

Prévention des infections respiratoires basses chez l'adulte

Dr Pierre ABGUEGUEN

PH, Infectiologue, SMIT au CHU d'Angers

Déclarations légales

Le Dr **Pierre ABGUEGUEN**

- déclare ne pas avoir de liens d'intérêts conduisant à des conflits particuliers à ce jour dans le cadre de cette présentation

[Loi du 4 mars 2002 \(article L 4113-13 du code de la santé publique\)](#) et décret du 28 mars 2007

- déclare ne faire état dans cette présentation que de données confirmées

[\(article R.4127-13 du code de la santé publique\)](#)

Objectif prévention

10 millions d'infections respiratoires basses en France chaque année

– bronchites, pneumonies, exacerbation BPCO, etc..

- **1^{ère} cause infectieuse de mortalité**
 - touchant tout particulièrement les patients âgés,
 - et les patients porteurs de comorbidités
- Nombreux agents infectieux en cause :
 - Grippe, SARS-CoV-2, Pneumocoque, Virus respiratoire syncytial
- **La prévention est la conduite pertinente à tenir**
 - Port du masque chirurgical en période épidémique, notamment en présence de sujets à risque
 - **Vaccination des patients à risque : l'amélioration des couvertures vaccinales est urgente**

Pensez aux traitements curatifs spécifiques quand ils sont disponibles

Le traitement curatif précoce de la COVID-19

Pour diminuer le risque de forme grave ou de décès chez les patients

- Personnes > 65 ans
- Personnes immunodéprimées*
- Personnes avec facteurs de risque de forme grave
 - pathologies chroniques, obésité, démences, troubles psychiatriques, ATCD d'AVC



Quel que soit le statut vaccinal

Réduction du risque de progression vers une forme grave de la Covid-19 de 87,8 %
(hospitalisation liée à la Covid-19 ou décès toutes causes à J28)

Traitements disponibles

- **1^{ère} intention : nirmatrelvir / ritonavir, voie orale, 5 jours**
 - 2^{ème} intention : le remdesivir (injectable, usage hospitalier, 3 jours)

** patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque de forme grave (cancer en cours de traitement par chimiothérapie, maladie rénale chronique sévère...)*

Prescrire le nirmatrelvir/ritonavir en pratique

Prescription simplifiée depuis le 5 mai 2022, par tout médecin

- Si test Ag ou PCR positif
 - A administrer **dans les 5 jours** suivant l'apparition des symptômes
 - Pris en charge par l'Assurance Maladie
 - Possibilité d'ordonnance conditionnelle¹
- Posologie : **prendre ensemble par voie orale**
 - **2 cp de nirmatrelvir (150 mg)* et 1 cp de ritonavir (100 mg)**
 - toutes les 12 heures, pendant 5 jours
 - En cas d'insuffisance rénale modérée (DFG de 30 à 60)
 - **1 cp de nirmatrelvir (150 mg) avec 1 cp de ritonavir (100 mg)**
 - toutes les 12 heures, pendant 5 jours
 - ne pas utiliser en cas d'Insuffisance rénale sévère (DFG <30)^{2**}

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance hépatique sévère, de grossesse ou d'allaitement



*Nirmatrelvir : PF-07321332 sur les blisters
** possible après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, en l'absence d'alternative satisfaisante et/ou disponible (hors AMM)

Nirmatrelvir/ritonavir et interactions médicamenteuses

Essentiellement liées au ritonavir en pratique (puissant inhibiteur du CYP3A)

- Risque d'interaction fréquent chez des patients souvent polymédiqués (médicaments à visée CV ++)
 - A vérifier systématiquement AVANT toute prescription
- A l'exception de quelques situations particulières (co-prescription impossible), il est possible :
 - de maintenir le traitement du patient
 - de l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral
 - d'adapter les posologies des médicaments du patient
- Si besoin, demander un avis auprès du CHU :
 - service de pharmacologie, **laboratoire de pharmacologie biologique**¹
 - ou auprès du **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)**²



Seuls quelques médicaments dont la suspension peut mettre en péril la santé du patient doivent être impérativement maintenus durant les 5 jours de traitement (avis SFPT 2023)

S'aider des supports et sites existants : RCP Paxlovid*

Site société française pharmacologie (sfpt-fr.org/recospaxlovid)*, Site de Liverpool (covid19-druginteractions.org)

1. [https://sfpt-fr.org/images/covid19/Liste des Laboratoires de Pharmacologie des CHU.pdf](https://sfpt-fr.org/images/covid19/Liste%20des%20Laboratoires%20de%20Pharmacologie%20des%20CHU.pdf)

2. <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv>

* voir en annexe

Grippe : 2 à 6 millions de cas en France chaque année

- Hiver 2022-2023 : 2,1 millions de consultations
 - 110 000 passages aux urgences (concentrés sur 4 mois)
 - >15 000 hospitalisations
 - 1 500 décès **directement attribués à la grippe** (88% de 65+)

Au total 8 000 à 21 000 décès /an^{3,4}
90 % > 65 ans, comorbidités +++
Fréquence surinfections bactériennes :

- pneumocoque (35%), staphylocoque doré (28%)

- Des complications extra-respiratoires
 - Risque majoré d'évènements CV dans les semaines suivantes : x 10 infarctus , x 8 AVC
 - Risque de décompensation insuffisance cardiaque chronique
 - Risque de décompensation BPCO
 - Déséquilibre du diabète chez 75% des patients diabétiques (au moment de l'infection)
 - Perte autonomie (23% des patients âgés ont une perte d'autonomie dans les 3 mois)

- Couverture vaccinale très insuffisante

- **notamment chez les 65+ :**
 - *et 23-24 s'annonce mal !*

Saison grippale	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21	21-22	22-23
Moins de 65 ans	28,7%	28,9%	29,7%	31,0%	38,7	34,3	31,6
65 ans ou +	50,0%	49,7%	51,0%	52,0%	59,9	56,8	56,2

Vaccination antigrippale

Objectif : éviter les formes graves -dont pneumonies- et les hospitalisations

- Depuis la saison 2018/2019, vaccins quadrivalents :
 - 2 souches de sous types A (H1N1 et H3N2)
 - 2 souches de lignées B (B/Yamagata et B/Victoria)

Plus de circulation lignée B/Yamagata (depuis 03/20)

- Avis OMS 09/23 : plus utile d'insérer cette souche
- Retour aux trivalents ?
- Ou quadrivalents ? (3 souches A + 1 B/Victoria)?

Co administration avec vaccin Covid-19 conseillée

- Immunogénicité et efficacité clinique équivalente à l'administration séparée
- Réactogénicité et sécurité satisfaisantes

Un vaccin haute dose (4 fois la dose standard)

AMM chez ≥ 60 ans et remboursable à partir de 65 ans

Efficacité vaccinale (/vaccin standard) :

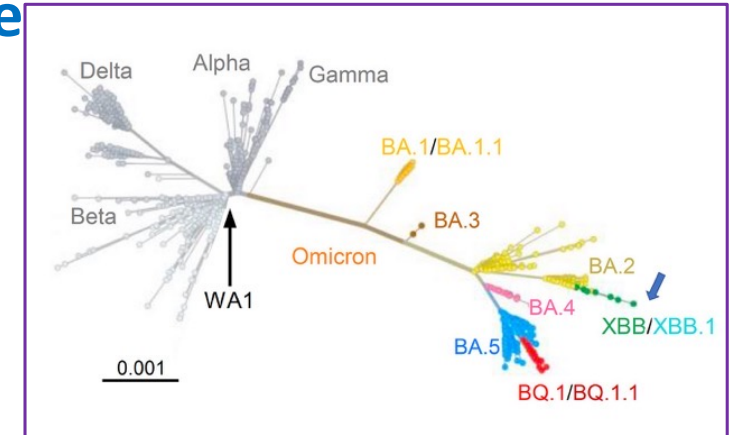
- + 24,2 % prévention grippe
- + 17,9 % prévention hospitalisations CV ou respiratoires
- + 20,9% prévention hospitalisation pour pneumonies

**Retiré du marché le 23 avril 2024
par le laboratoire ...**

Vacciner contre le Covid-19 en 2024

Circulation du virus évoluant par vagues successive

- Pas (encore ?) d'installation d'une saisonnalité
- Le variant JN.1 est aujourd'hui majoritaire
- Recommandation de l'OMS en mai 2023
 - adapter les vaccins aux souches XBB.1.5
- Vaccins disponibles (campagne vaccinale automnale 2023)
 - à utiliser en priorité :
 - Vaccin ARNm monovalent Comirnaty omicron XBB.1.5 de Pfizer/BioNTech
 - si contre-indication ou refus ARNm :
 - Vaccin protéique recombinant adjuvanté Nuvaxovid XBB.1.5



Variants à suivre (VOI)	
XBB.1.5 (23A)	5%
XBB.1.16 (23B)	1,7%
EG.5 (22F-23F)	8,4%
JN.1 (23I)	69,7%

Il faut continuer :

- les mesures barrières, qui protègent contre le Covid-19 et d'autres virus,
- les tests en cas de symptômes.

Vacciner contre le Covid-19 en 2024

Cible: fortement recommandé aux personnes les plus à risque de forme grave

- **mêmes indications que la grippe : personnes âgées de 65 ans et plus**
 - comorbidités avec risque de forme grave,
 - Immunodéprimés, femmes enceintes
 - Résidents en EHPAD et USLD
 - Personnes de l'entourage/ en contact régulier avec sujets vulnérables
- **Toute personne souhaitant se faire vacciner, même si hors cible**



Co-administration avec vaccin grippe +++



y compris professionnels de santé et médicosocial !

Schéma vaccinal simplifié pour tous (> 5 ans)

- **La vaccination est recommandée chaque année, à l'automne**, pour les personnes âgées de 65 ans et plus et les personnes à risque de forme grave de Covid-19.
- **Dose supplémentaire de vaccin recommandée au printemps** pour les personnes âgées de 80 ans et plus, les personnes immunodéprimées et les résidents en EHPAD et USLD
- Délai de vaccination **6 mois après une infection** sauf si schéma à 2 doses ou le **délai est de 3 mois**



Prise en charge à 100 % pour tous

Infections à Pneumocoque : un fardeau important

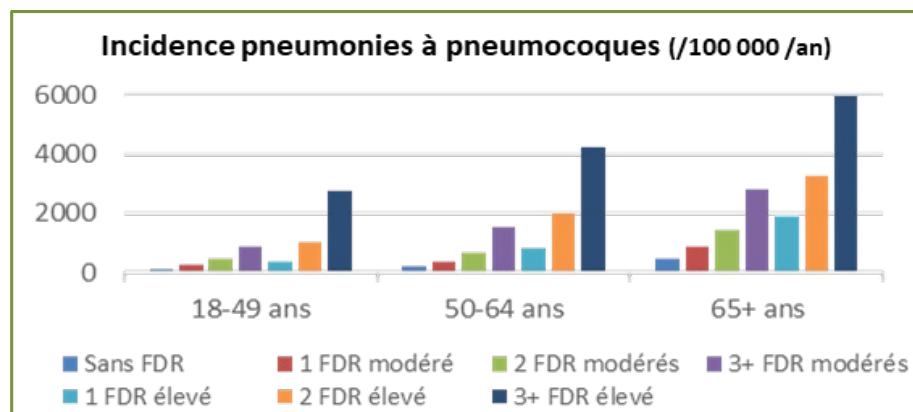
130 000 Pneumonies et 7 000 infections invasives/an¹.

- Bactérie commensale du rhinopharynx
 - Portage fréquent les 2 premières années de vie
 - immunisation naturelle
 - Nombreux sérotypes, **seule une minorité est pathogène**



Lien temporel entre circulation virale³
(Grippe, VRS, Rhinovirus) et
infections invasives à pneumocoques

Un risque qui augmente avec l'âge
et le nombre de facteurs de risque²



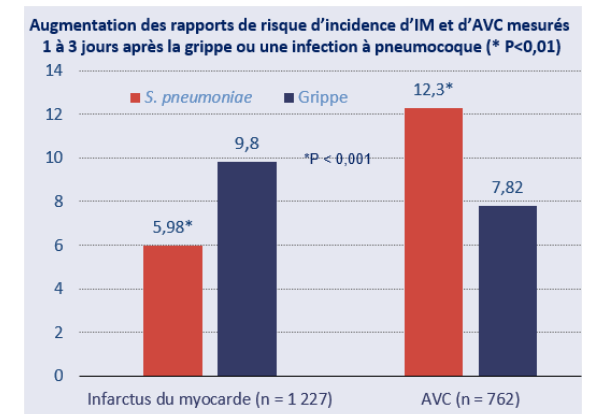
Incidence plus élevée chez les ≥65 ans sans FDR²
que chez les 18-64 ans avec un FDR modéré

Taux d'incidence	18-64 ans	≥ 65 ans
Sans FDR (facteur de risque)	134	442
1 seul FDR modéré	310	852
≥1 FDR modéré	459	1335
1 seul FDR élevé	819	1865
≥1 facteur de risque élevé	614	2368

¹ Pneumonia. In: European lung white book. ELF Lung diseases Pneumonia. Burden in Europe. 2003:55e65,, ² Lindsay R Grant et al., Open Forum Infectious Diseases, Volume 10, Issue 5, May 2023, ofad192, ³ BMC Infect Dis 6, 58 (2006).

Infections à Pneumocoque : un fardeau important

- Complications dans les suites immédiates d'une pneumonie à pneumocoques¹
 - 2000 adultes > 40 ans (m = 68 ans)
 - Dans les 3 jours suivant une infection confirmée,
 - Risque x 6 d'infarctus du myocarde
 - Risque x 12 d'AVC
- Parmi les résidents d'EHPAD, sur une année²
 - 20% des résidents ont une pneumonie à pneumocoque
 - 13 ehpad, 726 résidents, âge moyen 86 ans
 - déclin de 10% de l'autonomie (activités quotidiennes)
 - Se lever seul de son lit, faire sa toilette...
 - Un surcoût médical de 4 500 euros /résident atteint



1. Warren-Gash C, et al. Eur Respir J. 2018;51(3):1701794.,

2. INCUR: Hoogendijk et al, Archives of Gerontology and Geriatrics 65 (2016) 116–121

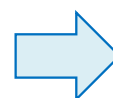
Infections à Pneumocoque : un fardeau important

Les vaccins actuels induisent une réaction immunitaire forte et prolongée

- 2 types de vaccins actuellement disponibles :
 - polysaccharidique (VPP-23, 23 valences) et conjugué (VPC- 13, 13 valences)
 - Des sérotypes vaccinaux complémentaires adaptés
- **Une efficacité à protéger démontrée en vie réelle**
 - **Notamment chez les + de 65 ans :**
 - VPC-13 : 72 %³ contre les pneumonies
 - VPP-23 : 27 à 65 %^{4,5,6,7} selon infections (limitée dans le temps)
 - **association PCV13+ PPSV23 : jusqu'à 80 %⁸**
- Mais une couverture vaccinale très faible⁹ : en 2018,
 - **seulement 4,5 % des 4 millions d'adultes à risque**
 - 570 000 immunodéprimés : CV 19%,
 - 3,5 millions de pathologies chroniques : CV de 3%



d'où schéma vaccinal de 2017 :
vaccin conjugué VPC-13 suivi de VPP-23
Et rappel de VPP-23 à 5 ans



Pourtant, l'année précédente
Parmi les adultes à risque éligibles :
90 % avaient consulté un médecin

3. McLaughlin JM, et al. Clin Infect Dis. 2018; May 21, 4.Suzuki et al. Lancet Infect Dis 2017. , 5. Kim JH et al. Vaccine 2019., 6. Lawrence H et al. PLOS Medicine 2020.,7 Andrews et al Vaccine 2012. 8. Kobayashi et al. JAMA Intern Med.2022; 9. Mara et al IJID 2020; 10. Walter et al Cochrane systematic review 2017, 8 Heo JY, et al., J Infect Dis. 2022 Mar 2;225(5):836-845., 9. Données Covarisq Wyplosz B, Vaccine. 2022; 4911-21

2024 : nouveau schéma vaccinal

Adultes > 18 ans , naïfs de vaccination pneumococcique

Patients à risque



VPC 20

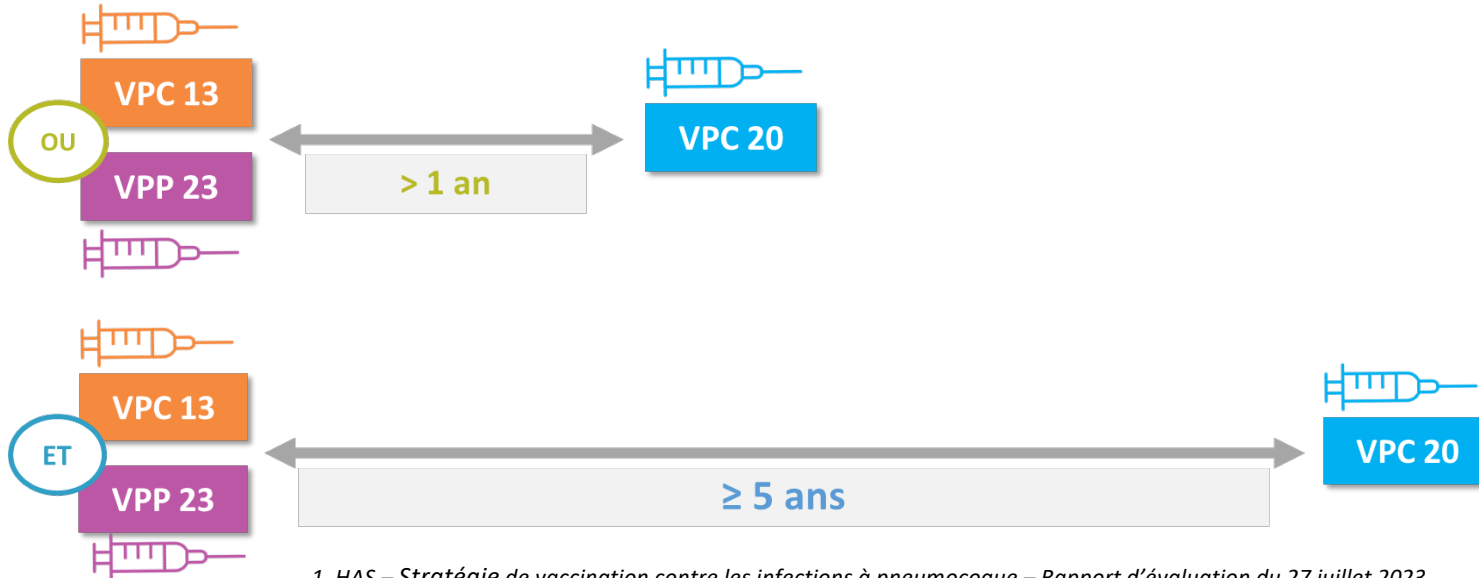
Avis HAS juillet 2023¹

La HAS ne recommande plus l'utilisation des vaccins PCV 13 et PPV 23 chez l'adulte.

Remplacer par une injection unique PCV 20

Le manque de données d'efficacité disponibles pour documenter la protection à long terme conférée par un PCV 20 ne permet pas d'établir la nécessité d'une revaccination

Adultes > 18 ans avec un historique de vaccination pneumococcique



1. HAS – Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – Rapport d'évaluation du 27 juillet 2023

Population à risque d'infection à pneumocoque âgés de + de 18 ans et éligibles à la vaccination VPC20

Personnes immunodéprimées

- Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs)
- Patients atteints de déficits immunitaires héréditaires
- Patients infectés par le VIH quel que soit le statut immunologique
- Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne
- Transplantés d'organe solide
- Greffés de cellules souches hématopoïétiques
- Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique
- Patients atteints de syndrome néphrotique

Personnes avec comorbidités à risque d'une infection à pneumocoque

- Insuffisance respiratoire chronique : BPCO, emphysème
- Asthme sévère sous traitement continu
- Cardiopathie congénitale cyanogène
- Insuffisance cardiaque chronique
- Insuffisance rénale
- Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non
- Diabète non équilibré par le simple régime
- Patients présentant une brèche ostéoméningée
- Porteurs d'un implant cochléaire

Quid de l'âge ?

Virus Respiratoire Syncytial (VRS) : pas que les nourrissons!

VRS : Virus à ARN, 2 sous-groupes (A et B), circulation hivernale (pic décembre-janvier)

- Virus assez stable, peu mutant actuellement
 - Transmission aérienne ou contact sécrétions (survie extérieure longue), intrafamiliale et nosocomiale
 - Extrêmement contagieux (R0 4) : 3 x plus que la grippe
 - Saisonnalité perturbée pendant COVID-19 (mesures barrières)
- Responsable d'infections respiratoires hautes et basses
 - connu comme **principal agent de la bronchiolite chez le nourrisson**,
 - moins comme **responsable d'infections respiratoires basses chez l'adulte**
- Facteurs de risque de forme sévère
 - Age, pathologies chroniques (principalement cardio-respiratoire), immunodépression
 - Complications CV chez 14% à 22% des adultes VRS+
 - Décompensation d'insuffisance cardiaque chronique, arythmies, syndrome coronarien aigu...

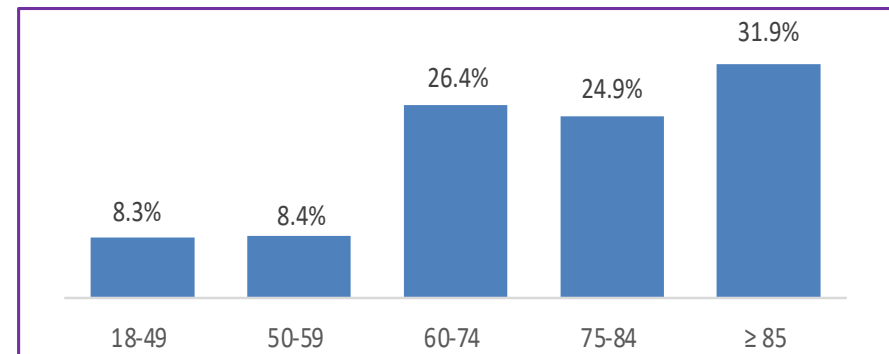
Chaque année, chez les 65+
280 000 infections diagnostiquées
25 000 hospitalisations
1 800 décès

Surinfection fréquente
pneumocoque notamment (30%)

Un fardeau largement sous-estimé

12 987 patients hospitalisés (environ 4 000/an) entre 2016 et 2020¹

- Age moyen 74 ans, **80% avaient au moins 1 comorbidité**
 - Durée de séjour moyen = 12 jours
 - Admission en réanimation = 11%,
 - décès = 7%
 - Réadmission dans les 3 mois = 30%



- Etude FLUVAC comparative VRS *versus* grippe²
 - 108 adultes hospitalisés VRS + *versus* 431 adultes hospitalisés Grippe*


Sévérité
des
infections :
aussi grave
que
celles de la
Grippe

- Séjour de plus de 7 jours plus fréquents pour VRS (64% vs 44%)
- Admission en réanimation plus fréquente pour VRS (24% vs 17%)
- Mortalité hospitalière équivalente (3%)
- Réadmission dans les 90 jours équivalente (31% vs 26%, ns)

* Après ajustement sur âge, sexe, vaccination, comorbidités, traitement immunosuppresseurs prise antiviraux

Des vaccins VRS disponibles pour le sujet âgé ?

3 vaccins qui utilisent comme antigène la protéine F (protéine de surface du VRS)

- 2 vaccins protéiques
 - 1 vaccin bivalent (VRS A et B) recombinant non adjuvanté¹
 - 1 vaccin monovalent (VRS A) recombinant adjuvanté² 

approuvés EMA
Avis HAS : patient ≥ 75 ans ;
patient ≥ 65 ans si
insuffisance cardiaque et
insuffisance respiratoire

Indication : vaccination des ≥ 60 ans pour prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS (Le vaccin bivalent est également indiqué chez la femme enceinte pour la protection passive du nourrisson)

- 1 vaccin à ARN messager codant la protéine virale (attente approbation EMA)³
- Des efficacités voisines retrouvées pour les 3 vaccins chez les patients ≥ 60 ans^{1,2,3}
 - Prévention de 65 à 85 % des infections respiratoires basses à VRS sur une saison hivernale
 - Durée de protection exacte encore inconnue mais probablement $>$ un an⁴
- Des données de tolérance satisfaisantes et comparables
 - Plus de douleurs au point d'infection avec le vaccin adjuvanté et le vaccin ARNm

1. E.E. Walsh et al. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77 ; 2. Papi A et al. *N Engl J Med* 2023; 388:595-608. ; 3. Wilson, E. et al.. *N Engl J Med* 389, 2233–2244 (2023). 4. Melgar M, et al.. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:793–801.

Les différentes stratégies de prévention du VRS

- **Protection des personnes âgées : 2 vaccins approuvés***

- Reco HAS juillet 2024, en attente du JO



Avis HAS³ : patient ≥ 75 ans ;
patient ≥ 65 ans si insuffisance
cardiaque et insuffisance respiratoire

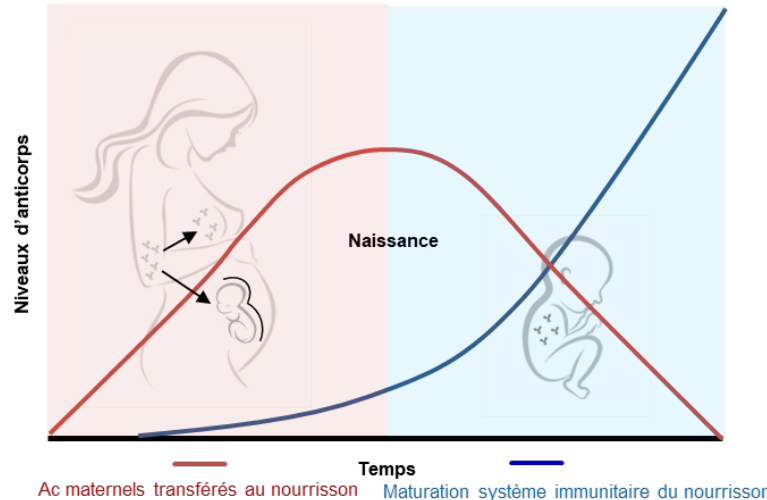
- **Protection des nourrissons**

- Anticorps monoclonal (Nirsevimab) : utilisé en France depuis Sept2023
- Vaccination de la femme enceinte : seul vaccin bivalent approuvé



Avis HAS⁴ : vaccin VRS bivalent**
entre 32^e et 36^e SA
de septembre à janvier

Les anticorps maternels sont transférés au fœtus pendant la grossesse et protègent les nouveau-nés contre les agents pathogènes après la naissance^{1,2}



L'immunité du nourrisson dépend fortement des anticorps maternels transférés jusqu'à la maturation de son système immunitaire^{1,2}.

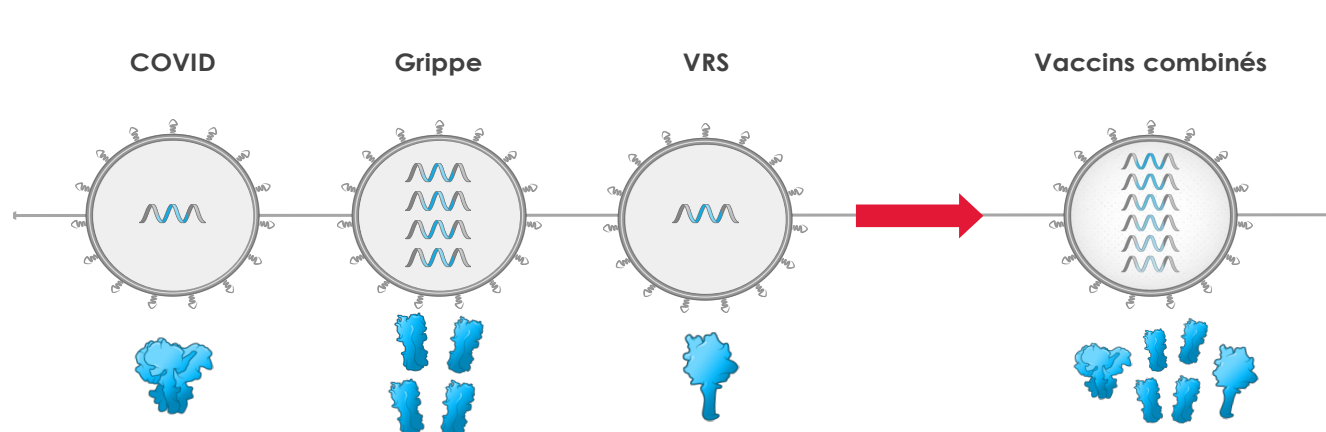
A plus long terme, vaccination de l'enfant ? (Phase 2 en cours)

* **Abrysvo**® et **Arexvy**®
** **Abrysvo**®

1. Marchant A, et al. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):e197-e208. 2. Albrecht M, Arck PC. *Front Immunol.* 2020;11:555.

Futur de la vaccination antivirale ?

- Nombreux essais cliniques en cours de vaccins combinés associant
 - Grippe/Covid ou Grippe/Covid/VRS (technologie ARNm surtout, mais pas que)
- Intérêt dans la facilité d'administration (1 injection) et adhérence des patients
Exemple vaccin combiné à ARNm



Messages

L'âge et la présence de pathologies chroniques (cœur, poumons, reins, diabète)

– sont des facteurs de risque communs aux formes sévères d'infections respiratoires basses

1. Pensez à la vaccination grippe annuelle et aux rappels Covid-19 avec les mêmes cibles vaccinales et un co-administration possible
2. Pensez vaccin pneumocoque chez tous les porteurs de comorbidités
 - Nouveau vaccin conjugué à 20 valences disponible
 - Simplification du schéma vaccinal : une seule dose
3. La vaccination contre le VRS lors du prochain hiver arrive dans l'arsenal thérapeutique

Le meilleur moyen de ne pas prescrire des antibiotiques c'est d'éviter l'infection