La vaccination contre la grippe fait partie intégrante de la prévention secondaire des coronariens

Avis des experts ACC/AHA

M. GENEST
Service de Cardiologie,
Centre Hospitalier, PROVINS.

La formulation d'**une recommandation de classe I** par les experts ACC/AHA équivaut à un passage quasi obligatoire en pratique courante, et dans le cas présent d'autant plus opportun que le strict équivalent de cette recommandation chez l'athéromateux n'existe pas encore en France et que la saison se prête bien sûr à une campagne de sensibilisation à ce sujet.

Les preuves issues d'études de cohorte et d'un essai à répartition aléatoire montrent que la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière améliore la morbidité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires.

L'ACC/AHA recommandent donc désormais (M. Davis, K. Taubert, A. Benin *et al*. *Circulation,* 2006 ; 114 : 1549-53) la vaccination contre la grippe par un vaccin inactivé par voie intramusculaire (*la voie sous-cutanée est la plus fréquente en France, ce qui n'est pas indifférent chez les patients sous AVK*) comme un élément à part entière de la prévention secondaire des coronariens et autres athéromateux, et cette recommandation est de **Classe I niveau B** (*Classe I : Situation dans laquelle il existe des preuves et/ou un accord général en faveur du fait qu'une attitude soit bénéfique, utile et efficace. Niveau B : Données issues d'un unique essai ou d'études sans répartition aléatoire*). L'administration d'un vaccin vivant atténué par voie intranasale (*non utilisé en France*) est contre-indiquée chez les patients cardiovasculaires.

Les experts soulignent le fait qu'aux Etats-Unis la couverture vaccinale globale et celle des cardiaques est très inférieure aux objectifs nationaux, avec de plus de grandes disparités en fonction de l'âge ou de l'ethnie. *En France, la couverture vaccinale des sujets âgés est de l'ordre de 70 à 75 % mais, si la vaccination limite les complications graves, elle n'est efficace qu'une fois sur deux dans cette population. Enfin, seuls 25 % des patients en ALD de moins de 65 ans sont vaccinés en France.*

Toujours en France et en ce qui concerne les pathologies cardiovasculaires ou les patients à risque, on recommande la vaccination des diabétiques de tous types, des insuffisants cardiaques graves, des patients porteurs de valvulopathies graves, des cardiopathies congénitales graves, sans mention spécifique de l'athérome donc.

LA GRIPPE A UN TRIPLE IMPACT : INDIVIDUEL, ECONOMIQUE ET COLLECTIF

La grippe est une infection respiratoire aiguë très contagieuse qui évolue sur un mode épidémique saisonnier et pandémique à intervalles variables (la dernière pandémie remonte à 35 ans). Chaque hiver, elle tue en moyenne 2500 personnes en France mais on rappellera les 18000 morts de la pandémie de 1968, et aux Etats-Unis elle tue annuellement 36000 personnes et est responsable de 225000 hospitalisations. La contamination se fait principalement par voie aérienne, d'individu à individu. Le virus reste infectieux plusieurs heures dans les gouttelettes de salive, dans l'air et sur les surfaces. La transmission se fait également par les mains contaminées, la salive et les sécrétions nasales. La maladie se manifeste par des symptômes généraux prononcés : fièvre, malaise, courbatures, fatigue et des symptômes d'infection respiratoire qui suivent rapidement les symptômes généraux : écoulement et obstruction nasale, mal à la gorge, toux sèche. Ils apparaissent

1

Gravité potentielle chez l'enfant

A titre d'illustration chez l'enfant et en nombre de décès, le méningocoque est responsable aux Etats-Unis de la mort de 250 enfants par an (P. Gardner *et al. N Engl J Med,* 2006 ; 355 : 1 466-73) contre 150 pour la grippe dont la moitié n'avait aucune pathologie chronique favorisante (N. Bhat *et al. N Engl J Med,* 2005 ; 353 : 2 559-67). L'ordre d'idée est proche même si stricto sensu quand on rapporte la létalité au nombre d'infection, la grippe bien plus fréquente est bien moins souvent mortelle bien évidemment.

1 à 2 jours après la contamination mais, pendant cette période d'incubation, le sujet infecté peut déjà transmettre le virus (un adulte transmet des virus encore 3 à 5 jours après le début de la maladie). Une épidémie peut toucher 2 à 9 millions de personnes/an en France. Les enfants qui sont très sensibles à l'infection sont les premiers atteints et parmi eux les décès ne sont pas impossibles, bien au contraire (***voir encadré 1***).

L'impact économique de la grippe est élevé tant en raison de la morbidité (soins médicaux, hospitalisation) que de l'absentéisme au travail et de la désorganisation éventuelle de la production. Le coût d'une épidémie de grippe (hors hospitalisation) varie selon l'intensité de l'épidémie de 229 à 840 millions d'euros. Le poste le plus important est maintenant représenté par les arrêts de travail qui représentent 2,4 à 12 millions de journées perdues. Chez l'adulte en bonne santé, l'efficacité du vaccin est de 70 à 90 %. On constate également une diminution de 25 % des atteintes des voies aériennes supérieures (VAS), de 44 % du nombre de visites chez le médecin pour une affection des VAS, de 43 % du nombre de jours de maladie par atteinte des VAS et de 36 % du nombre de jours de maladie toutes pathologies confondues. En France, seuls 15 à 20 % des professionnels de santé sont vaccinés contre la grippe selon l'enquête SOFRES 2003 (***voir encadré 2***).

GRIPPE ET VACCIN ANTIGRIPPAL

L'immunité conférée protège les patients de l'infection ou au moins de ses formes sévères, mais cette immunité vis-à-vis des antigènes de surface de virus transmis ne confère que peu ou pas de protection contre d'autres virus. Or, les mutations virales sont fréquentes expliquant le retour annuel de l'épidémie avec à chaque fois de nouveaux variants. Les pandémies surviennent, en remplacement des épidémies saisonnières habituelles, quand ces mutations sont plus prononcées qu'à l'habitude.

2

Pourquoi le personnel médical et paramédical doit-il se vacciner contre la grippe ?

Le caractère obligatoire de la vaccination des personnels des établissements publics et privés est affirmé dans la loi de financement de la Sécurité sociale 2006 mais la parution des décrets d'application sera retardée au moins jusqu'à la prochaine campagne 2007-2008. Voir article de C. Trivalle dans le N° 199 de *Réalités Cardiologiques* de septembre 2004.

La vaccination est la mesure prophylactique la plus importante et l'US Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommande une vaccination annuelle pour tous les patients à partir de 50 ans, les enfants âgés de 6 à 59 mois, les femmes enceintes durant la saison épidémique et les adultes et enfants ayant une pathologie chronique dont le diabète et les maladies cardiovasculaires. Ces groupes de patients doivent par ailleurs être prioritaires en cas de rationnement du vaccin.

Bien que des médicaments antiviraux spécifiques puissent être utilisés en prophylaxie à court terme chez un sujet ayant eu un contact avec un patient grippé, ces traitements ne sont pas recommandés en stratégie préventive au niveau de la population.

La forme inactivée du vaccin n'étant pas infectieuse, elle seule est indiquée chez les patients cardiovasculaires, le vaccin atténué pouvant malgré tout déclencher une grippe chez ces patients à haut risque.

La période optimale de la vaccination commence en septembre et va jusqu'en novembre pour les patients à haut risque y compris les cardiovasculaires, c'est-à-dire avant l'arrivée de la pandémie annuelle aux Etats-Unis. La période de vaccination se situe idéalement début octobre en France mais elle peut encore être réalisée jusqu'en janvier, voire plus tard, les pics d'activité virale se situant en janvier, février ou mars. L'intérêt de ces vaccinations tardives dans la saison est à rappeler surtout en cas d'arrivée parfois tardive du vaccin. En cas de présence d'une pathologie fébrile modérée à sévère, la vaccination doit être reculée jusqu'à disparition des symptômes.

GRAVITE PARTICULIERE DE LA GRIPPE ET PATIENTS AYANT UNE PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Les décès liés à la grippe sont plus fréquents chez les patients cardiovasculaires comparativement à n'importe quelle autre pathologie chronique (Glezen *et al*. *Am Rev Respir Dis*, 1987 ; 136 : 550-5). La grippe peut exacerber toute pathologie sous-jacente y compris cardiovasculaire ou diabétique et conduire à

une pneumopathie virale avec surinfection bactérienne secondaire ou à une co-infection par d'autres virus ou bactéries.

Les données épidémiologiques indiquent que le risque de complications, hospitalisations et décès dus à la grippe sont plus élevés pour les âges extrêmes, à savoir avant 5 ans et à partir de 65 ans ainsi que chez les personnes ayant une pathologie chronique.

Le mécanisme par lequel le virus peut causer des événements cardiovasculaires n'est pas bien compris, une hypothèse fréquente est que la réponse inflammatoire de l'organisme à une infection virale augmente la production d'auto-anticorps vis-à-vis des LDL modifiées d'où une progression de l'athérome ; une autre hypothèse suggère que la colonisation virale directe de la paroi artérielle activerait les cellules immunitaires présentes.

PREUVES DE LA PROTECTION APPORTEE PAR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE DANS LA SURVENUE D'EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES

• *Etude FLUVACS*

Pour mémoire, cet essai contrôlé, à répartition aléatoire, a inclus 301 patients hospitalisés pour IDM ou angioplastie programmée, vaccinés à cette occasion ou non. C'est l'unique essai randomisé sur le sujet ; le seul point laissé partiellement dans l'ombre est le fait de savoir si les patients cardiovasculaires inclus dans FLUVACS et âgés de moins de 65 ans (et qui n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique) tirent aussi un bénéfice du vaccin. Schématiquement, FLUVACS démontrait chez les coronariens une baisse significative de la mortalité cardiovasculaire et du critère composé incluant décès, IDM non fatal et ischémie sévère à 1 an.

• *Etude argentine*

L'étude pilote argentine (E. Gurfinkel, R. Leon de la Fuente, O. Mendiz *et al*. *Circulation,* 2002 ; 105 : 2 143-7) réalisée chez 200 patients avec IDM admis dans les premières 72 heures et chez 101 patients adressés pour angioplastie planifiée ont été inclus dans cette étude multicentrique prospective durant la saison d'hiver. Les infarctus ont été aléatoirement répartis en simple insu entre vaccination grippale IM ou groupe contrôle, le même schéma a été utilisé pour les dilatés.

A 6 mois, les décès cardiovasculaires étaient de 2 % dans le groupe vaccinés contre 8 % dans les contrôles (risque relatif : 0,25 ; p = 0,01) et le critère combiné décès-récidive d'infarctus-réhospitalisation pour ischémie est survenu chez 11 % des vaccinés contre 23 % des contrôles (p = 0,009). A posteriori, la vaccination antigrippale diminuait les décès et les événements cardiovasculaires chez les patients venant de présenter un infarctus ou d'avoir une angioplastie réglée.

A 1 an (E. Gurfinkel, R. Leon de la Fuente, O. Mendiz *et al*. *Eur Heart J,* 2004 ; 25 : 25-31), le risque relatif de mortalité cardiovasculaire chez les vaccinés était de 0,25 (8/2 %) et le critère composé des décès cardiovasculaires, IDM non fatals et ischémies sévères survenait avec un risque relatif de 0,59 (23/11 %). L'incidence des décès cardiovasculaires à 1 an était significativement plus faible (RR : 0,34) chez les vaccinés et cela d'autant plus nettement que les patients étaient à haut risque ou qu'il s'agissait d'un IDM sans sus-décalage.

A 2 ans (E. Gurfinkel *et al*. *Tex Heart Inst J*, 2004 ; 31 : 28-32), bien qu'une réduction du risque de même ampleur soit observée, la taille trop réduite de la population restante après de nombreux perdus de vue empêchait d'atteindre la significativité.

• *Etudes de cohortes*

D'autres éléments de preuve proviennent d'études de cohortes de sujets âgés. Deux études ont montré que la vaccination est associée à une baisse significative des hospitalisations particulièrement chez les insuffisants cardiaques et une troisième a mis en évidence une diminution tout aussi significative des AVC. La principale limitation de ces études réside en un biais possible avec le statut socio-démographique des patients, lui-même associé à la fréquence de la vaccination.

L'étude de K. Nicholet *et al*. (*N Engl J Med,* 2003 ; 348 : 1 322-32) portait sur des patients âgés de plus de 65 ans et répartis dans trois zones qui ont été suivis durant deux saisons grippales (1998-1999 et 1999-2000), soit 140 055 patients durant la première saison et 146 328 durant la seconde. Le pourcentage de couverture vaccinale dans ces deux cohortes était respectivement de 55,5 et 59,7 %. Au départ, les sujets immunisés étaient plus malades, avaient plus souvent des antécédents d'hospitalisation pour pneumopathies, des comorbidités et des soins de ville que les autres qui eux cependant étaient plus souvent déments et avaient plus souvent un antécédent d'AVC. Néanmoins, la vaccination était associée à une diminution significative de 19 % des hospitalisations pour cardiopathies durant les deux saisons, de 16 % pour les maladies cérébrovasculaires pendant la première saison et de

23 % durant la seconde. Les hospitalisations pour grippe ou pneumopathie ont diminué de 32 et 29 % et la mortalité toutes causes a été réduite de 48 et 50 %. En analyse multivariée en fonction de l'âge et des co-morbidités, ces données restaient vraies dans tous ces sous-groupes.

On notera qu'une autre étude de cohorte réalisée chez des patients hospitalisés pour premier IDM ne retrouve pas d'influence de la vaccination (L.A. Jackson *et al*. *Am J Epidemiol*, 2002 ; 156 : 634-40), mais il s'agissait de patients bien plus jeunes que ceux des autres études.

Extrait du rapport AFSSAPS du 22 septembre 2003

Le rapport de l'AFSSAPS du 22.09.03 faisait le point sur le lien supposé entre vaccination grippale et syndrome de Guillain-Barré, une augmentation de la fréquence de ce syndrome ayant été observée suite à l'utilisation du vaccin de la grippe porcine (souche A/New Jersey/8/76 – swine flu) en 1976 aux Etats-Unis. Or, ce type d'épidémie n'a plus été observé depuis. Bien que l'étude de Lasky *et al.* ait suggéré une augmentation modérée du risque de syndrome de Guillain-Barré à la limite de la signification statistique (p = 0,04) avec les vaccins grippaux actuellement utilisés (soit 1 cas/million de personnes vaccinées aux USA), des études confortent plutôt l'absence d'association causale entre la survenue de cette atteinte neurologique et la vaccination grippale.

INNOCUITE DU VACCIN

Aucun effet délétère n'a été retrouvé associé à la vaccination, et notamment une étude de cohorte à long terme réalisée chez plus de 39 000 patients cardiovasculaires au Royaume-Uni ne note aucune augmentation des IDM ou des accidents vasculaires dans les 90 jours suivant l'injection (L. Smeeth *et al*. *N Engl J Med,* 2004 ; 351 : 2 611-8). Plus généralement, dans cette même étude, sur une base de données du Royaume-Uni portant sur plus de 5 millions de patients dont 20 486 ayant un premier IDM et 19 063 un premier AVC, on ne retrouvait aucun lien avec les vaccinations contre la grippe, le tétanos ou le pneumocoque, alors qu'en revanche IDM et AVC étaient plus fréquents après infection respiratoire surtout dans les 3 premiers jours (RR pour l'IDM 4,95 et 3,19 pour l'AVC), ce risque baissant ensuite progressivement dans les semaines suivantes. Le risque augmentait aussi, mais dans une moindre mesure, après infection urinaire. Ces différences se retrouvaient pour les récidives d'IDM ou d'AVC comme pour les événements initiaux. Ces données confortent l'hypothèse selon laquelle si une infection aiguë est associée à une augmentation transitoire du risque d'événement cardiovasculaire, les vaccinations en revanche n'augmentent pas ce risque.
La seule contre-indication établie est la rarissime allergie aux protéines de l'œuf. La possibilité de l'apparition d'un syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines suivant la vaccination n'est pas confirmée par l'AFSSAPS (***voir encadré 3***). Globalement donc, la majorité des données épidémiologiques publiées est en faveur d'un effet protecteur de la vaccination vis-à-vis des pathologies cardiovasculaires.

CONCLUSION

L'épidémie de grippe saisonnière représente une véritable menace chez les patients porteurs de pathologies cardiovasculaires. Des essais cliniques et des études d'observation ont démontré que la vaccination était associée à une baisse significative du risque de décès cardiovasculaires et d'événements non fatals. La vaccination est actuellement recommandée chez les diabétiques qui sont souvent des patients cardiovasculaires.

L'ACC/AHA recommandent désormais que la vaccination antigrippale par vaccin inactivé soit une composante à part entière de la prévention secondaire des coronariens et des autres athéromateux avec un niveau de recommandation classe I niveau B et le même enthousiasme que le contrôle de la cholestérolémie, de l'HTA et des autres facteurs de risque modifiables. ■