



Infections respiratoires aiguës en ESMS :

Traitement curatifs et prophylactiques
(hors vaccination et masques !)

Dr Laure CHAUFFREY, 21 septembre 2023

Septembre 2023

Une de vos résidente, Mme B. 85 ans, présente une fièvre à 38°6, une dyspnée, une toux sèche

ATCD : tabagisme sevré, démence d'Alzheimer

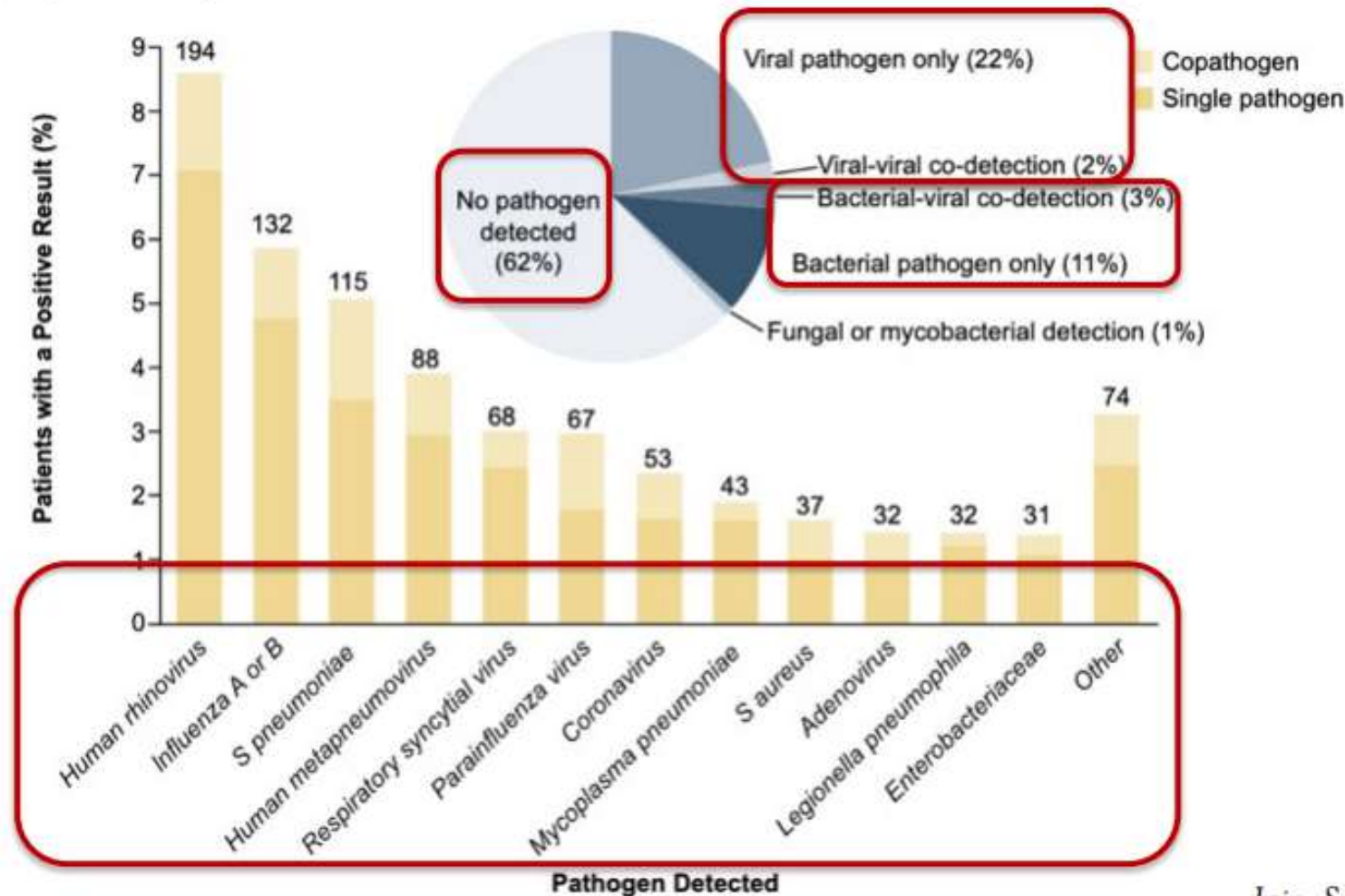
1. Elle a une probablement une infection covid 19
2. Elle a une probablement une grippe
3. Elle a probablement une autre infection virale
4. Elle a probablement une infection bactérienne
5. Elle a probablement les 2

Pour le bon traitement, il faut le bon diagnostic !

Epidémiologie pré-COVID !

Pneumopathies aiguës communautaires de l'adulte hospitalisé
(EPIC study, Europe)

A Specific Pathogens Detected



Influenza et COVID-19 coinfection

UK epidemiological study Jan–Apr 2020 ¹

N = 19,256

**Coinfections
Grippe et
COVID-19**
(n=58)
était associées
avec

**Risque 2x plus
élevé d'admission
en soins intensifs**

(aOR, 2.08;
95% CI, 1.17–3.70)

**Risque 2x plus
élevé de décès**

(aOR, 2.27;
95% CI, 1.23–4.19)

UK hospital admissions Feb 2020–Dec 2021 ²

N = 212,466

**Coinfections
Grippe et
COVID-19**
(n=227)
étaient associées
avec

**Risque 4x supérieur
de ventilation
mécanique invasive**

(aOR, 4.14; 95% CI, 2.00–
8.49)

**Risque 2x
supérieur de
mortalité intra-
hospitalière**

(aOR, 2.35; 95% CI,
1.07–5.12)

1. Stowe J, et al. *Int J Epidemiol.* 2021;50(4)

2. Swets MC, et al. *Lancet.* 2022

Mme B. a une infection covid confirmée par un test antigénique

Mr R. en chambre voisine, 70 kg, a pour principal antécédent une polyarthrite rhumatoïde, il est sous immunosuppresseur et oxycodone (oxycontin[®] LP)

Vous craignez une forme grave s'il attrapait un covid (Mme B. déambule...), bien qu'il soit vacciné. Vous lui proposez en prophylaxie :

1. Rappel vaccinal par une double dose de vaccin
2. Prophylaxie par anticorps monoclonaux tixagévima-cilgavimab (Evusheld[®])
3. Prophylaxie par anticorps monoclonaux casirivimab-imdevimab (Ronapreve[®])
4. Prophylaxie par anticorps monoclonal sotrovimab (Xevudy[®])
5. Prophylaxie par nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid[®])

A son tour, Mr R. a un test antigénique covid 19 positif, les symptômes datent de ce matin. Pas de signe de gravité

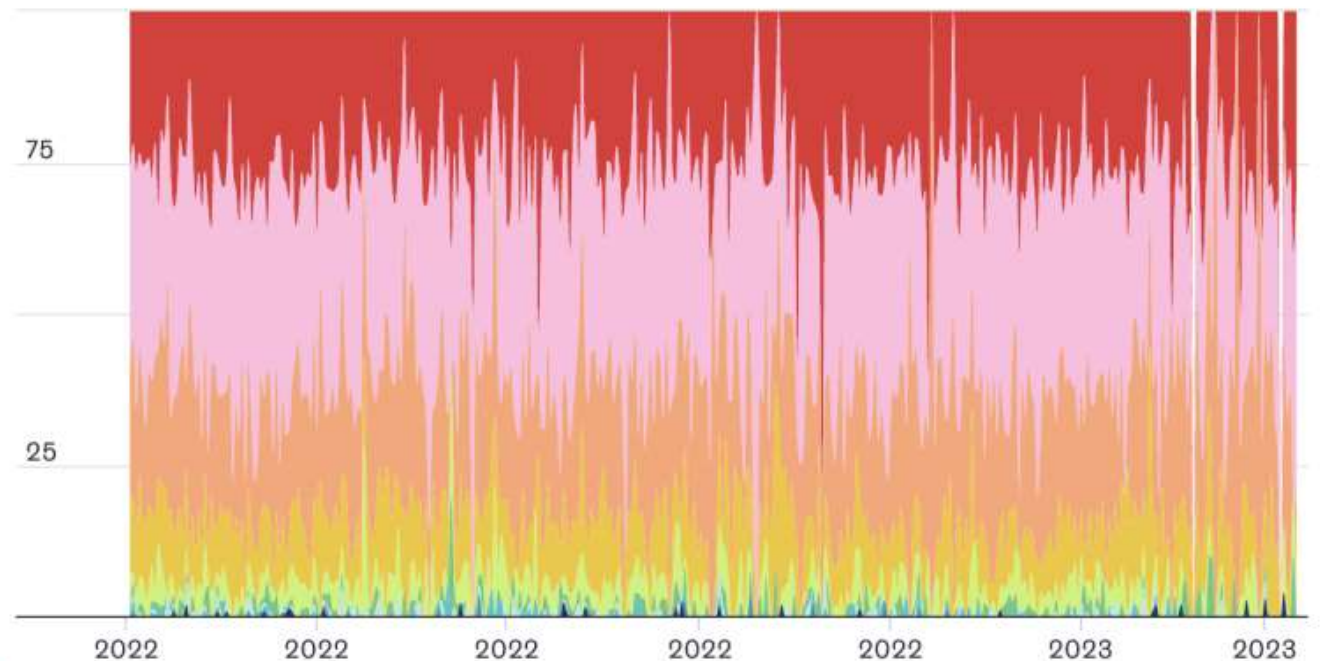
Vous lui proposez :

1. Paxlovid[®] pendant 5 jours
2. Paxlovid[®] seulement si clairance > 30 ml/min
3. Paxlovid[®] seulement si clairance > 60ml/min
4. Pas de Paxlovid[®] car non actif sur les variants actuels
5. Pas de Paxlovid[®] pour une autre raison

Pourquoi traiter ?

Covid-19 : qui meurt encore ?

France
Mars 2022 - Mars 2023,
60 % des décès liés au Covid-19
≥ 80 ans





Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

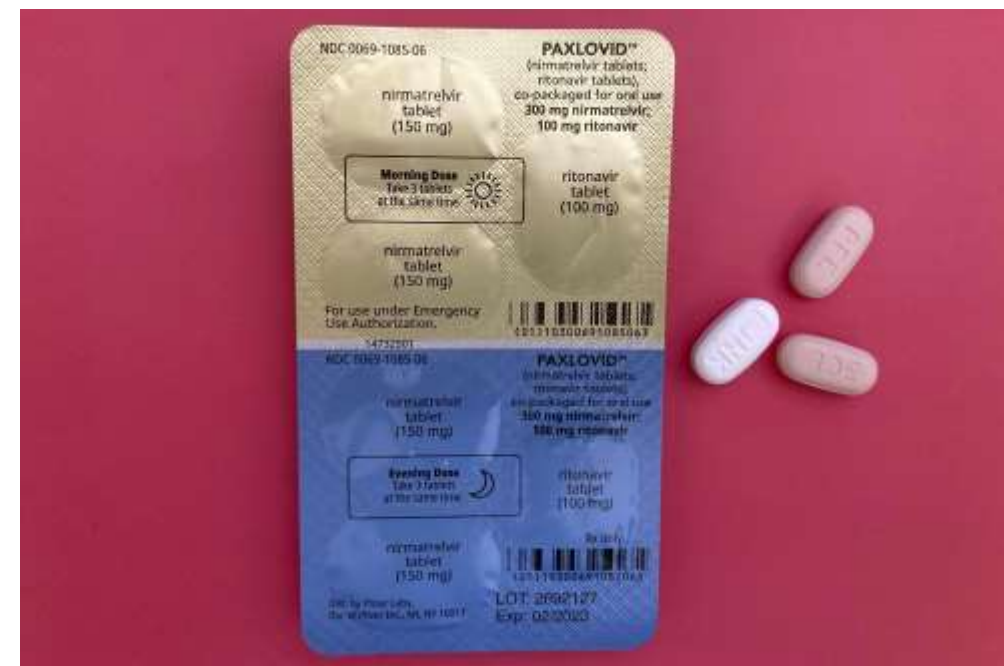
Substrat	Nature et amplitude de l'effet	Proposition thérapeutique pour le substrat	Commentaires
Antiviraux			
Aciclovir	Aucune interaction attendue	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	
Pravirapir	Démontion AUC 40% mais imprévisibles conséquences de l'effet chronique	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines, un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Didanosine	Démontion de l'efficacité antivirale mais imprévisibles conséquences de l'effet chronique	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	En cas de pose de stents depuis moins de 6 semaines, un avis cardiologique spécialisé doit être pris
Zalcitabine	Augmentation de l'exposition avec risque de séquestration	Pas d'effet attendu avec ce médicament	
Anticoagulants			
Acétylsalicylate/Marfanine	Amplitude de l'effet faible	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	Surveillance de TFR et adaptation éventuelle du traitement
Agrégine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'aprotinine avec augmentation du risque de séquestration	Pas d'effet non recommandé pour ce médicament (Avis d'experts) en cas de nécessité de traitement d'une entérocolite avec réévaluation de l'association avec le Pasovid dont être tiré parti entre clinicien et pharmacologue	
Stéptazine	Augmentation de 34% de l'exposition et séquestration de l'association au diméthylsiloxane	Pas d'effet non recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) en cas de nécessité de traitement d'une entérocolite avec réévaluation de l'association avec le Pasovid dont être tiré parti entre clinicien et pharmacologue	
Rivaroxaban	Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament par l'inducteur (augmentation AUC et Cmax de 133% et 139) avec augmentation du risque de séquestration	Pas d'effet non recommandé avec ce médicament (Avis d'experts) en cas de nécessité de traitement d'une entérocolite avec réévaluation de l'association avec le Pasovid dont être tiré parti entre clinicien et pharmacologue	
Alcoolisme de l'usage et de Troubles liés			
Acétaminophène	Risque de troubles du système hépatique	Pas d'effet attendu avec ce médicament (Avis d'experts)	
Anticholinergiques			
Atropine, Flécafénil, Dicyclanole, Propylthiouracil, Quinine	Risque de troubles du système hépatique	Pas d'effet attendu avec ce médicament (Avis d'experts)	
Oxybutyrine	Amplitude d'interaction de 30 à 80%	Pas d'effet attendu avec ce médicament associé	
Anticholinergiques			
BC/MAO/Inhibiteurs	Aucune interaction attendue	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	
Alcoolisme chronique - sauf l'acétaminophène, Valproate, Ethanol	Selon le substrat	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	
Lactosamine, Valproate, Ethanol		Pas d'effet attendu avec ce médicament associé	
Béta-bloquants (Aléscure, Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol) - sauf Bisoprolol	Complexité attendue - voir Table pour Propranolol, Nebivolol, Carvedilol, Timolol ainsi que pour Aténolol (évaluation clinique)	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	
Bisoprolol		Pas d'effet attendu mais uniquement avec une surveillance étroite entre clinicien et pharmacologue	
Anticholinergiques			
Inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 (Rimexolone, Fluoxétine, Fluoxétine, Rosuvastatine, Simvastatine)	Risque important pour la cinétique	Pas d'effet attendu avec ce médicament associé	Contre-indication de l'utilisation de la bupropion et de la venlafaxine (Avis d'experts)
Lithium	Augmentation de l'exposition d'un facteur 27 avec le substrat	Pas d'effet attendu avec ce médicament associé	
Anticholinergiques			
Glucocorticoïdes	Peu de augmentation de l'exposition	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par autotest ou autoglycémie
Opioïdes	Faible diminution de l'exposition possible	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par autotest ou autoglycémie
Stéroïdes	Démontion importante de l'exposition attendue Effet sur le glucose dépendant des l'effet	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par autotest ou autoglycémie
Glucocorticoïdes	Faible diminution de l'exposition possible	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	Une surveillance rapprochée de la glycémie par autotest ou autoglycémie
Stéroïdes	Faible augmentation de l'exposition possible	Pas d'effet attendu avec monothérapie du médicament associé	

Oxycodone	Augmentation de l'exposition de l'ordre de 90%	Paxlovid contre-indiqué avec ce médicament (Avis d'experts)
-----------	--	---

Synthèse nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Prescription systématique si

- Facteur de risque de forme grave de covid 19
- Début des **symptômes** \leq **J5** (**non oxygénodépendants**)
- **Clairance** $>$ **30ml/min** (adaptation de la poso de nirmatrelvir entre 30 et 60ml/min)
- Après avoir vérifié les **contre-indications médicamenteuses** et/ou éventuellement avoir adapté le reste du traitement
- En l'absence d'insuff hépatique sévère (Child C)



Mr R. ayant une contre-indication au Paxlovid[®], vous proposez :

1. Remdesivir 3 jours
2. Remdesivir 5 jours
3. Pas de remdesivir, il est réservé aux patients sous oxygène

Synthèse Remdesivir (Velkury[®])

- Usage hospitalier
- Patients \leq J7 ou réplication virale forte, non oxygénodépendant, facteur de risque de forme grave et contre-indication au Paxlovid : 3 jours
- Patients oxygénoréquent : 5 jours (10 jours max)
- Non recommandé si clairance $<$ 30 ml/min (très peu de données)
- 200mg à J1 (dose de charge) puis 100mg/jour dès J2

Quel traitement avez-vous oublié de prescrire à Mr R. ?

1. Antibiotique
2. Corticoïde
3. Anticoagulant à dose prophylactique
4. Anticoagulant à dose intermédiaire
5. Anticoagulant à dose curative

TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT

Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)</i>			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m ² <u>sans</u> FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m ² <u>avec</u> FDR*				
Thromboses iteratives de catheter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO	HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.		Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml	
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...
Clcr : Clariance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

Novembre 2023, à l'étage du dessus...

Mme S. 84 ans, insuffisance rénale chronique (clairance = 25mL/min) présente depuis le matin même une fièvre à 38°6, une dyspnée, une toux sèche...

Saturation = 97% en AA, crépitants bilatéraux

La PCR triplex grippe/VRS/covid est positive pour la grippe A

Vous prescrivez

1. Oseltamivir 75 mg matin et soir 5 jours
2. Oseltamivir 75 mg /jour 5 jours
3. Amoxicilline
4. Augmentin
5. Rien de tout cela

Oseltamivir (Tamiflu®)

- En curatif, efficacité modeste, largement controversée
- Tout de même encore recommandé par le HCSP en 2018
- Utilisation la plus **précoce** possible, $\leq 48h$ du début des symptômes

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
24 JUIN 2020

oseltamivir

TAMIFLU 30 mg, 45 mg et 75 mg, gélule
TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour solution buvable

Maintien du remboursement dans un périmètre restreint

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en traitement préventif uniquement en situation de pandémie grippale.

Avis défavorable au maintien du remboursement dans les autres situations (pour plus de précisions cf. AMM).

SURVEILLANCE

Effect of neuraminidase inhibitor (oseltamivir) treatment on outcome of hospitalised influenza patients, surveillance data from 11 EU countries, 2010 to 2020

Cornelia Adlhoch¹, Concepción Delgado-Sanz², Anna Sara Carnahan³, Amparo Larrauri², Odette Popovici⁴, Nathalie Bossuyt⁵, Isabelle Thomas¹, Jan Kynčl⁶, Pavel Slezak⁴, Mia Brytting⁷, Raquel Guiomar⁷, Monika Redlberger-Fritz⁸, Jackie Maistre Melillo⁹, Tanya Melillo⁹, Arianne B. van Gageldonk-Lafeber¹⁰, Sierk D. Marbus¹⁰, Joan O'Donnell¹¹, Lisa Domegan¹¹, Joana Gomes Dias¹, Sonja J. Olsen¹²

**PRESCRIRE
EN
QUESTIONS**



**Oséltamivir et grippe : toujours pas
de données solides**

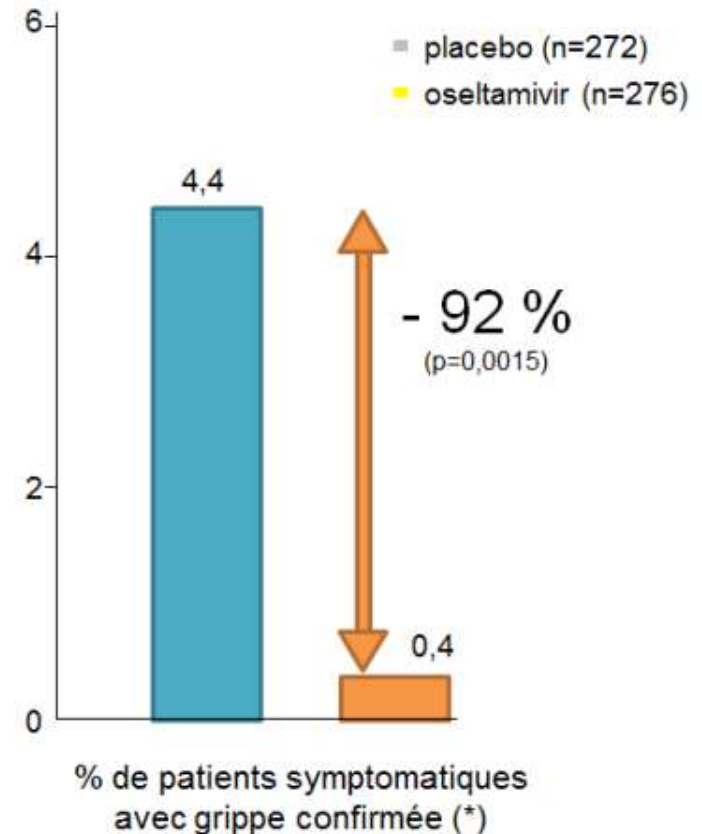
Prophylaxie chez le sujet âgé en institution

Long-Term Use of Oseltamivir for the Prophylaxis of Influenza in a Vaccinated Frail Older Population

Patrick H. Peters, Jr., MD,* Stefan Gravenstein, MD,† Paul Norwood, MD,‡ Veerle De Bock, MD,§
Anthony Van Couter, MD,¶ Michael Gibbens, BSc,‡ Tony-Andrea von Planta, MSc,‡ and
Penelope Ward, MB‡

Foyer déclaré dans 9 centres
6 semaines de traitement

En prophylaxie, notamment en collectivité de personnes âgées, 1 étude ayant démontré un intérêt pour diminuer l'incidence des grippes (sans effet démontré sur les complications graves de la grippe/ou du ttt)



HCSP 2018

Recommande l'utilisation de l'oseltamivir dans les situations suivantes, quel que soit le statut vaccinal du patient :

- **En curatif** aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) :
 - personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination, y compris les femmes enceintes ;
 - personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave, même au-delà des 48h après le début des symptômes ;
 - personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.
- **En traitement préemptif**, c'est-à-dire à dose curative pendant 5 jours (annexe 5), chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.
- **En traitement prophylactique en post-exposition** :
 - uniquement chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
 - en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

« Contacts étroits » :

- **personnes partageant le même lieu de vie que le cas index** : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat ... ;
- **contact direct, en face à face, à moins d'un mètre du cas index** au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas index dans un avion ou un train.

- o **En collectivités de personnes à risque** (ex. : collectivités de personnes âgées), la prophylaxie peut être étendue au-delà des indications ci-dessus à **l'ensemble de l'unité géographique affectée** dans la collectivité (service, étage...) si toutes les conditions suivantes sont remplies :
 - présence d'un foyer de cas groupés d'infections respiratoires aiguës ;
 - diagnostic virologique de grippe positif (par test de diagnostic direct uniquement, sérologie exclue) ;
 - notion de contacts étroits impossible à définir ;
 - nombre quotidien de nouveaux cas toujours en augmentation ;
 - au moins deux tiers des résidents dans l'unité ciblée pour la prophylaxie non encore atteints.

Oseltamivir : posologie

Chez l'adulte	
curatif	prophylaxie
75g x 2/j 2 gélules par jour, 1 matin, 1 soir pendant 5 jours	75mg/j 1 gélule par jour Pendant <u>10 jours</u>

Clairance de la créatinine (ml/mn)	Traitement curatif ou préemptif
≥ 30	75 mg 2 fois par jour
29 - 15	75 mg 1 fois par jour
< 15, non dialysés	30 mg 3 fois par semaine
Hémodialyse*	30 mg 3 fois par semaine
DPCA	30 mg 1 fois par semaine

*à administrer après la séance de dialyse



In a Patient With Suspected or Confirmed Influenza, When Should Bacterial Coinfection of the Upper or Lower Respiratory Tract Be Considered, Investigated, and Treated?

Recommendations

- 24. Clinicians should investigate and empirically treat bacterial coinfection in patients with suspected or laboratory-confirmed influenza who present initially with severe disease (extensive pneumonia, respiratory failure, hypotension, and fever), in addition to antiviral treatment for influenza (A-II).
- 25. Clinicians should investigate bacterial coinfection in patients who deteriorate after initial improvement, particularly in those treated with antivirals (A-III).
- 26. Clinicians can consider investigating bacterial coinfection in patients who fail to improve after 3-5 days of treatment (C-III).

Severe disease

Deteriorate after improvement

Fail to improve after 3-5 days

Question 14: In Adults with CAP Who Test Positive for Influenza, Should the Treatment Regimen Include Antibacterial Therapy?

All patients with influenza CAP !

Recommendation. We recommend that standard antibacterial treatment be initially prescribed for adults with clinical and radiographic evidence of CAP who test positive for influenza in the inpatient and outpatient settings (strong recommendation, low quality of evidence).

We have provided a strong recommendation because of the significant risk of treatment failure in delaying appropriate antibacterial

therapy in patients with CAP. However in patients with CAP, a positive influenza test, no evidence of a bacterial pathogen (including a low procalcitonin level), and early clinical stability, consideration could be given to earlier discontinuation of antibiotic treatment at 48 to 72 hours.

Si indication à un antibiotique

- Privilégier amoxicilline-acide clavulanique (couvre le SAMS, plus fréquent dans le contexte de grippe surinfectée que dans les autres pneumopathies communautaires)
- Durée de traitement maximal = 7 jours
- Voire 3-5 jours en cas d'amélioration clinique rapide

Novembre 2023, à l'étage du dessus

Mme T. 86 ans, présente de la fièvre à 38°5, une dyspnée, saturation à 90% sous 6L/min, foyer de crépitants en base droite, polypnée à 36/min, tirage sus claviculaire

PCR triplex grippe/VRS/covid négative

Vous prescrivez :

1. Amoxicilline
2. Amoxicilline-acide clavulanique
3. Corticothérapie
4. Oxygénothérapie
5. C3G et rovamycine



Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia

Pierre-François Dequin, M.D., Ph.D., Ferhat Meziani, M.D., Ph.D., Jean-Pierre Quenot, M.D., Ph.D., Toufik Kamel, M.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., Julio Badie, M.D., Jean Reignier, M.D., Ph.D., Nicholas Heming, M.D., Ph.D., Gaëtan Plantefève, M.D., Bertrand Souweine, M.D., Ph.D., Guillaume Voiriot, M.D., Ph.D., Gwenhaël Colin, M.D., *et al.*, for the CRICS-TriGGERSep Network*

- Etude randomisée contrôlée vs placebo
- Malades ayant une **PAC sévère** en USI. La gravité a été définie par un des critères suivants : nécessité d'une ventilation mécanique, nécessité d'une oxygénothérapie à haut débit ($FiO_2 > 50\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$), et/ou PSI classe V ≥ 130). Les malades en choc septique étaient exclus
- **Hydrocortisone** administrée à la dose de 200mg/jour IV pendant 4 à 8 jours, suivi d'une administration dégressive pour un total de 8 à 14 jours
- Critère principal d'évaluation : **mortalité à J28 : hydrocortisone : 6,2%** (25 / 400 malades), **placebo 11,9%** (47 / 395 malades) soit -5.6 ($P=0.006$)
- Complications idem sauf un peu plus de besoin en insuline dans le groupe hydrocortisone
- Mortalité dans le bras placebo (11,9) faible pour une population de PAC admise en USI

RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

FICHE

**Réponses Rapides : Nirsévimab
(Beyfortus®) dans la prévention
des bronchiolites à virus
respiratoire syncytial (VRS)
chez les nouveau-nés et les
nourrissons**

Validée par le Collège le 14 septembre 2023

Mise à jour le 15 sept. 2023

Réalisée pour la campagne nationale d'immunisation qui aura lieu à compter du 15 septembre 2023 en métropole, cette fiche a pour objectif d'accompagner les professionnels de santé dans l'utilisation du nirsévimab (Beyfortus®) en traitement préventif des infections des voies respiratoires inférieures (bronchiolites) à VRS, chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.

INFECTIONS
RESPIRATOIRES

JUIN 2023

MÉTHODES

SIGNALEMENT DES ÉPISODES DE CAS
GROUPÉS D'INFECTION RESPIRATOIRE AIGÜE
(IRA) DANS LES ÉTABLISSEMENTS
MÉDICO-SOCIAUX (EMS)

Guide pour les établissements

Signaler dès la survenue

- \geq **3 cas** d'IRA
- parmi les **résidents**
- en \leq **4 jours**

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Conclusion

- Diagnostic précoce
- Traitement prophylactique de la grippe des cas contacts étroits <48h, et VRS pour les enfants dans leur 1^{ère} année
- Traitement curatif précoce grippe/covid
- Risque de surinfection bactérienne faible mais de moins bon pronostic
- Antibiothérapie 5- 7 jours max !
- Signaler les cas groupés
- Nouvelles recommandations à venir : place corticothérapie dans les PAC sévères à préciser