination contre la grippe saisonnière à effectuer 21 jours avant la vaccination contre H1N1.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

« Association reconnue d'utilité publique »

- Vaccination contre H1N1 à considérer comme prioritaire (priorité 2 ou 3 en fonction de l'âge) : 2 doses séparées de 21 jours d'intervalle (schéma vaccinal susceptible d'être simplifié).
- Vaccination contre le pneumocoque recommandée.
- Tamiflu®
 - o Traitement prophylactique recommandé en cas de contact avec un cas avéré de grippe dans les 48 heures : Tamiflu® 75 mg/jour pendant 10 jours.
 - o Traitement curatif si symptômes typiques de grippe depuis moins de 48 heures :
 - 75 mgx2/jour si clairance de la créatinine > 30 ml/mn x 5 jours
 - 75 mgx1/jour si clairance de la créatinine < 30 ml/mn x 5 jours
 - o Pas d'adaptation de dose nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.
 - o Risque d'interaction médicamenteuse très faible ou nul ; interaction avec l'alcool faible.

Maladies stéatosiques du foie dans le cadre d'un syndrome métabolique

Ces patients ont souvent des co-morbidités considérées par le HCSP comme étant des facteurs de risque de développement de forme grave de la grippe (diabète, obésité, syndrome pulmonaire restrictif...).

Les recommandations sont :

- Vaccination contre la grippe saisonnière à effectuer 21 jours avant la vaccination contre H1N1.
- Vaccination contre H1N1 à considérer comme prioritaire (priorité 2 ou 3 en fonction de l'âge) : 2 doses séparées de 21 jours d'intervalle (schéma vaccinal susceptible d'être simplifié).
- Vaccination contre le pneumocoque recommandée s'il existe des co-morbidités (diabète, obésité, syndrome restrictif...).
- Tamiflu®
 - o Traitement prophylactique recommandé en cas de contact avec un cas avéré de grippe dans les 48 heures : Tamiflu® 75 mg/jour pendant 10 jours
 - o Traitement curatif si symptômes typiques de grippe depuis moins de 48 heures :
 - 75 mgx2/jour si clairance de la créatinine > 30 ml/mn x 5 jours
 - 75 mgx1/jour si clairance de la créatinine < 30 ml/mn x 5 jours
 - o Pas d'adaptation de dose nécessaire en cas d'insuffisance hépatique
 - o Risque d'interaction médicamenteuse très faible ou nul.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

Hépatite virale C traitée ou non, en l'absence de cirrhose

En l'absence de cirrhose, il n'y a aucun argument pour considérer ces patients comme à plus haut risque de développer une forme grave de grippe sauf en cas de co-morbidité.

Les recommandations sont :

- Vaccination contre la grippe saisonnière recommandée si sujet de plus de 65 ans ou co-morbidité (cardiopathie, pneumopathie, diabète, insuffisance rénale...).
- Vaccination contre H1N1 recommandée mais non de façon prioritaire sauf si co-morbidités associées. 2 doses séparées de 21 jours d'intervalle (schéma vaccinal susceptible d'être simplifié).
- Absence d'argument pour recommander la vaccination contre le pneumocoque.
- Tamiflu® pas d'argument pour recommander le traitement prophylactif ou curatif en dehors des formes sévère et si facteurs de co-morbidités :
 - o Risque d'interaction médicamenteuse très faible ou nul avec la ribavirine et les interférons pégylés alpha 2a et 2b,
 - o Normalement pas de prise en charge par l'assurance maladie pour l'ALD hépatite virale chronique.
- Il n'est pas nécessaire de modifier le traitement anti-viral (peginterféron et/ou ribavirine) en cours.

Hépatite virale B traitée ou non, en l'absence de cirrhose

En l'absence de cirrhose, il n'y a aucun argument pour considérer ces patients comme à plus haut risque de développer une forme grave de grippe sauf en cas de co-morbidité.

Les recommandations sont :

- Vaccination contre la grippe saisonnière recommandée si sujet de plus de 65 ans ou co-morbidité (cardiopathie, pneumopathie, diabète, insuffisance rénale...).
- Vaccination contre H1N1 recommandée mais non de façon prioritaire sauf si co-morbidités associées. 2 doses séparées de 21 jours d'intervalle (schéma vaccinal susceptible d'être simplifié).
- Absence d'argument pour recommander la vaccination contre le pneumocoque.
- Tamiflu® pas d'argument pour recommander le traitement prophylactif ou curatif en dehors des formes sévère et si facteurs de co-morbidités :
 - o Risque d'interaction médicamenteuse très faible ou nul avec l'interféron pégylé alpha 2a et les différents analogues nucléos(t)iques,
 - o Normalement pas de prise en charge par l'assurance maladie pour l'ALD hépatite virale chronique.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

Cirrhose biliaire primitive

En l'absence cirrhose, il n'y a aucun argument pour considérer ces patients comme à plus haut risque de développer une forme grave de grippe sauf en cas de co-morbidité. (cf supra)

En revanche, ces sujets atteints de maladie auto-immune devraient attendre que des vaccins sans adjuvant deviennent disponibles.

Recommandations rédigées par le Comité de Travail de l'AFEF :

*Dominique Larrey (Montpellier), Olivier Nouel (Saint-Brieuc), Dominique Valla (Clichy) et
Jean-Pierre Bronowicki (Nancy)*

Annexe

Propositions de recommandations pour les patients transplantés concernant la grippe A

Ces recommandations ont été élaborées par la SFT, en concertation avec des experts virologues, épidémiologistes et immunologistes. Elles sont sujettes à modification en fonction des données disponibles.

1. Recommandations générales en cas de pandémie déclarée :

- Eviter les lieux très fréquentés,
- Eviter les transports en commun,
- En cas d'impossibilité, il est souhaitable de porter d'un masque de type FFP,2
- Favoriser le télétravail chaque fois que cela est possible,
- Limiter les réunions professionnelles ou de famille : reportez toutes celles qui peuvent l'être,
- Lavage des mains réguliers : à l'eau et au savon; en l'absence, utilisez une solution hydroalcoolique.

2. Recommandations pour le suivi de transplantation en cas de pandémie déclarée pour les malades stables après 6 mois (en accord avec le centre de transplantation) :

- bilan biologique en ville (si possible prélèvement à domicile),
- résultats par fax ou téléphone,
- renouvellement d'ordonnance par courrier.

3. En cas de suspicion de grippe :

- Le prélèvement nasopharyngé est souhaitable pour confirmation du diagnostic (résultats le jour même),
- Mise en route d'un traitement avant résultat par oseltamivir (Tamiflu®) à la dose de :
75 mgx2/jour si clairance de la créatinine > 30 ml/mn x 5 jours,
75 mgx1/jour si clairance de la créatinine < 30 ml/mn x 5 jours.
- en l'absence de signes de gravité : retour à domicile.

4. en cas de contact avec un patient atteint (dont le diagnostic est formel) :

- si le contact date de plus de 7 jours : pas de traitement,
- si le contact date de moins de 7 jours : traitement préventif par Tamiflu® 75 mg/jour par jour pendant 10 jours.

5. Recommandations quant aux vaccinations :

- Il n'existe a priori pas d'immunité croisée entre le virus de la grippe saisonnière et le virus H1N1,

- Un délai de 3 semaines doit être respecté entre 2 vaccinations.

Donc, sur le plan pratique :

- Proposer dès que possible la vaccination anti-grippe saisonnière.
- La vaccination contre le pneumocoque est recommandée dans certains pays (et par certains centres en France). Toutefois, son efficacité est sujette à caution et la demande a été tellement forte ces dernières semaines qu'il existe une rupture de stock. En pratique, il n'existe pas de recommandation formelle pour la faire.
- *Vaccination H1N1* :
 - Elle est recommandée dès que le vaccin sera disponible avec utilisation d'un vaccin sans adjuvant (en accord avec le Haut Conseil de la Santé Publique) préparé à partir de virion fragmenté. Son efficacité chez le transplanté est inconnue à l'heure actuelle, mais les premières études faites chez les adultes immunocompétents laisse supposer que la souche de virus H1N1 en question est plus immunogène que beaucoup d'autres. Un essai chez le transplanté devrait débiter prochainement.
 - 2 injections à 3 semaines (minimum) d'intervalle sont nécessaires dans l'état actuel de nos connaissances.
 - A faire à au moins 3 semaines de la dernière vaccination (grippe saisonnière par exemple).
 - Il faut recommander la vaccination de l'entourage des patients transplantés.

6. Immunosuppression

Pas de modification de principe.

Pas d'interaction prévisible entre oseltamivir (Tamiflu®) et immunosuppresseurs.