

Rapport pour le Livre Blanc

"Infections respiratoires à prévention vaccinale (IRPV) des seniors : reconnaître l'ampleur du fardeau et agir pour une meilleure prévention vaccinale"

Dr Alexandra Addario, Ingénieure de recherche et infirmière, CHU de Saint-Etienne
Dr Ludovic Lamarsalle, Pharmacien et économiste de la santé, Healstra
et **Dr Magali Lemaitre**, Epidémiologiste et conseil en santé publique, Health Data
Expertise

Supervisé par le comité de pilotage :

Pr Gaëtan Gavazzi, gériatre et infectiologue, chef de service Universitaire de Gériatrie Clinique, CHU de Grenoble

Pr Elisabeth Botelho-Nevers, infectiologue, chef de service, CHU de Saint-Etienne

Dr Anne Mosnier, médecin généraliste et épidémiologiste, membre de Open Rome, Paris

Pr Florence Canouï-Poitaine, médecin de santé publique et épidémiologiste, directrice de l'équipe de recherche Epidémiologie Clinique et Vieillesse, Institut Mondor, Université Paris-Est Créteil, Inserm UMRU955, Assistance-Publique des Hôpitaux-de-Paris, CHU Henri Mondor, Créteil

Pr Bruno Lina, virologue, chef de service, Hospices Civils de Lyon

Dr Catherine Auzimour, coordinatrice du projet, consultante

Avec le soutien institutionnel de :

AstraZeneca, GSK, Moderna, MSD, Pfizer, Sanofi, CSL Seqirus et Viartis

Résumé

À l'horizon 2060, les personnes âgées de 60 ans ou plus représenteront un tiers de la population française. Cette transition démographique soulève des enjeux considérables pour la santé publique. Les infections respiratoires à prévention vaccinale (IRPV) - grippe, pneumocoques, Covid-19, VRS - représentent un fardeau sanitaire et social majeur chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Si la vaccination constitue la principale stratégie préventive, son efficacité réelle chez cette population reste insuffisamment évaluée. Au-delà de la réduction de l'incidence et de la mortalité, l'impact des vaccins sur les hospitalisations, le recours aux soins ainsi que sur les conséquences à court et moyen termes reste peu documenté, notamment en ce qui concerne la perte d'autonomie, les troubles neurocognitifs, les chutes, les fractures ou les événements cardiovasculaires. Ces effets conditionnent pourtant directement la qualité de vie et le maintien à domicile des personnes âgées.

Dans le cadre d'un Livre Blanc, ce rapport vise à qualifier le fardeau médico-économique attribuable aux IRPV et à en estimer l'impact sur notre système de santé, à caractériser le risque de dépendance lié à l'altération des capacités fonctionnelles et cognitives consécutive à une IRPV chez les ≥65 ans. Il vise également à évaluer l'efficacité des vaccins contre les IRPV chez les ≥65 ans, sur la mortalité, les hospitalisations, le recours aux soins et les altérations des capacités fonctionnelles et cognitives (perte d'autonomie, troubles neurocognitifs, chutes, fractures, événements cardiovasculaires).

Une revue systématique a été menée à partir de PubMed, complétée par la littérature grise selon les recommandations PRISMA. Les études incluses portaient sur les personnes de ≥65 ans et évaluaient l'impact des IRPV sur les capacités physiques et cognitives ou évaluaient le fardeau épidémiologique et économique des IRPV. Les données hospitalières nationales ont été analysées pour quantifier les coûts directs et indirects ou l'efficacité vaccinale en termes de mortalité, d'hospitalisations, de recours aux soins et d'altération des capacités fonctionnelles et cognitives.

Les infections respiratoires à prévention vaccinale génèrent un fardeau considérable chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France. Environ 200 000 hospitalisations annuelles sont attribuables aux IRPV, représentant un coût total de 2 à 2,5 milliards d'euros, dont 910 à 1 150 millions d'euros pour la grippe, le VRS et le pneumocoque, et 1 à 1,5 milliards d'euros pour la Covid-19 (en diminution en 2024-2025). La durée moyenne d'hospitalisation varie selon le pathogène, allant de 10 jours pour la grippe à 16 jours pour les pneumonies non bactériémiques à pneumocoques, avec des taux de transfert en soins intensifs compris entre 12 et 24 %. Le coût moyen par séjour s'échelonne de 5 177 € (grippe) à 8 296 € (pneumonie non bactériémique). La mortalité hospitalière atteint 7 % pour la grippe et le VRS, et s'élève à 17 % pour les pneumonies non bactériémiques. La réhospitalisation, touchant 17 à 48 % des patients selon le pathogène, majore considérablement les coûts (5 500 à 9 000 € par épisode), portant le coût total attribuable aux IRPV à 2,3-3 milliards d'euros.

Trente-deux études ont documenté l'impact des IRPV sur l'autonomie et la cognition. Entre 20 et 60 % des patients présentent un déclin fonctionnel après une IRPV, selon l'agent pathogène, affectant les activités de base (mobilité, transferts, hygiène). Dans un tiers des cas, la récupération reste incomplète à 3-6 mois. Environ un patient sur 5 est institutionnalisé après une pneumonie communautaire, et 14 % nécessitent un niveau de soins plus élevé après une infection VRS hospitalisée. Ce déclin est aggravé par l'hospitalisation prolongée, le risque de réhospitalisation, les comorbidités, la démence et la

dénutrition. Les IRPV peuvent également provoquer des chutes ou des fractures, renforçant les risques de perte d'autonomie. Sur le plan cognitif, les IRPV augmentent le risque de démence, particulièrement après hospitalisation pour Covid-19 ou grippe sévère. Ces séquelles pèsent lourdement sur les aidants, souvent contraints de modifier ou d'interrompre leurs activités.

L'efficacité vaccinale révèle des bénéfices substantiels sur l'ensemble des critères évalués. Contre la grippe, les vaccins démontrent une efficacité de 30 à 50 % contre l'infection, les vaccins de nouvelle génération offrant une supériorité significative (23 % de réduction supplémentaire des hospitalisations) et une diminution de 48 % de la mortalité toutes causes. Contre le VRS, les trois nouveaux vaccins atteignent 78 % d'efficacité contre les infections respiratoires basses et 80 % contre les hospitalisations. Contre la Covid-19, les vaccins ARNm démontrent 87 à 98 % d'efficacité contre l'infection symptomatique et 88 à 97 % contre les hospitalisations. Contre les pneumocoques, le VPC13 établit 75 % d'efficacité contre les infections invasives, maintenue 4 ans. Contre le zona, le vaccin recombinant présente 91 % d'efficacité chez les ≥70 ans, maintenue à 84 % jusqu'à 10 ans.

La protection cardiovasculaire constitue un bénéfice transversal majeur : réduction de 34 % des événements cardiovasculaires (grippe), 52 % des infarctus (Covid-19), et effet synergique en co-administration pneumocoques-grippe (48 % de réduction). La protection neurocognitive émerge avec des réductions du risque de démence de 29 à 40 % (grippe) et 23 à 63 % (pneumocoques).

L'impact sur la qualité de vie génère des gains substantiels en QALYs : 3 561 QALYs/1 000 vaccinés pour la grippe haute dose, 850 000 QALYs chez les ≥65 ans pour la Covid-19 (première année, États-Unis). Cependant, une seule étude quantifie le déclin fonctionnel : les patients ≥75 ans vaccinés contre la grippe présentent un score d'autonomie significativement supérieur à 3 mois (4,5 vs 2,0), suggérant une sous-estimation substantielle des bénéfices vaccinaux.

Les infections respiratoires à prévention vaccinale représentent un enjeu majeur de santé publique chez les personnes âgées de 65 ans et plus, générant un fardeau médico-économique considérable. Au-delà de ce coût direct, cette étude démontre que les IRPV constituent une rupture dans la trajectoire du vieillissement avec 20 à 60% des patients présentant un déclin fonctionnel et une récupération incomplète dans un tiers des cas à 3-6 mois. La vaccination contre les IRPV démontre une efficacité substantielle non seulement sur les critères infectieux classiques (incidence, hospitalisation, mortalité) mais révèle également des bénéfices émergents non-négligeables : protection cardiovasculaire, protection neurocognitive et amélioration significative de la qualité de vie mesurée en QALYs. Ces effets positionnent la vaccination comme une intervention de prévention globale, particulièrement pertinente dans le contexte de vieillissement démographique.

Cependant, une lacune majeure persiste : l'impact réel de la vaccination sur le déclin fonctionnel et la préservation de l'autonomie demeure largement sous-évalué. Des études prospectives sont nécessaires pour quantifier précisément l'efficacité vaccinale sur le déclin fonctionnel, en intégrant systématiquement des échelles validées d'autonomie (ADL, IADL) et des évaluations gériatriques complètes dans les critères de jugement.

Face au vieillissement accéléré de la population et aux coûts croissants de la dépendance, l'optimisation de la couverture vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans et plus représente un levier d'action majeur. L'adoption des vaccins de nouvelle génération (haute dose, adjuvanté,

conjugués), la simplification des schémas vaccinaux, et la promotion de la co-administration constituent des avancées concrètes pour améliorer l'adhésion. La communication sur les bénéfices non-infectieux de la vaccination (protection cardiovasculaire, neurocognitive, préservation de l'autonomie) pourrait également renforcer l'acceptabilité vaccinale. La vaccination contre les IRPV ne doit plus être considérée uniquement comme une protection anti-infectieuse, mais comme une stratégie globale de préservation de la santé fonctionnelle et cognitive, au cœur d'un vieillissement réussi.

Sommaire

Table des matières

Liste des tableaux	10
Liste des Figures	13
Glossaire	14
I. Introduction.....	16
II. Pathogènes et prévention	17
1. Les agents pathogènes des infections respiratoires.....	17
a. Grippe (<i>Influenza</i>).....	17
b. Virus Respiratoire Syncytial (VRS)	17
c. Métapneumovirus humain (HMPV)	18
d. SARS-CoV-2 (virus responsable de la Covid-19)	18
e. Pneumocoque (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	18
f. Coqueluche (<i>Bordetella pertussis</i>)	19
2. Autre agent pathogène étudié : le zona (Virus Varicelle-Zona)	20
3. Dynamiques de circulation des agents pathogènes et saisonnalité	20
4. Mécanismes d'interaction entre pathogènes	23
5. Les stratégies préventives	24
a. Grippe saisonnière	24
b. Virus Respiratoire Syncytial (VRS)	24
c. Métapneumovirus humain (HMPV)	24
d. Infections à pneumocoque.....	25
e. Covid-19.....	25
f. Zona	25
6. Les couvertures vaccinales des personnes âgées en France.....	25
III. Problématique de la sous-estimation du fardeau	28
1. Complexité clinique et diagnostique.....	28
a. Une hétérogénéité et non-spécificité des symptômes	28
b. Impact de l'immunosénescence.....	28
c. Phénomène de "cascade pathogénique"	28
d. Performance variable des tests diagnostiques et sous-déclaration des cas	29

2.	Les systèmes de surveillance des agents pathogènes en France	29
a.	Surveillance épidémiologique	30
b.	Surveillance virologique	31
c.	Communication des données	32
d.	Conclusion et limites	32
IV.	Caractérisation du fardeau médico-économique.....	34
1.	Les bases de données permettant de caractériser le fardeau	34
a.	Présentation des bases de données françaises.....	34
b.	Bases de données issues des systèmes de surveillance	35
2.	Les approches statistiques pour estimer le fardeau	35
a.	La modélisation statistique.....	35
b.	Extrapolation	36
3.	Méthodologie retenue pour le rapport : la scoping review	36
a.	Approche classique	36
b.	Approche via l'IA générative	37
4.	Résultats sur la caractérisation du fardeau épidémiologique et économique	39
a.	Grippe (Influenza).....	39
b.	Virus Respiratoire Syncytial (VRS)	54
c.	Métapneumovirus humain.....	60
d.	SARS-CoV-2 (Covid-19)	64
e.	Pneumocoque (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) et pneumonies non documentées	67
f.	Fardeau des infections respiratoires : infographie des 65 ans et plus	74
g.	Coqueluche (<i>Bordetella pertussis</i>)	75
h.	Zona (Virus Varicelle-Zona).....	81
5.	Synthèse de l'impact des infections sur la survenue d'événements cardiovasculaires	84
a.	Incidence des événements cardiovasculaires après les infections	84
b.	Facteurs de risque	86
c.	Mécanismes physiopathologiques	87
d.	Impact pronostique	88
e.	Conclusion	88
f.	Tableaux de synthèse	89

6.	Troubles neurocognitifs post-infectieux et impact sur l'autonomie fonctionnelle des personnes âgées.....	95
a.	Risque de troubles neurocognitifs associés aux infections respiratoires.....	95
b.	Évolution temporelle et pronostic.....	95
c.	Facteurs modulateurs du risque.....	96
7.	Infections respiratoires et perte d'autonomie chez les personnes âgées (≥60 ans)....	99
a.	Perte de capacité fonctionnelle physique significatif.....	99
b.	Risque accru de fractures et chutes	100
c.	Facteurs de risque de déclin fonctionnel	101
d.	Limites et perspectives.....	101
e.	Conclusion	102
f.	Tableaux de synthèse	103
V.	L'efficacité vaccinale	120
1.	Recommandations vaccinales chez les personnes âgées de 65 ans et plus	120
2.	Grippe.....	121
a.	Vaccins disponibles pour les personnes âgées en France	121
b.	Efficacité des vaccins anti-grippaux chez les personnes âgées de 65 ans et plus ..	121
c.	Tableaux.....	127
3.	VRS.....	136
a.	Vaccins disponibles.....	136
b.	Recommandations françaises.....	136
c.	Efficacité des vaccins selon les critères de mesure	136
d.	Tableaux.....	139
4.	HMPV.....	143
5.	Covid-19 : une approche adaptative en temps réel	143
a.	Vaccins disponibles et évolution technologique	143
b.	Recommandations françaises 2025.....	144
c.	Efficacité selon les critères de mesure	144
d.	Tableaux.....	148
6.	Pneumocoques.....	153
a.	Évolution vers une stratégie simplifiée	153
b.	Efficacité selon infections invasives pneumococciques (IIP)	153

c.	Pneumonies non bactériémiques	153
d.	VPC20 et VPC1 : deux nouveaux vaccins.....	153
e.	Données économiques.....	154
f.	Protection cardiovasculaire	154
g.	Protection contre les troubles neurocognitifs.....	156
h.	Impact sur la qualité de vie et l'autonomie.....	156
i.	Tableaux.....	158
7.	Coqueluche.....	161
8.	Zona	161
a.	Vaccins disponibles.....	161
b.	Recommandations françaises.....	161
c.	Efficacité clinique.....	162
9.	Tableaux synthétiques de l'efficacité vaccinale	164
VI.	Conclusion	170
1.	Un fardeau considérable et largement sous-estimé	170
2.	L'impact disproportionné sur l'autonomie et la qualité de vie	170
3.	La vaccination : un levier d'efficacité connu mais sous-exploité.....	170
4.	Conclusion	171
VII.	Bibliographie.....	172
VIII.	Annexes	211
1.	Stratégie de recherche 1 : fardeau des hospitalisations et des mortalités suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans	211
2.	Stratégie de recherche 2 : fardeau des événements cardio-vasculaire suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans	213
3.	Stratégie de recherche 3 : perte d'autonomie/dépendance suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans	215
4.	Stratégie de recherche 4 : fardeau des troubles neurocognitifs suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans	217
5.	Stratégie de recherche 5 : fardeau des décompensations et exacerbations des maladies chroniques suite à une maladie respiratoire évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans	219
5.	Méthodologie via l'IA	221
a.	La méthodologie.....	221

b.	Les résultats.....	224
a.	Conclusion	225

Liste des tableaux

Tableau 1 : Circulation des virus et types de variants sur la période 2021-2025.....	22
Tableau 2 : Synthèse des couvertures vaccinales des personnes de 65 ans et plus en France.	26
Tableau 3 : Evolution de la couverture vaccinale contre la grippe chez les personnes de 65 ans et plus en France (2008-2024) (81).	27
Tableau 4 : Caractéristiques temporelles et virologiques des épidémies grippales en France (SPF).....	39
Tableau 5 : Taux d'hospitalisation pour grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France.	42
Tableau 6 : Passages aux urgences et hospitalisations pour la grippe (source Oscour).	47
Tableau 7 : Caractéristiques des séjours hospitaliers.....	49
Tableau 8 : Réhospitalisations à 3 mois.....	50
Tableau 9 : Estimation des coûts associés à la grippe.	52
Tableau 10 : Circulation du VRS en médecine de ville sur la période 2022-2025 en France ...	54
Tableau 11 : Estimations annuelles des hospitalisations VRS chez les adultes âgés en France.	55
Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des hospitalisations VRS chez les adultes âgés (France).....	56
Tableau 13 : Profil des patients âgés hospitalisés pour VRS (France et Europe).....	57
Tableau 14 : Mortalité liée au VRS chez les adultes âgés (France et Europe).	58
Tableau 15 : Estimation du fardeau global associé au VRS en France.	59
Tableau 16: Taux et caractéristiques d'hospitalisation pour HMPV chez les personnes âgées.	61
Tableau 17 : Diagnostic, complications et mortalité chez les personnes âgées hospitalisées pour une infection à HMPV.	62
Tableau 18 : Coûts directs pour le HMPV.	63
Tableau 19 : Caractéristiques des patients grippe, Covid-19 et VRS, admis en réanimation, saison 2024-2025 (28).	66
Tableau 20 : Incidence et taux d'hospitalisation de la pneumonie toutes causes chez les ≥65 ans.	68
Tableau 21 : Caractéristiques des hospitalisations et mortalité - pneumonie toutes causes ≥65 ans.	70
Tableau 22 : Caractéristiques des patients et des hospitalisations.	71
Tableau 23 : Coût moyen par épisode selon le type de pneumonie.....	72
Tableau 24 : Coûts estimés post-hospitalisation des infections pneumococciques.	73
Tableau 25 : Caractérisation des incidences liées à la coqueluche en Europe.	76
Tableau 26 : Caractérisation des hospitalisations et décès associés à la coqueluche en Europe.	77

Tableau 27 : Caractérisation des symptômes et des complications associés à la coqueluche.	78
Tableau 28 : Coûts directs et indirects associés à la coqueluche (Royaume-Uni, adultes ≥50 ans).	80
Tableau 29 : Coûts d'hospitalisation associés à la coqueluche (Portugal, 2000-2015), France 2011-2020	80
Tableau 30 : Fardeau économique associé à la coqueluche par groupe d'âge (Royaume-Uni).	80
Tableau 31 : Incidence en médecine générale du zona en France.	81
Tableau 32 : Incidence des hospitalisations du zona en France.	82
Tableau 33 : Caractéristiques des séjours à l'hôpital pour zona.	82
Tableau 34 : Coûts associés aux hospitalisations du zona.	83
Tableau 35 : Coûts annuels attribuables aux hospitalisations pour zona et DPZ.	83
Tableau 36 : Synthèse des études sur l'impact des infections sur les événements cardiovasculaires (par type d'infection).	89
Tableau 37 : Facteurs modulateurs du risque de troubles neurocognitifs post-infection respiratoire.	96
Tableau 38 : Synthèse des troubles neurocognitifs associés aux infections respiratoires chez les personnes âgées.	97
Tableau 39 : Synthèse des études incluses concernant l'impact des infections respiratoires sur la perte d'autonomie, chez les personnes âgées de plus de 60 ans.	103
Tableau 40 : Comparaison des impacts des différentes infections respiratoires chez les personnes âgées (≥60 ans).	118
Tableau 41. Schéma vaccinal recommandé chez les ≥65 ans.	121
Tableau 42. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.	127
Tableau 43. Synthèse des articles - vaccination grippale et protection cardiovasculaire chez les ≥65 ans.	132
Tableau 44. Synthèse des articles - vaccination grippale incluant des mesures de qualité de vie et d'autonomie chez les ≥65 ans.	135
Tableau 45. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre le VRS chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.	139
Tableau 46. Tableau synthétique des études d'évaluation économique de la vaccination VRS chez les personnes âgées (≥60 ans).	141
Tableau 47. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre la Covid-19 chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.	148
Tableau 48. Synthèse des articles - vaccination Covid-19 et protection cardiovasculaire chez les ≥65 ans.	150
Tableau 49. Vaccination Covid-19 : bénéfices estimés chez les ≥60/65 ans (QALYs, hospitalisations, décès)	152
Tableau 50. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre le pneumocoque chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.	158

Tableau 51. Synthèse des études sur l'effet cardioprotecteur des vaccins pneumococciques chez les $\geq 60/65$ ans.	159
Tableau 52. Études incluant des mesures de qualité de vie et l'autonomie chez les $\geq 60/65$ ans.	160
Tableau 53. Risque cardiovasculaire lié aux infections et impact vaccinal chez les personnes âgées (≥ 60 ans).....	164
Tableau 54. Troubles neurocognitifs associés aux infections et bénéfices vaccinaux chez les personnes âgées (≥ 60 ans).	166
Tableau 55. Risque de perte d'autonomie, chutes et fractures liées aux infections, et impact vaccinal chez les ≥ 60 ans.	168

Liste des Figures

Figure 1. Période de circulation des agents pathogènes en France.....	22
Figure 2. Séries temporelles des passages aux urgences chez les 65 ans et plus sur la période 2010-2025.	23
Figure 3. Les systèmes de surveillance des agents pathogènes en France	30
Figure 4. Taux d'hospitalisation pour causes respiratoires selon le groupe d'âge, de juillet 2010 à juin 2018 en France (109).....	41
Figure 5. Passages aux urgences et actes SOS médecins chez les 65 ans et plus pour la grippe, 2022-2025.	48
Figure 6. Distribution du type de diagnostic de grippe principal par âge, période 2012-2017 (116).	49
Figure 7. Série temporelle des taux de passages aux urgences associés à la Covid-19.	65
Figure 8. Taux d'hospitalisation après passages aux urgences pour la Covid-19.....	66
Figure 9. Passages aux urgences, hospitalisations et actes SOS médecins chez les 65 ans et plus pour pneumopathie, 2022-2025.	69
Figure 10. Schéma récapitulatif des méthodes d'IA générative.	223
Figure 11. Résultats de la recherche automatisée via l'IA générative.	224

Glossaire

ADL : *Activities of Daily Living*

ALD : Affection Longue Durée

ARI : *Acute Respiratory Illness*

ATIH : Agence Technique de l'Information Hospitalière

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BIRD : *Burden of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Disease*

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

BSI : *Bloodstream Infections* – Infections sanguines

CAP : *Community Acquired Pneumonia*

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies – 10e révision

CNR : Centre National de Référence

CURB-65 : Score pour évaluer la sévérité d'une pneumonie communautaire

CV : Cardiovasculaire

DCIR : Données de Consommation Inter-Régimes

E. coli : *Escherichia coli*

ECCMID : *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control*

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EDSH : Entrepôts de Données de Santé Hospitaliers

EMS : Établissements Médico-Sociaux

ENC : Échelle Nationale des Coûts

ESLD : Établissements de Soins de Longue Durée

ESTIVaRS : Estimation du fardeau des hospitalisations dues au Virus Respiratoire Syncytial

EU-PC/EU-H : Étude européenne soins primaires/hospitalière

FC : facteur de correction pour le sous-codage

FRAIL : Score de dépistage de la fragilité chez les personnes âgées

GHM / GHS : Groupes homogènes de malades et de séjours

HAD : Hospitalisation À Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HMPV : Métapneumovirus humain

HR : *Hazard Ratio*

IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*

IC : Intervalle de Confiance

ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive

ICER/ICUR : Ratio coût-efficacité/coût-utilité incrémental

IF/FI : Indice de fragilité

IIP : Infections invasives à pneumocoque

ILI : *Influenza-Like Illness*

IM/IAM : Infarctus (Aigu) du Myocarde

IRA : Infection Respiratoire Aiguë

IRR : Incidence Rate Ratio

ISPOR : *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*
JNI : Journées Nationales d'Infectiologie
LLM : Modèles Large de Langage
LRI : *Lower Respiratory Tract Infection*
MACCE : *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events*
MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MCV : Maladies Cardiovasculaires
MDS : Minimum Data Set
MoCA : *Montreal Cognitive Assessment*
NPZ : Névralgies Post-Zostériennes
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : *Odds Ratio*
aOR : *Adjusted Odds Ratio*
ORIG : Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie
OSCOUR : Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences
PA : Personnes-Années
PAC : Pneumonie Acquisée Communautaire
PAR : Récepteurs activés par les protéases
P&I : Pneumonie et influenza
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPNB : Pneumonie à pneumocoque non bactériémique
PRI : Profil de Résultat Individuel
PSY : Recueil d'Information Médicalisée pour la Psychiatrie
QICV : Vaccins quadrivalents
RR : Risque Relatif
RT-PCR : Test de réaction de polymérisation en chaîne en temps réel
RHS : Résumés Hebdomadaires Standardisés
SARI : *Severe Acute Respiratory Infections* – Infections respiratoires aiguës sévères
Score CT : *Chest CT score*, Score de sévérité du scanner thoracique
SNC : Système nerveux central
SNDS : Système National des Données de Santé
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SPF : Santé publique France
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
T2A : Tarification à l'activité
TICV : Vaccins trivalents
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
VRS : Virus Respiratoire Syncytial
VZV : Virus Varicelle-Zona
aPR : *Adjusted Prevalence Ratio*
aRR : Adjusted Relative Risk
SARS-CoV-2 : Virus responsable de la Covid-19

I. Introduction

L'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement de la population française constituent aujourd'hui l'un des défis majeurs auxquels sont confrontés notre système de santé et notre modèle de protection sociale. Les personnes de 60 ans et plus représentent actuellement 19 millions de personnes en France, soit 28 % de la population. D'ici 2030, elles devraient être 21,3 millions, soit 31,1 % de la population, correspondant à une augmentation de 6,5 % par rapport à 2025. A l'horizon 2040, près d'un tiers des Français aura plus de 60 ans et la progression de cette tranche d'âge serait de plus de 80 % entre 2005 et 2025. Cette transition démographique s'accompagne en outre d'une extension des années vécues avec incapacité, plaçant la préservation de l'autonomie des seniors au cœur des priorités de santé publique.

Dans ce contexte de vieillissement accéléré, certaines pathologies infectieuses représentent une menace particulièrement préoccupante pour l'autonomie des personnes âgées. Or, les formes graves des infections à prévention vaccinale (grippe, virus respiratoire syncytial, Covid-19, infections à pneumocoques, coqueluche et zona) ont des conséquences importantes sur l'autonomie des seniors, et donc sur leur qualité de vie. Ces infections favorisent une cascade de complications, décompensations et aggravation de comorbidités, événements cardiaques, troubles cognitifs, chutes, autant de facteurs qui accélèrent la perte d'autonomie. Il ne faut pas négliger le poids, la fatigue et le risque supplémentaire qui reposent sur des aidants. Si ces complications commencent à être décrites dans la littérature, les travaux de modélisation du fardeau économique font cruellement défaut et restent, par conséquence, peu considérées par le grand public et les décideurs politiques.

Le coût humain, sociétal et économique d'une couverture vaccinale insuffisante menace la soutenabilité de notre système social. Il est dès lors urgent d'appréhender le fardeau global de ces infections, en prenant notamment en compte la covalence fréquente des pathogènes. Cette approche doit permettre d'alerter l'ensemble de la société civile et politique afin de faire de la vaccination un levier prioritaire pour prévenir la dépendance.

Le présent rapport, fondé sur une méthodologie rigoureuse, vise à quantifier le fardeau global des infections respiratoires à prévention vaccinale (grippe, VRS, Covid-19, pneumocoques, coqueluche) et le coût associé, tout en décrivant la perte d'autonomie et l'efficacité de la vaccination. En outre, le rapport intègre une perspective, en considérant les vaccins actuellement en développement ou en cours d'évaluation (HMPV), afin d'anticiper leur impact potentiel sur la réduction du fardeau global des maladies infectieuses chez les personnes âgées. Enfin, l'importance du fardeau du zona chez les adultes plus âgés justifie pleinement son inclusion dans le présent rapport, au même titre que les autres infections à prévention vaccinale. Il s'appuie sur une revue systématique avec l'utilisation de l'IA, des analyses épidémiologiques et économiques.

À travers cette synthèse, ce rapport constituera la pierre angulaire du Livre Blanc sur la prévention vaccinale de la population senior, posant les bases d'une stratégie vaccinale des seniors ambitieuse et cohérente pour garantir un vieillissement en bonne santé et préserver la viabilité de notre système social.

II. Pathogènes et prévention

1. Les agents pathogènes des infections respiratoires

a. Grippe (*Influenza*)

L'identification des premières épidémies de grippe au Moyen Âge illustre le caractère ancien de cette maladie qu'est la grippe (1). La grippe est causée par des virus à ARN de la famille des *Orthomyxoviridae*, appelés *Influenza* virus. Leurs caractéristiques antigéniques permettent de les classer en trois types majeurs (A, B et C), distincts et sans immunisation croisée. Seuls les types A et B sont responsables des épidémies saisonnières entre décembre et avril dans l'hémisphère nord, variables chaque année, avec une prédominance de circulation du type A (2).

Les virus de la grippe présentent une variabilité antigénique importante qui se manifeste sous deux formes principales :

- Glissement antigénique (drift) : mutations annuelles des hémagglutinines (H) et neuraminidases (N), nécessitant une mise à jour vaccinale annuelle.
- Cassure antigénique (shift) : réassortiment génique majeur responsable des pandémies, comme observé avec le virus H1N1 en 2009.

La sévérité de l'infection grippale est fonction de l'intensité des symptômes, de leur durée et des complications. Le sous-type A/H3N2 est associé aux formes les plus sévères et à la durée la plus longue de la maladie, ainsi qu'à une augmentation significative de la mortalité (+70 %) chez les personnes âgées de plus de 65 ans (2,3). A l'inverse, les formes les moins sévères et les durées les plus courtes sont observées pour le virus A/H1N1, l'impact plus marqué chez les adultes jeunes, mais reste préoccupant chez les seniors avec comorbidités (4,5).

Le caractère contagieux de la grippe entraîne l'infection de 5 à 20 % de la population, avec 2 à 6 millions de cas infectieux sévères et entre 300 000 et 650 000 décès chaque année dans le monde (6–8). En France, les données de surveillance montrent qu'en moyenne, par épidémie de grippe, on recense plus d'un million de consultations en médecine de ville, plus de 20 000 hospitalisations et environ 9 000 décès, concentrés sur une durée moyenne de dix semaines (2).

b. Virus Respiratoire Syncytial (VRS)

Le VRS est un virus à ARN de la famille des *Pneumoviridae*. Son génome code notamment pour des glycoprotéines de surface G (attachement) et F (fusion) qui permettent l'entrée cellulaire et la formation caractéristique de syncytia. Il existe deux sous-types antigéniques majeurs (A et B) qui co-circulent avec une prédominance variable selon les saisons et selon les régions (9).

Comparativement à la grippe, le VRS présente une stabilité antigénique plus importante, avec moins de mutations génétiques significatives d'une année à l'autre (10,11). Les infections respiratoires à VRS sont marquées par une saisonnalité d'octobre à janvier avec un pic observé fin novembre / décembre dans l'hémisphère nord.

Le VRS est principalement connu pour être responsable des épidémies de bronchiolite chez l'enfant. Selon des données récentes, il est estimé que la bronchiolite entraîne l'hospitalisation de plus de 45 000 enfants de moins de 5 ans chaque année en France (12). L'impact du VRS chez l'adulte âgé bien que longtemps peu étudié est conséquent, ce rapport permet de le documenter (13–18).

c. Métapneumovirus humain (HMPV)

Le HMPV est un virus à ARN identifié plus récemment, en 2001, appartenant à la famille des *Paramyxoviridae*, et est plutôt stable sur le plan génétique (19,20). Proche du VRS sur le plan structurel, il présente une circulation légèrement décalée par rapport à celle du VRS.

L'infection initiale du poumon par le HMPV provoque une inflammation interstitielle pendant 2 semaines, qui peut entraîner une hyperréactivité bronchique significative jusqu'à 70 jours.

Des études ont montré que la susceptibilité à l'infection par HMPV est liée à l'âge, les sujets âgés présentant une maladie plus grave et une mortalité plus élevée que les sujets jeunes (21). Une méta-analyse systématique publiée récemment a estimé qu'en 2019, environ 473 000 hospitalisations étaient dues au HMPV chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans le monde. Pour les pays à revenu élevé, principalement européens, on estime ce nombre à 185 000 hospitalisations (IC 105 000-340 000) (22). Etant donné qu'il n'y a pas de diagnostic de ce virus en routine, il est difficile d'en évaluer l'incidence.

d. SARS-CoV-2 (virus responsable de la Covid-19)

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de la famille des *Coronaviridae*. Son génome code notamment pour la protéine Spike (S) qui se lie au récepteur ACE2 pour permettre l'entrée cellulaire. Après une émergence fin 2019 responsable d'une pandémie, l'évolution de ce virus a été émaillée par la circulation de plusieurs variants (23). Plusieurs variants circulent actuellement, caractérisés par des mutations sur la protéine Spike leur conférant une transmissibilité accrue et un certain échappement immunitaire (24,25).

Contrairement au VRS, le SARS-CoV-2 présente une variabilité antigénique importante avec l'émergence régulière de nouveaux variants d'intérêt. La circulation du virus est désormais endémique, la saisonnalité du SARS-CoV-2 ne fait pas encore consensus, des vagues saisonnières moins marquées mais toujours présentes, ont été observées récemment en automne et au printemps (26,27).

La Covid-19 actuelle correspond principalement à des infections des voies respiratoires supérieures et, dans certains cas, des complications respiratoires basses. Bien que la sévérité globale soit fortement diminuée par rapport aux premières vagues pandémiques, l'impact sanitaire reste significatif, particulièrement chez les personnes âgées et immunodéprimées : parmi les signalements de cas graves de Covid-19 admis en réanimation, près de 70 % des cas avaient 65 ans et le taux de mortalité hospitalière estimé entre 3-7 % chez les plus de 75 ans (28).

e. Pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*)

Streptococcus pneumoniae est une bactérie encapsulée à Gram positif dont la capsule polysaccharidique constitue le principal facteur de virulence, avec 108 sérotypes identifiés. Cette bactérie peut se retrouver en situation de portage, asymptomatique dans le rhino-pharynx pharyngé ou en situation d'infection et donc être pathogène. Cette bactérie est fréquemment responsable de surinfection, illustrant le phénomène de "cascade pathogénique" : les mécanismes moléculaires et cellulaires spécifiques observés en cas d'infections virales comme la destruction des cils épithéliaux, l'augmentation de l'expression des récepteurs cellulaires favorisent l'adhésion bactérienne, et suppriment les réponses immunitaires antibactériennes. Les infections séquentielles sont par conséquent plus graves que les infections virales initiales (29,30).

Pour rappel, on distingue les pneumonies aiguës communautaires (PAC) pour lesquelles le germe n'est ni recherché et parfois non identifié. Les infections à pneumocoques se distinguent en infections invasives à pneumocoques (IIP), représentées par les infections dans lesquelles la bactérie sera retrouvée dans un site stérile (bactériémie, méningite...), et les infections non invasives ou pneumonie à pneumocoques non bactériémique (PPNB).

En France, le fardeau des infections à pneumocoques demeure conséquent avec une incidence des IIP estimée à environ 8,3 cas pour 100 000 habitants, et s'élevant à 27,3 cas pour 100 000 habitants chez les personnes âgées de plus de 65 ans en 2019. Ce taux a fortement diminué avec la Covid-19 mais tend à augmenter depuis 2022 (10 cas pour 100 000 habitants et 23,1 pour 100 000 en 2023) (31,32). Les infections à pneumocoques chez les personnes âgées sont associées à une mortalité hospitalière élevée, atteignant 13-20 % des cas de pneumonies chez les plus de 65 ans.

Ce fardeau est d'autant plus important que la grande majorité des PAC ne bénéficient pas d'une documentation microbiologique, même après investigations approfondies. Soixante-quinze pour cent de ces pneumonies non documentées concernent les personnes âgées de 65 ans et plus, correspondant à un taux d'incidence de 1 916 pour 100 000 personnes pour l'année 2019 (33). A noter qu'une proportion significative de ces pneumonies non documentées pourrait être attribuable aux pneumocoques contribuant ainsi à une sous-estimation potentielle du fardeau réel de cette pathologie (34).

f. Coqueluche (*Bordetella pertussis*)

La coqueluche est une infection respiratoire fortement contagieuse causée principalement par la bactérie *Bordetella pertussis*, et plus rarement par *Bordetella parapertussis*. Les premières épidémies de coqueluche ont été décrites dès le XV^{ème} siècle, la maladie était connue sous le nom de "quinta" ou "quintana", en référence aux quintes de toux caractéristiques (35).

La coqueluche se caractérise par trois phases cliniques distinctes (28,29) :

- Phase catarrhale (1-2 semaines) : symptômes non spécifiques similaires à un rhume, période de contagiosité maximale
- Phase paroxystique (2-4 semaines) : quintes de toux caractéristiques suivies de reprises inspiratoires sonores caractéristiques (chant du coq)
- Phase de convalescence (plusieurs semaines à mois) : diminution progressive des symptômes avec persistance possible de toux pendant plusieurs mois.

L'épidémiologie de la coqueluche est marquée par des cycles de 3 à 5 ans, indépendamment de la saisonnalité (36). Depuis l'introduction des vaccins dans les années 1950-1960, l'incidence a considérablement diminué, mais des résurgences sont observées depuis les années 2000 dans plusieurs pays à couverture vaccinale élevée. En effet, même si *B. pertussis* présente une stabilité antigénique relativement importante, des modifications génétiques ont été observées au cours des dernières décennies, notamment avec l'émergence de souches produisant plus de toxine pertussique ou présentant des mutations affectant les antigènes vaccinaux (37–39).

Ce sont les deux extrémités de la vie : personnes âgées et nourrissons qui sont les plus susceptibles de développer des complications, les plus à risque de formes graves et de décès (40). En Europe, selon l'ECDC, plus de 40 000 cas ont été signalés en 2012, et plus de 35 000 en 2018 (41). En France, sur la période 2017-2020, selon le Réseau Sentinelles, le taux d'incidence est estimé à 17 pour 100 000 habitants en 2017, puis 10 et 15 pour 100 000 habitants en 2018 et 2019 (42). Depuis début 2024, la

France connaît une résurgence importante de la coqueluche, avec un nombre de cas largement supérieur aux pics épidémiques précédents. Le taux d'incidence national en médecine générale a atteint 244 cas pour 100 000 habitants, avec une estimation de 162 587 cas diagnostiqués au niveau national (43). Selon l'Institut Pasteur, cette recrudescence pourrait s'expliquer par les mesures de confinement et gestes barrières liés à la période Covid-19, qui ont limité l'exposition à cette bactérie, réduisant ainsi l'immunité globale de la population (44).

2. Autre agent pathogène étudié : le zona (Virus Varicelle-Zona)

Le zona est causé par la réactivation du virus varicelle-zona (VZV), un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*. Après une primo-infection se manifestant par la varicelle, le VZV persiste à l'état latent dans les ganglions nerveux sensitifs et peut se réactiver des décennies plus tard sous forme de zona, caractérisé par une éruption vésiculeuse douloureuse suivant un dermatome (45,46).

Contrairement aux virus respiratoires saisonniers, le VZV présente une stabilité antigénique importante et ne subit pas de variations génétiques significatives, ce qui permet une protection durable après vaccination. La réactivation du virus est principalement liée au déclin de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV avec l'âge ou suite à une immunodépression (47). Cette réactivation se traduit cliniquement par trois phases distinctes :

- Phase prodromique (1-5 jours) : douleurs, paresthésies et prurit dans le territoire concerné
- Phase d'état (7-10 jours) : éruption vésiculeuse caractéristique suivant un dermatome
- Phase de résolution : cicatrisation des lésions en 2-4 semaines, avec un risque de douleurs post-zostériennes persistantes

L'incidence du zona augmente fortement avec l'âge, passant de 4-5 cas pour 1 000 personnes-années entre 50 et 60 ans à plus de 10 cas pour 1 000 personnes-années après 80 ans (48,49). Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, le zona est associé à un risque significativement accru de complications, notamment les douleurs post-zostériennes (DPZ) qui affectent 30-50 % des patients de plus de 70 ans et peuvent persister plusieurs mois à années, altérant considérablement leur qualité de vie (50).

En France, l'incidence annuelle globale est estimée entre 340 et 408 cas pour 100 000 personnes (51). Selon Santé Publique France, plus de 350 000 nouveaux cas de zona sont diagnostiqués chaque année, dont près de 50 % surviennent chez des personnes de plus de 65 ans, entraînant environ 1 800 hospitalisations annuelles dans cette tranche d'âge (52). Entre 2008 et 2021, les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour zona pour 100 000 habitants étaient 8 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (1,76 contre 14,07) comparativement aux moins de 65 ans et les taux annuels d'incidence des cas hospitalisés pour les DPZ pour 100 000 habitants 14,6 fois supérieurs chez les 65 ans et plus (0,09 contre 1,31) comparativement aux moins de 65 ans (52).

3. Dynamiques de circulation des agents pathogènes et saisonnalité

La circulation des agents pathogènes respiratoires présente des schémas saisonniers distincts qui influencent la dynamique des épidémies et l'impact sur les systèmes de santé. En France métropolitaine, comme dans les autres pays à climat tempéré, la circulation des pathogènes respiratoires suit des schémas saisonniers qui se chevauchent (46,47).

Période automne-hiver :

Le **VRS** présente une saisonnalité caractérisée par une forte régularité, qui débute fin octobre, avec un pic en novembre-décembre et une durée épidémique relativement courte (6-8 semaines) (53,54).

Les épidémies de **grippe** sont généralement plus longues, entre 8 et 12 semaines, avec un début d'épidémie qui varie en fonction des souches circulantes (55). A noter que selon la précocité de l'épidémie de grippe, un chevauchement entre les épidémies de grippe et de VRS peut se produire. En période post-Covid, ce phénomène a été davantage observé, lors des saisons 2022-23 et 2024-25, entraînant alors une forte tension au niveau du système de soins (28,56).

La saisonnalité de ces virus est aussi en partie due aux facteurs météorologiques comme l'humidité relative et la température; la stabilité du virus de la grippe est optimale à une humidité relative comprise entre 30 et 50 % et une température inférieure à 5°C, conditions fréquemment rencontrées pendant les mois d'hiver dans les régions tempérées (57,58). Les températures hivernales plus basses prolongent la stabilité du VRS, entraînent une réduction des activités extérieures : les personnes restent davantage en intérieur, augmentant ainsi le risque d'exposition et de transmission des virus saisonniers, et ce d'autant plus que le froid est un facteur météorologique susceptible d'altérer la fonction ciliaire et la muqueuse des voies respiratoires (54,59,60).

Le **HMPV** circule de manière saisonnière en France, principalement en hiver et au début du printemps.

Les infections à **pneumocoques** s'observent toute l'année mais une augmentation conséquente des pneumonies est observée en hiver lors des périodes de circulation des virus saisonniers. Cette augmentation est attribuable à plusieurs mécanismes moléculaires entraînant notamment un risque accru de surinfection bactérienne post-grippe (30,61,62). Par ailleurs bien que souvent peu évaluées et reconnues, notamment à l'hôpital ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), des épidémies d'infections à pneumocoques peuvent survenir (63).

La **Covid-19** ne se caractérise pas par une saisonnalité clairement définie, celle-ci fait toujours débat. Ces deux dernières saisons une première vague a été observée à l'automne suivie d'une seconde au printemps (64) et une triple circulation virale (grippe, VRS, SARS-CoV-2) a été observée lors de plusieurs saisons à partir de 2022.

Circulation annuelle :

La **coqueluche** ne présente pas de saisonnalité stricte, mais des vagues cycliques tous les 3-5 ans, correspondant à l'accumulation progressive d'individus susceptibles dans la population (65).

Le **zona** se caractérise aussi par une incidence relativement stable tout au long de l'année, mais avec une augmentation post-Covid. Une des explications possibles est que l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait provoquer une immunosuppression favorisant la réactivation du VZV (66).

La circulation des différents agents pathogènes peut être résumée via le schéma suivant intégrant, pour les agents pathogènes saisonniers, les périodes de circulation modérée en gris clair et en noir les périodes où l'agent pathogène circule fortement.

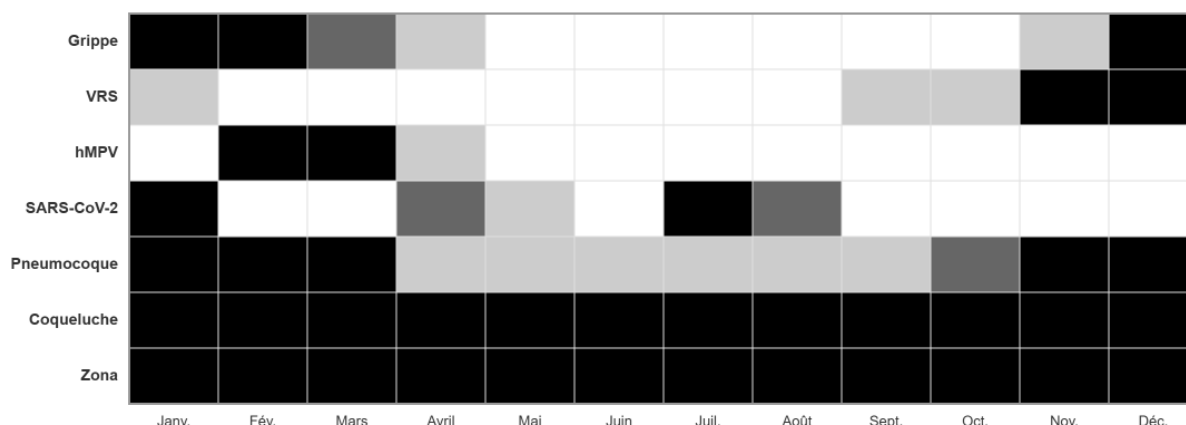


Figure 1. Période de circulation des agents pathogènes en France.

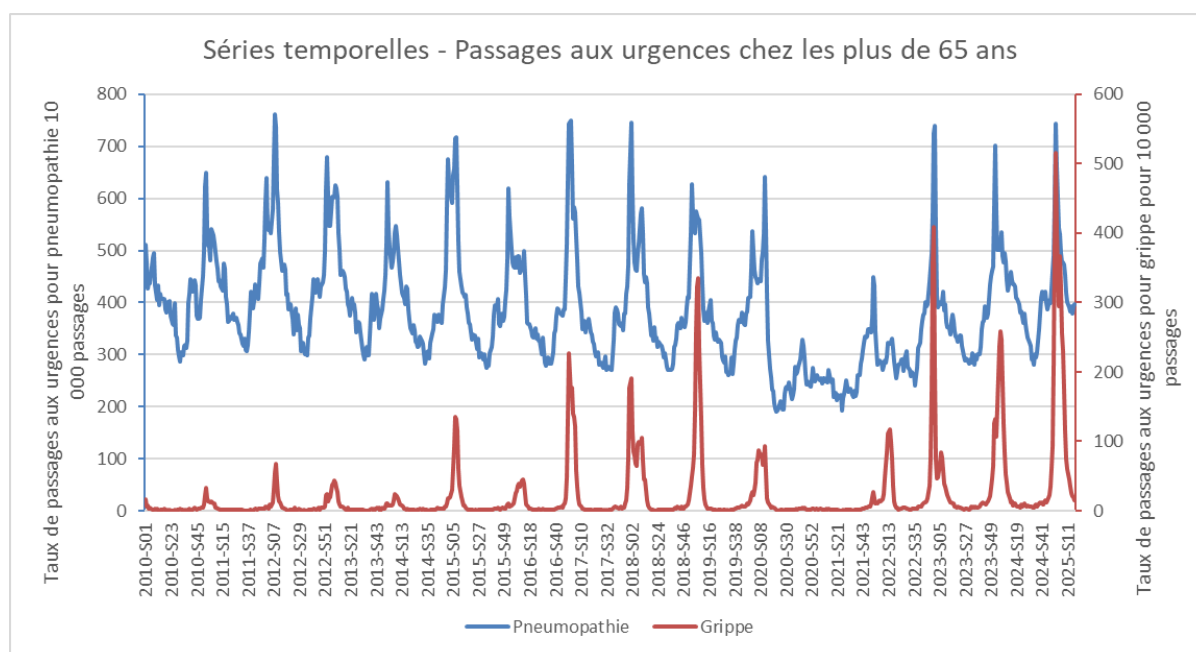
Durant les périodes d'épidémies de grippe, VRS et Covid sur les années 2021 à 2025, la circulation et co-circulation des agents infectieux se résument de la façon suivante (67,67,68) :

Tableau 1 : Circulation des virus et types de variants sur la période 2021-2025.

Saison	Période épidémique	Virus/variants dominants
2021-2022	Décembre 2021 à avril 2022	Grippe : A(H3N2) dominant Covid-19 : Omicron BA.1 puis BA.2 VRS : circulation classique (oct-jan)
2022-2023	Fin novembre 2022 à début avril 2023	Grippe : deux vagues successives A(H3N2) dominant (1ère vague), B/Victoria (2ème vague) Covid-19 : sous-lignages d'Omicron VRS : épidémie précoce et intense
2023-2024	Fin décembre 2023 à fin février 2024	Grippe : A(H1N1) pdm09 majoritaire Covid-19 : variant JN.1 dominant VRS : épidémie précoce (oct-jan)
2024-2025	Début décembre 2024 à fin février 2025	Grippe : co-circulation inhabituelle des 3 virus A(H1N1) pdm09, A(H3N2) et B/Victoria Covid-19 : XEC (recombinant KS.1.1/KP.3.3), JN1 VRS : épidémie de durée courte (8 semaines, mi-nov à mi-jan)

Enfin, à partir des données de la plateforme Odissé mise à disposition par Santé Publique France, il a été possible de mettre en regard les données de passage aux urgences pour grippe et pneumopathie chez les plus de 65 ans (64).

Figure 2. Séries temporelles des passages aux urgences chez les 65 ans et plus sur la période 2010-2025.



A noter que les données de pneumopathie ne sont pas spécifiques à des pneumonies dues aux pneumocoques et intègrent aussi les pneumonies virales.

Les données concernant les autres virus chez la personne âgée ne sont pas disponibles, il aurait été intéressant de les intégrer. En effet, l'augmentation des pneumopathies semble précéder l'incidence de la grippe, et pourrait être liée à la circulation d'autres virus précédant celle de la grippe.

De la même façon, il est à noter une corrélation des pics entre la circulation des virus épidémiques et les événements cardio-vasculaires.

4. Mécanismes d'interaction entre pathogènes

Les interactions entre agents pathogènes respiratoires peuvent significativement modifier leur impact clinique et épidémiologique. Ces interactions peuvent être soit synergiques, comme lorsque la grippe altère l'épithélium respiratoire favorisant l'adhésion du pneumocoque (30,61,62), soit négatives (antagonistes), comme l'interaction bidirectionnelle entre grippe et VRS qui confère une protection de 40 à 100 % contre l'autre virus pendant 1 à 5 mois, expliquant certains décalages temporels entre pics épidémiques (69).

Outre ces interactions, les surinfections bactériennes post-virales, particulièrement avec le pneumocoque, illustrent une cascade pathogénique comme présenté ci-avant qui augmente le risque de complications graves (+40 % pour les pneumonies post-grippales) (62,70). Un rôle clé a été identifié pour les lymphocytes T dans ces interactions pathogéniques ; ces cellules sont présentes dans les tissus muqueux, notamment les voies respiratoires. En contexte de grippe, ces cellules ne parviennent plus à exercer leur fonction protectrice contre les infections bactériennes secondaires contribuant ainsi à une mauvaise élimination des bactéries et au risque de surinfection (61,71).

Ces phénomènes affectent particulièrement les populations vulnérables, notamment les seniors où l'association grippe-pneumocoque peut entraîner des pneumonies sévères avec une mortalité atteignant 25-30 % (33,62), le sérotype responsable de l'infection, amplifiée par l'immunosénescence,

processus de déclin progressif des fonctions du système immunitaire lié à l'âge et à la condition globale de la personne (72).

5. Les stratégies préventives

Les stratégies préventives reposent principalement sur la vaccination ainsi que les mesures d'hygiène incluant le lavage fréquent des mains à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique, l'évitement du contact des mains avec le visage, et le port du masque chirurgical en période épidémique ou dans les lieux de soins. Face au risque accru de complications graves chez la personne âgée, la vaccination constitue un enjeu majeur de Santé Publique.

a. Grippe saisonnière

La vaccination antigrippale annuelle demeure la pierre angulaire de la prévention. Plusieurs types de vaccins antigrippaux sont disponibles : vaccins standards, haute dose (quantité d'antigène multipliée par 4 pour chaque souche par rapport au vaccin standard) et vaccin à dose standard avec adjuvant (adjuvanté). Ces vaccins ont tous pour cible les antigènes HA et NA pour les virus A et B. Leur composition est établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) chaque année. Actuellement les vaccins recommandés sont dits trivalents ciblant 2 souches de virus A (H1N1 et H3N2) et 1 souche B/Victoria. Les vaccins, haute dose ou adjuvanté, dits améliorés, sont recommandés de manière préférentielle pour les personnes de 65 ans et plus depuis mai 2025, en raison de leur immunogénicité supérieure par rapport aux vaccins standards (73). L'administration doit idéalement avoir lieu une quinzaine de jours avant le début de l'épidémie pour assurer une protection optimale durant la saison épidémique. Une revaccination annuelle est recommandée du fait des variations antigéniques et dans cette population d'une durée de protection courte – les données supportent une protection sur toute la saison (74).

b. Virus Respiratoire Syncytial (VRS)

La vaccination contre le VRS représente une avancée majeure depuis 2024 dans la prévention de cette infection potentiellement grave chez l'adulte âgé. Trois vaccins ont reçu une autorisation de mise sur le marché avec une efficacité démontrée de 70 à 85 % (75,76). La vaccination est recommandée pour toutes les personnes âgées de 75 ans et plus, et pour les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques [particulièrement la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)] ou cardiaques chroniques (notamment insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS. Ces trois vaccins, bien que recommandés chez l'adulte, ne sont pas encore commercialisés car non-remboursés à ce jour, et des extensions d'indication ont été accordées pour certaines populations plus jeunes à risque. A ce stade, la nécessité et la fréquence d'une revaccination n'a pas encore été établie.

c. Métapneumovirus humain (HMPV)

Le développement de vaccins contre le HMPV progresse, avec des candidats en phases préclinique et clinique, mais aucun produit n'est encore commercialisé. Les efforts se concentrent sur des vaccins vivants atténués et multivalents, adaptés à la population pédiatrique, des combinaisons vaccinales (notamment VRS et HMPV) en utilisant différentes technologies (ARNm, vaccin protéique...) adaptés aux adultes de 60 ans et plus et sur l'optimisation des procédés de production.

d. Infections à pneumocoque

La stratégie vaccinale contre le pneumocoque a été considérablement élargie en janvier 2025. La vaccination est désormais recommandée pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, avec ou sans facteurs de risque, avec le vaccin pneumococcique conjugué 20-valent en dose unique (77). A suivi, en juillet 2025, un élargissement de cette recommandation par l'HAS. En effet, le vaccin VPC 21 peut être utilisé, au même titre que le vaccin VPC 20, dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination contre les infections pneumococciques chez l'adulte, à savoir chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Ces nouvelles recommandations de la HAS visent à améliorer la couverture vaccinale, qui était précédemment très insuffisante (5-16,9 % chez les personnes à risque), et à simplifier le calendrier vaccinal.

e. Covid-19

La vaccination contre la Covid-19 nécessite une mise à jour régulière avec les vaccins adaptés aux variants circulants. Un rappel annuel à l'automne est recommandé pour toutes les personnes de 65 ans et plus. Une dose supplémentaire au printemps a été recommandée ces deux dernières années pour les personnes âgées de 80 ans et plus, les résidents d'EHPAD et d'unité de soins de longue durée (USLD), ainsi que les personnes immunodéprimées, dont la protection immunitaire diminue plus rapidement. Le délai d'éligibilité est de 6 mois après la dernière injection ou infection pour les 65-79 ans, réduit à 3 mois pour les 80 ans et plus et les immunodéprimés.

f. Zona

La vaccination contre le zona par le vaccin recombinant est recommandée depuis mars 2024 pour toutes les personnes de 65 ans et plus, selon un schéma à deux doses espacées de 2 à 6 mois (52). Ce vaccin présente une efficacité supérieure à 90 % pour la prévention du zona et de ses complications neurologiques, notamment les douleurs post-zostériennes, avec une efficacité de 91,3 % démontrée dans les études cliniques de phase III. Le vaccin recombinant est remboursé à 65 % par l'Assurance Maladie depuis le 14 décembre 2024 pour les personnes de 65 ans et plus et les immunodéprimés de 18 ans et plus. Chez les personnes ayant des antécédents de zona ou vaccinées par le vaccin vivant atténué, un délai d'au moins un an doit être respecté avant l'administration du vaccin recombinant (78). Ce vaccin peut aussi être administré concomitamment avec les autres vaccins recommandés chez les seniors.

6. Les couvertures vaccinales des personnes âgées en France

Selon le rapport de Santé publique France du 28 avril 2025 (79), la couverture vaccinale des personnes âgées en France présente des variations significatives selon les pathologies et les tranches d'âge (Tableau 2).

Tableau 2 : Synthèse des couvertures vaccinales des personnes de 65 ans et plus en France.

Maladie / Vaccin	Tranche d'âge	Couverture vaccinale (%)	Remarques
DTP (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite) (79)	65 ans	49,8 %	Dont 69,3 % avec un vaccin contenant la valence coqueluche
	75 ans	44,2 %	Dont 59,9 % avec un vaccin contenant la valence coqueluche
	85 ans	33,7 %	Dont 55,7 % avec un vaccin contenant la valence coqueluche
Grippe (saison 2024-2025) (79)	65 ans et plus	53,7 %	Stable par rapport à 2023-2024 (-0,3 point) Nouvelle recommandation en 2025
	65-74 ans	46,7 %	
	75 ans et plus	60,7 %	
Pneumocoque (personnes à risque) (79)	65 ans et plus	18,9 %	Au moins 1 dose de PCV13
	65 ans et plus	16,7 %	Schéma complet (PCV13 + VPP23)
Covid-19 (79)	65 ans et plus	21,7 %	Au 28 février 2025
Zona (80)	65-74 ans (vivant atténué)	5 % <	
	65 ans et plus (vacciné recombinant)	-	Nouvelle recommandation en 2025
VRS	65-74 ans avec pathologies respiratoires et cardiaques	-	Nouvelle recommandation en 2025
	75 ans et plus	-	Nouvelle recommandation en 2025

Pour le **vaccin DTP** (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite), on observe une diminution progressive avec l'âge : 49,8 % à 65 ans, 44,2 % à 75 ans, et seulement 33,7 % à 85 ans. Il est notable que parmi ces personnes vaccinées, la proportion incluant la valence **coqueluche** varie également (69,3 % à 65 ans contre 55,7 % à 85 ans) (79).

Concernant la **grippe saisonnière** (2024-2025), la couverture globale atteint 53,7 % chez les 65 ans et plus, avec une disparité marquée entre les 65-74 ans (46,7 %) et les 75 ans et plus (60,7 %) (Tableau 3) (79). Cette couverture reste relativement stable par rapport à la saison précédente (-0,3 point) mais reste inférieure à l'objectif de 75% fixé par les autorités, et montre une tendance à la baisse notamment depuis la pandémie Covid.

La vaccination contre **les pneumocoques** demeure insuffisante avec seulement 18,9 % des personnes à risque ayant reçu au moins une dose de PCV13, et 16,7 % ayant complété le schéma vaccinal (PCV13 + VPP23) qui correspondait aux anciennes recommandations vaccinales (79).

Pour la **Covid-19**, la couverture est particulièrement faible, avec seulement 21,7 % des 65 ans et plus vaccinés au 28 février 2025 (79).

Pour le **zona**, la couverture vaccinale avec le vaccin précédemment recommandé (vivant atténué) est particulièrement faible et inférieur à 5 % (80). Les vaccinations contre le **zona** et le **VRS** constituent de nouvelles recommandations en 2025, sans données disponibles à ce stade.

Tableau 3 : Evolution de la couverture vaccinale contre la grippe chez les personnes de 65 ans et plus en France (2008-2024) (81).

Saison grippale	Couverture vaccinale (%)	Source
2008-09	64,8 %	CnamTS, régime général
2009-10	63,9 %	CnamTS, régime général
2010-11	56,2 %	CnamTS, régime général
2011-12	55,2 %	CnamTS, régime général
2012-13	53,1 %	CnamTS, régime général
2013-14	51,9 %	CnamTS, régime général
2014-15	48,5 %	CnamTS, régime général
2015-16	50,8 %	CnamTS, régime général
2016-17	50,0 %	SNDS-DCIR, tous régimes
2017-18	49,7 %	SNDS-DCIR, tous régimes
2018-19	51,0 %	SNDS-DCIR, tous régimes
2019-20	52,0 %	SNDS-DCIR, tous régimes
2020-21	59,9 %	SNDS-DCIR, tous régimes
2021-22	56,8 %	SNDS-DCIR, tous régimes
2022-23	56,2 %	SNDS-DCIR, tous régimes
2023-24	54,0 %	SNDS-DCIR, tous régimes

Note : Les données de 2008 à 2016 et celles de 2016 à 2024 proviennent de sources différentes et ne sont pas complètement comparables. Les estimations pour 2008-2016 ont été effectuées par la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) uniquement pour les affiliés du régime général, tandis que les données à partir de 2016-2017 sont issues du système national des données de santé – base de données de consommation inter-régimes (SNDS-DCIR) et couvrent la quasi-totalité des régimes.

III. Problématique de la sous-estimation du fardeau

1. Complexité clinique et diagnostique

Le fardeau réel des infections respiratoires est considérablement sous-estimé, particulièrement chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Plusieurs facteurs imbriqués contribuent à cette sous-estimation.

a. Une hétérogénéité et non-spécificité des symptômes

Les infections respiratoires aiguës (IRA) se manifestent souvent par des symptômes similaires (fièvre, toux, dyspnée), rendant impossible l'identification précise de l'agent pathogène sans test diagnostique spécifique (82).

b. Impact de l'immunosénescence

L'immunosénescence, ou vieillissement du système immunitaire, joue un rôle majeur dans la vulnérabilité des personnes âgées face aux agents pathogènes et peuvent compliquer leur identification. Ce phénomène se caractérise par une diminution de la production de cellules immunitaires naïves due à l'involution thymique, et une accumulation de cellules T et B mémoires dysfonctionnelles. Sur le plan de l'immunité innée, on observe une réduction de l'expression de récepteurs spécifiques, une altération des capacités phagocytaires des neutrophiles et macrophages, ainsi qu'une diminution de la cytotoxicité des cellules NK. Ces modifications s'accompagnent d'une réduction significative du répertoire des récepteurs antigéniques, limitant alors la reconnaissance de nouveaux pathogènes (72,83). Cet affaiblissement du système immunitaire complexifie considérablement le diagnostic des infections respiratoires. En effet, les manifestations cliniques atypiques, la réduction des signes inflammatoires classiques (comme la fièvre), et une réponse humorale moins robuste rendent l'identification de ces infections plus complexe. Ces déficits immunitaires expliquent non seulement la susceptibilité accrue des aînés aux infections, mais également leur évolution souvent plus sévère, contribuant significativement à la morbi-mortalité observée dans cette population décrite ci-après.

c. Phénomène de "cascade pathogénique"

Mécanismes physiopathologiques

Comme spécifié ci-avant, une infection virale peut entraîner des complications bactériennes secondaires. Une des difficultés pour estimer le fardeau dû à ces agents pathogènes réside dans le fait que les hospitalisations et les décès associés aux infections respiratoires (grippe, VRS, HMPV, Covid) surviennent souvent à la suite d'une surinfection bactérienne ou de l'aggravation de maladies chroniques, après la disparition de l'infection virale primaire (18,84,85). Les infections virales respiratoires peuvent aussi déclencher des événements cardiovasculaires aigus par plusieurs mécanismes : inflammation systémique, activation de la coagulation, déséquilibre sympathique, et déstabilisation des plaques d'athérome. L'hypoxémie associée à l'infection respiratoire majeure également le stress cardiovasculaire, particulièrement chez les patients fragiles. Une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde dans les 7 jours suivant une infection grippale, des événements cardiaques aigus ont aussi été reportés pour le VRS et HMPV (86–88). Le risque de complications cardio-vasculaires a également été assez bien décrit après une infection à Covid-19 ou un zona (89,90). Les infections virales respiratoires peuvent aussi déclencher des événements cardiovasculaires aigus par plusieurs mécanismes : inflammation systémique, activation de la

coagulation, déséquilibre sympathique, et déstabilisation des plaques d'athérome. L'hypoxémie associée à l'infection respiratoire majeure également le stress cardiovasculaire, particulièrement chez les patients fragiles. Une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde dans les 7 jours suivant une infection grippale, des événements cardiaques aigus ont aussi été reportés pour le VRS et HMPV (86–88). Le risque de complications cardio-vasculaires a également été assez bien décrit pour la Covid-19 (89,90).

Il est observé un délai entre l'infection virale et les surinfections bactériennes / complications cardiovasculaires. Et, compte tenu de l'urgence de la prise en charge d'un patient arrivant pour un événement cardio-vasculaire, ces patients sont assez peu testés, masquant une partie de ce fardeau.

d. Performance variable des tests diagnostiques et sous-déclaration des cas

Les tests antigéniques présentent une spécificité et une sensibilité insuffisantes chez l'adulte, particulièrement chez les personnes âgées (82). Les tests de réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (RT-PCR) offrent une sensibilité et une spécificité élevées pour la détection des virus respiratoires (91,92).

En ambulatoire : Les médecins généralistes et pédiatres s'appuient principalement sur le diagnostic clinique ou utilisent occasionnellement des tests antigéniques rapides, sans recours systématique à la PCR. Or ces tests ne couvrent pas tous les virus potentiellement responsables de ces infections.

En milieu hospitalier : Même dans les établissements de soins, le dépistage par PCR n'est pas systématique et lorsqu'ils sont réalisés, ce sont le plus souvent des triplex qui sont faits ne permettant de détecter seulement la Covid-19, le VRS et la grippe. Les multiplex sont utilisés mais bien moins communément que le triplex. L'absence de tests virologiques systématiques entraîne par conséquent une sous-détection des virus, et lorsque le test est réalisé, le résultat du test n'est pas systématiquement reporté, codé dans les bases de données (93).

Un autre aspect à considérer est le tableau atypique de la personne âgée pour laquelle le test n'est pas réalisé, il n'existe pas de pratiques homogènes pour la réalisation des tests : qui tester, quel test réaliser conduisant à une sous-estimation du fardeau des IRAs en France.

2. Les systèmes de surveillance des agents pathogènes en France

Le dispositif de surveillance en France, coordonné par Santé publique France (SPF), combine une surveillance épidémiologique, syndromique et virologique. Les différents systèmes assurant cette veille sont présentés dans la Figure 3 ci-dessous.

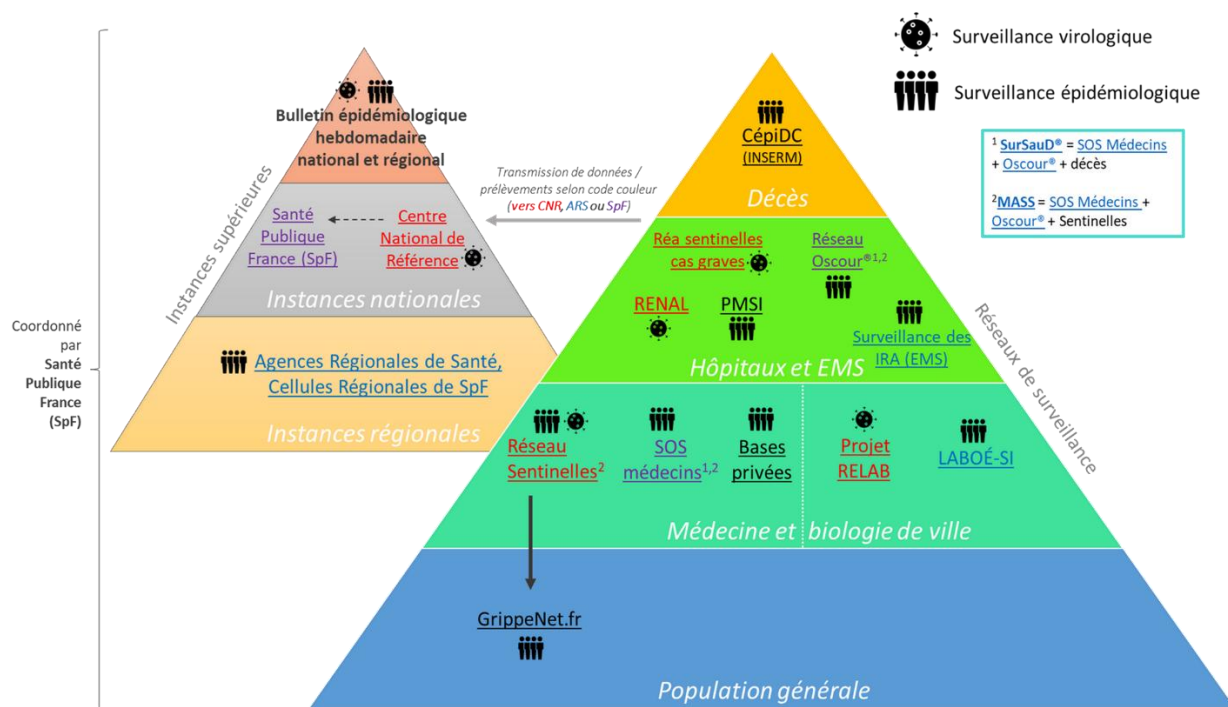


Figure 3. Les systèmes de surveillance des agents pathogènes en France

a. Surveillance épidémiologique

En médecine de ville

- **Réseau Sentinelles (94)** : Ce système national de surveillance permet le recueil, l'analyse, la prévision et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques issues de l'activité des médecins généralistes et pédiatres libéraux. Le réseau Sentinelles collecte de façon continue des informations sur divers indicateurs de santé. Ses objectifs principaux sont la constitution de grandes bases de données en médecine générale et en pédiatrie, à des fins de veille sanitaire et de recherche, le développement d'outils de détection et de prévision épidémique et la mise en place d'études cliniques et épidémiologiques. À la suite de l'émergence du SARS-CoV-2, ce réseau a évolué d'une surveillance des syndromes grippaux (depuis 1984) vers une surveillance des IRAs, définies par une apparition brutale de fièvre et des signes respiratoires. Il comprend une surveillance continue des cas d'IRAs vus en consultation de médecine générale ainsi qu'une surveillance virologique complémentaire basée sur des prélèvements nasopharyngés ou salivaires d'un échantillon de patients pendant la saison hivernale. Au 1^{er} janvier 2025, le réseau Sentinelles était composé de 1 142 médecins généralistes libéraux (soit 2,1% des médecins généralistes libéraux en France métropolitaine) et de 129 pédiatres libéraux (soit 4,9 % des pédiatres libéraux en France métropolitaine), volontaires, répartis sur le territoire métropolitain français.

- **SOS Médecins (95)** : En partenariat avec SPF depuis 2005, ce réseau transmet des données de consultations réalisées 24h/24 et 7j/7 au système SurSaUD (surveillance sanitaire des urgences et des décès). Les données comprennent des informations démographiques, administratives et médicales qui permettent d'estimer le nombre de patients consultant pour un syndrome grippal et d'analyser toute variation inhabituelle. Ces données font l'objet d'une analyse hebdomadaire publiée dans un bulletin épidémiologique.

En milieu hospitalier

- **Réseau OSCOUR (72)** : Depuis 2004, ce réseau (Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences) permet à SPF de recueillir quotidiennement les données transmises par les services d'accueil des urgences. En 2021, il couvrait 93,3 % des passages aux urgences en France. Ce réseau compte au moins un service d'urgence pour l'ensemble des départements français à l'exception de la Martinique non encore couverte. Les données collectées sont démographiques, administratives et médicales, codées selon la Classification Internationale des Maladies – 10^e révision (CIM-10). L'analyse permet d'observer les variations hebdomadaires du nombre de patients consultant aux urgences ou hospitalisés. A noter néanmoins, un sous-reporting des hospitalisations dans la base Oscour (96).

- **Surveillance des cas graves en réanimation (97)** : Cette surveillance complète la surveillance clinique des IRA et s'appuie sur un dispositif mis en place lors de la pandémie de grippe A(H1N1) de 2009. Initialement centrée sur la grippe, elle s'est élargie aux cas graves de Covid-19 depuis 2020, puis aux infections à VRS pour la saison 2023-2024. Elle vise à suivre la dynamique épidémiologique des cas graves, documenter la contribution spécifique des différents virus, et décrire les caractéristiques des patients admis en réanimation. Cette surveillance n'est néanmoins pas exhaustive mais repose sur un échantillon d'établissements non représentatif.

- **En établissements médico-sociaux (EMS) (98)** : Cette surveillance vise à réduire la morbidité et la mortalité liées aux infections respiratoires en identifiant rapidement les épisodes de cas groupés d'IRAs (au moins 3 cas parmi les résidents dans un délai de 4 jours) et en mettant en place les mesures de contrôle appropriées. Ce dispositif repose sur un circuit de déclaration unique via le portail national des signalements du ministère de la Santé. Il concerne les établissements d'hébergement pour personnes âgées et pour personnes en situation de handicap.

b. Surveillance virologique

La surveillance virologique est coordonnée par le Centre National de Référence (CNR) des infections respiratoires, qui comprend un laboratoire coordonnateur (Hospices Civils de Lyon) et trois laboratoires associés (Institut Pasteur Paris, Institut Pasteur de Guyane, et CHU Félix Guyon à La Réunion). Le CNR participe à la surveillance de la circulation des virus respiratoires en France et assure le suivi des épidémies saisonnières.

Cette surveillance virologique est réalisée à plusieurs niveaux :

En ville : Par le **CNR** (99) et le laboratoire de virologie de l'Université de Corte (Corse) à partir des prélèvements réalisés par les médecins du **réseau Sentinelles** et via le **réseau RELAB** (100) : réseau de surveillance en laboratoires de ville qui permet de suivre l'activité diagnostique réalisée en laboratoires privés pour différents agents pathogènes, il complète la surveillance virologique hospitalière et celle du réseau Sentinelles en fournissant des données sur les tests effectués en médecine ambulatoire. Ce dispositif contribue à une vision plus complète de la circulation des virus dans la communauté, en dehors du contexte hospitalier, et permet de suivre l'évolution des pratiques diagnostiques en ville.

À l'hôpital : Par les **CNR** et les laboratoires hospitaliers du **réseau RENAL** (35 laboratoires de biologie médicale sur l'ensemble du territoire français) (101) (réseau national des laboratoires hospitaliers), qui fournit toute l'année des données virologiques et sérologiques pour les infections respiratoires vues à l'hôpital, incluant notamment les données sur le virus de la grippe, le SARS-CoV-2 et le VRS.

Le **CNRP** (Centre National de Référence des Pneumocoques) s'appuie sur 22 **ORP** (Observatoires Régionaux du Pneumocoque), soit plus de 400 laboratoires et près de 500 établissements de santé (CHU, CHG, établissements privés...) pour assurer les surveillances épidémiologiques des pneumocoques.

c. Communication des données

Pendant la période de surveillance active, les données virologiques et épidémiologiques provenant des différents systèmes sont transmises à SPF, traitées, exploitées et font l'objet d'une publication dans un bulletin hebdomadaire national, dans le cadre d'une approche intégrée de surveillance des IRA. Un bilan de la saison est réalisé ultérieurement. Des bulletins régionaux sont aussi publiés.

d. Conclusion et limites

Ces systèmes de surveillance, dans leur complémentarité, permettent d'identifier efficacement l'émergence et la progression des épidémies d'agents pathogènes en France. Ils fournissent des indicateurs précieux pour caractériser la dynamique et la sévérité des épidémies en temps quasi-réel, notamment à travers les données de ville, d'hospitalisation et de cas graves en réanimation.

D'autres projets visant à participer activement à cette surveillance sont en cours de développement tels que :

- Projet **SISP&EaU** (Surveillance intégrative en soins primaires et eaux usées) (102): Dirigé par Sorbonne Université, SISP&EaU associe les eaux usées et des indicateurs de santé standards, incluant ceux des centres de référence et du réseau Sentinelles. L'objectif est d'étudier si le suivi de la population et l'analyse des eaux usées peuvent aider à anticiper les épidémies de virus respiratoires comme la grippe et le SARS-CoV-2. À long terme, il est prévu d'établir des outils de surveillance plus efficaces, incluant dépistage rapide, analyse génomique, et données des dossiers de santé et des réseaux sociaux. Avec des experts de divers domaines, le projet vise à préparer la France aux futures épidémies.

- Projet **ORCHIDEE** (Organisation d'un Réseau de Centres Hospitaliers Impliqués Dans la surveillance Épidémiologique et la réponse aux Emergences) (103) : Coordonné par Santé publique France et initié en octobre 2024, ce réseau de surveillance hospitalière permettra d'avoir une vision exhaustive et en temps proche du réel de la situation sanitaire à l'hôpital en s'appuyant sur les données de santé remontées via les entrepôts de données de santé hospitaliers (EDSH) permettant ainsi d'améliorer la surveillance épidémiologique.

L'ensemble de ces dispositifs permet une surveillance accrue des épidémies. Cependant, ils présentent des limites quant à l'estimation du fardeau réel des maladies infectieuses. En effet :

- La recherche des agents pathogènes est loin d'être systématique pour tous les patients présentant des symptômes que ce soit en ville et à l'hôpital.
- L'infection initiale ne nécessite pas nécessairement une hospitalisation et l'infection secondaire hospitalisée masque la cause initiale.
- Même si les patients sont testés, le résultat du test n'est pas saisi au niveau du patient en ville (à l'exception de la base SI-DEP remplacé par LABOé-SI) et ne remonte pas dans les bases de données. De la même façon, lorsque les personnes se rendent aux urgences ou qu'elles sont hospitalisées, lorsqu'un test est effectué, le résultat n'est pas systématiquement indiqué en code CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) dans les bases de données.

Ainsi, si ces systèmes permettent d'alerter et de suivre l'évolution des épidémies en France, ils ne fournissent qu'une estimation partielle du fardeau réel et de l'impact global des infections sur la population. L'évaluation du fardeau complet nécessite des études complémentaires spécifiques, notamment des enquêtes virologiques / sérologiques, très complexes à mettre en œuvre en population générale ou des modélisations statistiques intégrant les données de différentes sources.

IV. Caractérisation du fardeau médico-économique

La co-circulation des pathogènes respiratoires et leurs interactions complexes chez les personnes âgées constituent un défi majeur de santé publique. L'immunosénescence (72), les présentations cliniques atypiques et les limitations des systèmes de surveillance contribuent à une sous-estimation significative du fardeau réel de ces infections, particulièrement difficile à évaluer.

Les approches méthodologiques modernes, combinant modélisation statistique et extrapolation à partir de données multi sources, permettent progressivement d'affiner notre compréhension de l'impact de ces pathogènes. Cette connaissance est essentielle pour orienter les stratégies de prévention, notamment vaccinales, et pour adapter les politiques de santé publique aux besoins spécifiques de cette population vulnérable.

1. Les bases de données permettant de caractériser le fardeau

a. Présentation des bases de données françaises

La plupart des bases de données utilisées pour caractériser le fardeau que ce soit en France ou à l'international sont des bases de données médico-administratives, de médecine générale, d'hospitalisation et de mortalité. Néanmoins, seule la France, à l'exception des Nordiques, est dotée d'un système permettant une remontée exhaustive de l'ensemble des données de remboursement de soins de l'intégralité de la population française.

Le Système National des Données de Santé (SNDS) intègre plusieurs bases de données appariées qui permettent d'analyser les parcours de soins complets des patients.

Il y a les données du DCIR (Datamart de Consommation Inter-Régimes), issu du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), qui centralise l'ensemble des remboursements de soins de ville pour tous les régimes d'assurance maladie. Il comprend les consultations médicales, les actes médicaux et paramédicaux, les médicaments délivrés en pharmacie, les dispositifs médicaux remboursés, ainsi que des données sociodémographiques comme l'âge, le sexe ou la présence d'affection longue durée (ALD) ; il n'y a pas d'informations médicales.

Il y a également le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui est une base exhaustive qui répertorie tous les séjours hospitaliers en France et qui est gérée par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH). Il se compose de plusieurs bases spécialisées :

- MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) pour les hospitalisations de courte durée
- HAD (Hospitalisation À Domicile)
- SSR (Soins de Suite et de Réadaptation)
- PSY (Recueil d'Information Médicalisée pour la Psychiatrie)

Pour le champ MCO, les données incluent le diagnostic principal (motif d'hospitalisation), le diagnostic relié, les diagnostics associés significatifs, les actes médicaux [codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM)], les médicaments de liste en sus et les informations sur les groupes homogènes de malades (GHM) et de séjours (GHS).

Pour le SSR, les établissements assurent les soins médicaux post-hospitalisation, la rééducation, la prévention et l'accompagnement à la réinsertion. Les séjours sont documentés via des Résumés Hebdomadaires Standardisés (RHS).

Enfin, dans le SNDS, la base du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), unité de l'Inserm, compile les statistiques nationales sur les causes médicales de décès, accessibles par extraction de données agrégées par semaine selon les causes d'intérêt. Ces données sont consolidées avec un décalage de deux à trois ans.

b. Bases de données issues des systèmes de surveillance

Pour évaluer le fardeau épidémiologique et économique associé aux agents pathogènes étudiés, il est nécessaire d'intégrer l'ensemble des bases de données issues des systèmes de surveillance présentés ci-avant (104). Ces données permettent de considérer l'activité de ces agents pathogènes et les variants / souches impliquées dans les épidémies.

2. Les approches statistiques pour estimer le fardeau

a. La modélisation statistique

L'approche décrite vise à estimer l'incidence réelle des infections respiratoires, notamment celles liées aux virus respiratoires (grippe, VRS, SARS-CoV-2, HMPV), en utilisant des modèles statistiques pour corriger les biais de sous-détection. Cette méthode est particulièrement pertinente pour quantifier les hospitalisations et décès attribuables aux différents virus principalement utilisés chez les populations vulnérables : enfants et personnes âgées.

La modélisation statistique permet d'estimer l'incidence réelle des infections respiratoires en corrigeant les biais de sous-détection en mettant en regard les données de surveillance virologique et les données d'hospitalisation ou de mortalité, permettant d'établir des corrélations temporelles et de quantifier la part attribuable à chaque pathogène. Plus précisément, elle consiste à estimer les excès d'hospitalisations, ou de mortalité attribuable au(x) virus étudié(s) en estimant le nombre de consultations en ville, de séjours hospitaliers ou de décès au-dessus de la valeur de base du nombre d'hospitalisations ou de décès attendus en l'absence de circulation du/des virus en période hivernale. Cette méthode communément utilisée tout d'abord pour estimer le fardeau associé à la grippe a aussi été mis en œuvre pour le VRS, Covid-19, HMPV et le pneumocoque (18,105–110).

En résumé, cette approche s'effectue en plusieurs étapes. Plusieurs modèles de régression cyclique sont testés dans un premier temps, intégrant des indicateurs de circulation virale (données du réseau Sentinelles, SOS Médecins, de passages aux urgences – OSCOUR®), des décalages ou moyennes mobiles entre les indicateurs de circulation virale et les événements étudiés (hospitalisations pour la morbidité, décès pour la mortalité chez la personne âgée notamment). Le modèle le plus performant est alors retenu sur des critères statistiques, il intègre l'indicateur de circulation virale le plus pertinent (écart entre prédiction et données réelles) et seuls les paramètres significatifs (tendance, saisonnalité...) sont intégrés au modèle final. Dans un second temps, le modèle retenu est alors appliqué en considérant des données d'activité virale nulle afin de modéliser les taux des événements étudiés en l'absence d'épidémie du virus considéré. Les excès attribuables à ce dernier sont alors estimés via la différence entre la morbidité-mortalité prédite par le modèle en présence du virus et celle prédite en absence du virus. Le nombre de séjours hospitaliers et de décès attribuables au virus est alors in fine calculé pour chaque saison épidémique par la somme des excès hebdomadaires de la saison épidémique considérée.

b. Extrapolation

Une méthodologie, notamment appliquée récemment dans une étude (ESTIVaRS : Estimation du fardeau des hospitalisations dues au Virus Respiratoire Syncytial chez les personnes âgées en France) (93), a mis en regard les données de virologie issues de laboratoires hospitaliers avec les données hospitalières issues du PMSI. Cette approche est complémentaire de la modélisation et mérite d'être conduite à l'échelle nationale afin d'estimer le sous-codage au sein des bases de données médico-administratives, et **ce pour l'ensemble des virus respiratoires**.

Cette approche repose sur les étapes suivantes :

1. **Élaboration d'un facteur de correction pour le sous-codage (FC)**

Ce facteur est développé à partir des données virologiques et des hospitalisations codées VRS de n centres hospitaliers. Le facteur de correction peut alors être calculé selon la formule suivante : $FC = \text{Nombre d'épisodes VRS confirmés en laboratoire au sein des } n \text{ hôpitaux} / \text{Nombre d'hospitalisations codées VRS au sein des hôpitaux concernés}$.

2. **Application du facteur de correction au niveau national**

Pour obtenir le nombre ajusté d'hospitalisations du virus étudié à l'échelle nationale, le FC est alors appliqué aux données hospitalières selon la formule : Hospitalisations associées au virus ajustées (tous hôpitaux) = Nombre d'hospitalisations présentant un code CIM-10 en lien avec le virus (tous hôpitaux) $\times$ CF.

3. **Calcul de l'incidence**

L'incidence annuelle des hospitalisations liées au virus étudié est alors calculée en divisant le nombre ajusté d'hospitalisations par la population étudiée résidant en France durant la même période.

Ces différentes approches méthodologiques complémentaires permettent d'obtenir une estimation plus précise de l'incidence réelle des hospitalisations associées aux différents pathogènes infectieux en France. Elles sont importantes à présenter car de nombreuses études s'appuient sur des méthodologies, des modèles mathématiques visant à estimer l'impact réel de ces infections.

3. Méthodologie retenue pour le rapport : la scoping review

a. Approche classique

Les estimations du fardeau médico-économique des différents agents pathogènes présentées sont extraites d'une revue de la littérature de type scoping. La recherche des publications scientifiques a été conduite pour les études en anglais ou en français publiées dans la base de données Medline (PubMed). A noter qu'en fonction de la richesse de la bibliographie, des filtres de temporalités et de pays / continent ont été appliqués en fonction des agents pathogènes.

A noter que cette revue n'est pas systématique dans la mesure où celle-ci est concentrée sur PubMed. Néanmoins, PubMed regroupe environ 71 % des publications et 83 % des études du domaine biomédical (111). Il aurait été plus exhaustif d'ajouter Embase, Google scholar, et d'autres mais il nous a semblé plus pertinent de nous limiter à PubMed : avoir trop de références, dont nombreuses s'avèrent être non pertinentes in fine, aurait été problématique pour réaliser la sélection de façon méthodique. En revanche, nous avons conduit cette scoping review en la complétant par l'identification de littérature grise appropriée, essentiellement des communications en congrès et publications des agences sanitaires dans le cadre de leur mission de service public.

Pour être inclus dans la revue, les articles devaient :

1- Soit estimer **le fardeau médico-économique des infections respiratoires** (la grippe, la Covid-19, le VRS, la coqueluche, les pneumocoques ou le métapneumovirus, ainsi qu'aux pneumonies et infections respiratoires non documentées) chez les personnes de plus de 65 ans, en évaluant leur impact médico-économique sur la mortalité, les hospitalisations et les complications des comorbidités, les complications cardio-vasculaires, les troubles neurocognitifs, la dépendance/le déclin fonctionnel.

2- Soit quantifier **l'impact de la vaccination sur le fardeau des infections respiratoires** chez les personnes de plus de 65 ans comme définies précédemment. Les articles publiés dans des revues à comité de lecture ont été inclus s'ils présentaient les critères suivants :

- Rédigés en anglais ou en français,
- Impliquant des participants humains,
- Incluant des participants de 65 ans et plus.

Nous avons développé plusieurs stratégies de recherche pour nous adapter à chaque rythme de publication en fonction des infections respiratoires. L'ensemble des stratégies de recherche sont disponibles en Annexe - Stratégie de recherche. La méthode de recherche bibliographique repose sur la combinaison de termes Mesh et textuels définissant chaque infection avec ceux liés à quatre thématiques d'impact (mortalité/hospitalisation, événements cardiovasculaires, troubles neurocognitifs, dépendance/perce d'autonomie). Des choix sur l'âge ainsi que sur la période d'étude ont été faits en fonction du volume de publications. La recherche a été élargie à l'Europe si les données disponibles sur la France étaient trop insuffisantes. Nous avons procédé au même raisonnement pour l'âge (élargi à la population adulte si le focus sur la population âgée n'était pas satisfaisant).

- Pour la grippe, nous avons appliqué des filtres supplémentaires sur l'âge (65 ans et plus), et la période (2020–2025), sur la France uniquement.
- Pour le VRS, HMPV et la coqueluche, nous avons appliqué un filtre uniquement sur l'âge (adulte 18 ans et plus), la recherche a porté sur l'Europe.
- Pour le pneumocoque et le zona, nous avons appliqué un filtre uniquement sur l'âge (adulte 18 ans et plus) et la recherche a porté sur la France.
- Pour la Covid-19, nous avons appliqué des filtres supplémentaires sur l'âge (60 ans et plus), et la période (2022–2025), la recherche a porté sur la France.
- Pour les pneumonies non documentées, nous avons appliqué des filtres supplémentaires sur l'âge (18 ans et plus), la période (2015-2019 / 2023–2025) et exclu les articles qui traitaient de la Covid-19, la recherche a porté sur la France.

Tous les évaluateurs ont examiné les mêmes publications, discuté des résultats avant de commencer l'analyse pour cette revue. Les désaccords potentiels sur la sélection des études et l'extraction des données ont été résolus par consensus et discussion avec les autres auteurs, si nécessaire.

La répartition des études et de leurs résultats est regroupée par MERV et par type de fardeau. Les résultats sont synthétisés dans des tableaux ainsi qu'un résumé narratif expliquant comment ils répondent aux questions de recherche.

b. Approche via l'IA générative

Face à la quantité de publications scientifiques sélectionnées au travers des termes Mesh, nous nous sommes appuyés sur l'IA générative pour sélectionner les publications pertinentes.

Nous avons comparé deux méthodes d'IA de dernière génération utilisant pour chacune d'entre elles plusieurs Modèles Large de Langage (LLM). La référence était une scoping review réalisée manuellement pour le fardeau médico-économique associée à la grippe en France sur la période 2010-2025.

- 1- Identification via les termes Mesh sur PubMed : les publications scientifiques ont été sélectionnées via l'application des termes Mesh présentés ci-avant, 2 060 abstracts publiés entre 2010 et 2025 ont été présélectionnés.
- 2- Sélection via l'IA

i. Critères d'inclusion communs aux deux méthodes d'IA

Les critères de sélection étaient identiques pour les deux approches :

- ✓ Population âgée (65 ans et plus)
- ✓ Taille d'échantillon supérieure à 10 000 participants
- ✓ Études conduites en France
- ✓ Études abordant au moins une composante du fardeau (épidémiologique, clinique, économique ou humanistique)

ii. Méthodologies d'analyse par intelligence artificielle

- Méthode 1 : traitement par lots avec arbitrage humain ciblé

La première méthodologie reposait sur une approche de traitement par lots où les abstracts étaient analysés par groupes de 25. Deux modèles d'IA de dernière génération (GPT-4o et Mistral-large 24.11) procédaient à une analyse simultanée de ces lots. L'intervention humaine n'était sollicitée qu'en cas de divergence d'évaluation entre les deux modèles, ce qui permettait d'optimiser l'efficacité du processus tout en maintenant un certain niveau de contrôle qualité.

- Méthode 2 : analyse individuelle avec arbitrage automatisé

La seconde méthodologie privilégiait une approche plus granulaire où chaque abstract était analysé individuellement par deux modèles d'IA distincts (Claude-3.7-Sonnet et GPT-4o). Le processus décisionnel était structuré comme suit :

- ✓ En cas d'accord entre les deux modèles (inclusion ou exclusion), la décision était automatiquement validée
- ✓ En cas de désaccord, un troisième modèle (Mistral-large) intervenait comme arbitre pour trancher

La méthodologie est présentée en annexe f.

- Choix entre les deux méthodologies

En conclusion, le choix entre ces deux méthodologies dépend des objectifs de la revue de littérature :

- La méthode 1 est particulièrement adaptée aux situations nécessitant un traitement rapide d'un grand volume d'abstracts, où une certaine tolérance aux faux positifs est acceptable.
- La méthode 2 est recommandée lorsque la précision de la sélection est primordiale et que les ressources temporelles permettent un processus d'analyse plus approfondi.

Compte tenu de nos objectifs visant à caractériser le fardeau médico-économique associé aux différents pathogènes, et en comparant à la méthode manuelle appliquée pour la grippe, nous avons appliqué la méthode 1 pour les suites de la revue. De la même façon, face au nombre de revues à

réaliser : une revue par agent pathogène sur le fardeau médico-économique, une revue concernant le fardeau cardio-vasculaire, une revue sur la perte d'autonomie et une revue sur l'efficacité vaccinale, il a été fait le choix de réaliser les revues sur le fardeau des agents pathogènes via l'IA générative en appliquant la méthode 2 et en complétant la synthèse via une recherche par la littérature grise.

Le fardeau médical a été défini comme suit : fardeau ambulatoire, passages aux urgences, hospitalisations et complications : admissions dans les unités de soins intensifs / réanimation et durée de séjour associées, lorsque disponible les excès associés aux pathogènes obtenus par modélisation statistique et la mortalité associée.

La charge économique a été définie comme les coûts directs et indirects imputables aux agents pathogènes et complications.

4. Résultats sur la caractérisation du fardeau épidémiologique et économique

a. Grippe (Influenza)

Sur les 2060 articles identifiés, via PubMed, 13 ont été présélectionnés via l'IA et 9 ont été retenus dans le cadre de cette synthèse. Onze articles issus de la littérature grise ont été ajoutés dans le cadre de cette synthèse, essentiellement des bulletins nationaux issus de la surveillance épidémiologique assurée par Santé Publique France et des posters issus de congrès [Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ECCMID) etc.]. La grippe est probablement l'infection la mieux documentée parmi l'ensemble des infections étudiées dans ce document.

i. *Fardeau épidémiologique*

La grippe se caractérise par des épidémies saisonnières marquées avec néanmoins une variabilité de l'arrivée de la circulation du virus ainsi que de la durée de l'épidémie.

Tableau 4 : Caractéristiques temporelles et virologiques des épidémies grippales en France (SPF).

Saison	Durée (semaines)	Période épidémique	Pic épidémique	Virus dominant	Virus co-circulants
2015-16	11	S4-S14/2016	S11/2016	B/Victoria (70 %)	A(H1N1)pdm09 (27 %)
2016-17	10	S49/2016-S6/2017	S3/2017	A(H3N2) (98 %)	A(H1N1)pdm09, B (traces)
2017-18	16	S49/2017-S12/2018	S52/2017	A(H1N1)pdm09 puis B/Yamagata	Co-circulation
2018-19	8	S2-S9/2019	S6/2019	A(H3N2) + A(H1N1)pdm09	Co-circulation
2021-22	Non documentée	Épidémie très limitée en raison des mesures Covid-19			
2022-23	19	S47/2022-S13/2023	S51/2022	A(H3N2) puis B/Victoria	Succession de 2 vagues
2023-24	10	S51/2023-S8/2024	S5/2024	A(H1N1)pdm09 (majoritaire)	A(H3N2), B/Victoria

2024-25	12	S49/2024- S8/2025	S4/2025	Co-circulation A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria	Inhabituelle co- circulation
----------------	----	----------------------	---------	--	---------------------------------

Selon les données publiées par SPF, l'analyse des dix dernières saisons révèle une grande variabilité dans la durée des épidémies, allant de 8 semaines (2018-19) à 19 semaines (2022-23). Les saisons 2017-18 et 2022-23 se distinguent par leur durée exceptionnelle, liée à la succession de deux vagues épidémiques causées par des virus différents. La saison 2024-25 se différencie par la co-circulation inhabituelle simultanée des trois virus grippaux saisonniers (28). Ces données de circulation sont importantes à considérer car la souche en circulation impacte fortement la sévérité des épidémies de grippe. Les taux de consultations pour syndrome grippal sont plus élevés chez les plus jeunes (entre 2 000 et 5 500/100 000 chez l'enfant versus 700 à 2200/100 000 chez les 65 ans et plus) (2,28,112,113).

En France, l'incidence des syndromes grippaux varie selon les saisons, en fonction de la souche circulante, oscillant entre 487 pour 100 000 habitants (saison 2015-2016) et 1 716 pour 100 000 habitants (saison 2014-2015) chez les 65 ans et plus (114) ; entre 0,5 et 3 % de la population des 65 ans consulterait leur médecin traitant pour un syndrome grippal (56,114,115). Les saisons dominées par le virus A(H3N2) montrent systématiquement un impact plus sévère sur les populations âgées.

Ces taux d'incidence plus faibles en ambulatoire pour la population âgée peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : les personnes âgées peuvent présenter des symptômes atypiques, avoir moins tendance à consulter pour un syndrome grippal « classique », ou développer directement des complications nécessitant une hospitalisation sans passage par la consultation ambulatoire.

En revanche, plus de 50 % de ces hospitalisations surviennent dans la population des 60 ans et plus, cette proportion s'élève à 72 % les saisons les plus sévères (116) ; le fardeau épidémiologique de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France révèle une vulnérabilité particulière de cette population face aux infections grippales.

Les séries temporelles issues des données d'hospitalisations révèlent une différence significative entre les hospitalisations identifiées via un diagnostic de grippe et les excès d'hospitalisations respiratoires attribuables à la grippe Figure 4. Cette différence souligne le problème de sous-diagnostic et de sous-codage de la grippe à l'hôpital. L'excès d'hospitalisations est généralement 1,5 à 2 fois supérieur aux hospitalisations directement codées grippe, indiquant que le fardeau réel est sous-estimé par les statistiques directes (109).

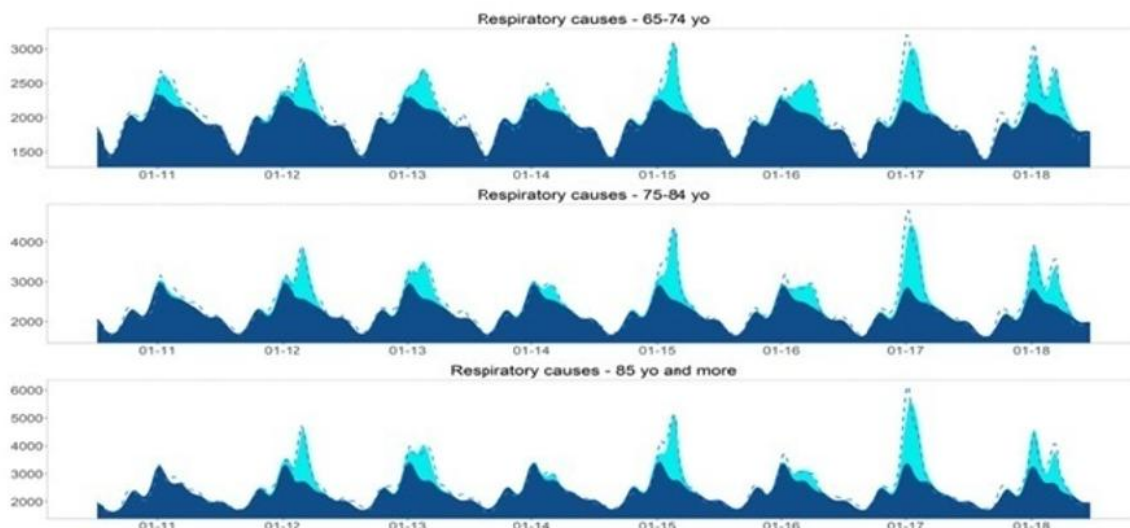


Figure 4. Taux d'hospitalisation pour causes respiratoires selon le groupe d'âge, de juillet 2010 à juin 2018 en France (109).

En bleu clair l'excès attribuable à la grippe, en pointillé, le taux observé, en bleu foncé, la ligne de base en absence de circulation de virus grippal.

Pour les 65 ans et plus, le nombre d'hospitalisations codées pour grippe varie entre 2 000 et 23 000 selon les saisons, ces données illustrent par ailleurs l'impact du virus circulant sur la sévérité de l'épidémie (109,116,117) (Tableau 5). Pour les saisons de grippe qualifiées de « sévères » chez la personne âgée, le nombre d'hospitalisations présentant un diagnostic de grippe est compris entre 18 000 et 23 000 tandis que le nombre d'hospitalisations en excès associées à la grippe est estimé à 35-38 000. Le nombre moyen annuel d'hospitalisations en excès associées à la grippe est estimé à 22 000 – 25 000 par an selon les études, le taux moyen est estimé à 180 pour 100 000 personnes (17,109,118). Pour les saisons de grippe les moins sévères, le nombre d'hospitalisations en excès est inférieur à 15 000 (taux de 59 pour 100 000) tandis qu'il est supérieur à 30 000 (taux supérieur à 300 pour 100 000) pour les saisons les plus sévères (109,118). Ces hospitalisations représentent entre 2 et 11 % des hospitalisations respiratoires selon les saisons (moyenne de 6 %) sur cette tranche d'âge (109).

Tableau 5 : Taux d'hospitalisation pour grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France.

Citation	Période	Source de données	Définition de la grippe	Population	Données	Méthodologie
Piroth <i>et al.</i> 2021	1er déc. 2018 au 28 fév. 2019	PMSI	Hospitalisation avec codes CIM-10 J09, J10, ou J11 (diagnostics principal, lié, ou associé)	Étude nationale : population générale	N hospitalisés pour grippe en 2018-2019 : 45 819 • Insuffisance respiratoire aiguë : 7 977 (17,4 %) • Admission en réanimation : 4 926 (10,8 %) • Séjour moyen (ET) en réanimation : 8 jours (9) • Décès hospitalier : 2 640 (5,8 %) • Décès hospitalier parmi patients en réanimation : 885/4 926 (18,0 %)	Fardeau direct
Pivette <i>et al.</i> 2020	Juillet 2012 à juin 2017	PMSI + données INSEE pour les estimations de taille de population	Hospitalisation avec codes CIM-10 J09, J10, ou J11 (diagnostics principal, lié, ou associé)	Étude nationale : population générale	2013-2014 N hospitalisations grippe : 8 101 dont 34 % chez les 60 + Taux d'hospitalisation (pour 100 000) : 12,7 Hospitalisation avec admission en réanimation : 13,6 % N (%) décès : 338 (4,2 %) 2014-2015 N hospitalisations grippe : 22 285 dont 54 % chez les 60 + Taux d'hospitalisation (pour 100 000) : 34,8 Hospitalisation avec admission en réanimation : 11,1 % N (%) décès : 1 220 (5,5 %) 2015-2016 N hospitalisations grippe : 17 759 dont 32 % chez les 60+ Taux d'hospitalisation (pour 100 000) : 27,7 Hospitalisation avec admission en réanimation : 10,7 % N (%) décès : 588 (3,3 %) 2016-2017 N hospitalisations grippe : 29 365 dont 72 % chez les 60+ Taux d'hospitalisation (pour 100 000) : 45,9 Hospitalisation avec admission en réanimation : 7,9 % N (%) décès : 1 861 (6,3 %)	Fardeau direct

Citation	Période	Source de données	Définition de la grippe	Population	Données	Méthodologie
De Lauzun <i>et al.</i> 2019	S45 2017 à S15 2018	PMSI	Hospitalisation avec codes CIM-10 J09, J10, ou J11 (diagnostics principal, lié, ou associé)	Population générale	N hospitalisations grippe : 44 750 Taux d'hospitalisation (pour 100 000) : 69 Hospitalisation avec admission en réanimation : 4 689 (10,5 %) N (%) décès : 2 586 (5,8 %) Durée moyenne de séjour hospitalier : 8,6 jours	Fardeau direct
Lemaitre <i>et al.</i> 2022	2010-2018	PMSI + Sentinelles + données INSEE + CépiDC (données de mortalité)	PMSI - direct : Hospitalisation avec codes CIM-10 J09, J10, ou J11 (diagnostics principal, lié, ou associé) Indirect : Toutes les hospitalisations avec un diagnostic d'infection respiratoire, code CIM-10 : J00-J99	Population générale	2013-2014 N hospitalisations grippe (fardeau direct) : 8 627 dont 2188 chez les 65+ Excès d'hospitalisation grippe pour cause respiratoire N 65+ : 6865 (4576–9146) – taux 59 pour 100 000 2014-2015 N hospitalisations grippe (fardeau direct) : 21 132 dont 9665 chez les 65+ Excès d'hospitalisation grippe pour cause respiratoire N 65+ : 32 162 (30 243–34 283) – taux 268 pour 100 000 2015-2016 N hospitalisations grippe (fardeau direct) : 18 008 dont 4 818 chez les 65+ Excès d'hospitalisation grippe pour cause respiratoire N 65+ : 14 925 (12 494–17 667) – taux = 121 pour 100 000 2016-2017 N hospitalisations grippe (fardeau direct) : 27 995 dont 18510 chez les 65+ Excès d'hospitalisation grippe pour cause respiratoire N 65+ : 38 833 (36 724–41 161) – taux pour 100 000 = 308 2017-2018 N hospitalisations grippe (fardeau direct) : 44 024 dont 22 975 chez les 65+ Excès d'hospitalisation grippe pour cause respiratoire	Fardeau direct et indirect (estimé à partir d'un modèle de régression)

Citation	Période	Source de données	Définition de la grippe	Population	Données	Méthodologie
					N 65+ : 35 516 (32 373–38 721) – taux 344 pour 100 000	
Goldstein <i>et al.</i> 2023	Saisons grippales 2014-2015 à 2018-2019, + période entre semaine 33, 2022 et semaine 12, 2023	Réseau Sentinelles	"début brutal de fièvre >39°C avec signes respiratoires et myalgies"	Population générale	Contribution estimée des infections grippales à la mortalité toutes causes 2014-2015 N (IC 95 %) = 19 779 (15 438-24 122) 2015-2016 N (IC 95 %) = 5 432 (902-9 932) 2016-2017 N (IC 95 %) = 21 997 (17 891-26 067) 2017-2018 N (IC 95 %) = 19 138 (13 599-24 838) 2018-2019 N (IC 95 %) = 11 925 (8 632-15 245) S33 2022 – S12 2023 N (IC 95 %) = 7 851 (5 213-10 463)	Estimé à partir d'un modèle de régression
Bernadou <i>et al.</i> 2023	Juillet 2012 - juin 2018	PMSI	Toutes les hospitalisations avec un diagnostic d'infection respiratoire aiguë sévère (IRAS), code CIM-10 : J09-J20	Population générale	Hospitalisations IRAS attribuables à la grippe 2013-2014 N = 8 964 - Taux (IC 95 %) = 13,9 (11,1-16,7) 2014-2015 N = 38 519 - Taux (IC 95 %) = 59,7 (55,4-64,1) 2015-2016 N = 24 921 - Taux (IC 95 %) = 38,7 (34,2-43,1) 2016-2017 N = 52 354 - Taux (IC 95 %) = 81,2 (75,4-87,0) 2017-2018 N = 69 610 - Taux (IC 95 %) = 109,0 (99,9-116,0)	Estimé en utilisant une régression périodique
Nuttens <i>et al.</i> 2023	2010-2020	PMSI + Sentinelles + données INSEE	PMSI - direct : Hospitalisation avec codes CIM-10 J09, J10, ou J11 (diagnostics principal, lié, ou associé) Indirect : Toutes les hospitalisations avec un diagnostic d'infection respiratoire, code CIM-10 : J00-J99	Focus 65 ans et plus	Sur la période 2010-2020 : Indirect N moyen et taux pour 100 000 : 60-64 ans : 2 353 (IC 95 % : 2250 ; 2450) – 59 (IC 95 % : 57 ; 62) 65-74 ans : 8 007 (IC 95 % : 7 728 ; 8280) – 94 (IC 95 % : 92 ; 96) 75 ans et plus : 16 312 (IC 95 % : 16 014 ; 16 602) – 268 (IC 95 % : 265 ; 271) 65 ans et plus : 21 732 (IC 95 % : 21 416 ; 22 047) – 180 (IC 95 % : 177 ; 182)	Fardeau direct et indirect (estimé à partir d'un modèle de régression)
Demont <i>et al.</i> 2025	2018-2023	PMSI	PMSI - direct : Hospitalisation avec codes CIM-10 J09, J10,	Population générale	Nombre de séjours hospitaliers pour grippe par année calendaire : 2019 : 54 697	Fardeau direct

Citation	Période	Source de données	Définition de la grippe	Population	Données	Méthodologie
			ou J11 (diagnostics principal, lié, ou associé)		2021 : 5 715 2022 : 66 073 Focus 2023 65 ans et plus : 65-74 : 4 818 75 ans et plus : 11 375	
Capit N. (Etude BIRD-IC AZ)	2022-2023	PMSI	PMSI - direct : Hospitalisation avec codes CIM-10 J09, J10, ou J11 (diagnostics principal, lié, ou associé)	Population générale	Nombre de séjours hospitaliers pour grippe sur la saison 2022-2023 : 51 573 Focus 65 ans et plus : 51 % : 26 258	Fardeau direct

Focus sur la grippe en Europe et problème de la population vieillissante

Deux publications récentes issues du projet BIRD (Burden of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Disease) ont fourni des estimations sur le fardeau associé à la grippe en appliquant deux méthodes d'extrapolation différentes aux données de 40 pays/régions administratives, incluant notamment plusieurs pays européens (8,119). L'Europe présente un profil épidémiologique spécifique concernant les hospitalisations liées à la grippe. Avec un taux d'hospitalisation de 44,3 pour 100 000 habitants, la région européenne affiche paradoxalement les taux les plus bas mondialement, tout en représentant 8,5 % des hospitalisations grippales mondiales avec environ 370 000 cas annuels.

La spécificité européenne réside dans sa structure démographique vieillissante : 41,2 % des hospitalisations concernent les personnes âgées de 65 ans et plus, soit plus du double de la moyenne mondiale (19,5 %) correspondant à ce que nous retrouvons en France. Cette proportion exceptionnellement élevée reflète le vieillissement de la population européenne et concentre le fardeau de la grippe sur cette population vulnérable, avec 152 170 hospitalisations annuelles (taux moyen de 120 pour 100 000) dans cette tranche d'âge. À l'inverse, les enfants de 0-4 ans représentent une proportion légèrement inférieure à la moyenne mondiale (32,5 % vs 36,9 %), bien qu'ils maintiennent des taux d'hospitalisation élevés (228,5 pour 100 000).

Cette configuration démographique spécifique souligne l'importance cruciale pour l'Europe de développer des stratégies de prévention ciblées sur les personnes âgées, population qui concentre près de la moitié du fardeau grippal, et de maintenir des programmes de vaccination adaptés à cette réalité démographique particulière.

Données spécifiques issues des bulletins de surveillance de Santé Publique France

Il n'existe pas encore d'études réalisées directement à partir des bases de remboursement de l'assurance maladie (SNDS), ni avec modélisation pour la période post-pandémie. Nous nous sommes appuyés sur la littérature grise, à partir des bulletins de SPF pour cette partie. Le mode de remontées des informations pour la surveillance se fait à partir des données de passages aux urgences pour la partie hospitalisations. Sur les saisons par ailleurs étudiées pour le PMSI, les écarts sont présentés dans les Tableau 5 et Tableau 6 :

- 2016-17 : 27 995 hospitalisations via le PMSI versus 6 500 hospitalisations après passages aux urgences
- 2017-18 : 44 024 – 44750 hospitalisations via le PMSI versus 9 729 hospitalisations après passages aux urgences

Afin de rendre comparables les différentes saisons, notamment post-pandémies, nous avons analysé l'ensemble des saisons disponibles depuis 2014-15 pour évaluer l'impact des dernières épidémies de grippe comparativement aux précédentes sur la base d'indicateurs similaires (28,56,68,120–123).

Les taux d'hospitalisation post-urgences oscillent entre 6 % (2015-16) et 19 % (2023-24), reflétant des niveaux de sévérité variables. Les saisons dominées par le virus A(H3N2) (2016-17, 2018-19) montrent généralement des taux d'hospitalisation plus élevés. La population âgée de 65 ans et plus représente systématiquement la majorité des hospitalisations pour grippe, avec des proportions variant de 46 % à 69 % selon les saisons, en cohérence avec les études réalisées à partir des données du SNDS (109,116,118).

Selon le dernier bulletin de Santé Publique France, la saison 2024-25 a été particulièrement sévère avec près de 156 000 passages aux urgences et plus de 28 600 hospitalisations après passage aux urgences pour grippe qui ont été ainsi enregistrées, dont 60 % concernaient des personnes de 65 ans ou plus. La

Figure 5 réalisée à partir des données mises à disposition de Santé Publique France montre l'ampleur de l'épidémie de grippe de 2024-2025 tant par son intensité que par sa durée (124).

Si l'on s'appuie sur les dernières données du PMSI disponibles en période post-Covid, sur la saison 2022-2023, 51 573 hospitalisations (Tableau 5) ont été reportées contre 15 828 hospitalisations après passages aux urgences (Tableau 6) correspondant à un facteur de 3,25 entre ces deux données ; la proportion de personnes de plus de 65 ans est similaire entre les deux sources : 51 % (PMSI 2022-23, Tableau 5) versus 54 % (Tableau 6) (28). Si l'on applique ce facteur aux données d'hospitalisations après passages aux urgences, le nombre d'hospitalisations pour les saisons de 2023-24 et 2024-25 peut être estimée à 45 656 et 93 500 hospitalisations respectivement, 56 % et 60 % des patients hospitalisés étant âgés de 65 ans et plus, le nombre de personnes hospitalisées pour grippe ces deux dernières saisons dans cette tranche d'âge s'élève à 25 567 et 56 102 respectivement (28).

Pour conduire ce type d'estimation, il est pertinent de s'appuyer sur les données post-Covid, le sous-diagnostic et sous-codage ayant fort probablement évolués avec la pandémie de Covid et l'accès aux tests virologiques par PCR multiplex qui s'est développé (125). Néanmoins, même s'il y a eu une amélioration du diagnostic et probablement du codage, celui-ci est loin d'être systématique selon les données de l'enquête conduite par SPF. La combinaison des approches directe et indirecte est essentielle pour évaluer l'impact global de la grippe intégrant la part substantielle des complications grippales et devrait être aussi appliquée plus largement aux autres infections respiratoires. En termes d'excès d'hospitalisations, cette dernière épidémie devrait être néanmoins supérieure aux épidémies précédentes, il n'existe pas de modélisation disponible intégrant ces dernières données à date.

Tableau 6 : Passages aux urgences et hospitalisations pour la grippe (source Oscore).

Saison	Passages urgences grippe Tout âge	Hospitalisations post-urgences	Taux hospitalisation (%)	% des hospitalisés ≥65 ans	Cas graves réanimation ≥65 ans	Mortalité attribuable (≥75 ans)
2015-16	49 500	3 050	6 %	46 %	39 % des cas	Non documentée
2016-17	41 000	6 500	16 %	69 %	66 % des cas	13 136– 21 200 décès 91 % ≥75 ans
2017-18	75 500	9 729	13 %	53 %	47 % des cas	11 002 – 17 900 décès 85 % ≥75 ans
2018-19	65 622	10 723	16 %	62 %	52 % des cas	6 784 – 12 300 décès 84 % ≥75 ans
2021-22						
2022-23	110 918	15 828	14 %	54 %	47 % des cas	Non documentée précisément
2023-24	73 597	14 012	19 %	56 %	41 % des cas	Non documentée
2024-25	155 947	28 697	18 %	60 %	46 % des cas	4 023 – 14 100 décès 82 % ≥75 ans

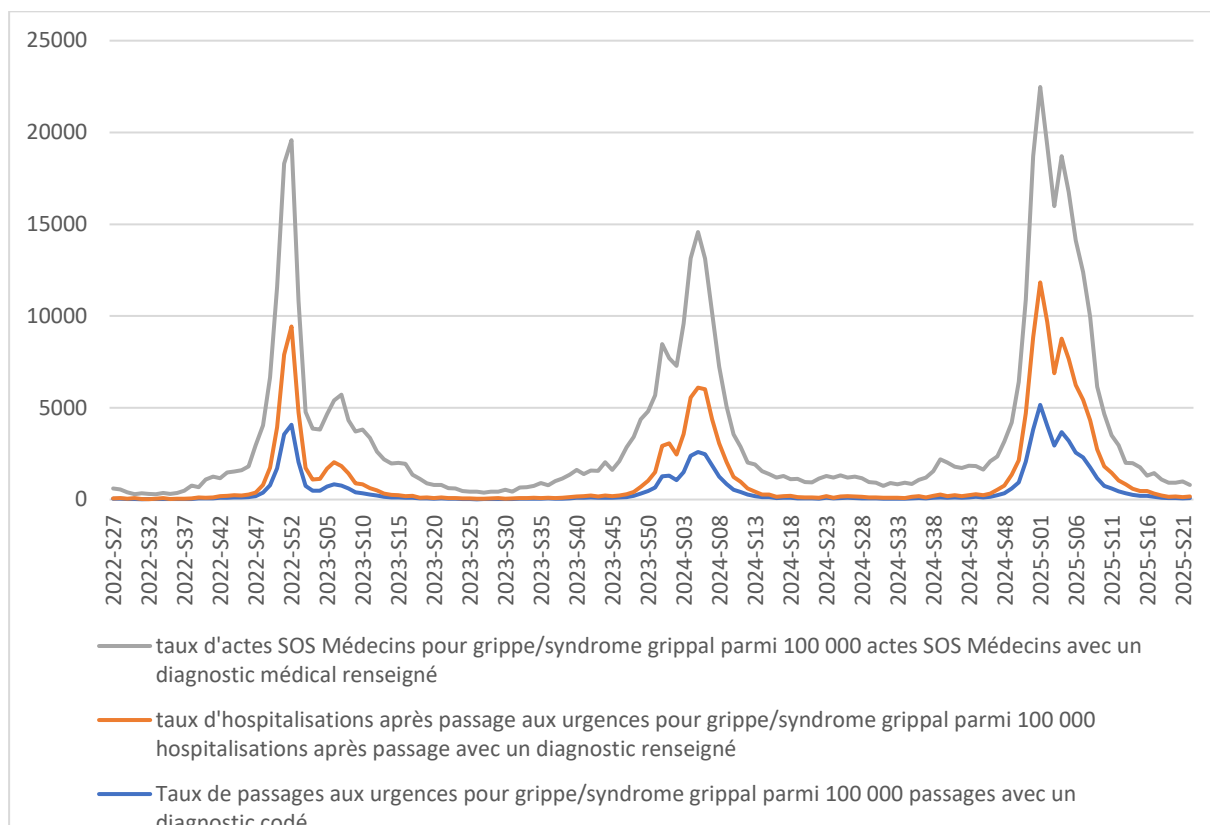


Figure 5. Passages aux urgences et actes SOS médecins chez les 65 ans et plus pour la grippe, 2022-2025.

Caractéristiques des patients hospitalisés

En moyenne, les patients âgés de 65 ans et plus comptent pour 43 % des patients hospitalisés pour la grippe (min : 13 % et max : 66 %), avec 13 % des patients de 65 à 74 ans, 16 % des patients de 75 à 84 ans et de 85 ans et plus (109,116).

La présence d'au moins une pathologie chronique a été observée dans 83 % des cas selon l'étude de Loubet *et al.*, 2017 (88). Les comorbidités les plus souvent décrites pour les patients hospitalisés âgés de 65 ans et plus pour grippe sont l'hypertension (30 %-74 %), l'insuffisance cardiaque / maladie cardio-vasculaire (12-49 %), le diabète (16-21 %), les maladies respiratoires chroniques (4-39 %), le cancer (17 %), les maladies rénales chroniques (14 %) et les maladies neuro dégénératives (2-10 %) (115,126,127).

Caractéristiques des hospitalisations

L'étude de Pivette *et al.* de 2020 s'est intéressée aux diagnostics principaux notifiés lors de l'hospitalisation, 60 % étaient notifiés en grippe, 14 % en détresse respiratoire et 26 % d'autres diagnostics dont le plus fréquent était l'événement cardio-vasculaire, représentant 24 % de la classe « autres diagnostics » chez les 60-79 ans et 34 % chez les 80 ans et plus. Les types de diagnostics associés à une grippe « sévère » ainsi que la détresse respiratoire et les causes cardiaques étaient majoritairement reportés chez les plus âgés (Figure 6). Enfin, selon l'étude de Loubet *et al.* La pneumonie est identifiée dans 27 % des cas et un événement cardiaque aigu dans 13 % des cas (88).

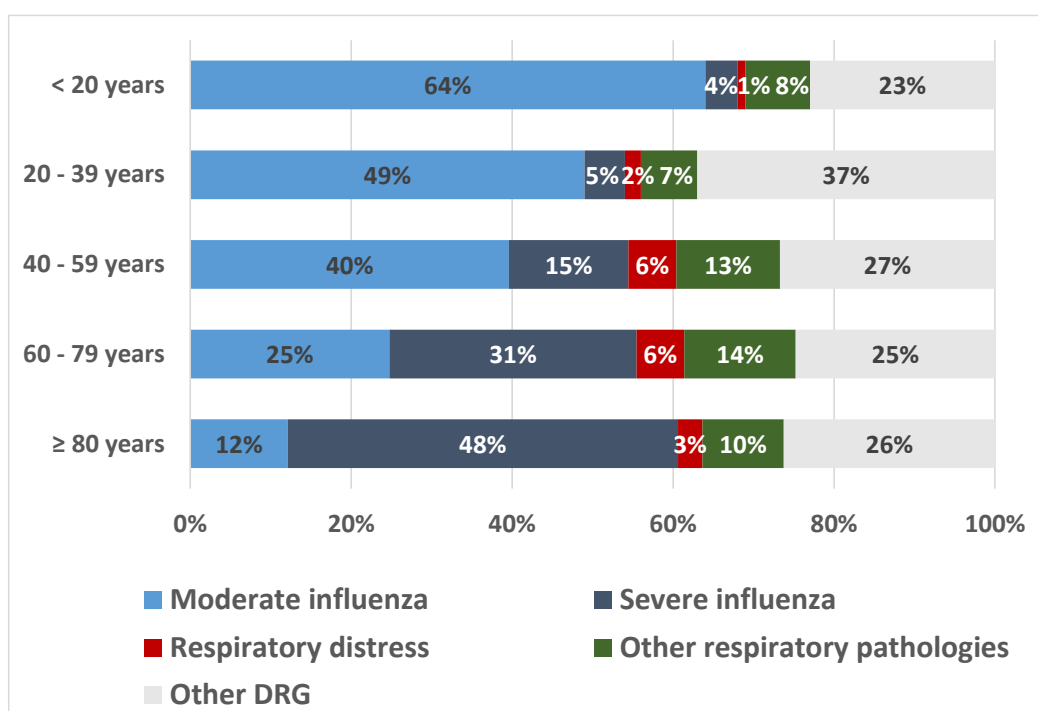


Figure 6. Distribution du type de diagnostic de grippe principal par âge, période 2012-2017 (116).

La durée médiane d'hospitalisation varie selon l'âge, de 8 jours pour les 65-84 ans à 10 jours pour les plus de 85 ans (Tableau 7) (17,109,126). Le taux de transfert en soins intensifs diminue avec l'âge (19,8 % pour les 65-74 ans vs 6,3 % pour les ≥85 ans), possiblement en raison de décisions de limitation de soins chez les plus âgés ou de critères de sélection plus stricts.

L'étude Nuttens *et al.* a aussi étudié l'impact des épidémies de grippe chez les personnes âgées de 60 à 64 ans, montrant un taux d'hospitalisation moyen de 59 pour 100 000 mais un taux élevé de passages en réanimation / soins intensifs : 30 % des personnes hospitalisées pour grippe de cette tranche d'âge (17).

Tableau 7 : Caractéristiques des séjours hospitaliers

Paramètre	65-74 ans	75-84 ans	≥85 ans	Ensemble 65+	Source
Durée médiane séjour (jours)	8 [7-8] Durée moyenne de séjour : 9,5	8 [8-9] Durée moyenne de séjour 75+ : 10,5	10 [9-10]	8	Lemaitre <i>et al.</i> Nuttens <i>et al.</i> Demont <i>et al.</i>
Transfert USI (%)	14,9 19,8 26,6	8,3 (75 +) 13,8 13,4 (75+)	6,3	15	Demont <i>et al.</i> Lemaitre <i>et al.</i> Nuttens <i>et al.</i>
Mortalité hospitalière (%)	6,1	6,6	9,3	7,0	Lemaitre <i>et al.</i> Nuttens <i>et al.</i>
Ventilation mécanique (%)	61,0 (si USI)	61,0 (si USI)	61,0 (si USI)	61,0	Piroth <i>et al.</i>

Les études épidémiologiques montrent une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde dans les 7 jours suivant une infection grippale (risque relatif : 3-5) (PMID : 29129157, PMID: 28502770) (128). Le risque d'AVC est également majoré, particulièrement chez les personnes âgées.

Comme attendu, la mortalité hospitalière augmente progressivement avec l'âge, atteignant 9,3 % chez les plus de 85 ans (109,126). A noter que les personnes âgées de 65 ans et plus représentent 44-50 % des cas graves admis en réanimation, bien qu'elles ne constituent que 20 % de la population générale (129). La couverture vaccinale est faible avec seulement 39 % de vaccination chez les 65 ans et plus, et est particulièrement préoccupante chez les cas graves (25 % seulement) (129).

Réhospitalisations et fragilité post-grippale

A la suite d'une hospitalisation pour grippe, le taux de transfert en SSR est estimé à 5 % et les 65 ans et plus comptent pour 75 à 90 % des patients transférés en SSR (109,130). Les taux de réhospitalisation toutes causes dans les 3 mois suivant une hospitalisation pour grippe sont particulièrement élevés chez les 65 ans et plus, dépassant 20 % systématiquement et culminant à 27,7 % chez les 65-74 ans. Si l'on s'intéresse uniquement aux réhospitalisations pour causes respiratoires et cardiaques, ces taux sont de l'ordre de 3 à 7 % (Tableau 8) (109). Cette fragilité post-grippale souligne l'importance d'un suivi médical rapproché après la sortie d'hospitalisation, particulièrement pour la surveillance des fonctions cardio-respiratoires.

Tableau 8 : Réhospitalisations à 3 mois

Type de réhospitalisation	65-74 ans	75-84 ans	≥85 ans	Ensemble	Source
Toutes causes (%)	27,7	26,0	21,9	20,6	Lemaitre <i>et al.</i>
Causes respiratoires (%)	6,8	6,0	5,5	4,8	
Causes cardiaques (%)	6,3	6,3	5,8	2,8	

Une étude conduite dans 72 unités médicales (14 maladies infectieuses et 58 de gériatrie) en France au cours de la saison 2016-17 a montré que 14 % des patients hospitalisés de 80 ans et plus portaient en EHPAD à l'issue de leur hospitalisation, à 3 mois cette proportion était de 23 % (131).

La mortalité attribuable à la grippe

L'analyse de la mortalité attribuable aux infections grippales sur la période 2014-2025 révèle une variabilité importante entre les saisons épidémiques, avec des estimations oscillantes entre 5 432 décès (2015-2016) et 21 997 décès (2016-2017) au maximum. Les saisons les plus meurtrières correspondent généralement aux épidémies d'intensité élevée : 2014-2015 avec 19 779 décès (IC 95 % : 15 438-24 122), 2016-2017 avec 21 997 décès (IC 95 % : 17 891-26 067), et 2017-2018 avec 19 138 décès (IC 95 % : 13 599-24 838). À l'inverse, la saison 2015-2016, caractérisée par une circulation majoritaire du virus B/Victoria et un impact modéré, n'a enregistré que 5 432 décès attribuables (IC 95 % : 902-9 932) (Tableau 5 et Tableau 6).

La saison 2024-2025 illustre parfaitement la gravité potentielle des épidémies grippales avec un excès de mortalité estimé à 14 100 décès toutes causes confondues, dont 4 023 décès certifiés

électroniquement avec mention explicite de grippe (Tableau 6). Cette saison se distingue par un pic de mortalité exceptionnellement précoce et intense, avec 7,3 % des décès mentionnant la grippe en semaine 2/2025, soit le niveau le plus élevé jamais documenté depuis 2020. **L'impact très important sur les personnes âgées constitue une constante majeure** : les individus de 65 ans et plus concentrent systématiquement à plus de 90 % des décès attribuables à la grippe. A partir des différentes études, la contribution de la grippe à la mortalité sur les périodes décembre à mars est estimée en moyenne pour toutes les saisons épidémiques entre 14 % et 25 % pour les causes respiratoires respectivement, et 5,6 % à 10 % pour toutes causes, respectivement (109).

ii. Fardeau économique

En lien avec le fardeau épidémiologique, le fardeau économique de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France représente un défi majeur pour le système de santé, caractérisé par une concentration disproportionnée des coûts et une variabilité importante selon la sévérité des saisons. Pour les années pré-Covid, l'analyse des coûts liés aux hospitalisations en excès attribuables à la grippe révèle des variations considérables, avec des montants oscillants entre 34,8 millions d'euros (saison 2013-2014) et 186,4 millions d'euros (saison 2016-2017) (109). **Le coût moyen des hospitalisations attribuables à la grippe chez les 65 ans et plus a été estimé à 116 millions d'euros pour la partie hospitalisations (17).**

La comparaison systématique entre coûts directs et coûts attribuables met en évidence une sous-estimation importante et constante de 64 % du fardeau économique réel de la grippe, avec un ratio moyen de 2,8 sur toute la période d'étude, démontrant que l'approche directe basée sur les hospitalisations avec un diagnostic codé "grippe" **ne capture qu'un tiers du coût hospitalier réellement imputable à cette pathologie chez les personnes âgées.**

A noter que les personnes âgées concentrent une part disproportionnée des coûts, représentant 50 % des dépenses totales d'hospitalisation excédentaire pour seulement 20 % de la population général (109,129). Cette disproportion s'accroît durant les saisons sévères où les 65 ans et plus peuvent représenter jusqu'à 80 % des coûts totaux. Les coûts peuvent augmenter d'un facteur de 3 à 5 entre les saisons sévères et faibles, illustrant la variabilité importante de l'impact économique selon l'intensité épidémique.

En tenant compte de l'ensemble de ces éléments, en période pré-Covid, le coût moyen attribuable à la grippe chez les personnes de 65 ans et plus, sur la période 2010-20 est compris entre 112 et 125 millions d'euros (Tableau 9). Le coût attribuable à la grippe est entre 1,3 et 2,4 supérieurs à celui du coût direct. Le coût direct attribuable à la grippe pour la saison de 2018-19 est très important avec un coût de 139 millions d'euros, le coût attribuable est compris entre 179 et 337 millions d'euros.

En période post-Covid, les pratiques de diagnostics liés à une utilisation plus fréquente des tests virologiques [Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) et PCR multiplex], et potentiellement une amélioration du codage, l'écart entre les données d'hospitalisations et les excès attribuables estimés par le biais de la modélisation pourrait se réduire. Les dernières épidémies sont importantes avec un coût direct estimé compris entre 132 millions d'euros (2023-2024) et 290 millions d'euros (2024-2025). Il sera intéressant d'estimer le coût attribuable par la modélisation pour ces saisons.

Tableau 9 : Estimation des coûts associés à la grippe.

Période	N	N (modélisation)	Coût direct (Millions €) 65+	Coût attribuable (Millions €) 65+	Coût Moyen par Hospitalisation 65+	65-74 ans (%) parmi 65+	75-84 ans (%) parmi 65+	85+ ans (%) parmi 65+	Source
2013-2014	8 627 65+ : 2 188	65+ : 6 865	14,4 M€	34,8 M€	5 070 €	40 %	44 %	16 %	Lemaitre <i>et al.</i>
2014-2015	21 132 65+ : 9 665	65+ : 32 162	56,9 M€	155,5 M€	4 835 €	25 %	40 %	35 %	
2015-2016	18 008 65+ : 4 818	65+ : 14 925	29,3 M€	74,8 M€	5 015 €	43 %	39 %	18 %	
2016-2017	27 995 65+ : 18 510	65+ : 38 833	103,2 M€	186,4 M€	4 800 €	31 %	54 %	16 %	
2017-2018	44 024 65+ : 22 975	65+ : 35 516	134,5 M€	173,6 M€	4 890 €	27 %	59 %	13 %	
2018-19	45 819 65+ : 28 407		139 M€		4 886 €	Non disponible			Piroth <i>et al.</i>
2010-2020		21 732	Non précisé	116 M€ +65 ans	4 691 €	38 %	62 %		Nuttens <i>et al.</i>
2022-23	51 573 65+ : 26 258		144 M€		5 177 €	Non disponible			Capit N <i>et al.</i>
2023-24	45 656 65+ : 25 567		132 M€		5 177 €				Partie données SPF
2024-25	93 504 65+ : 56 102		290 M€ estimé 65+		5 177 €	Non disponible			Partie données SPF

Coût global

Si l'on ajoute la partie ambulatoire à ces estimations, entre 0,05 % et 3 % de la population des plus de 65 ans vivant en communauté (95 %) qui consulte pour un syndrome grippal au cours de l'hiver représentant un coût moyen de 30 euros par consultation, le montant associé est compris entre 2 millions et 12 millions d'euros (56,114,115).

Si l'on ajoute le coût des passages aux urgences pour cette population, en considérant qu'entre 5 et 15 % des passages aux urgences concernent la population des 65 ans et plus en excluant les passages aux urgences suivis d'une hospitalisation : la part des 65 ans et plus représente 50 à 70 % de la population hospitalisée (Tableau 6) ; en moyenne, 12 260 (estimé à partir des données du Tableau 6) personnes de 65 ans et plus se rendent aux urgences pour un épisode grippal. Le nombre de personnes non hospitalisées se situe donc entre 1 634 et 4 900, associé à un coût de passages aux urgences d'environ 160 euros (132), le montant global serait compris entre 262 000 euros et 785 000 euros.

Enfin, si l'on ajoute le coût des transferts en SSR après une hospitalisation pour grippe estimés entre 1,2 millions et 13 millions d'euros selon les saisons (rapport de l'étude Fardogrip), (109), entre 75 % et 90 % des patients transférés en SSR ont entre 65 ans et plus, le coût des séjours en SSR suivant une hospitalisation pour grippe est estimé entre 1,17 millions et 9,70 millions d'euros.

Ainsi, le montant global associé à la grippe pourrait être estimé entre 20 millions d'euros (saison 2013-2014) lors de saisons de faible intensité et 315 millions d'euros (2024-2025) lors des épidémies les plus sévères chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Il est à noter qu'il n'a pas été observé d'épidémies de faible intensité depuis 10 ans (saison 2015-16) et que les 3 dernières saisons épidémiques qualifiées de modérée (2023-24) à sévère (2022-23 et 2024-25) présentent toutes un coût supérieur à 130 millions d'euros (Tableau 9).

Néanmoins, ce coût reste sous-estimé, ne tenant pas compte des coûts indirects, des coûts cachés associés aux chutes, aux décompensations, au déclin fonctionnel et à la dépendance.

iii. Conclusion

Fardeau disproportionné et sous-estimé

La grippe représente un problème de santé publique majeur en France, avec un impact considérable sur les personnes âgées de 65 ans et plus. Cette population concentre 50 % à 80 % des hospitalisations grippales tout en ne représentant que 20 % de la population générale. L'analyse des 12 dernières saisons montre une forte variabilité épidémique avec un impact systématiquement plus sévère lors de la circulation du virus A(H3N2). La saison 2024-2025, caractérisée par une co-circulation inhabituelle des trois virus grippaux, illustre l'évolution imprévisible de cette pathologie.

Impact économique et sanitaire considérable

Le coût économique varie de 20 millions d'euros (saisons faibles) à plus de 315 millions d'euros (saisons sévères) chez les 65 ans et plus, les trois dernières saisons post-Covid étant associés à un coût supérieur à 130 millions d'euros. La grippe contribue à 14-25 % des décès respiratoires hivernaux et génère une fragilité post-grippale durable avec plus de 20 % de réhospitalisations dans les trois mois.

Face à ce fardeau, la couverture vaccinale reste insuffisante (39 % chez les 65+, 25 % chez les cas graves). Face au vieillissement démographique, la grippe justifie le maintien d'une vigilance

épidémiologique soutenue et le développement urgent de stratégies préventives renforcées ciblant spécifiquement les populations âgées vulnérables.

b. Virus Respiratoire Syncytial (VRS)

Sur les 244 articles identifiés, 57 ont été présélectionnés, 14 ont été retenus pour la synthèse de la littérature sur le VRS et 5 articles ont été identifiés via la littérature grise (bulletins SPF, JINI, ISPOR, ECCMID, etc.).

i. *Fardeau épidémiologique*

Incidence en médecine de ville

Le VRS représente un pathogène respiratoire majeur chez les personnes âgées, longtemps sous-estimé en raison de difficultés diagnostiques et d'une surveillance inadéquate. Cette synthèse examine le fardeau épidémiologique et économique du VRS chez les adultes de 65 ans et plus, en se concentrant sur les données françaises mais aussi européennes les plus récentes.

Tableau 10 : Circulation du VRS en médecine de ville sur la période 2022-2025 en France

Saison	Période épidémique	Durée	Pic épidémique	Intensité générale
2022-23	S47 à S02	8 semaines	S50 (mi-décembre)	Très élevée, supérieure aux épidémies historiques
2023-24	S42 à S01	12 semaines	S48 (fin novembre)	Comparable aux épidémies pré-Covid, inférieure à 2022-23
2024-25	S47 à S02	8 semaines	S50 (mi-décembre)	Semble inférieure aux épidémies historiques

Contrairement à la grippe, le VRS circule chaque année sur la même période de novembre à mi-janvier (Tableau 10). L'arrivée précoce de l'épidémie de grippe sur la saison 2024-25 a probablement impacté cette dernière épidémie de VRS en limitant la circulation du virus (interaction entre virus avec une réplication du VRS inhibée en présence du virus de la grippe) (133).

L'incidence du VRS en médecine de ville chez les personnes âgées reste difficile à estimer précisément en raison du sous-diagnostic de cette infection. En France, les données du réseau Sentinelles ont reporté une incidence des infections respiratoires dues au VRS tous âges confondus (dont 19 % étaient âgés de 65 ans et plus) de 448 cas pour 100 000 habitants (75). A titre informatif, lors du pic en semaine 51 de la saison 2023-24, l'incidence a été évaluée à 352 pour 100 000 habitants. Chez les patients de plus de 60 ans le taux de positivité a été estimé de 5 % (41/824) contre 23,7 % pour le SARS-CoV-2 et 15,1 % pour les virus grippaux d'après les données du réseau Sentinelles pour la saison 2023-24 (75).

L'étude européenne RESCEU, menée dans trois pays (Pays-Bas, Royaume-Uni, Belgique), fournit des données prospectives sur l'incidence communautaire. Cette surveillance active de 1 040 adultes de 60 ans et plus a identifié 36 épisodes de VRS confirmés par PCR, soit une incidence de 3,5 % par saison (134). Cette étude révèle également un problème critique : les définitions classiques de syndrome grippal de l'OMS ne détectent que 11 % des cas de VRS chez les personnes âgées suggérant une sous-estimation importante du fardeau réel.

Hospitalisations pour VRS en France

Tableau 11 : Estimations annuelles des hospitalisations VRS chez les adultes âgés en France.

Source d'étude	Période	65+ ans	65-74 ans	75-84 ans	≥85 ans	Méthodologie
Données PMSI						
Loubet <i>et al.</i>	2016-2020 4 saisons cumulées	60+ : 10 779 soit 2700 par saison	60-74 : 891	809	1328	Approche directe
Demont <i>et al.</i>	2023 (année calendaire)	6 520 (tout diagnostic)	1 552	4 968	-	Approche directe
HAS – SPF Capit (étude BIRD-IC)	2022-2023	~9 549 (80 % de 11 936) 11 931	80 % 65+	61 % 75+	49 % 80+	Approche directe Données SPF Données PMSI (Lachâtre <i>et al.</i>)
Modélisations françaises						
Marot <i>et al.</i>	2017-2018 2018-2019 2022-2023	11 667 - (91 pour 100 000) 17 831 - (137 pour 100 000) Extrapolation : 43 906 – (298 pour 100 000)	Non disponible			Extrapolation données virologiques : coefficient correcteur PMSI 2022-23 : coefficient correcteur appliqué aux données PMSI Lachâtre <i>et al.</i>
Nuttens <i>et al.</i>	2010-2020 Par saison	20 904 (IC 95 % : 20 418 – 21 335) Taux pour 100 000 : 174 (IC95 % : 170 – 177)	5 696 (IC 95 % : 5 467 ; 5 913) Taux pour 100 000 : 93 (IC95 % : 90 – 97)	15 208 (IC 95 % : 14 952 – 15 422) Taux pour 100 000 : 256 (IC95 % : 252 – 259)	Modélisation par modèle de régression	
Osei-Yeboah <i>et al.</i>	2006-2017 Par saison	17 807 (13 901 – 21 713)	4 244	7 662	5 901	Extrapolation données RESCEU
Modélisations européennes						
Sharp <i>et al.</i>	2010-2017 Par saison	14 373	3 565 71 pour 100 000	10 808 75 + : 251 pour 100 000	Angleterre Modélisation par modèle de régression	
Savic <i>et al.</i>	2000-2021 Par saison	60+ : 150 pour 100 000				Méta analyse Europe

Comme attendu, en période pré-Covid, les données obtenues directement à partir des hospitalisations avec un diagnostic de VRS semblent fortement sous-estimées avec un nombre d'hospitalisations pour VRS de 2700 en moyenne par an sur la période 2016-2020 chez les personnes âgées de 60 ans et plus en France (14). Selon les données de la saison 2022-2023, ce nombre augmente d'un facteur 3,5 à 4,4 pour atteindre 9 549 - 11 931 reflétant fort probablement un recours plus important aux tests PCR de détection virale lors d'une hospitalisation à la suite de la pandémie de Covid (75).

Les approches utilisées pour estimer le fardeau réel associé au VRS sont très différentes et pour autant elles tendent à converger vers un fardeau hospitalier annuel de 15 000 à 25 000 hospitalisations attribuables au VRS chez les personnes âgées de 65 ans et plus (17,93,135). Les taux d'incidence d'hospitalisations augmentent exponentiellement avec l'âge, passant de 93 pour 100 000 chez les 65-74 ans à 256 pour 100 000 chez les 75 ans et plus (17). Ces données sont par ailleurs cohérentes avec les analyses conduites sur les données anglaises ainsi qu'avec les estimations reportées via la métaanalyse de Savic *et al.* (13,107). A noter que pour la saison 2022-2023, étant identifiée comme une épidémie sévère de VRS, en appliquant le facteur de correction de Marot *et al.* estimé sur la période juillet 2022 à décembre 2023 au nombre d'hospitalisations pour VRS issues des données du PMSI (n=11 931) (136), le nombre d'hospitalisations associées au VRS serait estimé à 43 906 pour les 65 ans et plus cette saison-là.

Caractéristiques des hospitalisations

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des hospitalisations VRS chez les adultes âgés (France).

Indicateur	Valeur	Population	Comparaison grippe	Source
Durée de séjour				
Durée médiane (jours)	65-74 : 8 (5-15) 75+ : 9 (6-15)	PMSI 2015-2019	65-74 : 7 (3-13) 75+ : 8 (4-14)	Nuttens <i>et al.</i>
Durée médiane (jours)	60+ : 9,0 57 % > 7 jours	PMSI 2016-2020		Loubet <i>et al.</i>
Durée médiane (jours)	8 (5-13)	Adultes hospitalisés	6 jours (p<0,001)	Descamps <i>et al.</i>
Séjours ≥7 jours	64 %	VRS vs 44 % grippe	+45 %	Descamps <i>et al.</i>
Durée moyenne (jours)	65-74 : 10,2 75+ : 11,1	PMSI 2023	-	Demont <i>et al.</i>
Complications				
Insuffisance respiratoire	31 %	VRS vs 16 % grippe	aPR 1,6 (p<0,001)	Descamps <i>et al.</i>
Pneumonie	31 %	VRS vs 23 % grippe	NS	Descamps <i>et al.</i>
Insuffisance cardiaque aiguë	15 %	VRS vs 8 % grippe	p=0,042	Descamps <i>et al.</i>
SDRA	9 %	VRS vs 7 % grippe	NS	Descamps <i>et al.</i>
Soins intensifs / réanimation		PMSI 2015-2019		Nuttens <i>et al.</i>
65-74 ans	36 %			
75+	19 %			
Admission réanimation	24 %	VRS vs 17 % grippe	aPR 2,0 (1,4-2,9)	Descamps <i>et al.</i>
Ventilation mécanique invasive	16 %	VRS vs 12 % grippe	aPR 1,7 (1,1-2,4)	Descamps <i>et al.</i>

Admission USI	18 % 60+	PMSI 2016-2020	-	Loubet <i>et al.</i>
65-74 ans	16,3 %	PMSI 2023		Demont <i>et al.</i>
75 +	8,0 %	PMSI 2023		

La durée médiane de séjours est de 8 à 9 jours chez les personnes de 65 ans et plus et tend à être légèrement plus importante que celle de la grippe (14,16,17,127). Les hospitalisations pour VRS chez les personnes âgées semblent être associées à une sévérité clinique supérieure à celle de la grippe. L'étude française de Descamps *et al.* (2019) démontre un risque doublé d'admission en réanimation [adjusted prevalence ratio (aPR) 2,0] et une durée de séjour significativement prolongée. Cette sévérité peut s'expliquer par l'âge plus avancé des patients VRS (73 vs 69 ans pour la grippe) et une prévalence plus élevée de comorbidités respiratoires et cardiaques chroniques (127).

A noter que selon les dernières données disponibles, notamment l'année 2023 post-pandémie, la durée moyenne de séjour pour le VRS est légèrement supérieure à celui de la grippe (10,2 versus 9,5 pour les 65-74 ans et 11,1 versus 10,5 pour les 75 ans et plus), avec un taux de passage en USI aussi légèrement supérieur (16,3 % versus 14,9 % pour les 65-74 ans) (16). Ces derniers résultats sont intéressants et posent la question d'une sévérité plus importante pour le VRS face à la grippe réelle ou liée à un sous-diagnostic des cas de VRS. En effet, ces résultats sont à mettre en regard avec l'usage des tests pour le VRS, même si les pratiques de tests ont évolué avec la pandémie de Covid, avec un recours plus fréquent aux tests virologiques, le VRS continue d'être moins testé que la grippe selon la dernière enquête conduite par SPF début 2022 ; chez l'adulte, le VRS est recherché dans moins de 34 % des cas versus 70 % pour la grippe et ce sont probablement les patients les plus sévères qui sont testés (125). Suite à une hospitalisation pour VRS, 13 % des patients âgés de 65 ans et plus sont transférés en SSR versus 4 % des patients de 18 à 59 ans (14).

Caractéristiques des patients hospitalisés

Tableau 13 : Profil des patients âgés hospitalisés pour VRS (France et Europe).

Caractéristiques	France (Descamps <i>et al.</i>)	France (Loubet <i>et al.</i>)	France (Haeberer <i>et al.</i>)	Europe (Almeida <i>et al.</i>)
Démographie				
Âge moyen (années)	73,0 ± 12,9	74,1 ± 16,4	-	78 (médiane)
Sexe féminin (%)	52 %	55,8 %	56,3 % (>59 ans)	38,1 %
Comorbidités principales				
Au moins une comorbidité	90 %	78,6 %	-	80,2 %
Maladie respiratoire chronique	52 %	56,3 %	-	35,5 %
Maladie cardiaque chronique	52 %	41,3 %	82,9 % (>59 ans)	38,7 %
Diabète	24 %	23,5 %	29,9 % (>59 ans)	-
Immunodépression	-	-	29 %	-
Distribution par âge des hospitalisations (≥60 ans)				
60-64 ans	-	26,4 %	15,8 %	-
65-74 ans	-	-	-	-
75-84 ans	-	24,9 %	26,7 %	-
≥85 ans	-	31,9 %	57,5 %	-

Le profil des patients âgés hospitalisés pour VRS révèle une population particulièrement vulnérable, l'âge moyen est assez élevé (73 ans versus 69 ans pour la grippe) et une majorité de femmes. Entre 80 % et 90 % des patients présentent au moins une comorbidité, avec une surreprésentation des maladies respiratoires (52 %) et cardiaques chroniques (52 %) comparativement à la grippe (14,127,137,138). Cette multimorbidité explique en partie la sévérité clinique observée et justifie l'attention particulière portée à cette population dans les stratégies de prévention. De la même façon, ce type d'analyses doit être poursuivi pour les saisons post-pandémies avec l'évolution de pratiques de tests, le recours de plus en plus fréquents aux tests multiplex, permettant ainsi de bénéficier de données de plus en plus robustes (le VRS étant probablement moins testé que la grippe lors des saisons pré-pandémiques).

Mortalité

Tableau 14 : Mortalité liée au VRS chez les adultes âgés (France et Europe).

Type de mortalité	Taux	Population	Période	Facteurs de risque	Source
Mortalité hospitalière					
Mortalité 60 ans et plus	7,3 %	Patients ≥60 ans	2016-2020	Âge, comorbidités	Loubet <i>et al.</i> Demont <i>et al.</i>
Mortalité 65-74 ans	5,9 %	PMSI 2023	2023	-	Demont <i>et al.</i>
Mortalité 75+ ans	9,9 %	PMSI 2023	2023	-	Demont <i>et al.</i>
Mortalité post-sortie					
Mortalité 30 jours	9,0 %	France	2017-2019	vs 6 % grippe (NS)	Descamps <i>et al.</i>
Mortalité 90 jours	13,0 %	France	2017-2019	vs 8 % grippe (p<0,05)	Descamps <i>et al.</i>
Estimations de mortalité attribuable					
Décès annuels attribuables	923-1 560	≥65 ans France	2010-2020	Modélisation	Nuttens <i>et al.</i>

La mortalité intra-hospitalière liée au VRS chez les personnes âgées de 65 ans et plus est de 7,0 %, elle s'élève à 5,9 % chez les 65-74 ans, et atteint 9,9 % chez les 75 ans et plus (14,16). La mortalité à 30 jours et 90 jours du séjour index semble être plus élevée pour le VRS que pour la grippe (127). Les modélisations suggèrent 923 à 1 560 décès annuels attribuables au VRS chez les 65 ans et plus en France (17). Il est à noter que lorsque le taux de mortalité intra-hospitalière de 7,0 % est appliqué aux estimations d'hospitalisations attribuables au VRS chez les 65 ans et plus (15 000 – 25 000), le nombre de décès attendu serait compris entre 1 050 et 1 750 décès, très proche du nombre estimé via la modélisation à partir des données du CépiDc.

ii. Fardeau économique

Les dernières données disponibles ont estimé un coût moyen par hospitalisation de 6 250 euros par séjour chez les 65-74 ans et de 4 950 euros chez les 75 ans et plus (16). Ce coût s'élève à 10 000 euros lors d'un transfert en USI (71).

Si l'on s'appuie sur les données d'incidence en médecine de ville ainsi que sur les données d'hospitalisation du Tableau 11, le fardeau associé au VRS peut être approché selon les éléments présentés dans le Tableau 16.

Tableau 15 : Estimation du fardeau global associé au VRS en France.

Variables	Tout âge	65-74	75+	Coût global 65+	Source
Nombre de patients médecine de ville	2022-23 297 461	56 518		1,7 M€	Rapport HAS Bulletin SPF
Nombre de patients hospitalisés pour VRS	2022-23 : 9 549	Non disponible		53 M€	Bulletin SPF PMSI
	11 931			66 M€	
	65+ : 2018-19 : 17 831 2022-23 : 43 906			94 M€ 226 M€	Marot <i>et al.</i>
	2010-20 20 094			120 M€	Nuttens <i>et al.</i>
USI		16 %	8 %		Demont <i>et al.</i>
Transfert SSR	9 %	13 %		2018-19 : 20 M€ 2022-23 : 45 M€	Loubet <i>et al.</i>
Coût moyen séjour		6 250 €	4 950€		Demont <i>et al.</i>
Coût moyen USI		10 000 €			Loubet <i>et al.</i>
Coût moyen SSR		8 000 €			Extrapolation coût grippe (Lemaitre <i>et al.</i>)

L'évaluation économique du VRS en France révèle un fardeau substantiel chez la personne âgée qui représente 80 % du fardeau du VRS chez l'adulte.

A partir des données issues des hospitalisations associées à un diagnostic de VRS (11 931 cas de 65 ans et plus pour la saison 2022-2023), en intégrant le coût associé à la médecine de ville et au SSR, le coût global associé au VRS chez les personnes de 65 ans et plus s'élève à près de 78 millions d'euros (14,75). Néanmoins, cette interprétation issue directement des données médico-administratives doit tenir compte d'une sous-détection du VRS qui persiste après la pandémie de Covid et reste plus marqué que pour la grippe et d'un sous-codage conduisant à une sous-estimation du fardeau (93,125). Ces limites peuvent en partie être corrigées via les méthodes de modélisation ou d'extrapolation à partir de données virologiques (14,17,93).

Les données de ces études permettent d'estimer un fardeau économique hospitalier compris entre 94 millions d'euros et 226 millions d'euros pour la saison 2022-23 avec un coût moyen sur l'ensemble des saisons de 120 millions d'euros. En y intégrant le fardeau communautaire ainsi que les transferts en SSR, le coût global du VRS est considérable, il est estimé entre 116 millions pour une saison « classique » et 293 millions d'euros pour la saison 2022-2023, particulièrement sévère. Le coût moyen global peut être estimé à 152 millions d'euros.

Ces estimations ne tiennent pas compte des passages aux urgences qui, contrairement à la grippe, sont très peu décrits chez l'adulte, la surveillance étant majoritairement concentrée chez l'enfant, le VRS étant le principal virus responsable des épidémies de bronchiolite.

iii. Conclusion

Cette synthèse de la littérature confirme que le VRS représente un fardeau sanitaire et économique majeur chez les adultes de 65 ans et plus en France et en Europe. Le fardeau épidémiologique se caractérise par :

- **Une incidence hospitalière significative** : 10 000 à 20 000 hospitalisations annuelles chez les 65 ans et plus en France, avec une concentration marquée chez les très âgés (≥ 85 ans).
- **Une mortalité non négligeable** : 7-10 % de létalité hospitalière selon l'âge, avec 923 à 1 560 décès annuels attribuables estimés.

Le fardeau économique associé au VRS est très important, il atteint en moyenne 152 millions d'euros annuels en France.

Ces données soulignent la nécessité du développement de stratégies préventives spécifiques, notamment la vaccination des adultes âgés, et appellent à l'amélioration de la surveillance épidémiologique du VRS dans cette population vulnérable.

c. Métapneumovirus humain

Sur les 81 articles identifiés, 14 articles ont été sélectionnés par l'IA générative, sept ont été retenus dans notre sélection définitive pour caractériser le fardeau associé au HMPV. En parallèle, nous avons identifié 4 autres articles qui viennent compléter cette sélection (méta-analyse, études chez l'adulte et non spécifiquement chez la personne âgée etc.).

i. Fardeau épidémiologique

Une méta-analyse, publiée récemment, a permis d'estimer l'impact du HMPV au niveau mondial chez la personne âgée (22). Basée sur l'analyse de 46 études conduites entre 2005 et 2023, elle révèle qu'en 2019, le HMPV a causé environ 473 000 hospitalisations chez les personnes de 65 ans et plus dans le monde, dont 185 000 dans les pays à revenu élevé et 288 000 dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Ces estimations sont inférieures à celles reportées pour le VRS [759 000 (IC 95 % : 620 000-1 357 000)] pour la même année (139). Ces résultats d'estimations d'hospitalisations plus faibles pour le HMPV par rapport au VRS concordent avec les résultats des études d'incidence incluses dans cette revue systématique.

Plus spécifiquement, en Europe, les études épidémiologiques montrent que le HMPV représente entre 2,0 % et 3,0 % des infections respiratoires confirmées en laboratoire chez les adultes hospitalisés pour syndrome grippal ou infections respiratoires aiguës. Loubet *et al.* (2021) ont rapporté une prévalence de 3,0 % parmi 3 148 patients adultes hospitalisés pour syndrome grippal en France sur six saisons consécutives (140). Deux autres études ont estimé une prévalence comprise entre 2,0 % et 4,0 % du HMPV au global en Italie et en Belgique chez les personnes hospitalisées pour une IRA avec un poids plus important des enfants (141,142). Cependant, les patients étaient testés lorsqu'ils présentaient un tableau clinique d'IRA mais probablement pas lorsque l'infection était au stade d'une complication (détresse respiratoire, complication cardiaque) présente chez la personne âgée contrairement à l'enfant. A partir de ces différentes données ainsi que les données mises à disposition par la CNAM pour les années 2018 et 2019 où le nombre d'hospitalisations pour causes respiratoires chez les 65-74 ans était en moyenne de 53 000 et de 280 000 chez les 75 ans et plus, en appliquant ce taux de 2,0 % à 3,0 %, le nombre d'hospitalisations chez les 65-74 ans est compris entre 1 000 et 1 600 et entre 5 600 et 8 400 chez les 75 ans et plus.

Dans l'étude HARTI chez l'adulte de Falsey *et al.* (2021), les patients âgés de 65 ans et plus représentaient 57 % des adultes hospitalisés pour un HMPV, contre 52 % pour la grippe. Ce pourcentage était encore plus élevé dans l'étude française de Loubet *et al.* (2021), où 84 % des patients HMPV positifs étaient âgés de 65 ans ou plus, contre 59 % pour la grippe ($p < 0,001$) (140,143).

L'étude de Sharp *et al.* (2021) a appliqué les méthodes de modélisation afin d'estimer la part des hospitalisations respiratoires attribuables à différents virus dont le HMPV. Cette étude rapporte un taux de 99 pour 100 000 (IC95 % : 70 -128) chez les 65-74 ans et de 387 (IC95 % : 286-488) chez les 75 ans et plus (107). Cette étude conduite en Angleterre mettait en évidence des estimations pour le VRS assez proches des estimations conduites dans d'autres études en France. En s'appuyant sur ces données, il est possible d'extrapoler ces taux d'incidence à la population française, le nombre d'hospitalisations associées au HMPV en France pourrait être alors estimé en moyenne à 7 500 hospitalisations pour les 65-74 ans et 27 500 hospitalisations pour les 75 ans et plus. Ce nombre semble très important et d'autres études devraient s'intéresser à ce fardeau.

Profil démographique et comorbidités

Selon l'étude de Loubet *et al.*, parmi les patients hospitalisés pour un syndrome grippal, les patients testés HMPV positifs étaient plus âgés que les patients testés positifs pour la grippe (78 ans versus 69 ans) (140). De la même façon, selon l'étude multicentrique de Philippot *et al.*, l'âge médian des personnes hospitalisées pour une infection à HMPV était assez élevé (74 ans) et la majorité (53 %) était des femmes (144).

La grande majorité des patients hospitalisés pour une infection à HMPV présente au moins une comorbidité, avec des taux variant de 81 % à 90 % (140,140,143,144). Chez l'adulte, les comorbidités les plus fréquemment rapportées sont les maladies cardiaques chroniques (33-50 %), les maladies respiratoires chroniques comme la BPCO (32-44 %), et les maladies rénales chroniques (22 %). L'immunosuppression est également fréquente, touchant 17 % à 31 % des patients selon les études, les plus fréquentes étaient les hémopathies malignes (43 %), la transplantation d'organe solide (22 %), la maladie rénale terminale et les tumeurs solides (19 %) (136,140,144).

Tableau 16: Taux et caractéristiques d'hospitalisation pour HMPV chez les personnes âgées.

Caractéristique	Valeur	Détails	Source
Âge médian	>70 ans		Loubet <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024
Présence d'au moins une comorbidité	81-90 %	Comorbidités courantes : maladies cardiaques (33-50 %), BPCO (32-44 %), maladies rénales (22 %)	Loubet <i>et al.</i> , 2021
Immunosuppression	17-31 %		Loubet <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024
Durée médiane	5-9 jours	Séjour hospitalier	Loubet <i>et al.</i> , 2021 Falsey <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024
Taux d'admission en soins intensifs	29 %		Jongbloed <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024
Besoin de ventilation mécanique	3-38 %	Forte variabilité selon les études	Falsey <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024

Diagnostic, complications et mortalité

La pneumonie est le diagnostic principal chez les patients hospitalisés avec une infection à HMPV (36 % à 42 %), suivie par la bronchite aiguë (20 %) et l'exacerbation de BPCO (16 %) (140,144,145).

Un point important à souligner est la fréquence élevée des coinfections bactériennes, rapportée entre 25 % et 29 % selon les études (144,145). Ces coinfections sont associées à un risque accru d'évolution compliquée, notamment chez les patients avec pneumonie (décès observé dans 33 % des cas versus 18 % sans co-infection) (144).

L'insuffisance respiratoire est une complication fréquente des infections à HMPV (36 %), tout comme l'insuffisance cardiaque aiguë (25 %) qui semble plus fréquente dans les infections à HMPV que dans la grippe (13 %, $p=0,002$) (140). Cette association avec les complications cardiaques est également soulignée dans une autre étude qui a montré une association significative entre le HMPV et les admissions hospitalières pour infarctus du myocarde et AVC ischémique chez les personnes âgées de 75 ans et plus (146).

Une donnée intéressante mais qui présente probablement des limites de sous-diagnostic du HMPV par rapport à la grippe : le taux élevé de réadmission hospitalière dans les 3 mois suivant la sortie a été rapporté à 33 % pour le HMPV contre 20 % pour la grippe ($p=0,018$) (143). De même, 93 % des patients HMPV+ ont eu au moins une consultation médicale post-sortie, contre 74 % pour la grippe ($p<0,001$). Ces résultats restent à vérifier dans un contexte de recherche virologique plus systématique.

La mortalité hospitalière associée aux infections à HMPV chez les adultes varie de 2,0 % dans l'étude HARTI à 8,0 % dans les études françaises et néerlandaises (140,143–145).

Tableau 17 : Diagnostic, complications et mortalité chez les personnes âgées hospitalisées pour une infection à HMPV.

Résultat	Pourcentage	Détails	Source
Co-infection bactérienne	25-29 %	Associée à une évolution plus compliquée	Philippot <i>et al.</i> , 2024
Diagnostic principal reporté	36-42 % 20 % 16 %	Pneumonie Bronchite BPCO	Loubet <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024
Complication	25 % 36 %	Insuffisance cardiaque aigue vs 13 % pour la grippe ($p=0,002$) Insuffisance respiratoire	Loubet <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024
Réadmission hospitalière à 3 mois	33 %	Versus 20 % pour la grippe ($p=0,018$)	Falsey <i>et al.</i> , 2021
Mortalité hospitalière	4-8 %	Pour les hospitalisations liées au HMPV	Jongbloed <i>et al.</i> , 2021 Philippot <i>et al.</i> , 2024

ii. Fardeau économique

Coûts directs liés à l'hospitalisation

La durée médiane d'hospitalisation pour HMPV chez les adultes varie de 5 à 9 jours selon les études. En revanche, il n'existe pas d'étude de coût spécifique aux hospitalisations dues aux HMPV. Il est néanmoins possible de conduire quelques extrapolations à partir des coûts hospitaliers connus. En

France, le coût journalier moyen d'hospitalisation pour pneumonie est estimé entre 700 euros et 1 000 euros, tandis que le coût journalier en soins intensifs peut atteindre 1 500 euros à 2 000 euros (147). Sur la base de ces chiffres, le coût direct d'une hospitalisation pour infection à HMPV peut être estimé entre 3 500 euros et 9 000 euros selon la durée de séjour et le niveau de soins requis. Selon une étude récente française, le coût moyen d'une hospitalisation pour pneumonie communautaire est estimé à 8 300 euros et le coût médian à 5 400 euros (148), ces estimations sont cohérentes. Le taux d'admission en soins intensifs (8-29 %) et le besoin de ventilation mécanique (3-11 %) pour les infections à HMPV contribuent significativement à l'augmentation des coûts.

Coûts indirects et post-hospitalisation

Les données de Falsey *et al.* (2021) sur les taux élevés de réadmission (33 %) et de consultations post-sortie (93 %) soulignent l'importance des coûts associés au HMPV (33 % sont réhospitalisés dans les trois mois). Les complications cardiovasculaires associées au HMPV, notamment chez les personnes âgées, génèrent également des coûts indirects significatifs.

Tableau 18 : Coûts directs pour le HMPV.

Catégorie de coût	Coût estimé (€)	Détails	Source/Méthode de calcul
Coût de ré-hospitalisation	~5 000	Par événement de ré-hospitalisation (33 % des patients HMPV)	Basé sur le coût moyen d'une hospitalisation pour cause respiratoire
Coûts des consultations	25-80	Par consultation, selon la spécialité (93 % des patients HMPV)	
Coût des événements cardiovasculaires attribuables au HMPV	7 500-12 000	Par événement (infarctus du myocarde : ~7 500€ ; AVC : 9 000-12 000€)	Basé sur l'HAS, 2019

Impact économique global

A partir des données directes d'hospitalisations calculés dans la partie épidémiologique, entre 6 660 et 10 000 hospitalisations chez les 65 ans et plus seraient associées au HMPV correspondant à un coût compris entre 53 millions d'euros et 80 millions d'euros en se basant sur un coût moyen d'hospitalisation de 8 000 euros. En combinant ces coûts directs d'hospitalisation, les coûts des consultations, les réadmissions ainsi que les coûts des complications, le fardeau économique total du HMPV chez les adultes en France pourrait être estimé entre 63 et 96 millions d'euros par an.

Il est important de noter que ce fardeau économique est probablement sous-estimé, car il ne tient pas compte des coûts indirects liés à la perte de productivité, à la charge des aidants, et à l'impact sur la qualité de vie des patients, conséquents chez les personnes âgées qui représentent la majorité des cas de HMPV.

Comparaison avec d'autres virus respiratoires

Plusieurs études incluses dans cette synthèse ont directement comparé le HMPV à d'autres virus respiratoires, notamment la grippe et le VRS. Par rapport à la grippe, les patients HMPV+ sont généralement plus âgés, présentent plus de comorbidités, développent plus fréquemment une insuffisance cardiaque aiguë, et ont des taux plus élevés de réadmission et de consultations post-

sortie. Ces différences soulignent le fardeau spécifique du HMPV chez les personnes âgées et fragiles mais il reste à confirmer, le HMPV étant très peu testé comparativement à la grippe et dans une moindre mesure au VRS.

Il est aussi à noter que la plupart des études se sont concentrées sur les patients hospitalisés, ce qui peut surestimer la sévérité globale des infections à HMPV. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser l'épidémiologie du HMPV dans la communauté, quantifier son impact économique direct et indirect, et évaluer l'efficacité d'interventions préventives et thérapeutiques spécifiques.

iii. Conclusion

Le HMPV représente un fardeau significatif mais souvent sous-estimé chez les adultes, particulièrement les personnes âgées. Sa prévalence de 2-3 % parmi les infections respiratoires aiguës, sa saisonnalité hivernale et printanière, et son association avec des complications cardiopulmonaires graves en font un pathogène important à surveiller, notamment dans le contexte du vieillissement de la population. Le fardeau économique du HMPV, estimé entre 63 et 96 millions d'euros par an en France, justifie des investissements dans la prévention, le diagnostic précoce et la prise en charge optimale de ces infections. Les études futures devraient se concentrer sur la quantification précise de son impact économique et l'évaluation de stratégies préventives ciblées pour réduire son fardeau chez les populations vulnérables.

d. SARS-CoV-2 (Covid-19)

L'évolution de la Covid-19 se caractérise par deux phases distinctes : une période pandémique initiale marquée par une mortalité exceptionnellement élevée (2020-2022), suivie d'une transition vers un modèle endémique dont les contours saisonniers restent flous (149). Contrairement aux virus respiratoires classiques comme la grippe ou le VRS, le SARS-CoV-2 n'a pas encore adopté de saisonnalité clairement définie (150). Les données de surveillance montrent des pics d'hospitalisations survenant à la fois en période hivernale et printanière, comme l'illustrent les données de GÉODES où l'on observe depuis 2023 des vagues d'intensité variable apparaissant en septembre-décembre mais également en juin-juillet (151) (Figure 7).

Nous nous intéressons ici au fardeau médico-économique associé au SARS-CoV-2 et dans ce contexte non clairement identifié de circulation du virus, il n'a pas été évident de caractériser ce virus, d'autant plus que les articles traitent toujours de l'impact bien plus conséquent de la pandémie associée à la Covid-19. Sur les 468 articles identifiés et analysés via l'IA, 19 articles ont été sélectionnés et aucun n'a été retenu dans notre sélection définitive pour caractériser le fardeau associé à la Covid-19. En parallèle, nous avons identifié des articles qui viennent compléter cette sélection via la surveillance des IRA mise en place par SPF, ainsi que des présentations en congrès sur les derniers chiffres (16,152).

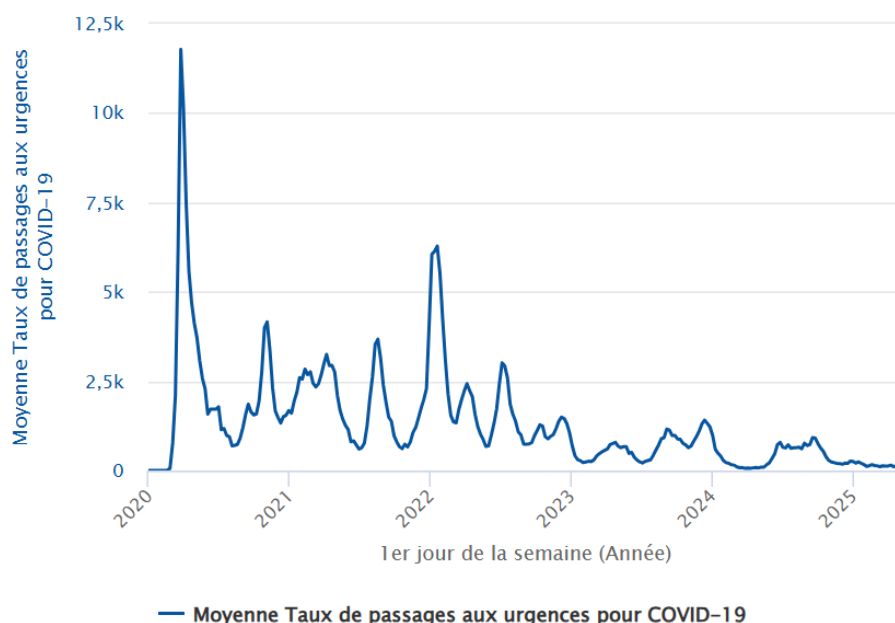


Figure 7. Série temporelle des taux de passages aux urgences associés à la Covid-19.

Cette distribution temporelle atypique alimente un débat scientifique substantiel quant à l'évolution future du profil épidémiologique du virus. Plusieurs facteurs pourraient influencer cette dynamique : l'émergence continue de nouveaux variants, l'immunité populationnelle hétérogène, l'adoption variable des mesures préventives et les taux de vaccination fluctuants (153). Les experts s'accordent sur l'impossibilité actuelle de prédire avec certitude si la Covid-19 adoptera ultimement un schéma saisonnier régulier ou continuera de circuler selon des dynamiques moins prévisibles (154), rendant nécessaire le maintien d'une surveillance épidémiologique robuste.

L'analyse des données de surveillance de la Covid-19 depuis 2023 révèle un impact persistant chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré l'atténuation de la phase pandémique. En 2023-2024, les hospitalisations après passages aux urgences pour la Covid-19 étaient nettement plus élevées dans cette population (3,8 % et 5,6 % lors des 2 pics épidémiques), et 63 % (n=690 selon les données de surveillance SPF) des admissions en réanimation concernaient cette tranche d'âge (112). A titre de comparaison, le nombre reporté d'admissions en réanimation (issues des données OSCOUR, après passages aux urgences) pour la grippe était de 876 dont 41 % chez les 65 ans et plus. Les données de mortalité indiquent que 95 % des 5 635 décès associés à la Covid-19 touchaient les personnes de 65 ans et plus (112).

Selon une étude conduite à partir des données du PMSI, pour l'année 2023, 42 536 hospitalisations ont été reportées chez les 65-74 ans et 138 065 hospitalisations chez les 75 ans et plus ; une étude plus restrictive sur les critères de sélection (exclusion des codes U0714 et U0715) estime le nombre de patients hospitalisés pour Covid-19 en 2023 à 65 549 chez les 65 ans et plus (15,16). La durée moyenne de séjour était de 12 jours et le coût moyen d'un séjour hospitalier était de 6 408 euros et 5 355 euros respectivement, 30 % des patients étaient réhospitalisés dans les 3 mois avec un coût de séjour moyen de 9 000 euros (16). En 2023, le coût attribuable à la Covid-19 peut être estimé entre 500 millions d'euros et 1 010 millions d'euros et jusqu'à 1 500 millions d'euros avec le coût associé aux ré-hospitalisations.

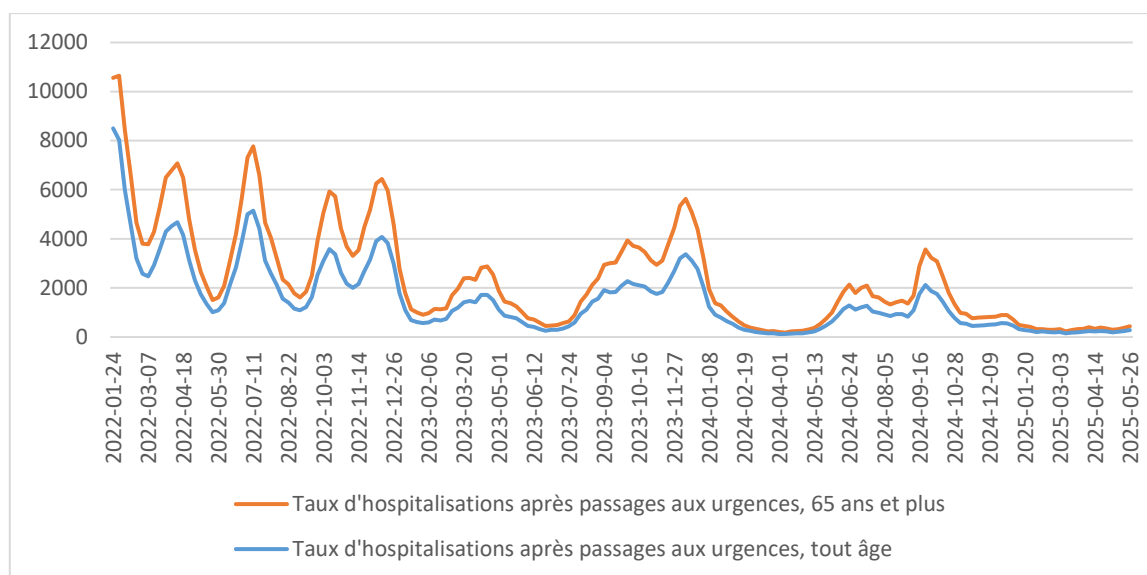


Figure 8. Taux d'hospitalisation après passages aux urgences pour la Covid-19.

En 2024-2025, bien que l'activité globale liée à la Covid-19 ait diminué, la vulnérabilité des aînés est demeurée significative : 68 % des cas graves en réanimation concernaient les personnes âgées de 65 ans et plus, avec un taux d'hospitalisation atteignant 3,6 % lors du pic de septembre 2024 (Figure 8) (113). La mortalité associée à la Covid-19 a également persisté : parmi les 187 999 décès déclarés par certificat électronique de décès toutes causes, entre la semaine 40 de 2024 et 15 de 2025, 2 887 décès ont été déclarés avec mention de Covid-19 (1,5 %), dont 97 % âgés de 65 ans ou plus (113).

Les caractéristiques des patients admis en réanimation sont les suivantes pour la saison 2024-2025 (en comparaison à la grippe et au VRS) (Tableau 19). Le poids des personnes de 65 ans et plus est plus important que pour le VRS et la grippe, la mortalité est plus élevée en lien probablement avec l'âge.

Tableau 19 : Caractéristiques des patients grippe, Covid-19 et VRS, admis en réanimation, saison 2024-2025 (28).

	Grippe (N= 1849)	Covid-19 (N=326)	VRS (N= 321)
Hommes N (%)	1014 (55 %)	198 (61 %)	165 (52 %)
Age ≥ 65 ans N (%)	846 (46 %)	221 (68 %)	206 (64 %)
Comorbidités N (%)	1564 (86 %)	287 (88 %)	307 (96 %)
Vaccination (Non ou non renseigné) (%)	1595 (86 %)	305 (94 %)	-
Mortalité N (%)	266 (14 %)	70 (21 %)	43 (13 %)
Age ≥ 65 ans N (%)	162 (61 %)	63 (90 %)	34 (79 %)

Ces données démontrent que, malgré une circulation virale plus faible en 2024-2025 et des campagnes de vaccination ciblées atteignant seulement 30,2 % des personnes âgées de 65 ans et plus en 2023-2024 (112), les personnes âgées continuent de supporter une charge disproportionnée de la morbidité et de la mortalité liées à la Covid-19 en phase post-pandémique.

e. Pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et pneumonies non documentées

Pour le pneumocoque, 775 articles ont été identifiés via les termes Mesh et analysés via l'IA, 24 ont été pré-sélectionnés et 6 ont été retenus. Pour la pneumonie non documentée, sur la période 2015-2019, 91 articles ont été identifiés et 385 sur la période 2023-2025. Pour rappel, la période de pandémie a été volontairement exclue. In fine, 7 articles ont été retenus. Quatre articles ont été identifiés (publications sur la période 2021-2022) et 4 autres provenant de la littérature grise.

La PAC et les infections à pneumocoques représentent un enjeu majeur de santé publique chez les personnes âgées en France. Une étude transversale basée sur les données médico-administratives (SNDS) dont l'objectif était de caractériser la population à risque de maladie pneumococcique a estimé que plus de 4,4 millions d'adultes étaient à risque de maladie pneumococcique en 2018, parmi lesquels 55 % étaient âgés de plus de 65 ans, soit 2,2 millions de personnes (155–157). Après ajustement pour tenir compte de la croissance démographique depuis 2018, on estime que 17 millions de personnes seraient éligibles à la vaccination si les critères incluaient toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, par rapport aux environ 4,4 millions estimés.

Selon une étude conduite dans 25 centres hospitaliers français, le risque de développer une infection invasive à pneumocoques sévère est au moins 3 fois plus élevé chez les personnes de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes [aOR 2,66, 95 % CI (1,49-4,75), p=0,001] (158). Les comorbidités entraînant un risque accru d'infection sont fréquemment retrouvées chez les personnes âgées, entraînant cette majoration du risque (diabète, bronchopneumopathie obstructive, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale etc.). Selon une étude conduite par SPF, 64 % à 79 % des personnes de 65 ans et plus présenteraient au moins deux comorbidités (159).

i. *Fardeau épidémiologique*

PAC et PPNB

L'incidence de la PAC chez les personnes âgées présente une variabilité importante selon le niveau de soins. En ambulatoire, l'étude CAPA révèle une incidence de 6,7/1 000 personnes/an chez les ≥65 ans, cohérente avec les données de l'étude réalisée sur une base de données issues des dossiers médicaux de médecins généralistes (entre 5 et 5,7 pour 1 000 par an) correspondant à 80 000 consultations (160,161).

Au niveau hospitalier, l'incidence atteint 1 916,7/100,000 en 2019, montrant une tendance croissante de +12,3 % entre 2013 et 2019 (moyenne annuelle de 234 238 cas en 2019 et 282 140 avec la population de 2025) pour les 65 ans et plus, 74 % des pneumonies toutes causes hospitalisées concernaient les 65 ans et plus, et 67 % des PPNB (156,162). En moyenne, 6 000 personnes de 65 ans et plus sont hospitalisées pour une PPNB selon les études, correspondant à 3 % des PAC (156,162). Cette part des PPNB parmi les PAC est fortement sous-estimée, probablement liée à un sous-diagnostic (absence de test systématique) et sous-codage. Une méta-analyse conduite sur le sujet a montré que 27 % des PAC étaient des PPNB ; une autre étude, en multipliant les moyens de détection, estime cette proportion à 25 % (163,164). Les pneumonies virales associées au virus de la grippe et du VRS comptent pour 11 % et 3 % des PAC respectivement, à partir d'une étude conduite en France dans un service d'urgence (saison 2011/12), *Streptococcus pneumoniae* a été identifié dans 30 % (9/28) des échantillons testés, pour 2 d'entre eux, la grippe A était aussi identifiée (165).

Pour les années post-pandémie, il existe très peu de données. A partir du site Odissé (en remplacement de Geodes), mis à disposition par SPF, il est possible de tracer les séries temporelles depuis 2020. Nous nous sommes intéressés à la période post-pandémie. Comme observé sur la Figure 9, les hospitalisations pour pneumonies chez les personnes âgées de 65 ans et plus, occupent une place importante, comptant pour 10 % à 12 % de l'ensemble des hospitalisations après passages aux urgences en période hivernale. Les saisons 2022-2023 et 2024-2025 se caractérisent par des niveaux élevés d'hospitalisations reflétant fort probablement les complications liées aux épidémies sévères de VRS et grippe en 2022-2023 et à la forte épidémie de grippe en 2024-2025.

Tableau 20 : Incidence et taux d'hospitalisation de la pneumonie toutes causes chez les ≥65 ans.

Indicateur	Population	Données	Période d'étude	Source
Incidence ambulatoire	≥65 ans	278 patients ≥65 ans sur 886 6,7 pour 1 000 / an	2011-2012	Partouche et al., 2018
	Adultes	379 à 474 pour 100 000, 34 % ≥65 ans	2013-2019	Duret et al., 2022
	≥65 ans	5 à 5,7 pour 1000 / an Entre 67 581 et 84 521 / an		
Passages aux urgences	Adultes	Augmentation de 34 % sur la période, 60 % ≥65 ans, 70 % suivis d'une hospitalisation	2013-2019	Duret et al., 2022
Incidence hospitalière	≥65 ans	De 1859,9 à 1916,7 pour 100 000 +12,3 % (2013-2019) 234 238 cas / an	2013-2019	Sabra et al., 2024

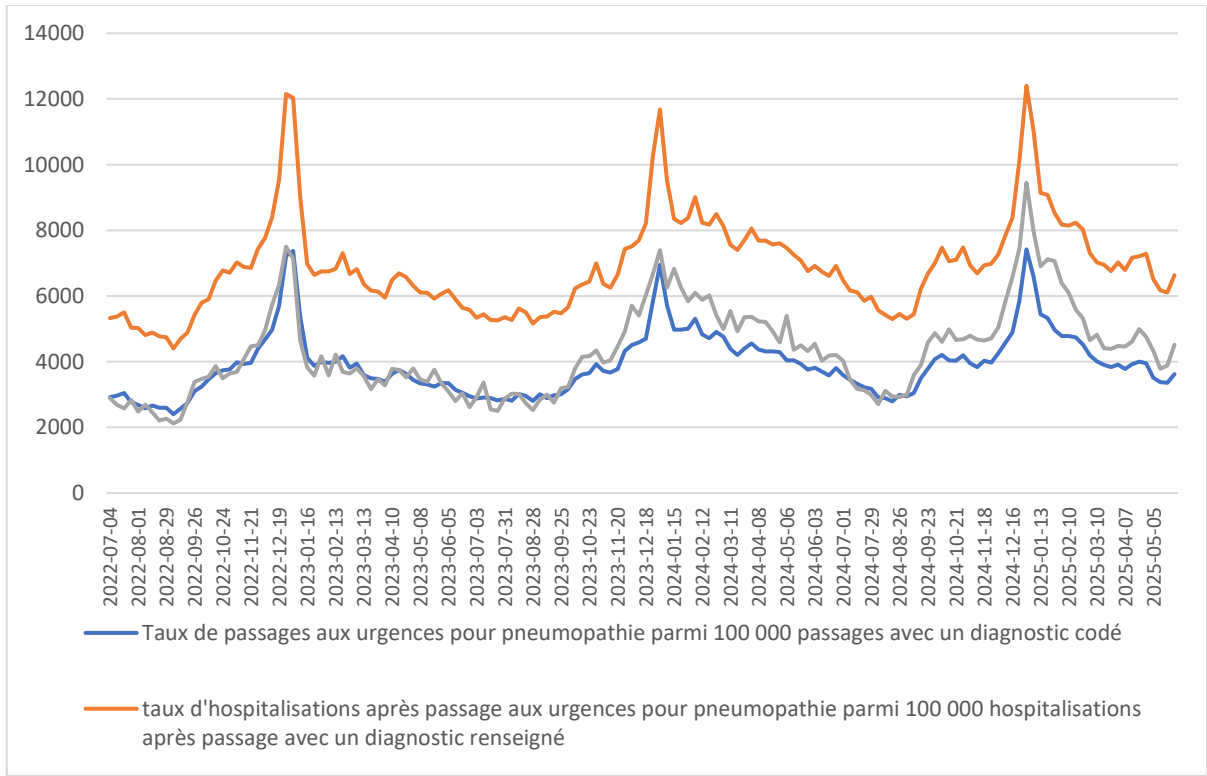


Figure 9. Passages aux urgences, hospitalisations et actes SOS médecins chez les 65 ans et plus pour pneumopathie, 2022-2025.

Infections invasives à pneumocoques

Incidence et évolution des formes invasives

Le taux d'incidence des IIP était stable sur la période 2017-2019 (taux compris entre 26,9 et 28,9 pour 100 000 personnes), chez les personnes de 65 ans et plus. Avec la Covid-19 et la mise en place des stratégies de prévention (confinement, gestes barrières...), le taux d'incidence a fortement chuté à 9-11 pour 100 000 personnes. Depuis 2022, une augmentation de 20 % de ce taux a été rapporté avec un taux de 15,2 en 2022 et de 18,3 pour 100 000 personnes en 2023 (166). Cette augmentation est plus importante que celle reportée pour l'ensemble de la population (16 %). Selon les études, entre 60 et 65 % des IIP concernaient les 65 ans et plus (156,167). A noter que le taux d'incidence augmente avec l'âge, en étant deux fois plus importants chez les 85 ans et plus que chez les 65-74 ans.

Caractéristiques des hospitalisations

PAC et PPNB

Tableau 21 : Caractéristiques des hospitalisations et mortalité - pneumonie toutes causes ≥65 ans.

Indicateur PAC N par an	Risque faible N=109 906 (47 %)	Risque modéré N=102 812 (44 %)	Risque élevé N=21 521 (9 %)	Global N=234 238	Source
Durée moyenne de séjour	14 jours	15 jours	17 jours	15 jours	Sabra <i>et al.</i> , 2024
Transfert soins critiques	20 %	24 %	27 %	18 %	
Transfert en SSR	19 %	18 %	14 %	18 %	
Mortalité intrahospitalière	14 %	15 %	21 %	15 %	
Réhospitalisation à 30j	14 %	19 %	30 %	17 %	
Réhospitalisation ≤180j	40 %	53 %	65 %	48 %	
Indicateur PPNB N par an	Risque faible N=2938 (43 %)	Risque modéré N=2585 (48 %)	Risque élevé N=547 (9 %)	Global N=6071	Source
Durée moyenne de séjour	15 jours	16 jours	16 jours	16 jours	Sabra <i>et al.</i> , 2024 Période :2013-2019 Bailey <i>et al.</i> , 2025 Période : 2015-2018
Transfert soins critiques	28 %	34 %	33 %	31 %	
Transfert en SSR	18 %	17 %	12 %	17 %	
Mortalité intrahospitalière	13 %	14 %	16 %	14 %	

Les caractéristiques des hospitalisations révèlent un gradient de sévérité selon le niveau de risque pneumococcique des patients. La durée de séjour augmente de 14 à 17 jours entre les groupes à risque faible et élevé, parallèlement à une augmentation des transferts en soins critiques (20 % à 27 %) et des taux de réhospitalisation (40 % à 65 % à un an). La mortalité intrahospitalière augmente fortement selon le niveau de risque, passant de 14 % chez les personnes âgées à faible risque à 21 % chez les personnes à risque élevé. Indépendamment de l'âge, la présence et le nombre de comorbidités impactent directement l'admission en soins intensifs [OR : 1,6 IC95 % (1,5-1,8) pour les personnes présentant au moins deux comorbidités] et la mortalité [1,7 IC 95 % (1,6-1,7) pour les personnes présentant au moins une comorbidité] (168).

Si l'on s'intéresse aux données de mortalité mises à disposition par le CépiDc, à partir des certificats de décès, le nombre moyen annuel de décès reporté chez les plus de 65 ans en période pré-Covid était de 13 650 par an sur les années 2017-2019. En 2022, dernière année mise à disposition, 13 832 décès dus à la pneumonie ont été reportés. Les personnes de 65 ans et plus représentent 96 % des décès pour pneumonie et les 75 ans et plus comptent pour 88 % à 90 % des décès pour pneumonie (169). Ce nombre représente 14 % des pneumonies hospitalisées.

PAC et IIP

Tableau 22 : Caractéristiques des patients et des hospitalisations.

Caractéristiques	PAC à pneumocoque (P-PAC)	IIP non-méningée	Source
Âge médian	63 ans 65 ans [55-76]	71 ans	Saba <i>et al.</i> , 2018 Dupuis <i>et al.</i> , 2021 Danis <i>et al.</i> , 2019
Sexe masculin	67 %	64,6 % des cas ≥65 ans	Dupuis <i>et al.</i> , 2021 Danis <i>et al.</i> , 2019
Admissions en soins intensifs			
Taux d'admission USI	15,7 %	26 % (IIP ≥65 ans)	Dupuis <i>et al.</i> , 2021 HAS, 2024
Ventilation mécanique	66,2 % (USI)	-	Dupuis <i>et al.</i> , 2021
Support vasopresseur	62,0 % (USI)	-	Dupuis <i>et al.</i> , 2021
Durées de séjour			
Séjour hospitalier total	15 jours 23 jours [±22]	-	Saba <i>et al.</i> , 2018 Dupuis <i>et al.</i> , 2021 Bailey <i>et al.</i> 2025
Séjour USI	13 jours [±16]	-	Dupuis <i>et al.</i> , 2021 HAS, 2024
Comorbidités principales			
Diabète	24,9 % (USI)	-	Dupuis <i>et al.</i> , 2021
Insuffisance cardiaque	31,1 % (USI)	-	Dupuis <i>et al.</i> , 2021
BPCO	51,2 % (USI)	-	Dupuis <i>et al.</i> , 2021
Cancer/hémopathie	29,8 % (USI)	-	Dupuis <i>et al.</i> , 2021

Les IIP se caractérisent par des séjours particulièrement sévères avec une durée moyenne de 23 jours et une durée moyenne en soins intensifs de 13 jours (Tableau 22) (156,167,170). Comme pour les PAC, la présence de comorbidités augmente le risque de transfert en soins intensifs. La mortalité intrahospitalière, à 30 jours et un an augmente fortement avec l'âge avec une augmentation de 1,94 chez les 65-74 ans comparativement aux 0-54 ans et de 3,28 pour les 75 ans et plus pour la mortalité intrahospitalière (HR=1,61 et 2,93 respectivement pour la mortalité à 30 jours et à 1,56 et 2,40 pour la mortalité à un an) (156,167,170). Comme pour les PAC, la présence de comorbidités augmente le risque de transfert en soins intensifs. La mortalité intrahospitalière à 30 jours et un an augmente fortement avec l'âge avec une augmentation de 1,94 chez les 65-74 ans comparativement aux 0-54 ans et de 3,28 pour les 75 ans et plus pour la mortalité intrahospitalière (HR=1,61 et 2,93 respectivement pour la mortalité à 30 jours et à 1,56 et 2,40 pour la mortalité à un an) (170).

ii. Fardeau économique

Tableau 23 : Coût moyen par épisode selon le type de pneumonie.

Type de pneumonie	Coût moyen (SD) €	Médiane (Q1-Q3) €	Durée séjour	Population	Source
PAC toutes causes - Global	7 334 (8 002)	5 378 (3 483-8 042)	15 jours	≥65 ans	Sabra <i>et al.</i> , 2024
PAC toutes causes				≥65 ans	Sabra <i>et al.</i> , 2024
Coûts hospitaliers					
Risque faible	6 892 (7 766)	5 378 (3 483-7 039)	14 jours		
Risque modéré	7 433 (7 885)	5 378 (3 483-8 329)	15 jours		
Risque élevé	8 237 (8 578)	5 378 (3 483-10 175)	17 jours		
PPNB – Global	8 296 (8 324)	5 378 (3 483-10 533)	16 jours	Adultes	Sabra <i>et al.</i> , 2024
PPNB				≥65 ans	Bailey <i>et al.</i> , 2025
Coûts totaux					
Risque faible	18,750	10,459 (5,904–19,820)			
Risque modéré	(29,820)	13,163 (7,312–25,348)			
Risque élevé	22,110	12,249 (6,899–23,557)			
	(29,039)				
	20,658				
	(28,237)				
IIP – Global	21 705	12 818 (7 096-24 630)	22	65+	Bailey <i>et al.</i> , 2025
Coûts totaux					
IIP				65+	Bailey <i>et al.</i> , 2025
Coûts totaux					
Risque faible	22,762	14,026 (7,566–26,420)			
Risque modéré	(28,713)	14,808 (8,081–29,735)			
Risque élevé	26,180	14,893 (8,136–27,904)			
	(40,685)				
	23,650				
	(27,257)				

Les coûts hospitaliers moyens révèlent une hiérarchie selon le type et le niveau de risque du patient et la sévérité de l'infection (Tableau 25). Pour les pneumonies toutes causes chez les ≥65 ans, le coût moyen augmente de 6 892 euros (risque faible) à 8 237 euros (risque élevé), avec une médiane stable à 5 378 euros reflétant une distribution asymétrique des coûts.

Les estimations pour les infections pneumococciques intègrent les coûts de suivis post-hospitalisations estimés (Tableau 24), le coût moyen varie entre 18 750 et 20 650 euros en fonction du niveau de risque du patient pour les PPNB (156). Ce coût est encore plus important pour les IIP, de 22 700 à 26 180 euros, avec un coût moyen de 21 705 euros (156). Cette gradation reflète la complexité de prise en charge et la durée des séjours des IIP.

Tableau 24 : Coûts estimés post-hospitalisation des infections pneumococciques.

Variables	Utilisation	Population	Détails	Source
Consultations externes	66 % des épisodes chez les ≥65 ans	Pneumonie pneumococcique	Médiane de 2,0 visites	Bailey <i>et al.</i> , 2025
Kinésithérapie	33,8 % chez les ≥65 ans	≥65 ans	Plus fréquent que chez les <65 ans	Bailey <i>et al.</i> , 2025
Antibiotiques ambulatoires	51 % des épisodes	Tous âges	Médiane de 1	Bailey <i>et al.</i> , 2025
Coûts de suivi suivant une hospitalisation PAC	1 242€ (3 000)	Pneumonie pneumococcique	Dans l'année suivante	Saba <i>et al.</i> , 2018
Coûts de suivi lorsque USI hospitalisation index	11 637€ (16 500)	Post-USI	Récidives/complications	Dupuis <i>et al.</i> , 2021

L'utilisation des ressources ambulatoires est importante avec 69,5 % des patients nécessitant des consultations externes et 33,8 % des ≥65 ans bénéficiant de kinésithérapie. Les coûts de suivi post-hospitalisation atteignent 1 242 euros en moyenne l'année suivant l'hospitalisation, tandis que les formes nécessitant un passage en USI génèrent des coûts initiaux de 19 008 euros et des hospitalisations subséquentes de 11 637 euros, illustrant l'impact économique prolongé de ces infections.

A partir de l'ensemble des études publiées, le coût associé aux PAC hospitalisées chez les personnes âgées de 65 ans et plus s'élèvent en moyenne à 1 718 millions d'euros (69 % de 2 490 millions d'euros) par an (162). Le coût des PPNB et IIP chez les personnes de 65 ans et plus a été estimé à 548 millions d'euros selon l'étude de Bailey *et al.* (156).

Le fardeau économique de la pneumonie représente un fardeau considérable de 2,49 milliards d'euros annuels pour les PAC toutes causes, dont 69 % sont attribuables aux ≥65 ans soit 1,7 milliards d'euros et 2,4 milliards d'euros si l'on considère les coûts post-hospitalisation (162).

Les PPNB et IIP hospitalisées génèrent 137 millions d'euros chez les ≥65 ans pour 6 500 à 8 000 épisodes annuels, 74 % concernent des PPNB (156,162) ramenant le coût des PAC à 1,6-2,3 milliards d'euros.

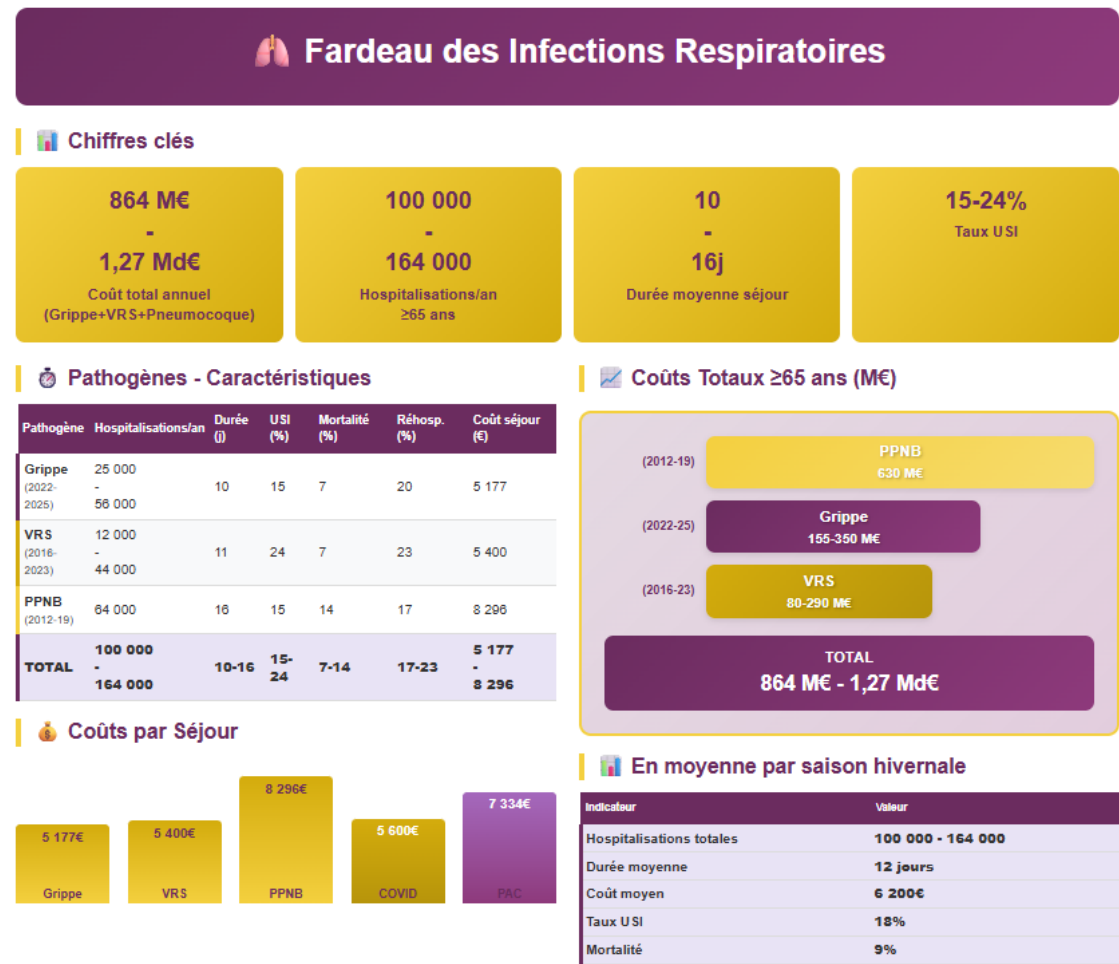
A ce coût s'ajoute le coût économique des pneumonies prises en charge en ville avec un montant moyen de 119 euros appliqués aux 80 000 personnes de 65 ans et plus consultant chaque hiver, correspondant à un montant total de 9,5 millions d'euros (160,171).

iii. Conclusion

Cette synthèse révèle un fardeau épidémiologique et économique considérable de la pneumonie et des infections pneumococciques chez les ≥65 ans en France. Chez les patients âgés, les IIP et les PAC à pneumocoques entraînent des hospitalisations prolongées, avec des passages en unité de soins intensifs (USI), augmentant les risques de déclin fonctionnel post-hospitalisation, de ré-hospitalisation et de mortalité. Le coût total de la pneumonie et des infections à pneumocoques s'élève à 2,7-3,4 milliards d'euros chez les 65 ans et plus par an. L'incidence croissante (+12,3 % entre 2013-2019), la mortalité élevée (13,5 % à 30 jours, 32,6 % à 1 an et plus de 13 000 décès reportés directement avec la pneumonie en cause initiale) et les coûts considérables, nécessitent une optimisation des stratégies préventives, notamment vaccinales, pour cette population vulnérable. Ces estimations ont été faites à partir des données de 2019 et de la population des 65 ans et plus de 2019, avec un même taux

d'incidence (1 916 pour 100 000, 234 238 en 2019). Pour les PAC, ce nombre en 2025 pourrait être augmenté de 10 % et le fardeau économique, d'autant plus.

f. Fardeau des infections respiratoires : infographie des 65 ans et plus



COVID-19 - Impact 2023

Hospitalisations (2023) : 65 549 - 180 061 patients ≥65 ans | Coût total : 480 M€ - 1,3 Md€
Caractéristiques : 12 jours de séjour, 5 600€/séjour, 12% USI, 8% mortalité
Réhospitalisation : 30%
Pas de circulation clairement définie : diminution 2024-2025

PAC - Pneumonies Acquises Communautaires

Nombre d'hospitalisations / an : 234 238 | Part Pneumocoque : 25-30% (déjà comptée PPNB)
PAC hors PPNB : ~164 000 hospitalisations | Coût estimé : 10 Md€ (65+)
Profil : 15 jours, 7 334€/séjour, 18% USI, 14-15% mortalité

IMPACT ÉCONOMIQUE GLOBAL

Pathogènes Grippe, VRS, Pneumocoque : 864 M€ - 1,27 Md€
COVID-19 (2023) : + 480 M€ - 1,3 Md€
PAC hors PPNB : + 10 Md€ (estimation)

Synthèse Comparative

Les infections respiratoires (Grippe, VRS, Pneumocoque) génèrent 100 000-164 000 hospitalisations annuelles chez les ≥65 ans pour 864 M€-1,27 Md€. Le PPNB reste le plus coûteux (8 296€/séjour, 16 jours) avec la mortalité la plus élevée (14%). La COVID-19 était associée en 2023 à un montant de 480 M€-1,3 Md€ avec un taux de réhospitalisation de 30%.

Les PAC au sens large représentent un fardeau considérable (234 238 hospitalisations, ~10 Md€), dont 25-30% seraient liées au pneumocoque. L'ensemble du système hospitalier supporte ainsi un coût estimé à 12-15 milliards d'euros pour les infections respiratoires, soulignant l'importance cruciale de la prévention vaccinale et des mesures de santé publique. Ces estimations ne tiennent pas compte de l'impact ambulatoire (consultations médicales, passages aux urgences, retour à domicile), ni des besoins de rééducation, de la perte d'autonomie...

g. Coqueluche (*Bordetella pertussis*)

Pour la coqueluche, sur les 168 articles identifiés via l'IA, 15 ont été sélectionnés et 14 retenus pour cette synthèse sur la caractérisation du fardeau médico-économique associé à la coqueluche.

i. *Fardeau épidémiologique*

Prévalence et incidence

La prévalence d'une infection confirmée (IgG-PT ≥100 IU/mL) varie entre 2,7 % et 5,8 % dans un panel de 18 pays européens (172). La séroprévalence observée chez les adultes en Hongrie atteint 14,8 %. L'infection récente ou active concerne 1,1 % de cette population, avec un risque accru chez les fumeurs (OR = 7,5). L'incidence estimée en Hongrie est de 1 cas pour 100 000 adultes, tandis que l'incidence officielle rapportée est significativement plus faible à 0,19 cas pour 100 000 adultes de plus de 20 ans mettant en évidence une sous-estimation de l'identification des cas de coqueluche (173).

En France, après une forte diminution du nombre de cas diagnostiqués pendant la pandémie de Covid-19, notamment grâce à l'adoption massive des gestes barrières durant cette période, une importante recrudescence de coqueluche est observée depuis 2023 ; près de 135 000 personnes ont été diagnostiqués en France entre janvier et août 2024, ce nombre était d'environ 40 000 cas par an dans toute l'Europe avant la pandémie de Covid-19. Selon les dernières données, en 2024, l'incidence est particulièrement élevée chez les jeunes adultes de 14 à 25 ans (270 cas pour 100 000 personnes), et diminue progressivement avec l'âge, atteignant 112 cas pour les 26-45 ans, 127 cas pour les 46-64 ans, puis 83 cas chez les plus de 65 ans. Concernant l'incidence selon le lieu de résidence chez les adultes français âgés de plus de 50 ans, on note, en 2013 et 2014, un taux presque doublé en milieu rural

(143,9 cas pour 100 000 habitants) comparativement aux grandes villes (77,1 cas pour 100 000 habitants) (43).

Tableau 25 : Caractérisation des incidences liées à la coqueluche en Europe.

Indicateur	Valeurs clés	Population/Région	Source
Séroprévalence	14,8 %	Adultes, Hongrie	Torzsa <i>et al.</i> , 2017
Infection récente/active	1,1 % (OR 7,50 chez fumeurs)	Adultes, Hongrie	Torzsa <i>et al.</i> , 2017
Prévalence (IgG-PT ≥100 IU/mL)	2,7-5,8 %	Adultes, 18 pays européens	Berbers <i>et al.</i> , 2021
Incidence estimée	1 100/100 000	Adultes, Hongrie	Torzsa <i>et al.</i> , 2017
Incidence officielle	0,19/100 000	Adultes ≥20 ans, Hongrie	Torzsa <i>et al.</i> , 2017
Incidence par âge	270/100 000 (18-25 ans) 112/100 000 (26-45 ans) 127/100 000 (46-64 ans) 83/100 000 (≥65 ans)	Population française, 2024	Monchausee <i>et al.</i> , 2024
Incidence par lieu	103,6/100 000 (≥ 50 ans) 143,9/100 000 (rural) 77,1/100 000 (grandes villes)	Adultes ≥50 ans, France	Guiso <i>et al.</i> , 2018

Hospitalisations et mortalité

L'analyse des données issues d'études européennes récentes permet de dresser un panorama de l'impact de cette infection en termes d'hospitalisations et de mortalité, mettant notamment en lumière les écarts significatifs entre les cas réels et les cas officiellement déclarés.

Au Portugal, le taux d'hospitalisation chez les adultes est estimé à 0,080 pour 100 000 personnes (vs 139,1 pour les enfants de moins de 12 mois), représentant 49 cas recensés, soit 2,1 % du total des cas enregistrés (Tableau 26). Parmi ces hospitalisations, 26 concernent des adultes âgés de 18 à 64 ans et 23 touchent des personnes âgées de 65 ans ou plus (174). Le taux de létalité observé chez les adultes hospitalisés est de 11,5 % chez les 18 à 64 ans et augmente à 17,4 % chez les 65 ans et plus.

Aux Pays-Bas, le nombre réel d'hospitalisations est estimé être de 4 à 6 fois supérieur au nombre de cas officiellement déclarés. De même, les décès réels estimés (26 cas) dépassent largement les décès officiellement rapportés (entre 2 et 8 cas) (175). Cette différence importante suggère une sous-déclaration marquée des cas graves et des décès associés à cette infection.

En France, une analyse du SNDS couvrant la période 2008-2020 a identifié 10 893 hospitalisations pour coqueluche (176). Parmi ces cas hospitalisés, 93,3 % (soit 10 158 patients) présentaient une infection à *Bordetella pertussis*, tandis que 6,7 % étaient attribués à d'autres espèces de *Bordetella*. Plus d'un tiers des hospitalisations (36,7 %, n = 3 997) correspondait à des cas sévères, définis par une admission en soins intensifs ou un décès pendant le séjour hospitalier. Chez les adultes, qui représentaient 33,8 % des hospitalisations (n = 3 681), les personnes âgées de 65 ans et plus constituaient le groupe le plus important avec 13,6 % de toutes les hospitalisations (n = 1 483), soit près d'un quart des

hospitalisations adultes. Des variations géographiques significatives ont été mises en évidence, avec notamment des incidences plus élevées en Corse (ratio de 1,49) et dans les Hauts-de-France (ratio de 1,20) par rapport à l'Île-de-France. À l'inverse, les régions Grand Est et Centre-Val de Loire, ainsi qu'Auvergne-Rhône-Alpes et Bourgogne-Franche-Comté présentaient des incidences plus faibles.

Tableau 26 : Caractérisation des hospitalisations et décès associés à la coqueluche en Europe.

Indicateur	Valeurs clés	Population/Région	Source
Taux d'hospitalisation	0,080/100 000	Adultes, Portugal	Oliveira <i>et al.</i> , 2018
Nombre d'hospitalisations	49 cas (2,1 % du total)	Adultes (18-64 ans : 26 cas, ≥65 ans : 23 cas), Portugal	Oliveira <i>et al.</i> , 2018
Incidence cumulée hospitalisations (2008-2020)	0,90/100 000 (≥65 ans) 0,40/100 000 (50-64 ans) 0,40/100 000 (26-49 ans) 0,30/100 000 (18-25 ans)	France, 2008-2020	Vargas-Zambrano <i>et al.</i> , 2025
Nombre d'hospitalisations France	10 893 cas total 903 cas ≥65 ans (8,3 % du total)	France, 2008-2020	
Hospitalisations réelles vs déclarées	4-6 fois supérieures aux cas officiels	Adultes ≥2 ans, Pays-Bas	van der Maas <i>et al.</i> , 2017
Taux de létalité	11,5 % (18-64 ans) 17,4 % (≥65 ans)	Adultes hospitalisés, Portugal	Oliveira <i>et al.</i> , 2018
Décès réels vs déclarés	26 cas estimés vs 2-8 cas déclarés	Adultes ≥2 ans, Pays-Bas	van der Maas <i>et al.</i> , 2017

Clinique et complications

L'analyse des symptômes et des complications associées à cette infection chez les adultes révèle une prévalence élevée de manifestations respiratoires ainsi qu'une fréquence significative de complications sévères. Les symptômes principaux rapportés chez les adultes comprennent notamment une toux prolongée de plus de deux semaines observées chez la quasi-totalité des cas (98,6 % à 100 %), une toux paroxystique très fréquente (84,4 % à 91,0 %), et une toux nocturne chez 48,8 % à 79,0 % des patients (40,43,177,178). Parmi les symptômes classiques mais moins fréquents, on relève le chant du coq (6 à 23,3 %), qui tend à diminuer avec l'âge, ainsi que des vomissements post-tussifs présents chez 14,0 % à 23,1 % des adultes, également moins fréquents avec l'âge (40,43,177).

Chez les patients hospitalisés, les complications graves incluent principalement l'insuffisance respiratoire (30,8 % chez les 18-64 ans et 13,0 % chez les plus de 65 ans), la pneumonie (19,2 % chez les 18-64 ans, et augmentant à 26,1 % après 65 ans), les arythmies cardiaques [3,8 % chez les adultes de moins de 65 ans, et notablement plus fréquentes (39,1 %) chez les plus âgés], ainsi que l'hémorragie cérébrale (7,7 % chez les 18-64 ans et 4,3 % chez les 65 ans et plus) (Tableau 27) (174). Ces données soulignent la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis des complications notamment cardiovasculaires chez les personnes âgées. L'incidence élevée des arythmies cardiaques chez les patients de 65 ans et plus observée dans l'étude française, environ dix fois supérieure à celle observée chez les adultes plus jeunes, suggère une fragilité cardiovasculaire spécifique de cette population face à l'infection coquelucheuse et justifie une surveillance cardiaque étroite lors de la prise en charge hospitalière (176). Cette étude montre que chez les personnes âgées de 65 ans et plus, sur les 903

hospitalisations enregistrées entre 2008 et 2020, 269 cas (29,8 %) étaient sévères et 634 cas (70,2 %) étaient non-sévères. Cette proportion de cas sévères, proche de 30 %, est légèrement inférieure à la moyenne globale de 36,7 % mais reste néanmoins substantielle.

Tableau 27 : Caractérisation des symptômes et des complications associés à la coqueluche.

Symptôme/Complication	Fréquence	Population	Source
Symptômes principaux			
Toux prolongée >2 semaines	98,6-100 %	Adultes	Godoy <i>et al.</i> , 2016 Debin <i>et al.</i> , 2022
Toux paroxystique	84,4-91 %	Adultes	Godoy <i>et al.</i> , 2016 Monchausse <i>et al.</i> , 2024
Toux nocturne	48,8-79 %	Adultes	Debin <i>et al.</i> , 2022 Guiso <i>et al.</i> , 2018
Symptômes classiques			
Chant du coq	6-23,3 % (diminue avec l'âge)	Adultes	Guiso <i>et al.</i> , 2018 Monchausse <i>et al.</i> , 2024
Vomissements post-tussifs	14-23,1 % (diminue avec l'âge)	Adultes	Godoy <i>et al.</i> , 2016 Monchausse <i>et al.</i> , 2024
Complications graves (hospitalisés)			
Insuffisance respiratoire	30,8 % (18-64 ans) 13,0 % (≥65 ans)	Adultes hospitalisés	Oliveira <i>et al.</i> , 2018
Pneumonie	19,2 % (18-64 ans) 26,1 % (≥65 ans)	Adultes hospitalisés	
Arythmies cardiaques	3,8 % (18-64 ans) 39,1 % (≥65 ans)	Adultes hospitalisés	
Hémorragie cérébrale	7,7 % (18-64 ans) 4,3 % (≥65 ans)	Adultes hospitalisés	
Cas sévères (soins intensifs / réanimation)	30% des 65 ans	Vargas-Zambrano <i>et al.</i> , 2025	

ii. Fardeau économique

Les coûts économiques associés à cette infection, ainsi que les principaux facteurs de risque et leurs implications pour la santé publique, mettent en évidence la nécessité d'une stratégie renforcée en matière de prévention et de surveillance.

Au Royaume-Uni, chez les adultes âgés de plus de 50 ans, le coût total annuel lié à l'infection atteint 238 millions de livres sterling, dont 67 % (158,6 millions £) proviennent des coûts indirects tels que la perte de temps de loisirs et de productivité. Les coûts directs médicaux représentent 28 % du total, dominés par les consultations médicales (37,4 millions £) et les hospitalisations (21,1 millions £). Le poids économique des personnes âgées de 65 ans et plus représente 26 % du fardeau total (Tableau 28 et Tableau 30) (179).

Au Portugal, entre 2000 et 2015, les coûts d'hospitalisation par patient sont nettement plus élevés chez les adultes de 18 à 64 ans (coût moyen : 11 722 euros) comparativement aux adultes de 65 ans

et plus (2 895 euros), malgré une médiane plus basse (4 519 euros pour les adultes plus jeunes contre 1 782 euros pour les plus âgés) (Tableau 29) (174).

En France, chez les personnes âgées de 65 ans et plus, sur les 903 hospitalisations de la période 2011-2020, l'analyse économique montre que les cas sévères (n = 269) génèrent des coûts médians de 4 519 euros avec un intervalle interquartile de 2 947 à 8 050 euros et une étendue allant de 0 à 157 716 euros, tandis que les cas non-sévères (n = 634) présentent des coûts médians de 3 568 euros avec un intervalle de 2 257 à 4 610 euros et une étendue de 0 à 25 063 euros. Le coût médian global pour tous les cas de 65 ans et plus s'établit donc à 3 714 euros avec un intervalle interquartile de 2 281 à 5 508 euros, soit environ 27 % de plus pour les cas sévères par rapport aux cas non-sévères dans cette tranche d'âge (176).

L'évolution temporelle des coûts montre des tendances distinctes selon les populations. Globalement, les coûts médians d'hospitalisation ont augmenté de 2 890 euros en 2014 à 3 612 euros en 2020, soit une hausse de 25 %. Cette augmentation est principalement portée par l'évolution des coûts pour les cas sévères, qui sont passés de 4 338 euros en 2014 à 4 646 euros en 2020. Dans la population adulte en particulier, une augmentation substantielle des coûts pour cas sévères a été observée à partir de 2018, avec un quasi-doublement entre 2017 et 2020. Cette tendance contraste avec celle observée chez les enfants, où les coûts pour cas sévères ont montré une diminution progressive de 2016 à 2020, passant de 5 544 euros à 4 418 euros.

La comparaison internationale des coûts médians d'hospitalisation révèle des différences notables. Pour les personnes âgées de 65 ans et plus, le coût médian français de 3 714 euros sur la période 2011-2020 est environ deux fois supérieur au coût médian portugais de 1 782 euros observé entre 2000 et 2015. Cette différence peut refléter divers facteurs incluant l'évolution temporelle des coûts de santé, les différences dans les pratiques hospitalières entre les deux pays, la sévérité relative des cas hospitalisés, ou encore les différences dans les systèmes de tarification hospitalière.

Parmi les principaux facteurs de risque identifiés, le tabagisme ressort comme particulièrement important, augmentant fortement la probabilité d'infection (OR = 7,50 chez les fumeurs actuels et OR = 4,07 chez les anciens fumeurs). L'âge constitue également un facteur significatif, avec un risque accru chez les personnes âgées de plus de 60 ans (OR = 1,97) ainsi que chez les jeunes adultes de 18 à 29 ans (OR = 1,67) (40,173). Les hommes présentent un risque légèrement supérieur (OR = 1,30), tandis que l'absence de vaccination constitue un facteur majeur, aucune infection n'étant observée chez les adultes de plus de 50 ans correctement vaccinés durant les 10 dernières années.

Enfin, les implications majeures pour la santé publique incluent une sous-déclaration importante des cas réels (4 à 6 fois supérieure aux cas déclarés officiellement), un rôle significatif des adultes comme réservoirs de transmission vers des nourrissons vulnérables, un diagnostic complexe lié aux symptômes atypiques fréquents chez l'adulte, ainsi que l'importance économique considérable qui justifie des mesures préventives renforcées, notamment par le biais d'une stratégie vaccinale incluant des rappels tous les 10 ans (40,175,177,179,180).

Tableau 28 : Coûts directs et indirects associés à la coqueluche (Royaume-Uni, adultes ≥50 ans).

Catégorie de coût	Montant	% du total	Source
Coûts directs médicaux	66,4 M£	28 %	Versteeg <i>et al.</i> , 2023
- Consultations	37,4 M£		
- Hospitalisations	21,1 M£		
- Soins ambulatoires	3,9 M£		
- Urgences	3,5 M£		
- Autres (médicaments, biologie)	0,5 M£		
Coûts indirects	158,6 M£	67 %	
- Perte de temps de loisirs	71,6 M£		
- Perte de productivité	70,5 M£		
- Coûts d'opportunité	9,0 M£		
- Soins informels	7,5 M£		
Coûts patients	12,8 M£	5 %	
Coût total	238 M£	100 %	
Coût médian hospitalisation 65+ France	3 714 € 4 519 € pour les cas sévères		Vargas-Zambrano <i>et al.</i> , 2025

Tableau 29 : Coûts d'hospitalisation associés à la coqueluche (Portugal, 2000-2015), France 2011-2020

Groupe d'âge	Coût moyen (€)	Coût médian (€)	Coût total (€)	Source
18-64 ans	11 722 ± 21 101	4 519	304 791	Oliveira <i>et al.</i> , 2018 Portugal
≥65 ans	2 895 ± 1 881	1 782	66 585	
≥65 ans	3 714	3 353 742		Vargas-Zambrano <i>et al.</i> , 2025 France

Tableau 30 : Fardeau économique associé à la coqueluche par groupe d'âge (Royaume-Uni).

Groupe d'âge	Coût total (£ millions)	% du fardeau	Source
50-54 ans	46	19 %	Versteeg <i>et al.</i> , 2023
55-59 ans	79	33 %	
60-64 ans	50	21 %	
65-69 ans	38	16 %	
70-74 ans	13	5 %	
75-79 ans	6,5	3 %	
80+ ans	5,2	2 %	

h. Zona (Virus Varicelle-Zona)

Sur les 88 articles identifiés via l'IA, 15 ont été sélectionnés et 6 retenus pour cette synthèse. Trois autres publications issues de la sélection ont été re-classifiées pour la partie sur l'efficacité vaccinale.

i. *Fardeau épidémiologique*

Incidence du zona en médecine générale

Selon les données issues du réseau Sentinelles, le taux d'incidence en 2022 était de 346 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants (IC à 95 % : 324 ; 368), cette incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, passant de 365/100 000 chez les 50-59 ans à plus de 1 000/100 000 chez les nonagénaires. Plus de 70 % des cas surviennent chez les personnes âgées de 50 ans et plus, avec un âge médian de 65 ans (52).

Tableau 31 : Incidence en médecine générale du zona en France.

Tranche d'âge	Incidence pour 100 000	Proportion	Référence
Population générale	346 [IC95 % : 324 ; 368]		Données du réseau Sentinelles, HAS, 2024
50-59 ans	31 201 cas 365 [IC95 % : 301 ; 129]	13,4 %	
60-69 ans	44 486 cas 570 [IC95 % : 487 ; 653]	19,6 %	
70-79 ans	53 598 cas 917 [IC95 % : 794 ; 1 040]	23,4 %	
80-89 ans	28 109 cas 889 [IC95 % : 726 ; 1 052]	12,2 %	
≥90 ans	9 519 cas 1 058 [IC95 % : 727 ; 1 389]	4,1 %	

Taux d'hospitalisation pour zona et douleurs post-zostériennes (DPZ)

L'analyse des données du PMSI révèle un gradient hospitalier important selon l'âge. Les 65 ans et plus présentent un taux d'hospitalisation pour zona 8 fois supérieur aux moins de 65 ans (14,07 vs 1,76/100 000), ratio qui atteint 14,6 pour les DPZ (1,31 vs 0,09/100 000) sur la période 2008-2021. Ces données soulignent la vulnérabilité particulière des populations âgées aux formes sévères et compliquées de zona (52). L'étude conduite sur les données du PMSI par Loubet *et al.*, publié en 2024 met en évidence des taux d'incidence dans la population des 65 ans et plus de 40,5 pour 100 000 personnes par an avec 6 000 hospitalisations par an dans cette population (Tableau 32) (181). Pour chacune des études réalisées, deux hospitalisations index devaient être éloignées d'une année, le cas échéant la nouvelle hospitalisation était reliée directement à l'ancienne.

Une autre étude conduite à partir des données du PMSI de 2011 a identifié 7 389 séjours hospitaliers chez les personnes âgées de 50 ans et plus, après une revue des séjours par un médecin DIM, 2 571 séjours ont été retenus comme étant directement reliés au zona montrant les écarts de classification possibles selon les méthodologies (182).

Tableau 32 : Incidence des hospitalisations du zona en France.

Classes d'âge	Population INSEE 2008-2021	Nombre zona	Nombre DPZ	Incidence annuelle zona/100 000	Incidence annuelle DPZ/100 000	Référence
18-64 ans	550 811 077	9 688	479	1,76	0,09	Santé publique France, Données non publiées Période 2008 - 2021 Rapport HAS, 2024
65 ans et +	169 285 380	23 821	2 210	14,07	1,31	
18-64 ans		14 257 (zona + DPZ)		4,70		Loubet P <i>et al.</i> , 2024 Période 2013-2020
65 ans et +		47 723 (zona + DPZ)		40,50		

Quelle que soit l'étude, la majorité des hospitalisations concernait des cas de zonas sans complication (39 – 59 %), suivis des zonas avec complications neurologiques, ophtalmiques et autres complications (11 % et 18 %). Ces quatre types principaux de diagnostics représentent 84 % des séjours (52,181,182). 72 % des patients présentaient au moins une comorbidité et entre 22 % et 27 % des patients hospitalisés (âge >18 ans) étaient immunodéprimés (52,181). En ambulatoire, l'immunodépression concernait seulement 5,6 % des cas. Les femmes présentent un sur-risque de 26 % d'hospitalisation par rapport aux hommes mais cet écart tend à diminuer avec l'âge.

Bien que la mortalité globale reste faible (1,5 %), elle se concentre chez les personnes âgées : 94 % des décès surviennent chez les ≥65 ans et 60 % chez les ≥85 ans. Cette concentration témoigne de la gravité potentielle du zona chez les sujets très âgés, d'autant que les causes de décès peuvent être multifactorielles (comorbidités) (52,181).

La plupart des patients (87 %) présentaient une unique hospitalisation ; les hospitalisations récurrentes sont plus fréquentes pour les patients présentant des DPZ (21 % avec deux hospitalisations, 17 % avec trois hospitalisations).

Tableau 33 : Caractéristiques des séjours à l'hôpital pour zona.

Caractéristique	Pourcentage	Détails	Référence
Prédominance féminine	60,8 % des cas	Médecine générale	HAS, 2024
Hospitalisations femmes	58 % des séjours	Taux : 5,57/100 000 versus 4,43/100 000 pour les hommes	Santé publique France, 2023
Hospitalisations immunodéprimés	22-27 % des séjours	Durée moyenne de séjour : 10 jours Durée moyenne de séjour : 15,5 jours pour le zona, 13,9 pour DPZ	Santé publique France, 2023 Loubet <i>et al.</i> , 2024
Toutes hospitalisations		Durée moyenne 8,6 jours - médiane de 7 jours Durée moyenne : 12,9 jours pour le zona et 11,3 jours pour les DPZ	Santé publique France, 2023 Loubet <i>et al.</i> , 2024

ii. Fardeau économique

Les coûts hospitaliers montrent une grande variabilité selon la sévérité, allant de 3 480 euros pour les formes sans complication à 8 893 euros pour les encéphalites zostériennes (182). L'étude de Loubet *et al.* (2024) révèle une stabilité des coûts entre 2013-2019, suivie d'une augmentation significative en 2020, probablement liée à l'impact de la pandémie Covid-19 sur la complexité des prises en charge. Les hospitalisations pour zona sont 59 % plus coûteuses que celles pour DPZ seules (181). L'immunodépression génère un surcoût considérable : +28 % par séjour et +43 % par patient (Tableau 34).

Tableau 34 : Coûts associés aux hospitalisations du zona.

Période	Coût moyen zona	Coût moyen DPZ	Évolution	Référence
2013-2019	5 260€ - 5 407€	3 141€ - 3 455€	Stable	Loubet <i>et al.</i> , 2024
Période moyenne	5 382€	3 388€	Coût total moyen : 5 114€	HAS, 2024
Coût par patient	6 287€	5 238€	Coût total moyen : 6 176€	
Patients non immunocompétents	4 793€	5 603€		Loubet <i>et al.</i> , 2024
Patients immunodéprimés	6 123€	8 018€		

Selon les études, le fardeau économique hospitalier du zona en France est estimé entre 10 millions et 34 millions d'euros par an pour les personnes âgées de 65 ans et plus (52,181,182). Cette estimation ne représente que la pointe de l'iceberg économique, excluant les coûts ambulatoires, les arrêts de travail des aidants, et l'impact sur la qualité de vie.

Tableau 35 : Coûts annuels attribuables aux hospitalisations pour zona et DPZ.

Indicateur	Valeur annuelle	Période	Estimations	Référence
Hospitalisations totales	2 586 séjours/an +18 6 000 séjours/an +65 zona et 600 DPZ	2008-2021		Santé publique France, 2023 Loubet <i>et al.</i> , 2024
Coût hospitalier estimé	~13,2 millions €/an, 72 % 65+ 34 millions €/an +65	2013-2020	2 586 x 5 382€ 6000 x 5 382 € + 600 x 3 388€	Santé publique France, 2023 Loubet <i>et al.</i> , 2024

iii. Synthèse

Le fardeau du zona chez les populations âgées est non négligeable.

Gradient épidémiologique marqué avec l'âge : l'incidence ambulatoire triple entre 50 et 59 ans (365/100 000) et ≥90 ans (1 058/100 000), tandis que le taux d'hospitalisation est multiplié par 8 entre <65 ans et ≥65 ans (1,76 vs 14,07/100 000) (52).

Concentration de la sévérité : 72 % des hospitalisations et 94 % des décès surviennent chez les ≥65 ans, témoignant d'une vulnérabilité particulière de cette population aux formes graves (52,181).

Impact économique disproportionné : la charge hospitalière représente 10 à 34 millions d'euros annuels pour les ≥65 ans, soit 72 % du coût total hospitalier, sans compter les coûts ambulatoires et indirects.

Le zona représente un enjeu de santé publique majeur chez les personnes âgées en France. Au-delà de la douleur, le zona, au sein de cette tranche d'âge, engendre une cascade de complications fonctionnelles, cognitives et sociales qui peuvent conduire à une perte d'autonomie durable et un besoin d'aide accru de l'entourage (impact disproportionné du zona sur la qualité de vie des personnes âgées, avec des conséquences persistantes sur les activités quotidiennes, le sommeil et l'état psychologique, malgré une prise en charge médicamenteuse plus intensive) (183).

Ces éléments plaident pour le développement de stratégies préventives adaptées à cette population vulnérable, en tenant compte du rapport bénéfice-risque favorable de la vaccination dans cette tranche d'âge.

5. Synthèse de l'impact des infections sur la survenue d'événements cardiovasculaires

Sur les 5 361 articles initialement identifiés dans la recherche bibliographique, 51 études ont été sélectionnées de façon manuelle et analysées pour cette synthèse, portant sur l'association entre infections respiratoires et événements cardiovasculaires chez les personnes âgées de plus de 60 ans. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Il s'agit principalement de données internationales, car la littérature scientifique disponible en France et en Europe demeure encore limitée sur ce sujet. Ces études, menées sur des populations allant de 86 à 331 683 participants et couvrant une période de suivi s'étendant de la durée d'hospitalisation jusqu'à 19,2 ans, comprennent principalement des études de cohortes prospectives et rétrospectives (n=32), des séries de cas auto-contrôlées (n=7), des méta-analyses (n=7) et des analyses de séries temporelles (n=5), reflétant l'évolution des approches méthodologiques sur trois décennies de recherche. Elles fournissent des preuves convergentes que les infections par des virus et bactéries respiratoires peuvent déclencher des événements cardiovasculaires aigus et augmenter significativement le risque cardiovasculaire à court et long terme, particulièrement chez les personnes âgées vulnérables.

a. Incidence des événements cardiovasculaires après les infections

i. *Grippe*

Les études sur la grippe révèlent une incidence variable d'événements cardiovasculaires aigus, oscillant entre 11,7-29,2 % selon les populations étudiées (184–186). L'insuffisance cardiaque aiguë représente la complication la plus fréquente avec des taux de 4,9-17,5 % (186,187), suivie des syndromes coronariens aigus avec un taux de 2,19 % (187) et des accidents vasculaires cérébraux avec des taux de 1,14-6,3 % (186,187). Les études de séries temporelles démontrent des associations temporelles fortes, avec des ratios d'incidence de 5,48-7,31 dans les premiers jours suivant l'infection chez les plus de 65 ans (128,188). Les analyses de mortalité révèlent des augmentations de 2,3-13,1 % de la

mortalité cardiovasculaire liée à l'activité grippale (189), avec des méta-analyses confirmant un odd ratio (OR) de 2,01-2,17 pour l'infarctus du myocarde (190,191).

ii. *Pneumonie à pneumocoques*

La pneumonie à *Streptococcus pneumoniae* présente des taux de complications cardiovasculaires particulièrement élevés, variant de 8,0-19,4 % selon les populations (192–195). L'étude prospective d'Aldás *et al.*, rapporte 10,42 % d'événements cardiovasculaires précoces et 6,64 % tardifs, avec un aHR (adjusted Hazard Ratios (HR)) de 1,55 chez les plus de 65 ans (195). Les complications thromboemboliques sont particulièrement fréquentes avec des HR de 1,78-1,97 pour la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire (196). Les syndromes coronariens aigus surviennent chez 2,01-5,8 % des patients, avec un risque maximal dans les trois premiers mois (197,198).

iii. *Virus respiratoire syncytial (VRS)*

Le VRS est désormais reconnu comme une cause importante de morbidité chez les adultes âgés. Les études convergent vers une incidence de 14,3-22,4 % d'événements cardiovasculaires pendant l'hospitalisation (199–201). L'insuffisance cardiaque aiguë prédomine (14-25 % selon les études) (201,202) devant la cardiopathie ischémique aiguë (7,5 %) (201). Les complications cardiovasculaires touchent 21,3 % des personnes âgées immunocompétentes (203,204). L'étude cas-témoins de Guan *et al.* révèle une association particulièrement forte avec l'infarctus du myocarde (aOR 11,1 IC95% : [3,3 – 29,5]) (205), suggérant des mécanismes pathogéniques spécifiques. La revue d'Ivey *et al.* confirme ces ordres de grandeur avec 14-22 % d'événements cardiovasculaires et un OR de 7,5 pour l'hospitalisation chez les patients avec maladie cardiaque préexistante (206).

L'étude française de Loubet *et al.* rapporte 19 % d'insuffisance cardiaque aiguë chez les patients VRS-positifs (88). Une étude publiée récemment dans le JAMA conduite sur 5 saisons a analysé 6 248 adultes de 50 ans et plus hospitalisés pour une infection VRS confirmée, 22,4 % ont développé des événements cardiaques aigus, principalement des insuffisances cardiaques aiguës (15,8 %). Le risque d'événements cardiaques était 3,5 fois plus élevé chez les patients avec des maladies cardiovasculaires préexistantes (33 % vs 8,5 %), mais touchait plus largement 1 adulte sur 12 sans antécédent cardiaque (63). Le VRS est désormais reconnu comme une cause importante de morbidité chez les adultes âgés. Les études convergent vers une incidence de 14,3-22,4 % d'événements cardiovasculaires pendant l'hospitalisation (199–201). L'insuffisance cardiaque aiguë prédomine (14-25 % selon les études) (201,202) devant la cardiopathie ischémique aiguë (7,5 %) (201). Les complications cardiovasculaires touchent 21,3 % des personnes âgées immunocompétentes (203,204).

L'étude cas-témoins de Guan *et al.* révèle une association particulièrement forte avec l'infarctus du myocarde (aOR 11,1) (205), suggérant des mécanismes pathogéniques spécifiques. La revue d'Ivey *et al.* confirme ces ordres de grandeur avec 14-22 % d'événements cardiovasculaires et un OR de 7,5 pour l'hospitalisation chez les patients avec maladie cardiaque préexistante (206).

L'étude française de Loubet *et al.* rapporte 19 % d'insuffisance cardiaque aiguë chez les patients VRS-positifs (88). Une étude publiée récemment dans le JAMA conduite sur 5 saisons a analysé 6 248 adultes de 50 ans et plus hospitalisés pour une infection VRS confirmée, 22,4 % ont développé des événements cardiaques aigus, principalement des insuffisances cardiaques aiguës (15,8 %). Le risque d'événements cardiaques était 3,5 fois plus élevé chez les patients avec des maladies cardiovasculaires

préexistantes (33 % vs 8,5 %), mais touchait plus largement 1 adulte sur 12 sans antécédent cardiaque (63).

iv. Covid-19

La pandémie de Covid-19 a mis en évidence l'impact des infections virales respiratoires sur la santé cardiovasculaire. Le SARS-CoV-2 présente un profil particulier avec des taux de complications cardiovasculaires de 17,7-29,2 % (207,208). Les patients atteints de la Covid-19 présentent un risque significativement accru d'événements cardiovasculaires dans les jours et semaines suivant l'infection, avec des OR de 1,54-3,12 pour différents événements cardiovasculaires chez les patients ≥65 ans (209). En phase aiguë, les complications cardiovasculaires incluent l'infarctus du myocarde (2,5 %), les arythmies (18-44 %), l'insuffisance cardiaque (3-11 % selon la population), et les lésions myocardiques avec myocardite (31 %) (210). Une caractéristique distinctive de la Covid-19 est la persistance du risque cardiovasculaire élevé jusqu'à 3 ans après l'infection initiale, bien plus longtemps que ce qui a été observé pour d'autres infections respiratoires (209,211). Le « Covid long » affecte également la santé cardiovasculaire avec des symptômes persistants incluant des douleurs thoraciques (20 % à 60 jours, 5 % à 6 mois) et des palpitations (9 % à 60 jours et 6 mois), tandis que l'imagerie par résonance magnétique révèle des anomalies cardiaques chez 78 % des patients à 71 jours post-diagnostic (210). De plus, les personnes présentant des antécédents cardiovasculaires ont également un risque accru de contracter la Covid-19, créant une relation bidirectionnelle entre maladie cardiovasculaire et infection (212).

v. Autres pathogènes

Les infections respiratoires générales montrent des associations constantes avec des ratios d'incidence de 1,66-4,95 pour l'infarctus du myocarde et 2,12-3,19 pour l'accident vasculaire cérébral (AVC) dans les premiers jours post-infection (213). Ces associations sont observées quel que soit le type d'infection respiratoire considéré, bien que la définition de l'infection varie légèrement d'une étude à l'autre et repose le plus souvent sur des critères cliniques sans identification microbiologique du pathogène. L'étude multicentrique de Sipilä *et al.*, révèle des HR de 7,64-7,87 dans le premier mois post-infection sévère (214). Le HMPV présente une association spécifique avec l'hypertension (OR 1,42 IC95% : 1,16-1,75 ; (215)). Les pneumonies virales en général s'accompagnent de 3,0 % d'événements thrombotiques (216).

b. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque communs ont été identifiés pour les événements cardiovasculaires post-infection :

- **Âge avancé** : C'est un facteur de risque majeur et indépendant dans presque toutes les études, avec des OR/HR allant de 1,02 à 3,45 (192,194,195,201). Les patients de 65 ans et plus, et particulièrement ceux de plus de 80 ans, présentent le risque le plus élevé.
- **Comorbidités cardiovasculaires préexistantes** : La maladie cardiaque chronique (OR 1,44-3,45) (194,195), l'hypertension (aHR 2,07) (197), et les antécédents d'infarctus du myocarde (OR 1,25) (217) sont des facteurs de risque indépendants.
- **Autres comorbidités** : Le diabète (OR/HR 1,26-1,77), l'insuffisance rénale chronique (OR 1,25) (217) et la BPCO (203) augmentent également le risque.

- **Sévérité de l'infection** : Les infections respiratoires plus graves, notamment celles nécessitant une admission en soins intensifs (OR 2,08) (217) ou associées à un choc septique (OR 1,77) (194), sont associées à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires.
- **Bactériémie** : Pour les infections bactériennes, la présence d'une bactériémie augmente significativement le risque (OR 2,52) (194), avec une association particulièrement forte pour la bactériémie à pneumocoque (HR 2,4) (218).

c. Mécanismes physiopathologiques

Les liens physiopathologiques entre infections respiratoires virales et déclenchement ou aggravation de l'ischémie myocardique incluent l'inflammation, le déséquilibre prothrombotique, l'hypercoagulabilité et l'augmentation des demandes métaboliques du myocarde. Le risque d'événements cardiovasculaires majeurs reste élevé pendant plusieurs années après une infection sévère avec jusqu'à 30 % des patients hospitalisés pour pneumonie communautaire développant des complications cardiovasculaires de manière aiguë et jusqu'à 10 ans après (219).

Plusieurs mécanismes contribuent probablement à l'augmentation du risque cardiovasculaire après une infection respiratoire :

1. **Inflammation systémique** : Les infections déclenchent une réponse inflammatoire systémique avec libération de cytokines pro-inflammatoires, qui peuvent déstabiliser les plaques d'athérome vulnérables. La pneumonie est une maladie hautement pro-inflammatoire, avec des niveaux circulants élevés de cytokines et chimiokines, et une inflammation persistante ou non contrôlée peut augmenter les dommages tissulaires et les dysfonctionnements (219).
2. **État pro-thrombotique** : Les infections induisent un état d'hypercoagulabilité. Les patients atteints de pneumonie communautaire développent un état pro-coagulant secondaire à une inflammation excessive de l'hôte ou par des mécanismes spécifiques liés aux pathogènes, avec activation des récepteurs activés par les protéases (PAR) conduisant à la génération de thrombine (219).
3. **Déséquilibre offre-demande en oxygène** : L'hypoxémie, la tachycardie et la fièvre augmentent la demande myocardique en oxygène tout en réduisant son apport. L'hôte reste dans un état hypoxémique relatif secondaire à la consolidation alvéolaire qui affecte l'homéostasie normale ventilation/perfusion, tandis que la régulation à la hausse du système nerveux sympathique entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires qui diminuent le débit cardiaque et la perfusion coronaire (219).
4. **Effets directs des pathogènes** : Certains agents pathogènes peuvent envahir directement le myocarde et causer des lésions cardiaques. *Streptococcus pneumoniae* peut induire l'élargissement des plaques athérosclérotiques et une inflammation endothéliale sévère, se transloquer dans le cœur et provoquer une nécroptose chez les primates non humains atteints de pneumonie sévère (219). De même, l'*Influenza* peut causer une myocardite avec des manifestations allant de formes subcliniques à une myocardite fulminante résultant en choc cardiogénique et décès (220).
5. **Dysfonction autonome** : Les infections peuvent perturber la régulation du système nerveux autonome, la régulation à la hausse du système sympathique étant une réponse normale lors des infections, contribuant aux perturbations hémodynamiques (219).

d. Impact pronostique

Les événements cardiovasculaires post-infection sont associés à un pronostic défavorable. La mortalité hospitalière est significativement plus élevée chez les patients présentant des complications cardiovasculaires après une pneumonie (19,4-27,3 % vs 6,4-8,8 %) comparativement à ceux n'en présentant pas (193,221). À 30 jours, la mortalité peut atteindre 31 % chez les patients développant un infarctus du myocarde après une pneumonie, contre 9,6 % chez ceux sans infarctus (198).

Pour la Covid-19, les patients présentant des événements cardiovasculaires ont un risque accru d'admission en soins intensifs [adjusted relative risk (aRR) 1,54], de ventilation mécanique (aRR 2,00) et de décès hospitalier (aRR 1,77) (201).

Les infections respiratoires graves contribueraient à 4,4-6,1 % de tous les événements cardiovasculaires majeurs dans la population générale (214), soulignant l'impact significatif de ces infections au niveau populationnel.

e. Conclusion

Les données actuelles démontrent clairement que les infections respiratoires - pneumonies pneumococciques, VRS, grippe et Covid-19 - augmentent significativement le risque d'événements cardiovasculaires aigus, particulièrement chez les personnes âgées et celles présentant des comorbidités. Ce risque est maximal dans les jours suivant l'infection et diminue progressivement, bien qu'il puisse persister pendant plusieurs mois, voire années dans le cas de la Covid-19.

f. Tableaux de synthèse

Tableau 36 : Synthèse des études sur l'impact des infections sur les événements cardiovasculaires (par type d'infection).

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
Covid-19	Battistoni <i>et al.</i> (2024)	Cohorte rétrospective	31 764 sujets Covid+ vs 31 764 contrôles (Naples, Italie)	MACCE : OR 1,73 (IC 95 % 1,53-1,94). Fibrillation auriculaire : OR 1,54	Invasion post-virale des myocytes, cascade inflammatoire, microangiopathie
Covid-19	Krishma <i>et al.</i> (2024)	Revue systématique	Revue de la littérature 2020-2024	Phase aiguë : IM (2,5 %), arythmies (18-44 %), insuffisance cardiaque (3-11 %), myocardite (31 %). Covid long : douleur thoracique (20 %), palpitations (9 %), anomalies IRM (78 %)	Dysfonction endothéliale coronaire microvasculaire, infection des péricytes cardiaques, tempête cytokinique, microthrombi, immunothrombose
Covid-19	Liu <i>et al.</i> (2023)	Étude transversale	28 848 participants ≥18 ans (États-Unis)	≥60 ans : OR 1,37-1,95 facteurs risque CV pour Covid-19	Inflammation, dysfonction multi-organes, lésions vasculaires
Covid-19	Łoboda <i>et al.</i> (2023)	Étude rétrospective	553 convalescents Covid-19 (Pologne)	20,7 % hommes et 17,7 % femmes complications cardiaques phase aiguë	Lésions endothéliales, formation thrombus, accélération athérosclérose
Covid-19	Pepera <i>et al.</i> (2022)	Revue systématique	10 études, 3912 participants	Patients âgés >60 ans : risque accru complications et mortalité	Tempête de cytokines, hypoxémie silencieuse
Covid-19	Salon <i>et al.</i> (2023)	Étude longitudinale	35 patients post-Covid ≥60 ans (Slovénie)	Augmentation PAS, diminution FC, rétrécissement veinules rétinienne	Altérations activité sympathique, dysfonction endothéliale, inflammation
Covid-19	de la Torre Fonseca <i>et al.</i> (2023)	Cohorte prospective	373 patients Covid-19 USI (La Havane, Cuba)	29,2 % complications CV. Âge : RR 1,02. Mortalité : HR 2,06	Effet direct SARS-CoV-2, médiateurs inflammatoires, instabilité plaques

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
Endocardite pneumococcique	Mamani <i>et al.</i> (2024)	Étude multicentrique rétrospective	2321 patients endocardite, 11 pneumococques (Brésil)	>60 ans : 75 % mortalité (3/4 patients)	Destruction valvulaire agressive, abcès péri valvulaires
Fragilité et événements CV	Kundi <i>et al.</i> (2019)	Cohorte nationale	785 127 bénéficiaires Medicare ≥65 ans (États-Unis)	Fragilité élevée vs faible : OR 3,6 mortalité IAM, OR 3,5 mortalité insuffisance cardiaque	Déficience multi systémique sans récupération fonctionnelle
Grippe	Ang <i>et al.</i> (2017)	Étude écologique	Population de Singapour (5,5M habitants)	≥80 ans : 242,7/100k PA pour cardiopathie ischémique, 271,8/100k PA pour insuffisance cardiaque	Inflammation, hypoxémie, dysfonction endothéliale, état prothrombotique
Grippe	Barnes <i>et al.</i> (2015)	Méta-analyse	16 études cas-témoins	Infection grippale : OR 2,01 (IC 95 % 1,47-2,76) pour IAM	Thrombose de plaque athéroscléreuse, inflammation, hypercoagulabilité
Grippe	de Boer <i>et al.</i> (2024)	Séries de cas auto-contrôlés	401 patients néerlandais avec grippe et IAM	Incidence relative 6,16 (IC 95 % 4,11-9,24) dans les 7 jours. >65 ans : 6,05 (IC 95 % 3,80-9,62)	Effets inflammatoires et de coagulation, augmentation demande métabolique
Grippe	Chow <i>et al.</i> (2020)	Étude transversale	80 261 adultes hospitalisés avec grippe confirmée (États-Unis)	11,7 % événements CV aigus. ≥85 ans : RR 2,32 insuffisance cardiaque, RR 4,37 cardiopathie ischémique	Réponse inflammatoire systémique, stress oxydatif, activation voies prothrombotiques
Grippe	Dobrzynski <i>et al.</i> (2020)	Étude rétrospective	2897 patients hospitalisés pour grippe (Nashville, Tennessee)	14 % réadmis à 30j, 47 % à 1 an. ≥65 ans : 17 % réadmissions CV à 1 an	Inflammation, déstabilisation de plaques
Grippe	Hagiwara <i>et al.</i> (2022)	Étude rétrospective	372 356 cas grippe ≥60 ans (Japon)	Insuffisance cardiaque aiguë : 4,9-8,0 %. AVC : 2,4-6,3 %. Mortalité ≥85 ans : 15,5 %	Réponse inflammatoire systémique, stress oxydatif, voies prothrombotiques
Grippe	Kulick <i>et al.</i> (2020)	Séries temporelles	Données hospitalières New York 2004-2015	≥65 ans : association significative ILI-IM (coef 0,00006, p<0,0001)	Effets directs sur fonction cardiaque, processus subaigu inflammatoire

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
Grippe	Kwok <i>et al.</i> (2015)	Revue systématique et méta-analyse	12 études, 84 003 participants	Symptômes pseudo-grippaux : OR 2,17 (IC 95 % 1,68-2,80) pour IM	Réactivité croisée antigénique, cytokines pro-inflammatoires, hypercoagulabilité
Grippe	Kwong <i>et al.</i> (2018)	Séries de cas auto-contrôlées	332 patients grippe+ et IAM (Ontario, Canada)	>65 ans : Ratio incidence 7,31 (IC 95 % 4,53-11,79) dans 7 jours	Inflammation aiguë, stress biomécanique, vasoconstriction, environnement thrombogène
Grippe	Moa <i>et al.</i> (2022)	Séries temporelles	Admissions arrêt cardiaque (Australie 2001-2017)	≥65 ans : 5,3/100k habitants/an arrêts cardiaques attribuables grippe	Déclenchement IM, arythmies fatales
Grippe	Muñoz-Quiles <i>et al.</i> (2024)	Séries de cas auto-contrôlées	2 230 015 personnes ≥50 ans (Valence, Espagne)	≥65 ans avec grippe confirmée : IRR 5,48 (j1-7) à 2,48 (j30-60)	Exacerbation athérosclérose, déstabilisation plaques, inflammation
Grippe	Nguyen <i>et al.</i> (2016)	Séries temporelles	Résidents New York City 2006-2012	≥65 ans : augmentation 2,3-6,3 % mortalité CV, 5,8-13,1 % mortalité IM	Altération fonction endothéliale, déstabilisation plaques, inflammation
Grippe	Ouranos <i>et al.</i> (2024)	Revue systématique et méta-analyse	19 études, 6936 patients hospitalisés grippe	Insuffisance cardiaque : 17,47 %. IM : 2,19 %. AVC : 1,14 %	Interaction cytokines inflammatoires, agents procoagulants, perturbation endothéliale
Grippe	Pearce <i>et al.</i> (2017)	Étude écologique	Résidents Queensland ≥40 ans (Australie)	Coefficients ajustés 0,553-1,031 selon année et condition	Mécanismes inflammatoires auto-immuns, "tempêtes de cytokines"
Grippe et VRS	Falsey <i>et al.</i> (1995)	Étude prospective	3307 patients ≥65 ans hospitalisés (Rochester, Syracuse)	VRS : 20 % insuffisance cardiaque, 10 % mortalité. Grippe A : 16 % insuffisance cardiaque	Exacerbation conditions cardiopulmonaires préexistantes
Grippe et VRS	Bosco <i>et al.</i> (2021)	Cohorte rétrospective	2 909 106 résidents ESLD (États-Unis)	10 939 événements cardiorespiratoires attribuables. ≥85 ans : 296/100k PA	Inflammation thrombotique, exacerbation

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
					conditions préexistantes
Infection pneumococcique	Nishimura et Fukuda (2022)	Cohorte rétrospective	209-241 patients infectés <i>S. pneumoniae</i> (Japon)	≥65 ans : HR 2,15 AVC, HR 3,11 fibrillation auriculaire	Lésions cardiaques directes, hyperactivation plaquettes, environnement pro-inflammatoire
Infections respiratoires	Blackburn <i>et al.</i> (2018)	Séries temporelles	Données nationales anglaises 2004- 2015	≥75 ans : IRR 1,000056-1,001460 selon virus et événement	Inflammation, déstabilisation de plaques, libération de cytokines
Infections respiratoires	Ohland <i>et al.</i> (2020)	Séries de cas auto- contrôlées	606 IM + 744 AVC (Danemark)	≥65 ans <i>S. pneumoniae</i> : IR 16,1-6,2 IM, IR 20,6- 7,9 AVC selon délai	Non détaillé
Infections respiratoires	Smeeth <i>et al.</i> (2004)	Séries de cas auto- contrôlées	53 709 IM + 50 766 AVC (Royaume-Uni)	Infections respiratoires j1-3 : IR 4,95 IM, IR 3,19 AVC	Inflammation systémique, dysfonction endothéliale
Infections respiratoires	Sipilä <i>et al.</i> (2023)	Cohorte multicentrique	331 683 participants UK Biobank + 271 329 finlandais	Premier mois : HR 7,87. Long terme : HR 1,47. 4-6 % événements CV attribuables	Activation inflammatoire, dysfonction endothéliale, hypercoagulabilité
Métapneumovirus humain	Zeng <i>et al.</i> (2011)	Cas-témoins	168 sujets ≥65 ans établissement soins (Japon)	OR 1,42 hypertension avec log2(titre IgG anti- HMPV). Titres plus élevés chez hypertendus	Production IL-8, facteur RANTES, vasoconstriction
Pneumonie communautaire	Eurich <i>et al.</i> (2017)	Cohorte prospective	4988 adultes PAC vs 23 060 contrôles (Edmonton, Canada)	>65 ans : HR 1,55 (IC 95 % 1,36-1,77) pour insuffisance cardiaque	Augmentation travail cardiaque, stress oxydatif, inflammation
Pneumonie communautaire	Perry <i>et al.</i> (2011)	Cohorte rétrospective	50 119 sujets ≥65 ans pneumonie (États-Unis)	IM : 1,5 %. ICC : 10,2 %. Arythmies : 9,5 % à 90 jours	Inflammation, état procoagulant, déséquilibre O2, infection directe cardiomyocytes
Pneumonie communautaire	Ramirez <i>et al.</i> (2008)	Étude rétrospective	500 patients PAC (Louisville, Kentucky)	5,8 % IM. 15 % IM avec PAC sévère. 20 % IM avec échec clinique	Inflammation, déstabilisation plaques, déséquilibre O2,

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
					invasion bactérienne plaques
Pneumonie communautaire	Singanayagam <i>et al.</i> (2012)	Revue narrative	Diverses études	Mortalité CV : RR 2,4. IM : OR 3,6-4,95 premiers jours infection	Inflammation systémique, activation plaquettaire, dysfonction endothéliale
Pneumonie communautaire	Tralhão et Póvoa (2020)	Revue systématique et méta- analyse	39 études, 92 188 patients	13,9 % complications cardiaques hospitalisés. SCA : 4,5 %. ICC : 9,2 %	Instabilité plaques, hypercoagulabilité, perturbations vasomotrices
Pneumonie communautaire	Viasus <i>et al.</i> (2013)	Cohorte prospective	3921 adultes PAC (Barcelone)	8 % événements cardiaques aigus. >65 ans : OR 1,78. Mortalité : 19,4 % vs 6,4 %	Inflammation systémique, conditions prothrombotiques, dysfonction endothéliale
Pneumonie pneumococcique	Aldás <i>et al.</i> (2020)	Cohorte prospective	1967 patients hospitalisés pour PAC (9 hôpitaux espagnols)	10,42 % événements CV précoces, 6,64 % tardifs. HR ajusté 1,55 (IC 95 % 1,36- 1,77) pour >65 ans	Inflammation, hypoxémie, dysfonction endothéliale, état prothrombotique
Pneumonie pneumococcique	Chen <i>et al.</i> (2015)	Cohorte rétrospective	18 928 patients pneumonie pneumococcique (Taiwan)	TVP : HR 1,78 (IC 95 % 1,39-2,28). EP : HR 1,97 (IC 95 % 1,43- 2,72)	Inflammation, dysfonction endothéliale, état prothrombotique
Pneumonie pneumococcique	Musher <i>et al.</i> (2007)	Cohorte rétrospective	170 patients pneumonie pneumococcique (Houston, Texas)	19,4 % événements cardiaques majeurs. Mortalité : 27,3 % vs 8,8 %	Augmentation demande O2, diminution apport O2, inflammation, thrombogenèse
Pneumonie pneumococcique	Rombauts <i>et al.</i> (2020)	Cohorte prospective	1739 patients PAC pneumococcique (Barcelone)	17,5 % événements cardiaques aigus. 73,4 % dans 48h. OR mortalité 1,88	Invasion myocarde par <i>S. pneumoniae</i> , pneumolysine, corrélation charge bactérienne
Pneumonie pneumococcique	Wang <i>et al.</i> (2013)	Cohorte longitudinale	20 111 patients pneumonie pneumococcique (Taiwan)	≥65 ans : IRR 2,01 syndrome coronarien aigu. Risque maximal 3 premiers mois	Niveaux élevés procalcitonine, expression inflammatoire élevée
Pneumonie virale	Elgendy <i>et al.</i> (2021)	Étude rétrospective	455 629 hospitalisations pneumonie virale (États-Unis)	3,0 % événements thrombotiques. Mortalité : 12,8 % vs	Réponse inflammatoire systémique

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
				1,8 % sans thrombose	
VRS	Anderson <i>et al.</i> (2016)	Cohorte rétrospective	334 patients VRS+ (Mayo Clinic)	21,3 % complications CV chez >65 ans immunocompétents	Non spécifié
VRS	Falsey <i>et al.</i> (2005)	Cohorte prospective	608 personnes âgées + 540 adultes haut risque (Rochester, NY)	21,3 % complications CV chez personnes âgées immunocompétentes	Non spécifié
VRS	Guan <i>et al.</i> (2010)	Étude cas-témoins	120 cas IAM vs 160 contrôles (Harbin, Chine)	OR ajusté 11,1 (IC 95 % 3,3-29,5) pour IAM avec IgG anti-VRS	Infection répétées, inflammation endothéliale vasculaire, déstabilisation plaques
VRS	Ivey <i>et al.</i> (2018)	Revue littérature	Diverses études adultes VRS	14-22 % événements CV pendant hospitalisation VRS. OR 7,5 hospitalisation avec maladie cardiaque	Inflammation, hypercoagulabilité, stress physiologique
VRS	Lee <i>et al.</i> (2013)	Cohorte rétrospective	607 adultes hospitalisés VRS (Hong Kong)	14,3 % complications CV. Mortalité 60j : 11,9 %. HR complications CV : 1,71	Interconnexion infections pulmonaires-événements cardiovasculaires
VRS	Loubet <i>et al.</i> (2017)	Étude prospective	1452 patients syndrome grippal (6 hôpitaux France)	19 % patients VRS+ insuffisance cardiaque aiguë	Non spécifié
VRS	Volling <i>et al.</i> (2014)	Cohorte rétrospective	86 adultes hospitalisés VRS (Toronto)	22 % complications CV. ICC : 14 %. Nouvelles arythmies : 8 %	Non spécifié
VRS	Woodruff <i>et al.</i> (2024)	Étude transversale	6248 adultes hospitalisés VRS (12 États US)	22,4 % événements cardiaques aigus. ≥85 ans : RRA 1,44	Réponses inflammatoires, hypercoagulabilité, ischémie de demande, lésion myocardique

Légende : PAC : Pneumonie Acquisée en Communauté ; VRS : Virus Respiratoire Syncytial ; IM/IAM : Infarctus (Aigu) du Myocarde ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; CV : Cardiovasculaire ; ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive ; MACCE : Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events ; OR : Odds Ratio ; HR : Hazard Ratio ; IRR : Incidence Rate Ratio ; RR : Risque Relatif ; IC : Intervalle de Confiance ; PA : Personnes-Années ; ESLD : Établissements de Soins de Longue Durée ; MCV : Maladies Cardiovasculaires

6. Troubles neurocognitifs post-infectieux et impact sur l'autonomie fonctionnelle des personnes âgées

Les infections respiratoires chez les personnes âgées représentent un facteur de risque significatif pour le développement de troubles neurocognitifs. Les données épidémiologiques issues des études sur différentes infections respiratoires (grippe, pneumonie et Covid-19) convergent pour établir cette association (Tableau 38). Il s'agit principalement de données internationales, car la littérature scientifique disponible en France et en Europe demeure encore limitée sur ce sujet.

a. Risque de troubles neurocognitifs associés aux infections respiratoires

Les études comparatives révèlent que les différentes infections respiratoires sont associées à des risques relatifs (RR) généralement compris entre 1,3 et 2,0. Pour la grippe, le risque relatif se situe autour de 1,41 (222), avec des augmentations de risque de 2 à 7 fois chez les patients hospitalisés (223). Imfeld *et al.* ont observé que l'association globale entre grippe et Alzheimer n'est pas significative (OR=0,94), en revanche, les complications neurologiques de la grippe peuvent entraîner un risque accru (OR=2,09) (224).

Pour la pneumonie, un diagnostic entre 65 et 75 ans est associé à un risque accru d'Alzheimer (HR=1,16) et d'autres démences (HR=1,12) (225). Ce risque augmente considérablement après des hospitalisations répétées, pouvant être multiplié jusqu'à 3,72 après trois hospitalisations ou plus pour pneumonie bactérienne (223).

Concernant la Covid-19, des risques comparables ont été documentés. Les études convergent vers un risque accru de troubles neurocognitifs avec des HR se situant entre 1,49 (222) et 1,69 (226), et un risque relatif de 1,58 pour la démence *de novo*, dont l'incidence atteint 1,82 % contre 0,35 % chez les non-infectés (223).

Les comparaisons directes entre différentes infections respiratoires montrent des similitudes frappantes. Aucune différence significative n'est observée entre Covid-19 et grippe concernant le risque de démence (HR=1,41), par contre la Covid-19 est associée à un risque plus élevé que les infections respiratoires aiguës au global (HR=1,29) (222). De façon intéressante, une incidence plus faible de troubles neurologiques est rapportée après une infection à la Covid-19 (2,79 %) qu'après une grippe (4,91 %), suggérant des variations selon les pathologies spécifiques (227).

Un risque accru de déclin cognitif associé aux infections respiratoires en général est mentionné, particulièrement chez les personnes âgées, avec des mécanismes inflammatoires potentiellement communs entre ces différentes infections (228).

b. Évolution temporelle et pronostic

Une tendance à l'amélioration progressive des troubles neurocognitifs post-infectieux est généralement observée, bien qu'incomplète pour une proportion significative de patients. La proportion de patients présentant une déficience cognitive après une infection respiratoire diminue de 85 % à moins de trois mois à 49 % après trois mois, et de 77 % à moins de six mois à 42 % après six mois (229).

Une diminution progressive du risque de démence post-Covid-19 est également constatée avec le temps : HR=1,72 à ≤3 mois, HR=1,57 à 3-6 mois, HR=1,50 à 6-12 mois, et HR=1,33 à 12-24 mois (222).

c. Facteurs modulateurs du risque

Plusieurs facteurs modulent significativement le risque de troubles neurocognitifs post-infectieux (Tableau 37). L'**âge avancé** augmente progressivement le risque d'Alzheimer post-infection (HR=1,59 à 1,89, croissant avec l'âge), tandis que le genre féminin est associé à des risques plus élevés (HR=1,82-2,02 versus 1,50-1,80 pour les hommes) (222,223,226). **La sévérité de l'infection** constitue un modulateur majeur, avec une incidence de démence jusqu'à dix fois supérieure après une forme sévère (10-15 % versus 0,68 %) et des risques significativement plus élevés en cas d'hospitalisation (HR=1,76; RR=3,06) (222,223,229). Concernant les comorbidités, un effet potentiellement protecteur des maladies inflammatoires chroniques est noté pour l'Alzheimer post-grippal (OR=0,83), tandis que pour les patients présentant déjà une démence, l'impact est particulièrement délétère avec un déclin cognitif accéléré (HR=3,56) (224,229).

Tableau 37 : Facteurs modulateurs du risque de troubles neurocognitifs post-infection respiratoire.

Facteur	Impact sur le risque de troubles neurocognitifs
Âge	Risque plus élevé avec l'âge avancé, particulièrement ≥85 ans (HR=1,89 pour la Covid-19)
Sexe	Femmes généralement à risque plus élevé (HR=1,82 pour la Covid-19, HR=2,02)
Sévérité de l'infection	Hospitalisations associées à un risque accru (HR=1,76), risque multiplié par 10 pour la Covid-19 sévère versus non sévère
Vaccination	Protection significative (réduction de 40 % pour le vaccin antigrippal, HR=0,85 pour le vaccin pneumococcique)
Temporalité	Déclin du risque avec le temps post-infection (HR=1,72 à ≤3 mois versus HR=1,33 à 12-24 mois pour la Covid-19)
Affections inflammatoires	Modulation du risque (grippe : OR=0,83 chez les patients avec maladie inflammatoire chronique)

Tableau 38 : Synthèse des troubles neurocognitifs associés aux infections respiratoires chez les personnes âgées.

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
Covid-19	Shan <i>et al.</i> (2024)	Revue systématique et méta-analyse	939 824 survivants post-Covid-19 et 6 765 117 contrôles, ≥60 ans	Risque accru de démence <i>de novo</i> (RR=1,58), incidence de 1,82 % vs 0,35 % chez les non-infectés	Inflammation, activation de l'inflammasome NLRP3, élévation de l'amyloïde-β, ischémie cérébrale
Covid-19	Shrestha <i>et al.</i> (2024)	Revue systématique et méta-analyse	412 957 patients Covid-19 et 411 929 patients sans Covid-19, ≥65 ans	65 % des patients avec une nouvelle déficience cognitive, score MoCA moyen de 23,34/30	Invasion virale directe du SNC, dommages à la barrière hémato-encéphalique, inflammation, perturbation myélinique
Covid-19	Wang <i>et al.</i> (2022)	Étude de cohorte rétrospective	6 245 282 adultes âgés (≥65 ans)	Risque accru d'Alzheimer après Covid-19 (HR=1,69), plus élevé chez les ≥85 ans (HR=1,89)	Processus inflammatoires systémiques
Covid-19	Zhang <i>et al.</i> (2025)	Méta-analyse	26 408 378 participants (1 992 277 post-Covid-19)	Risque accru de démence (HR=1,49), plus élevé chez les ≥65 ans (HR=1,68)	Neuro-invasion virale, neuro-inflammation, hypoxie, thrombose, formation d'agrégats protéiques
Covid-19 vs Grippe	de Havenon <i>et al.</i> (2024)	Étude de cohorte rétrospective	77 272 patients Covid-19 appariés avec 77 272 patients grippe	Incidence plus faible de troubles neurologiques post-Covid-19 (2,79 %) vs post-grippe (4,91 %)	Neurotropisme et neuro-invasivité du SARS-CoV-2
Grippe	Bukhbinder <i>et al.</i> (2022)	Étude de cohorte rétrospective	935 887 paires de patients (vaccinés/non vaccinés)	Vaccination antigrippale associée à une réduction de 40 % du risque d'Alzheimer (RR = 0,60)	Modification de l'expression des récepteurs de reconnaissance, effet sur l'activité microgliale

Infection	Auteurs (année)	Type d'étude	Population	Principaux résultats	Mécanismes proposés
Grippe	Imfeld <i>et al.</i> (2016)	Étude cas-témoins	19 463 patients Alzheimer et 19 463 témoins, ≥65 ans	Pas d'association globale significative (OR=0,94), protection possible avec deux épisodes (OR=0,70)	Neuro-inflammation, activation microgliale dans l'hippocampe
Grippe vs Covid-19	Zhang <i>et al.</i> (2025)	Méta-analyse	Comparaison Covid-19 vs grippe	Différence non significative entre Covid-19 et grippe pour le risque de démence (HR=1,41)	Perturbations inflammatoires et microvasculaires similaires
Pneumonie	Ukraitseva <i>et al.</i> (2024)	Étude de cohorte rétrospective	6 001 individus pour l'échantillon Alzheimer, ≥75 ans	Pneumonie chez les 65-75 ans associée à un risque accru d'Alzheimer (HR=1,16)	Vulnérabilité aux infections, immunosénescence, inflammation chronique
Pneumonie bactérienne	Shan <i>et al.</i> (2024)	Revue	Mentionné dans revue sur Covid-19	Risque 3,72 fois plus élevé de démence après ≥3 hospitalisations pour pneumonie bactérienne	Non spécifiés
Infections respiratoires diverses	Zhang <i>et al.</i> (2025)	Méta-analyse	Comparaison Covid-19 vs infections respiratoires	Covid-19 associé à un risque plus élevé que les infections respiratoires générales (HR=1,29)	Non spécifiés
Infections respiratoires (général)	Bukhbinder <i>et al.</i> (2022)	Revue de littérature	Mentionné dans le contexte	Infections respiratoires associées à un risque accru de déclin cognitif	Non spécifiés

7. Infections respiratoires et perte d'autonomie chez les personnes âgées (≥60 ans)

Au-delà de leurs conséquences immédiates sur la santé, les infections respiratoires peuvent entraîner des répercussions significatives sur l'autonomie fonctionnelle, avec des effets potentiellement durables. Cette synthèse, basée sur plusieurs études récentes, vise à quantifier et caractériser l'impact de ces infections sur la capacité des personnes âgées à maintenir leur capacité fonctionnelle physique. Il s'agit principalement de données issues d'études internationales, la littérature scientifique disponible en France et en Europe étant encore trop limitée sur cette question.

a. Perte de capacité fonctionnelle physique significatif

Les infections respiratoires chez les personnes âgées ne se limitent pas à un épisode aigu de la maladie, mais peuvent déclencher une cascade d'événements menant à une perte de capacité fonctionnelle physique. Un certain nombre d'études démontrent que ces infections constituent souvent un point de rupture dans la trajectoire fonctionnelle des personnes âgées, précipitant un déclin qui peut persister bien au-delà de la résolution de l'infection elle-même (Tableau 39).

L'ampleur du déclin fonctionnel initial varie considérablement selon les études, touchant entre 18 % et 62 % des patients selon le pathogène et la population étudiée (230–234). Certaines études démontrent un déclin préférentiel pour les activités nécessitant une coordination complexe comme le bain (OR=0,21) et les transferts (OR=0,44) (235). De plus, des mesures objectives d'activité physique montrent des réductions allant de 10 % à 28,4 % de la mobilité pendant et après l'infection (236). Certaines études rapportent un excès de déclin attribuable aux infections respiratoires relativement modeste (9,3 %) (234), tandis que d'autres observent des impacts bien plus marqués, avec jusqu'à 48 % des survivants présentant un déclin significatif (232). La persistance de ce déclin est particulièrement préoccupante, allant de 32 % à 66 % des patients encore affectés entre 3 et 6 mois après l'infection (231,232,237). L'ampleur de ce déclin fonctionnel varie considérablement selon le pathogène, la population étudiée et les outils de mesure utilisés. Entre 18 % et 62 % des patients présentent un déclin fonctionnel initial, avec des impacts particulièrement marqués pour le VRS (62 % de déclin pour les activités instrumentales de la vie quotidienne ou IADL) (231) et la Covid-19 (réduction de l'indépendance totale de 66,7 % à 41,7 %) (238).

Pour la Covid-19, des analyses complémentaires révèlent que 32 % des patients âgés présentent des séquelles cliniques persistantes jusqu'à 120 jours après la Covid-19 (239), avec une prévalence particulièrement élevée de fatigue chronique (58 %) impactant directement la mobilité et l'autonomie. Une atteinte pulmonaire plus sévère chez les aînés a également été mise en évidence, comme en témoignent des scores du scanner thoracique (CT) moyens significativement plus élevés (7,3) que chez les adultes plus jeunes (3,9) (240). Pour la grippe, les études rapportent des taux de déclin fonctionnel significatif allant de 10,5 % à 25 % des survivants (230,234), avec une gradation importante de la sévérité: entre 8,1 % et 12,5 % développent une incapacité catastrophique (perte de ≥20 points sur l'indice de Barthel) (230). Une perspective complémentaire indique que jusqu'à 21,4 % des patients âgés hospitalisés pour grippe ou infection respiratoire aiguë connaissent une mauvaise récupération fonctionnelle, dont près de la moitié (48 %) présentent une augmentation significative de leur indice

de fragilité (FI) (233). Les analyses populationnelles confirment ces observations cliniques, démontrant une association significative entre les périodes de forte activité grippale et l'augmentation des indicateurs de déclin fonctionnel à l'échelle des établissements (β allant de 0,18 à 0,41, $p < 0,001$). Ces impacts ne se limitent pas au déclin fonctionnel mais s'étendent à d'autres complications comme la perte de poids ($\beta = 0,19$), l'aggravation des escarres ($\beta = 0,04$) et l'augmentation des infections ($\beta = 0,41$) (241). Les variations de l'ampleur de l'impact des infections sur la capacité fonctionnelle physique peuvent s'expliquer par les différences méthodologiques entre les études, mais également par l'hétérogénéité des populations étudiées et les taux de vaccination variables (allant de 34,3 % à 87,0 %) (234,236).

Les résultats concernant l'impact spécifique des infections par rapport à l'hospitalisation elle-même demeurent contrastés. Si la majorité des études suggère un effet négatif indépendant de l'infection respiratoire, certaines données récentes nuancent cette vision. Des comparaisons directes entre les patients hospitalisés pour causes infectieuses et non-infectieuses montrent parfois des trajectoires fonctionnelles similaires, voire une amélioration paradoxale plus marquée des scores IADL chez certains patients post-infectieux (242).

Par ailleurs, la relation entre infection et déclin fonctionnel apparaît bidirectionnelle: les études longitudinales révèlent que non seulement les infections précipitent le déclin fonctionnel (OR=1,76 à 6 mois), mais que la déficience fonctionnelle préexistante augmente elle-même le risque d'infection ultérieure (HR entre 1,28 et 1,46 selon le degré d'incapacité) (232).

b. Risque accru de fractures et chutes

Les infections respiratoires semblent augmenter le risque de chutes et de fractures chez les personnes âgées (Tableau 39), créant un cercle vicieux de déclin fonctionnel. Bien que ce phénomène mérite une attention particulière, les études épidémiologiques se concentrent principalement sur les infections liées à la grippe, laissant d'importantes lacunes concernant d'autres pathogènes respiratoires. Cette relation entre infection et traumatisme constitue une conséquence souvent négligée dans la prise en charge clinique, alors même que ses implications pour l'autonomie des aînés sont considérables et peuvent compromettre durablement leur qualité de vie.

L'incidence des fractures ou chutes avec blessure dans l'année suivant une hospitalisation pour infection respiratoire est de 10,3 % (243), avec une augmentation du risque relatif ajusté comprise entre 13 % (244) et 31 % (243) selon les populations étudiées. Pour la grippe spécifiquement, ce risque s'avère particulièrement élevé (jusqu'à +26 %) dans les deux semaines suivant une période de forte activité grippale (245). Les fractures touchent des sites anatomiques critiques : 25 % concernent la hanche, 11 % sont vertébrales et 12 % affectent les côtes (243). Les fractures de hanche sont particulièrement dévastatrices pour l'autonomie des personnes âgées, avec des taux de récupération fonctionnelle complète souvent inférieurs à 45 % (246).

Si plusieurs études établissent un lien clair entre infections respiratoires et risque de fracture, d'autres résultats apportent des nuances importantes. Paradoxalement, une étude longitudinale de 22 ans a trouvé une association inverse entre certains sous-types de grippe (A/H3N2) et les fractures de hanche

(RR: 0,97), suggérant que les facteurs météorologiques pourraient être des déterminants plus importants que l'infection elle-même dans certains contextes (247). Cette divergence souligne l'importance des facteurs environnementaux et culturels spécifiques à chaque région dans l'interprétation des associations épidémiologiques.

c. Facteurs de risque de déclin fonctionnel

Plusieurs facteurs prédisposent les personnes âgées à un déclin fonctionnel plus marqué après une infection respiratoire, avec des impacts quantifiables et variables. La fragilité préexistante constitue un déterminant majeur : chaque augmentation de 0,1 du FI par déficit-accumulation entraîne un déclin de 5,87 points sur l'échelle de Barthel (230). Les facteurs démographiques influent significativement l'âge avancé, représentant un risque indépendant (OR: 1,17) (248), tandis que l'institutionnalisation préalable multiplie dramatiquement ce risque (OR: 3,7-29) (248).

Les caractéristiques de l'épisode infectieux lui-même jouent également un rôle déterminant, avec un taux de déclin variant de 11 % pour les hospitalisations courtes (0-5 jours) à 31,8 % pour les séjours prolongés (>13 jours) (230). Des conditions cliniques préexistantes augmentent considérablement la vulnérabilité, notamment la présence d'une sonde d'alimentation (aOR: 4,54), d'escarres (aOR: 2,29) (249) ou d'une démence sévère (OR: 2,5) (250). D'autres facteurs comme le sexe masculin et le diabète ont été identifiés comme prédicteurs indépendants, particulièrement pour le déclin fonctionnel à 6 mois post-infection (231). L'identification précoce de ces facteurs permettrait de cibler les interventions préventives et d'adapter les stratégies de prise en charge aux populations les plus vulnérables.

d. Limites et perspectives

Malgré l'importance de ces résultats, la recherche sur l'impact fonctionnel des infections respiratoires chez les personnes âgées présente encore d'importantes lacunes méthodologiques et conceptuelles. Ces limites doivent être prises en compte dans l'interprétation des données actuelles et orienter les recherches futures.

Le manque de standardisation dans les mesures d'autonomie fonctionnelle constitue une limitation majeure. Les études utilisent diverses échelles [indice de Barthel, Activities of Daily Living (ADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL)] avec des seuils de significativité variables, rendant les comparaisons directes difficiles. L'absence de consensus sur la définition opérationnelle du "déclin fonctionnel significatif" complique davantage l'interprétation et la synthèse des résultats.

La durée limitée du suivi dans la plupart des études (rarement au-delà de 6 mois) ne permet pas d'évaluer pleinement la persistance ou la récupération fonctionnelle à long terme. Cette lacune est particulièrement problématique pour comprendre les trajectoires fonctionnelles complètes après une infection.

L'hétérogénéité des agents pathogènes étudiés constitue une autre limitation importante. Si la grippe, et plus récemment la Covid-19, ont fait l'objet de nombreuses recherches, les données restent très limitées concernant d'autres infections comme le VRS, le métapneumovirus ou la coqueluche chez les personnes âgées.

Enfin, la difficulté à distinguer l'impact spécifique de l'infection de celui de l'hospitalisation elle-même représente un défi méthodologique majeur. Plusieurs études suggèrent que l'hospitalisation,

indépendamment de sa cause, constitue un facteur de risque significatif de déclin fonctionnel chez les personnes âgées.

Malgré ces limitations, les données disponibles démontrent clairement que les infections respiratoires constituent un facteur de risque significatif de déclin fonctionnel chez les personnes âgées.

e. Conclusion

La comparaison des principales infections respiratoires chez les personnes âgées révèle un impact fonctionnel substantiel et souvent durable. Comme le démontre le Tableau 34 ci-dessous, le déclin fonctionnel initial touche 18 % à 62 % des patients selon le pathogène, avec une persistance préoccupante allant jusqu'à 66 % à 90 jours pour la pneumonie. La sévérité varie considérablement, la grippe et le VRS entraînant les baisses les plus marquées sur les échelles d'autonomie. Les activités de mobilité, d'hygiène et les transferts sont particulièrement affectés, tandis que le risque de complications comme les fractures (grippe) et l'institutionnalisation augmente significativement. La fragilité, l'âge avancé et certaines comorbidités apparaissent comme des facteurs aggravants constants.

f. Tableaux de synthèse

Tableau 39 : Synthèse des études incluses concernant l'impact des infections respiratoires sur la perte d'autonomie, chez les personnes âgées de plus de 60 ans.

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
Grippe	Andrew <i>et al.</i>	2021	Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness	Grippe confirmée en laboratoire	Moyenne 79,4 ans, 56 % femmes, 9,5 % en institution	Indice de Barthel	Pour la grippe : 23 % des survivants avec déclin fonctionnel se décompose en 10,5 % avec déclin modéré (perte de ≥ 10 à < 20 points) et 12,5 % avec incapacité catastrophique (perte de ≥ 20 points) Pour les ARI : 18 % se décompose en 8,1 % avec déclin modéré et 9,9 % avec incapacité catastrophique	30 jours	Fragilité (chaque $\uparrow$ de 0,1 du FI = $\downarrow$ 5,87 points Barthel), durée d'hospitalisation	Impact progressif avec 11 % de déclin fonctionnel pour les séjours de 0-5 jours, jusqu'à 31,8 % pour les séjours > 13 jours
Grippe	Axelsson <i>et al.</i>	2022	Fractures and fall injuries after hospitalization for seasonal influenza—a national retrospective cohort study	Hospitalisation pour grippe saisonnière confirmée (code CIM-10 J10) entre décembre 2015 et décembre 2017	80,9 ans ($\pm 8,1$), 50,1 % femmes, 6604 patients hospitalisés comparés à 330 200	Fractures/chutes	10,3 % des patients grippaux avec fracture/chute vs 7,8 % des témoins (HR ajusté : 1,22)	1 an	Âge ≥ 80 ans (HR 1,31), antécédents de chutes, hospitalisation prolongée, indice de comorbidité de	Les fractures les plus fréquentes concernaient la hanche (25 %), les côtes (12 %), les vertèbres (11 %), et le pelvis (9 %). Parmi les chutes avec blessures, 43 %

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
					témoins appariés sur l'âge et le sexe				Charlson élevé (moyenne 2,5)	touchaient la tête dont 7 % d'hémorragies intracrâniennes
Grippe	Barker <i>et al.</i>	1998	A Study of the Impact of Influenza on the Functional Status of FRAIL Older People	Influenza A/H3N2 confirmée en laboratoire (épidémies 1991-1992)	>85 ans (61 %), 88 % femmes, 100 % en institution	PRI (mobilité, transfert, habillage)	25 % des cas vs 15,7 % des témoins avec déclin ≥ 1 fonction	3-4 mois	Comorbidités similaires entre groupes (non significatif)	- 9,3 % d'excès de déclin fonctionnel directement attribuable à la grippe - Taux de vaccination élevé (81 % des cas, 87 % des témoins), ce qui pourrait avoir atténué l'impact global sur le déclin fonctionnel

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes non mentionnées :
Grippe	Fraenkel <i>et al.</i>	2017	Is the association between hip fractures and seasonality modified by influenza vaccination?	Périodes de forte activité grippale définies par la surveillance épidémiologique nationale (>2 cas confirmés par semaine entre 2010-2013 pour l'analyse de sensibilité)	78 ans, 69 % femmes, 4344 patients avec fractures ostéoporotiques de la hanche, exclusion des patients avec malignités, trauma et âge <50 ans	Fractures de hanche	Risque 1,26 fois plus élevé de fracture dans les 2 semaines post-grippe	Non spécifié	Non-vaccination antigrippale Température (pour chaque baisse de 5°C, RR 1,08 chez les non-vaccinés) Saisonnalité hivernale (taux quotidien de fractures 1,1/jour en hiver vs 0,79/jour en été)	Étude menée dans un climat désertique chaud et sec (sud d'Israël), où l'influence de la neige/glace est absente - renforce l'hypothèse que les conditions extérieures ne sont pas le seul facteur. 35,8 % des fractures sont survenues en hiver contre 27,3 % en été, avec une saisonnalité marquée malgré l'absence de conditions hivernales extrêmes
Grippe	Gozalo <i>et al.</i>	2012	The impact of influenza on functional decline	Taux de mortalité liée à la grippe et gravité de la grippe à l'échelle populationnelle (données CDC)	Résidents de longue durée (>90 jours) dans 2 351 établissements répartis dans 122 villes	Échelle ADL MDS (0-28)	Déclin ADL significatif associé à la mortalité grippale ($\beta=0,20$, $p<0,001$) et à la gravité de la grippe ($\beta=0,18$, $p<0,001$). Autres impacts : perte de poids ($\beta=0,19$), escarres	90 jours	Gravité de la grippe et taux de mortalité lié à la grippe au niveau des villes	Effet très faible de la vaccination grippale sur les résultats ($\beta= -0,009$, $p=0,03$ pour le déclin ADL), mais données de vaccination incomplètes

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
					américaines, période 1999-2005 (6 saisons grippales)		($\beta=0,04$), infections ($\beta=0,41$)			
Grippe	Lees <i>et al.</i>	2020	Frailty Hinders Recovery From Influenza and Acute Respiratory Illness in Older Adults	Grippe confirmée en laboratoire avec typage (A : 67,5 %, B : 32,5 %)	79,4 ans, 53,1 % femmes, 5011 patients	FI	21,4 % avec mauvaise récupération fonctionnelle Parmi ces 1070 patients : 52 % (n=556) sont décédés 48 % (n=514) ont connu une augmentation significative de la fragilité ($\geq 0,06$ sur le FI)	30 jours	Fragilité préexistante OR=0,70-0,75 (selon la saison), fragilité à l'admission (OR=0,35-0,48)	- la vaccination semblait protéger contre l'impact négatif de la fragilité sur la récupération (OR=0,45 chez les non-vaccinés vs OR=0,84 chez les vaccinés) - les chances de récupération étaient similaires pour la grippe A et B, suggérant une sévérité comparable - 68,5 % des patients étaient vaccinés
Grippe	Li <i>et al.</i>	2023	Relationship between meteorological variations,	Taux ILI+ (taux de syndromes grippaux positifs) avec typage	≥ 65 ans, stratification 65-79 et ≥ 80 ans	Fractures de hanche	Association inverse paradoxale (RR: 0,97) concerne spécifiquement le sous-type A/H3N2	22 ans	Conditions météorologiques (froid) plutôt que grippe	

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
			seasonal influenza, and hip fractures in the elderly	A/H1N1, A/H3N2 et B						
Grippe	McConeghy <i>et al.</i>	2017	Influenza Illness and Hip Fracture Hospitalizations in Nursing Home Residents	Hospitalisations pour syndrome grippal définies par codes CIM-9 480.xx-487.xx (pneumonie et grippe)	79 ans (moyenne), 65 % femmes, 100 % en institution	Fractures de hanche	Syndrome grippal associé à ↑13 % du risque d'hospitalisation pour fracture de hanche	Non spécifié	Hospitalisation pour syndrome grippal	- Une augmentation de 0 à 2 hospitalisations pour ILI par semaine était associée à environ un point de pourcentage d'augmentation du risque d'hospitalisation pour fracture de hanche - Un taux de vaccination ≥65 % n'était pas associé à une réduction des taux de fracture de hanche (IRR ajusté 0,98, IC 95 %: 0,92-1,04)

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
Grippe	Samson <i>et al.</i>	2021	Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact	Diagnostic basé sur les codes CIM-9/10 dans les données de réclamations médicales	54 ans (médiane), 47,4 % hommes, diabétiques type 2 (n=54 656) comparés à des témoins non-diabétiques (n=113 016); sous-cohorte de 1 086 diabétiques et 1 567 témoins avec grippe documentée	Activité physique mesurée par appareils connectés (nombre de pas quotidiens, sommeil, fréquence cardiaque)	Réduction de 28,4 % du nombre de pas quotidiens (≈10 000 pas, minimum 5 500 pas à J+2 post-diagnostic) ; perturbation du sommeil (décalage jusqu'à 30 min) ; augmentation du rythme cardiaque (+5,5 bpm un jour avant diagnostic)	6 semaines	Diabète de type 2 indice de comorbidité de Charlson élevé (2,28 vs 0,37 chez témoins)	Complications : augmentation des événements glycémiques anormaux (x1,74), pneumonies (x7,4), cardiopathies ischémiques (x1,6) et septicémies (x5,7)
Covid-19	Cohen <i>et al.</i>	2022	Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of	PCR positive (20 %) ou diagnostic clinique par code CIM-10 (80 %)	76,9 ans (±7,7), 56 % femmes	Séquelles cliniques identifiées par les codes CIM-10	32 % avec des séquelles post-Covid persistantes	120 jours	Âge ≥75 ans, hospitalisation	

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes non mentionnées :
			SARS-CoV-2 infection							
Covid-19	Hu <i>et al.</i>	2023	Risk Factors for Long Covid in Older Adults	Infection antérieure par SARS-CoV-2 avec symptômes persistants	Méta-analyse importante incluant 15 études et 47,910 patients présentant des symptômes de Covid long	Fatigue chronique Score CT	Fatigue chronique (58 %) impactant la mobilité et autonomie	6-22 mois	Comorbidités, âge avancé	Score CT moyen de 7,3 chez les personnes âgées contre 3,9 chez les plus jeunes, suggérant une atteinte plus sévère pouvant impacter la fonction respiratoire et l'autonomie à long terme
Covid-19	Ochiai <i>et al.</i>	2022	Functional impact on adults and older people after hospitalization by Covid-19	SARS-CoV-2 avec hospitalisation requise	68,3 ans (±6,0), 50 % femmes	Indice de Barthel	Baisse médiane de 100 à 95 points ; ↓ indépendance totale (66,7 % → 41,7 %)	1 mois	Âge, sarcopénie, fragilité	Durée médiane d'hospitalisation : 25,5 jours Taux élevé de séjour en USI (86,1 %) Durée médiane en USI : 9 jours

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
VRS	Branche <i>et al.</i>	2022	Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults	Infection VRS confirmée par RT-PCR	≥60 ans (médiane 74), 63 % femmes, 302 patients au total	IADL, Barthel ADL Score MRC d'essoufflement (1-5) Mini-Cog	A l'admission : 62 % avec déclin IADL, 50 % avec déclin ADL A 6 mois : 32 % avec IADL diminué, 33 % avec ADL diminué 4 % des patients ont nécessité un niveau de soins plus élevé à la sortie et que 8 % rapportaient une perte persistante de leur indépendance	6 mois	Sexe masculin, diabète, résidence en établissement de soins	
Pneumonie	Lv <i>et al.</i>	2022	Exploration of Aging-Care Parameters to Predict Mortality of Patients Aged 80-Years and Above with Community-Acquired Pneumonia	PAC diagnostiquée cliniquement et radiologiquement	≥80 ans (moyenne 87), 50,6 % femmes, 435 patients au total	Indice de Barthel, le score FRAIL, l'albumine sérique	Médiane de 25 dans le groupe décédé vs 60 ans chez les survivants, indice de Barthel comme facteur protecteur indépendant (OR=0,958, IC 95 %=0,933-0,981, p=0,0007)	Hospitalisation	Score FRAIL (OR=5,441), aCCI élevé (OR=1,551), albumine basse (OR=0,871), CURB-65 (OR=5,44)	L'indice de Barthel : ≤45 points associé à une sensibilité de 91,58 % et spécificité de 75,29 % pour prédire la mortalité

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
Pneumonie	Binder <i>et al.</i>	2003	Predictors of Short-Term Functional Decline in Survivors of Nursing Home-Acquired Lower Respiratory Tract Infection	LRI définie par ≥3 critères : toux/expectorations nouvelles, fièvre >38°C, douleur pleurétique, signes thoraciques, dyspnée/fréquence respiratoire >25, aggravation cognitive	80-89 ans (43,4 %), ≥90 ans (31,9 %), 69,1 % femmes, 100 % en institution	Score MDS ADL long form (échelle 0-28)	28,8 % des survivants avec déclin fonctionnel significatif, 66,1 % persistant à 90 jours	30-90 jours	Sonde d'alimentation (OR 4,54), escarres (OR 2,29), dyspnée (OR 2,18), problèmes de mémoire à court terme (OR 2,07), déclin d'utilisation des toilettes 24h avant (OR 1,65), âge (OR 1,02), hospitalisation initiale (OR 1,90)	La relation entre le déclin et le score ADL initial suit une courbe quadratique, avec un risque maximal pour les résidents ayant une déficience modérée (score ADL initial ≈10) Déclin fonctionnel = augmentation de 3 points sur l'échelle MDS ADL, seuil choisi pour sa validité prédictive (association plus forte avec mortalité à 90 jours qu'un déclin de 2 points)

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
Pneumonie	Büla <i>et al.</i>	2004	Infections and Functional Impairment in Nursing Home Residents: A Reciprocal Relationship	Infections respiratoires (voies supérieures et inférieures) représentant 48,3 % de toutes les infections documentées	85,7 ans ($\pm 7,2$), 76,6 % femmes, 100 % en institution	Score ADL Katz (0-6), moyenne initiale : $2,9 \pm 2,3$	Déclin fonctionnel chez 22,2 % (238/1,070) des survivants sur 6 mois ; OR ajusté pour les infections respiratoires : - 1,70 (IC 95 % : 1,03-2,80) à 3 mois - 1,76 (IC 95 % : 1,07-2,89) à 6 mois	6 mois	Relation dose-réponse avec le nombre d'infections ; déficience fonctionnelle préexistante (HR=1,28 pour déficience modérée, HR=1,46 pour déficience sévère)	Les infections causent un déclin fonctionnel ET la déficience fonctionnelle augmente le risque d'infection ; la couverture vaccinale : 74,0 % contre la grippe, 11,3 % contre le pneumocoque ; l'association d'infections respiratoires-mortalité significative à 3 mois (OR=2,36, IC 95 % : 1,26-4,4) ; la modification temporelle de la pente de déclin fonctionnel coïncidant avec l'infection puis le retour à la normale ; la méthodologie avec les évaluateurs fonctionnels en

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
										aveugle renforçant la validité
Pneumonie	Clotet-Vidal <i>et al.</i>	2023	Malnutrition, Functional Decline, and Institutionalization in Older Adults after Hospital Discharge Following CAP	PAC	77,15 ans ($\pm 7,91$), 55,6 % hommes, 9 % en institution	Indice de Barthel	Déclin de 93,06 à 83,75 ; 48,6 % avec perte ≥ 5 points 29,8 % avec perte > 10 points 11,1 % avec perte > 30 points	45 jours	Âge (OR 1,17), institutionnalisation préalable (OR 29,1), comorbidités (OR 1,5), indice de Barthel préalable (OR	19,4 % des patients sont institutionnalisés à 45 jours (vs 9 % avant l'admission)

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
									1,09) durée du séjour hospitalier (OR 1,1)	
Pneumonie	Hoogendijk <i>et al.</i>	2016	Adverse effects of pneumonia on physical functioning in nursing home residents	Pneumonie diagnostiquée selon critères cliniques de l'Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie (ORIG)	86,0 ans ($\pm 7,4$), 76 % femmes, 100 % en institution	Score ADL (0-6)	Perte de 0,21 point après pneumonie ; l'impact sur le transfert lit-chaise (OR=0,44), le bain (OR=0,21), l'utilisation des toilettes (OR=0,58)	12 mois	Âge avancé, maladie respiratoire préexistante	Temps entre pneumonie et évaluation fonctionnelle : - Délai moyen de 89 jours (médiane = 93,1 jours) - Taux élevé de démence (65,1 %)

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
Pneumonie	Veronese <i>et al.</i>	2025	Measuring the impact of hospitalisation for infectious diseases on the quality of life of older patients in four European countries: the AEQUI longitudinal matched cohort study (2020-2023)	SARI (Infections Respiratoires Aiguës Sévères) : - Définition OMS 2014 - Confirmation par radiographie thoracique (90 %) ou scanner CT (24,9 %) - Pathogènes principaux : SARS-CoV-2 et coronavirus humains communs BSI (Infections Sanguines) Définie comme hémoculture positive Exclus : colonisations/infections liées aux cathéters	81,2 ans (moyenne), 55,7 % hommes	ADL/IADL	Score ADL à l'inclusion : médiane 4,5 vs 5,0 pour les témoins À 6 mois : amélioration significative des scores IADL chez les patients infectieux par rapport aux témoins Score IADL médian : 3,0 vs 4,0 pour les témoins	6 mois	Proportion de patients très fragiles (MPI entre 0,67 et 1) : 14,1 % vs 9,7 % Complications menaçant la vie : 9,8 % vs 4,9 % Ventilation mécanique : 5,5 % vs 1,7 %	Mortalité à 6 mois : 19,6 % vs 17,3 % Risque d'institutionnalisation : OR ajusté de 1,65 à 6 mois (p=0,001) Proportion de vaccinés : 85,3 % de vaccinations à jour, 82,1 % contre la grippe

Infection	Auteur	Année de publication	Titre de l'article	Définition de l'infection	Population étudiée	Mesure d'autonomie	Impact sur l'autonomie	Durée du suivi	Facteurs de risque	Autres données importantes mentionnées :
				Pathogènes principaux : <i>E. coli</i> et <i>S. aureus</i>						
Pneumonie/LRI	Van der Steen <i>et al.</i>	2007	Treatment strategy and risk of functional decline and mortality after nursing-home acquired lower respiratory tract infection: two prospective studies in residents with dementia	LRI diagnostiquée par critères cliniques (Pays-Bas) ou prédéfinis (Etats-Unis), généralement sans radiographie	85,0 ans ($\pm 7,6$), 65,8 % femmes, 100 % en institution, tous avec démence	Échelle ADL spécifique (0-6) basée sur manger, marcher et s'habiller	21,0 % des survivants avec un déclin fonctionnel, 33,2 % décédés à 3 mois	3 mois	Démence sévère (OR 2,5), sexe masculin (OR 2,3) et contentions physiques (OR 1,9 pour déclin)	Les contentions physiques sont fortement associées au déclin fonctionnel Étude unique par son approche transnationale et son analyse simultanée de la mortalité et du déclin fonctionnel

Tableau 40 : Comparaison des impacts des différentes infections respiratoires chez les personnes âgées (≥60 ans).

Impact	Grippe	VRS	Pneumonie	Covid-19
Prévalence du déclin fonctionnel initial	18-25 % (ARI) 23 % (grippe confirmée)	62 % (IADL) 50 % (ADL)	28,8-48,6 %	32-41,7 %
Persistance du déclin	Non spécifié	32-33 % à 6 mois	66,1 % à 90 jours	32 % à 120 jours
Sévérité (scores)	Barthel : -21,3 points (grippe) -23,4 points (ARI)	IADL : médiane -2 points ADL : médiane -20 points	Barthel : -9,31 points (PAC) ADL : -0,21 point (institutionnalisé)	Barthel : -5 points (médiane)
Activités les plus affectées	Mobilité, habillage, bain	Non spécifié par activité	Transfert lit-chaise (OR=0,44) Bain (OR=0,21) Toilettes (OR=0,58)	Contrôle de la vessie Transferts Déambulation
Risque de chutes/fractures	↑13-26 % risque de fractures de hanche 10,3 % subissent une fracture/chute dans l'année	Non documenté	Non documenté	Non documenté
Risque d'institutionnalisation	Non documenté	14 % nécessitant plus de soins 8 % perte d'indépendance à 6 mois	12,1 % à 19,4 % des patients à domicile	OR 1,44-1,65 vs non-infectés
Mortalité associée	8,4 % (global) 12,1 % (grippe) 6,2 % (ARI)	3 % hospitalière 13 % à 6 mois	21,8 % (pneumonie communautaire) 33 % (Hoogendijk)	19,6 % à 6 mois (SARI)
Facteurs aggravants spécifiques	Fragilité (↑0,1 FI = ↓5,87 points Barthel) Âge ≥80 ans (HR 1,31)	Sexe masculin Diabète Résidence en établissement	Sonde alimentation (OR 4,54) Escarres (OR 2,29) Malnutrition	Sarcopénie Fatigue chronique (58 %) Marqueurs inflammatoires élevés

Impact	Grippe	VRS	Pneumonie	Covid-19
Impact économique/social	Non documenté	Non documenté	Augmentation des hospitalisations ↑ coûts de soins	Séquelles neurologiques (difficultés mémoire, OR 2,63) Problèmes de santé mentale
Bénéfice de la vaccination	↑ 2,97 points Barthel Annulation de l'effet saisonnier sur les fractures	Non documenté	Protection limitée (10,2 % vaccinés)	Réduction du risque de Covid long
Durée d'hospitalisation médiane	Non spécifié uniformément	5 jours	6 à 9,7 jours	6 à 25,5 jours

V. L'efficacité vaccinale

L'évaluation de l'efficacité vaccinale repose sur deux grands types d'approches méthodologiques. Les études randomisées contrôlées permettent d'établir une relation causale entre la vaccination et la réduction du risque d'infection, mais elles comportent souvent des critères d'exclusion qui peuvent limiter leur représentativité. Il est important de préciser qu'il n'est pas éthique de comparer un vaccin à un placebo quand un vaccin est déjà sur le marché (perte de chance). Dans ce cas, une étude de non-infériorité ou d'efficacité vaccinale relative sont menées comparant différents vaccins entre eux. Les études observationnelles, réalisées en conditions de vie réelle, complètent ces données mais sont sujettes à des biais potentiels. Les critères d'évaluation les plus couramment utilisés incluent la réduction des infections confirmées biologiquement, la réduction des hospitalisations, et la prévention des admissions en réanimation ou des prises charge aux urgences. Il convient également de souligner que plus les critères d'évaluation sont spécifiques, plus l'estimation de l'efficacité vaccinale est élevée et précise.

Cependant, chez la population âgée, l'impact vaccinal s'étend bien au-delà de ces seuls critères infectieux. Les données récentes démontrent des bénéfices significatifs sur la protection cardiovasculaire, avec une réduction des infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux déclenchés par les infections respiratoires. La vaccination contribue également à la préservation de l'autonomie fonctionnelle, limitant les déclin durables consécutifs aux épisodes infectieux. Enfin, des effets neurocognitifs protecteurs émergent, suggérant une possible réduction du risque de troubles cognitifs et de démences.

Cette approche élargie de l'efficacité vaccinale positionne la vaccination comme une intervention de prévention globale, particulièrement pertinente chez les personnes âgées où les infections peuvent entraîner des conséquences en cascade, décompensant des maladies chroniques, les aggravant et conduisant potentiellement à une perte d'autonomie (déclin fonctionnel) nécessitant la mise en œuvre définitive d'aides formelles à domicile ou des institutionnalisations.

1. Recommandations vaccinales chez les personnes âgées de 65 ans et plus

Les recommandations françaises 2025 distinguent clairement la population générale des sujets présentant des facteurs de risque particuliers, adoptant une approche personnalisée basée sur les dernières données épidémiologiques. Pour la population générale, le socle vaccinal comprend le rappel décennal diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche à partir de 65 ans, la vaccination antigrippale annuelle, la vaccination Covid-19 avec un schéma renforcé pour les plus de 80 ans incluant une dose supplémentaire printanière, et la vaccination contre le zona entre 65 et 74 ans. Les innovations récentes incluent l'introduction de la vaccination contre le VRS à partir de 75 ans et la simplification du schéma pneumococcique en dose unique à partir de 65 ans et plus.

Tableau 41. Schéma vaccinal recommandé chez les ≥65 ans.

Vaccination	Schéma vaccinal	Vaccins commerciaux	Particularités
dTcaP	1 dose à 65, 75, 85 ans (rappel décennal)	Repevax®, Boostrix Tetra®	Rythme spécifique à partir de 65 ans
Grippe saisonnière	1 dose annuelle lors de la campagne en France	Efluelda®, Fluad®, Vaxigrip®, Influvac®, Flucelvax®	Vaccins haute dose ou adjuvanté préférentiels
Covid-19	1 dose annuelle (≥6 mois après dernière injection/infection)	Comirnaty Omicron XBB.1.5®	Dose supplémentaire au printemps pour ≥80 ans (délai 3 mois)
VRS*	1 dose à partir de 75 ans 1 dose à partir de 65 ans pour les personnes avec une comorbidité cardiaque et respiratoire	Abrysvo®, Arexvy®, mRESVIA®	Sous réserve de disponibilité Non remboursé
Pneumocoque	1 dose unique à partir de 65 ans	Prevenar 20®, CAPVAXIVE®,	Simplifie l'ancien schéma VPC13-VPP23 et des critères d'éligibilité
Coqueluche	Situation de cocooning (grands-parents)	Repevax®, Boostrix Tetra®	dTcaPolio si dernière dose >10 ans
Zona	2 doses de Shingrix® espacées de 2 mois	Shingrix®	Entre 65-74 ans, délai maximal 6 mois

Le zona est d'importance dans la stratégie vaccinale du sujet âgé mais ne sera abordé que brièvement dans un encart car ne fait pas parti du fardeau des infections respiratoires.

2. Grippe

a. Vaccins disponibles pour les personnes âgées en France

En 2025, la HAS a recommandé l'adoption des vaccins trivalents pour la vaccination antigrippale saisonnière, en remplacement des vaccins quadrivalents précédemment préconisés, conformément aux recommandations émises par l'OMS et l'EMA. Cette nouvelle stratégie vaccinale s'appuie sur une composition trivalente comprenant trois souches : A/(H1N1) pdm09, A/(H3N2) et B/Victoria. Cette évolution fait suite à l'absence de circulation de la souche de lignée B/Yamagata, qui n'a plus été détectée depuis 2020. Ces vaccins trivalents comprennent désormais des vaccins classiques à dose standard et des vaccins spécifiquement développés pour les personnes âgées, notamment les vaccins améliorés, haute dose et adjuvanté, recommandés de manière équivalente et préférentielle depuis le 10 avril 2025.

b. Efficacité des vaccins anti-grippaux chez les personnes âgées de 65 ans et plus

i. *Impact de l'immunosénescence*

La vaccination antigrippale présente une efficacité significativement réduite chez les personnes âgées comparativement aux populations plus jeunes. L'efficacité vaccinale chez les personnes âgées se situe

entre 30 et 50 %, contrastant avec une efficacité de 70 à 90 % observée chez les enfants et jeunes adultes (251). Cette diminution d'efficacité s'explique principalement par le phénomène d'immunosénescence, caractérisé par un déclin progressif des réponses immunitaires innées et adaptatives avec l'âge. Malgré cette efficacité moindre, la vaccination conserve un bénéfice clinique important dans cette population, en particulier pour la prévention des formes compliquées et de la mortalité (251). Cette population représente en effet la majorité des cas graves et des décès liés à la grippe saisonnière.

ii. Efficacité selon les critères de mesure

Infections confirmées biologiquement

L'efficacité vaccinale varie selon les critères d'évaluation utilisés. Dans les essais contrôlés randomisés, l'efficacité contre la grippe confirmée biologiquement atteint 58 % (IC95 % : 34-73 %) chez les personnes âgées, tandis que l'efficacité contre les syndromes grippaux est de 43 % (IC95 % : 21-58 %) (251). Cette différence s'explique par la spécificité des critères de diagnostic, la confirmation biologique permettant une évaluation plus précise de l'efficacité vaccinale.

La correspondance entre les souches vaccinales et les virus circulants constitue un déterminant majeur de l'efficacité vaccinale. Durant les saisons avec une bonne correspondance antigénique, l'efficacité atteint ses niveaux optimaux, pouvant dépasser 50-70 % chez les personnes âgées (251). Cependant, même lors de saisons avec une discordance antigénique (mismatch), les bénéfices vaccinaux sont maintenus, bien que réduits à 20-40 %, témoignant d'une protection croisée partielle (252).

Hospitalisations

L'impact sur les hospitalisations constitue l'un des bénéfices les plus documentés de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées. Les méta-analyses montrent une réduction générale des hospitalisations pour pneumonie et grippe de 26 % en population générale et jusqu'à 45 % en EHPAD (251). Ces bénéfices sont également observés en contexte européen. Une étude italienne a rapporté une efficacité vaccinale de 57% (IC95 : 11-81%) de la vaccination antigrippale (tous types confondus) versus non-vaccination contre les hospitalisations pour grippe confirmée en laboratoire chez les adultes durant la saison 2022/23 (253). Par ailleurs, l'étude de cohorte italienne portant sur plus de 950 000 personnes de 65 ans et plus a démontré une réduction de 13% (HR 0,87, IC95% : 0,80-0,95) de la mortalité toutes causes chez les vaccinés contre la grippe comparativement aux non-vaccinés, avec un effet particulièrement marqué chez les patients ayant des antécédents d'infections respiratoires basses (254).

Les vaccins haute dose démontrent une supériorité avec une réduction supplémentaire de 23,5 % (IC95 % : 12,3-33,2) des hospitalisations pour pneumonie et grippe comparativement aux vaccins à dose standard (255). Les méta-analyses montrent une réduction générale des hospitalisations pour pneumonie et grippe de 26 % en population générale et jusqu'à 45 % en EHPAD (251). Les vaccins haute dose démontrent, dans une méta-analyse d'étude randomisées, une supériorité avec une réduction supplémentaire de 23,5 % (IC95 % : 12,3-33,2) des hospitalisations pour pneumonie et grippe comparativement aux vaccins à dose standard (255). L'étude française de Bricout et al., menée sur données SNDS en conditions de vie réelle, a analysé 405 385 personnes ≥65 ans et montré une efficacité relative HD-QIV vs SD-QIV de 23,3 % (IC95 % : 8,4-35,8) avec une réduction significative des hospitalisations liées à la grippe en France (73).

Le vaccin adjuvanté montre également une réduction de 51 % (IC95 % : 39-61 %) des hospitalisations pour grippe et pneumonie démontrée dans plusieurs méta-analyses d'études observationnelles (256,257). Une étude américaine récente menée sur 1,67 million d'adultes de 65 ans et plus avec facteurs de risque confirme cette supériorité, démontrant une efficacité relative du vaccin adjuvanté (aTIV) versus vaccins standards (QIVe) de 19,0% (IC95% : 16,3-21,6%) pour la prévention des hospitalisations liées à la grippe ou pneumonie durant la saison 2019-2020 (258). Une autre étude récente menée en Italie montrent également une efficacité relative vaccinale (rVE) du vaccin adjuvanté contre les hospitalisations dues à la grippe (confirmée en laboratoire) sur deux saisons consécutives (2018-2020) de 59,2 % (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 14,6 - 80,5 %)(259).

Passages aux urgences et consultations

L'efficacité vaccinale sur les consultations ambulatoires et les passages aux urgences varie selon le type de vaccin utilisé. Le vaccin adjuvanté montrent une efficacité absolue variant de 40,7 % pour les visites ambulatoires non-urgentes à 58,5 % pour la prévention des hospitalisations (260). L'efficacité relative par rapport aux vaccins standard est estimée à 13,9 % comparativement aux vaccins trivalents (TIV) et de 13,7 % comparativement aux vaccins quadrivalents (QIV) standards (260).

Concernant spécifiquement les passages aux urgences avec ou sans hospitalisation, l'efficacité relative du vaccin adjuvanté reste débattue : un étude rapporte une supériorité de 2,2 % (IC95 % : 0,3-4,1) du vaccin adjuvanté par rapport au vaccin standard (253), tandis qu'une autre n'a pas mis en évidence de différence significative entre vaccin adjuvanté et vaccin haute dose (261). Concernant le nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal, l'efficacité vaccinale relative est de l'ordre de 25 %(258,262,263).

Pour l'ensembles des recours aux soins en lien avec la grippe, deux études récentes démontrent une supériorité du vaccin adjuvanté : Boikos *et al.* rapportent une efficacité relative variant de 5,7 % (IC95% : 1,6-9,7) à 16% (IC95% : 12,4-19,4) selon les saisons étudiées (262), tandis qu'Imran *et al.* observent une efficacité relative de 10,4 % (IC95% : 7,4-13,3) à 18,4 % (IC95 % : 13,7 à 22,9) selon les populations analysées (258).

Les revues systématiques récentes confirment une efficacité relative du vaccin adjuvanté variant de 7,5 % à 36,3 % comparativement aux vaccins standards, avec des réductions significatives des hospitalisations et une diminution notable des consultations (257).

Mortalité

L'impact sur la mortalité constitue l'un des bénéfices les plus remarquables des vaccins antigrippaux chez les personnes âgées. Une méta-analyse a montré une réduction de 48 % (IC95 % : 45-50 %) de la mortalité toutes causes avec les vaccins inactivés (264). Dans une méta-analyse, les vaccins haute dose apportent des bénéfices supplémentaires comparés au vaccin à dose standard avec une réduction de 39,9 % (IC95 % : 18,6-55,6 %) de la mortalité liée à la pneumonie et à la grippe, et de 27,7 % (IC95 % : 13,2-32,0 %) de la mortalité cardio-respiratoire (252).

L'essai clinique randomisé DANFLU-1 mené chez 12 477 personnes âgées de 65-79 ans au Danemark a confirmé ces bénéfices avec un hazard ratio de 0,51 (IC95 % : 0,30-0,86) pour la mortalité toutes causes avec le vaccin haute dose comparé au vaccin dose standard (265).

Les bénéfices sur la mortalité sont également observés avec le vaccin adjuvanté. L'étude de Lapi *et al.* a démontré une réduction significative de 13 % de la mortalité toutes causes (HR 0,87 ; IC95 % : 0,80-

0,95) durant la saison 2018-2019 (254). Cette étude a notamment mis en évidence que l'effet protecteur était particulièrement marqué chez les patients ayant des antécédents d'infections respiratoires basses, suggérant que les populations les plus vulnérables bénéficient davantage de la vaccination antigrippale.

Protection Cardiovasculaire

La vaccination grippale démontre un effet cardioprotecteur significatif chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Les méta-analyses les plus robustes rapportent une réduction de 34 % des événements cardiovasculaires majeurs (RR 0,66 [IC95 % : 0,53-0,83]) (266,267), avec des bénéfices particulièrement marqués selon le profil de risque : 45 % de réduction chez les patients avec syndrome coronaire aigu récent (RR 0,55 [IC95 % : 0,41-0,75]) (266) et chez les sujets âgés sans comorbidité cardiovasculaire préexistante, une revue systématique confirme également un effet protecteur significatif avec une réduction de 36 % du risque d'événements cardiovasculaires (RR 0,64 [IC95 % : 0,48-0,86]) (268). L'efficacité varie selon le type d'événement, avec une réduction de 16 % du risque d'AVC (OR 0,84 [IC95 % : 0,78-0,90]) (267) et jusqu'à 39 % de réduction des hospitalisations pour infarctus du myocarde en conditions réelles (269). L'effet dose-dépendant est documenté, la vaccination répétée sur 3 saisons consécutives apportant une réduction de 29 % des réadmissions cardiovasculaires (OR 0,71 [IC95 % : 0,53-0,96]) et une diminution de 23 % des coûts médicaux directs (270). Ces bénéfices cardiovasculaires, comparables en magnitude aux thérapeutiques établies (aspirine, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion), justifient la recommandation forte de vaccination grippale annuelle dans cette population. Chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu récent, le nombre de sujets à vacciner pour prévenir un événement cardiovasculaire est estimé à 23 (266).

Ces bénéfices cardiovasculaires, dont la magnitude est comparable à celle des thérapeutiques de référence telles que l'aspirine, les statines ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, soutiennent la recommandation forte d'une vaccination antigrippale annuelle dans cette population. Chez les patients à très haut risque cardiovasculaire, le nombre de sujets à vacciner pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur est estimé à 23.

Protection contre les troubles neurocognitifs

La vaccination antigrippale présente des résultats variables mais globalement protecteurs contre les troubles neuro-cognitifs. La méta-analyse de Veronese *et al.* démontre une réduction du risque de démence de 29 % (RR=0,71; IC95 %: 0,60-0,94) chez 292 157 personnes âgées (271), tandis que l'étude de Bukhbinder *et al.* rapporte une réduction plus importante de 40 % (RR=0,60; IC95 %: 0,59-0,61) avec un effet dose-dépendant (272). Cependant, l'étude japonaise d'Iwai-Saito *et al.* ne trouve aucune association significative pour la vaccination grippale seule, suggérant des variations géographiques ou méthodologiques dans l'efficacité observée (273).

Impact sur la qualité de vie et l'autonomie

Les données disponibles sur l'efficacité vaccinale en termes de qualité de vie chez les personnes de plus de 60 ans révèlent des bénéfices substantiels mais variables selon le contexte de vie. L'analyse du fardeau des maladies à prévention vaccinale révèle que les personnes de plus de 60 ans concentrent 55 % du fardeau total exprimé en années de vie ajustées sur l'incapacité (DALYs), soit environ 89,9 DALYs pour 100 000 habitants, avec la grippe représentant 67 % de ce fardeau (274).

Dans la population générale à domicile, les études utilisant les années de vie ajustées sur la qualité (QALYs) montrent des gains significatifs selon le type de vaccin et la stratégie vaccinale. Les vaccins grippaux de nouvelle génération démontrent une efficacité supérieure : le vaccin haute dose permet un gain de 3,561 QALYs par 1000 vaccinés comparé au vaccin standard (275), tandis que le vaccin adjuvanté génère 750 QALYs supplémentaires au niveau populationnel (276). Les stratégies d'extension vaccinale, comme la vaccination antigrippale des personnes de plus de 50 ans, peuvent générer jusqu'à 38 890 QALYs au niveau populationnel (277).

En établissements collectifs (EHPAD/LTCF), les bénéfices sont plus concentrés sur une population particulièrement vulnérable. La vaccination combinée grippe-pneumocoque chez les résidents d'établissements de soins de longue durée génère 0,062 QALYs supplémentaires par personne sur 5 ans comparativement à l'absence de vaccination (278). Cette population institutionnalisée, caractérisée par une plus grande fragilité et des comorbidités multiples, bénéficie d'un impact vaccinal proportionnellement plus important malgré une efficacité vaccinale souvent réduite.

Concernant le déclin fonctionnel, dimension cruciale de la qualité de vie chez les personnes âgées, les données demeurent limitées et proviennent principalement d'études sur la population hospitalière. La seule étude quantitative disponible, menée chez des patients de plus de 75 ans hospitalisés pour grippe, démontre un effet protecteur significatif de la vaccination antigrippale sur l'évolution fonctionnelle. Les patients vaccinés présentent un score d'activités de la vie quotidienne (ADL) significativement supérieur à 3 mois post-hospitalisation (4,5 vs 2,0, $p < 0,01$), suggérant une préservation de l'autonomie fonctionnelle même en cas d'échec vaccinal nécessitant une hospitalisation (279). Cette dimension reste cependant largement sous-évaluée dans les analyses économiques, plusieurs études reconnaissant explicitement ne pas avoir quantifié le déclin fonctionnel post-infectieux, ce qui pourrait conduire à une sous-estimation des bénéfices réels de la vaccination (280,281).

Cette lacune méthodologique est particulièrement préoccupante en contexte gériatrique car le déclin fonctionnel post-infectieux représente un enjeu majeur de santé publique, pouvant entraîner une perte d'autonomie durable et une augmentation substantielle de l'utilisation des ressources de santé. Les bénéfices vaccinaux pourraient être significativement sous-estimés, particulièrement en EHPAD où la préservation de l'autonomie constitue un enjeu central. Les études futures devraient intégrer systématiquement l'évaluation du déclin fonctionnel dans les analyses d'impact vaccinal pour une estimation plus complète des bénéfices en termes de qualité de vie ajustée.

iii. Données françaises en vie réelle

Les études en vie réelle menées en France sur données du Système National des Données de Santé (SNDS) confirment l'efficacité clinique de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré l'immunosénescence qui réduit la réponse vaccinale dans cette population. Les études françaises, notamment celles utilisant la méthode de criblage sur données Sentinelles, rapportent des efficacités variables selon les saisons : 64 % (IC95 % : 50-75) en 2013-2014, chutant à 11 % (IC95 % : -4 à 23) lors de la saison difficile 2014-2015 marquée par une dérive antigénique A(H3N2) (282,283), puis remontant à 42 % (IC95 % : 28-54) en 2015-2016 (284).

Cette variabilité saisonnière est confirmée par les données européennes incluant la France : l'efficacité chez les ≥ 65 ans oscillait entre 13 % (-15 à 30) lors de la saison A(H3N2) 2016-2017 (285) et 44 % (8 à 66) en 2017-2018 avec co-circulation de plusieurs souches. La saison 2018-2019, également dominée par A(H3N2), a montré une efficacité limitée de 20 % (-20 à 46) chez les personnes âgées (286), illustrant les défis posés par cette souche particulièrement sujette aux dérives antigéniques. Plus récemment, l'efficacité s'est stabilisée autour de 33 % (8 à 51) chez les ≥ 65 ans en 2022-2023 (287), démontrant la persistance d'un bénéfice clinique malgré l'immunosénescence.

iv. Supériorité des vaccins améliorés

Les vaccins antigrippaux améliorés (formulations haute dose et adjuvanté) ont été conçus pour majorer la réponse immunitaire chez les sujets âgés, population dans laquelle l'immunosénescence limite l'efficacité des vaccins conventionnels.

Les vaccins antigrippaux améliorés, haute dose et adjuvanté, ont démontré une efficacité supérieure aux vaccins à dose standard chez les personnes âgées (286,254) à la fois sur des données d'immunogénicité et sur plusieurs critères de jugement clinique (pneumonie, grippe confirmée, hospitalisation pour grippe ou causes cardio-respiratoires) comme décrit dans le chapitre précédent. A date, il n'existe aucun essai randomisé comparant les 2 vaccins améliorés permettant de juger si l'un est supérieur à l'autre. Seules des études observationnelles et méta analyses suggèrent leur comparabilité. Leurs profils de tolérance montrent une réactogénicité supérieure comparativement aux vaccins standards mais ils sont équivalents pour les événements graves.

La HAS recommande donc en 2025 d'utiliser préférentiellement les vaccins améliorés chez les personnes de 65 ans et plus dans le cadre de la stratégie vaccinale française.

c. Tableaux

Tableau 42. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.

Auteur, Année	Type d'étude	Population (≥60/65 ans)	Pays/Région	Période	Type de vaccin étudié	Critères de jugement	Principaux résultats d'efficacité
Souty <i>et al.</i> , 2015	Cohorte	1,060 cas ILI	France	2014-2015 (précoce)	Vaccins grippaux	ILI médicalement suivis	Population cible : 32 % (IC95 % : 23-40) ≥65 ans : 11 % (IC95 % : -4 à 23)
Souty <i>et al.</i> , 2017	Cohorte	1,135 cas grippe, 953 contrôles	France	2016-2017 (précoce)	Vaccins grippaux	ILI médicalement suivis, grippe A(H3N2) confirmée	Population cible : 54 % (47-60) ≥65 ans : 47 % (38-55) A(H3N2) : 34 % (-6 à 60)
Vilcu <i>et al.</i> , 2018	Cohorte	1,428 (2014-15), 3,447 (2015-16)	France	2014-2015 et 2015-2016	Vaccins grippaux	ILI médicalement suivis, grippe A(H3N2) confirmée	2014-2015 - Population cible : 24 % (16-32) ≥65 ans : 2 % (-11 à 14) 2015-2016 - Population cible : 53 % (44-60) ≥65 ans : 42 % (28-54)
Puig-Barbera <i>et al.</i> , 2019	Cas-témoins	60 vaccinés, 81 non-vaccinés	France (site GIHSN)	2015-2016	Vaccins grippaux	Grippe confirmée hospitalisée	Population générale : 35,9 % (-60,2 à 74,3)
Rondy <i>et al.</i> , 2016	Cas-témoins	325 patients (6 hôpitaux français)	France (InNHOVE)	2013-2014	Vaccins grippaux	Grippe A(H1N1)pdm09 et A(H3N2) confirmée hospitalisée	A(H1N1)pdm09 : 42 % (-25,8 à 73,3) A(H3N2) : 31,8 % (-52,5 à 69,5)
Rondy <i>et al.</i> , 2017	Cas-témoins	135 cas grippe A, 248 contrôles	France (I-MOVE+)	2015-2016	Vaccins grippaux	SARI avec grippe A(H1N1)pdm09 et B confirmée	≥65 ans A(H1N1)pdm09 : 83,7 % (32,2 à 96,1) ≥65 ans grippe B : 18,1 % (-105,6 à 67,4)
Launay <i>et al.</i> , 2015	Cas-témoins	597 patients (FLUVAC)	France	2014-2015	Vaccins grippaux	Hospitalisation avec ILI dans les 7 jours	Efficacité générale : 5 % (-35 à 33) ≥65 ans H3N2 : 8 % (-52 à 44)

Auteur, Année	Type d'étude	Population (≥60/65 ans)	Pays/Région	Période	Type de vaccin étudié	Critères de jugement	Principaux résultats d'efficacité
							≥65 ans A(H1N1)pdm09 : 37 % (-41 à 72)
Pivette <i>et al.</i> , 2017	Série temporelle	11,6 millions (≥65 ans)	France	2009-2014	Vaccins grippaux	Couverture vaccinale, ventes de vaccins	Couverture 2013/14 : 52,9 % Couverture 2009/10 : 63,6 % Couverture 65-69 ans : 38,5 % Couverture ≥70 ans : 58,8 %
Verger <i>et al.</i> , 2015	Cohorte (diabétiques)	77,294 (≥60 ans)	France Sud-Est	2008-2011	Vaccins grippaux	Couverture vaccinale, déterminants vaccination	Couverture ≥65 ans : 66,6 % Couverture 60-64 ans : 34,4 % RR ≥85 vs 65-69 ans : 1,13 (IC95 % : 1,11-1,14)
Alvarez <i>et al.</i> , 2023	Analyse coût-utilité	5,6 millions (≥65 ans)	Belgique, Finlande, Portugal	2023	HD-QIV vs SD-QIV	Cas évités, hospitalisations, décès, QALY	Cas évités : 30,487 (HD vs SD) Hospitalisations évitées : 3,389 Décès évités : 413 ICER : 1,397-15,267 €/QALY
Allen <i>et al.</i> , 2020	Revue systématique	Population âgée (≥65 ans)	International	2020	Vaccins améliorés	Réponses immunitaires, efficacité clinique	Efficacité générale : 30-50 % vs 70-90 % (jeunes) Fluzone HD : amélioration réponses humorales Fluad MF59 : -25 % hospitalisations grippe/pneumonie
Bricout <i>et al.</i> , 2024	Cohorte rétrospective	2,0 millions (≥60 ans)	France	2019-2020	HD-QIV vs SD-QIV	Incidence grippe, hospitalisations	Incidence grippe ≥65 ans : 69,5 vs 90,5/100,000 Hospitalisations : réduction 23,3 % (IC95 % : 8,4-35,8) IRR : 0,77 (IC95 % : 0,64-0,92)
Brown <i>et al.</i> , 2023	Coût de la maladie	13,8 millions (≥65 ans)	France	2020	Vaccins grippaux	Incidence, hospitalisations, coûts	Incidence annuelle : 162,349 cas Hospitalisations : 26,438 cas Coût total : 133,9M€ Coût/personne : 9,74€

Auteur, Année	Type d'étude	Population (≥60/65 ans)	Pays/Région	Période	Type de vaccin étudié	Critères de jugement	Principaux résultats d'efficacité
Christensen <i>et al.</i> , 2025	ECR (DANFLU-1)	12,477 (65-79 ans)	Danemark	2020-2021	QIV-HD vs QIV-SD	Hospitalisations P&I, mortalité toutes causes	Hospitalisations P&I : IRR 0,30 (IC95 % : 0,14-0,64) Hospitalisations toutes causes : IRR 0,87 (IC95 % : 0,76-0,99) Mortalité : HR 0,51 (IC95 % : 0,30-0,86)
Coleman <i>et al.</i> , 2021	Méta-analyse	>53,000 participants	Amérique du Nord, Europe	2006-2020	MF59-adjuvanté TIV/QIV	Visites ambulatoires, hospitalisations	Visites ambulatoires : 40,7 % (IC95 % : 21,9-54,9) Hospitalisations : 58,5 % (IC95 % : 40,7-70,9) Hospitalisations P&I : 51,3 % (IC95 % : 39,1-61,1)
Rigoine de Fougerolles <i>et al.</i> , 2024	Modèle épidémiologique	~50 millions (≥65 ans)	France, Italie, Espagne, UK	2021-2022	Vaccins grippaux	Cas évités, hospitalisations, décès	Cas évités ≥65 ans : 1,433,100 (77 % du total) Hospitalisations évitées : 65,200 (89 % du total) Décès évités : 37,400 (97 % du total)
Domnich <i>et al.</i> , 2017	Méta-analyse	546,015 participants-saisons	Espagne, Italie, Canada	1998-2012	MF59-TIV	Hospitalisations P&I, événements cardiovasculaires	Hospitalisations P&I : 51 % (IC95 % : 39-61 %) Syndrome coronarien aigu : 87 % (IC95 % : 35-97 %) AVC : 93 % (IC95 % : 52-99 %)
Gärtner <i>et al.</i> , 2022	Revue systématique	53 millions (9 études)	Europe, USA	2006-2020	MF59-adjuvanté	Hospitalisations, visites urgences, consultations	Efficacité relative : 7,5-36,3 % vs standard Hospitalisations : réduction significative Consultations : diminution notable

Auteur, Année	Type d'étude	Population (≥60/65 ans)	Pays/Région	Période	Type de vaccin étudié	Critères de jugement	Principaux résultats d'efficacité
Jefferson <i>et al.</i> , 2005	Méta-analyse Cochrane	>3 millions observations	International	1967-2004	Vaccins inactivés	Grippe confirmée, syndromes grippaux, hospitalisations, mortalité	Grippe confirmée (ECR) : 58 % (IC95 % : 34-73 %) Syndromes grippaux (ECR) : 43 % (IC95 % : 21-58 %) Hospitalisations P&I : 26 % (communauté), 45 % (EHPAD) Mortalité toutes causes : 42 % (IC95 % : 24-55 %)
Domnich <i>et al.</i> , 2022	Cas-témoins (test négatif)	≥65 ans	Italie	2023-2024	aTIV vs QIV SD	Infections respiratoires sévères confirmées	EVr : 59,2% (IC95% [14,6 ; 80,5])
McGovern <i>et al.</i> , 2024	Cas-témoins (test négatif)	≥65 ans	États-Unis	2017-2020	aTIV vs HD	Hospitalisation grippe confirmée	Clinical setting MF-59 vs. HD -2,5 % (95 % KI: -19.6 - 12.2 %) Inpatient setting : MF-59 vs. HD - 1,6 % (95 % KI: -22.5 - 15.7 %)
Imran <i>et al.</i> , 2024	Cohorte rétrospective	4 299 594 (≥65 ans)	États-Unis	2019-2020	aTIV vs HD	Hospitalisations pour grippe, Hospitalisation en lien avec une pathologie cardiovasculaire	Efficacité relative de 3,9 % [2,7 ; 5,0] pour la prévention des hospitalisations en lien avec une pathologie cardiovasculaire aiguë et de 9,7 % [1,9 ; 17,0] pour les hospitalisations pour grippe
Boikos <i>et al.</i> , 2022	Cohorte rétrospective	≥65 ans	États-Unis	2017-2020	aTIV vs QIV SD	Consultations grippe	EVr : 20,8% à 27,5% selon saison
Gravenstein <i>et al.</i>	Essai clinique pragmatique cluster-randomisé	≥65 ans	États-Unis	2016-2017	aTIV vs TIV SD	Taux d'épidémie de grippe confirmés en laboratoire	aTIV a réduit les épidémies suspectées de grippe de 17 % à 21 % par rapport au vaccin TIV SD OR : 0,76, IC 95 % [0,56 ; 1,02]

Auteur, Année	Type d'étude	Population (≥60/65 ans)	Pays/Région	Période	Type de vaccin étudié	Critères de jugement	Principaux résultats d'efficacité
Lapi <i>et al.</i> , 2019	Étude cas-témoins sur 15 saisons (2002–2016)	≥65 ans	Italie	2002-2016	aTIV (adjuvanté MF59) vs TIV SD	Hospitalisations pour pneumonie ou événements cérébro/cardiovasculaires	Evr 39 % IC 95% (4 ; 61)
Ku <i>et al.</i> , 2024	Étude de cohorte rétrospective pendant la saison 2022/2023	495 119 (≥65 ans)	États-Unis	2022-2023	aTIV vs HD et SD	Grippe confirmée en laboratoire	Evr 61,6 % IC 95% (18,1 ; 82,0)
Pott <i>et al.</i> , 2023	Étude de type test-négatif utilisant des données regroupées (saisons 2012–2015)	≥65 ans	Canada	2012-2015	aTIV vs TIV SD	Hospitalisations liées à la grippe confirmée en laboratoire	Evr 25% IC95% (8 ; 39)
Veroniki <i>et al.</i> , 2024	Méta-analyse en réseau	206,032 participants	International	Jusqu'en 2022	TIV/QIV (toutes formulations)	Grippe confirmée biologiquement, ILI, hospitalisations, mortalité, événements vasculaires	HD-IIV3 vs placebo (grippe confirmée) : 72,85 % (IC95 % : 43,50-86,64) RIV vs placebo (grippe confirmée) : 70,63 % (IC95 % : 22,86-90,21) HD vs SD (hospitalisations ILI) : OR 0,72 (IC95 % : 0,57-0,92) Événements vasculaires (QIV-Adj) : IRR 0,18 (IC95 % : 0,07-0,43)
Maurel <i>et al.</i> , 2024	Cas-témoins multicentrique	4,879 (≥65 ans)	Europe	Sept 2023-Jan 2024	Vaccins quadrivalents 2023/24	Grippe A confirmée par RT-PCR	Grippe A (EU-PC ≥65 ans) : 45 % (IC95 % : 22-62) A(H1N1)pdm09 (EU-PC) : 41 % (IC95 % : 8-62) A(H3N2) (EU-H ≥65 ans) : 13 % (IC95 % : -42 à 45)
NS : Non significatif ; ICER/ICUR : Ratio coût-efficacité/coût-utilité incrémental ; IRR : Incidence Rate Ratio ; HR : Hazard Ratio ; OR : Odds Ratio ; RR : Risk Ratio ; EU-PC/EU-H : Étude européenne soins primaires/hospitalière ; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.							

Tableau 43. Synthèse des articles - vaccination grippale et protection cardiovasculaire chez les ≥65 ans.

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Pays/Région	Période	Type de vaccin	Critères de jugement	Principaux résultats	Suivi	Commentaires
Behrouzi <i>et al.</i> , 2022	Méta-analyse de 6 ECR	9 001 patients, âge moyen 65,5 ans, 52,3 % avec antécédents CV	Multinationale	2000-2021	TIV, QIV, LAIV	Composite MACE à 12 mois	RR 0,66 [0,53-0,83], p<0,001 ; NNT=56 ; SCA récent : RR 0,55 [0,41-0,75]	Moyenne 9 mois (0,1-12,2)	Grande population, inclusion essai IAMI récent, faible hétérogénéité
Omidi <i>et al.</i> , 2023	Méta-analyse de 5 ECR	9 059 patients avec CVD (âge moyen 61,3 ans)	Multi-centres	2002-2022	Vaccins grippaux inactivés	Événements CV majeurs, MI, décès CV, AVC	CV majeurs : RR 0,70 (0,55-0,91) ; MI : RR 0,74 (0,56-0,97) ; Décès CV : RR 0,67 (0,45-0,98)	9 mois en moyenne	Hétérogénéité modérée, bénéfique significatif sur MI et décès CV, pas d'effet sur AVC
Streeter <i>et al.</i> , 2022	Cohorte quasi-expérimentale (PERR)	62 644-130 460 par cohorte, ≥65 ans	Royaume-Uni	1997-2011 (15 cohortes)	Vaccin grippal annuel	IDM (primaire), grippe composite (secondaire)	VE = 39 % (IC95 % : 34 %-44 %) contre IDM	Maximum 1 an par cohorte	Première étude PERR sur cardio-protection grippale, variation annuelle significative
Johansen <i>et al.</i> , 2024	ECR pragmatique, analyse post-hoc	N=12 477, âge 65-79 ans, 20,4 % maladie CV	Danemark	Octobre 2021 - Mai 2022	QIV-HD (60µg) vs QIV-SD (15µg)	Hospitalisations pneumonie/grippe, toutes causes, CV, décès	IRR 0,30 [0,14-0,64] pneumonie/grippe ; IRR 0,87 [0,76-0,99] toutes causes	14 jours post-vaccination à mai 2022	Mismatch vaccinal, efficacité réduite si maladie CV préexistante
Vardeny <i>et al.</i> , 2021 (INVESTED)	ECR pragmatique, en double aveugle	5 260 patients à haut risque CV (âge moyen 65,5 ans, 72 % hommes)	États-Unis (68 %) et Canada (32 %)	3 saisons grippales (2016-2019)	HD-TIV (60 µg HA) vs SD-QIV (15 µg HA)	Décès toutes causes ou hospitalisation cardiovasculaire/pulmonaire	HR = 1,06 [0,97-1,17], p = 0,21 (non significatif)	Médiane 8,5 mois	Post-IDM ou décompensation cardiaque + ≥1 facteur de risque

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Pays/Région	Période	Type de vaccin	Critères de jugement	Principaux résultats	Suivi	Commentaires
Tippett <i>et al.</i> , 2024	Cas-témoins prospectif, test-negative design	1 515 adultes (≥50 ans SRA, ≥18 ans CHF/BPCO), Atlanta, USA	États-Unis (Atlanta)	2018-2019, 2019-2020	Vaccins saisonniers	Hospitalisation liée à la grippe, exacerbations CHF/BPCO	VE ajustée globale : 63,1 % (43,8-75,8 %) ; CHF/BPCO : 80,3 % (36,3-93,9 %)	Hospitalisations aiguës	Efficacité supérieure pour exacerbations CHF/BPCO vs SRA
Tavabe <i>et al.</i> , 2023	Revue systématique et méta-analyse	3 198 646 participants, 14 études, ≥65 ans	Asie (87,6 %), Europe (7 %), Amérique du Nord (4,7 %)	1980-2021	Vaccins grippaux (type non spécifié)	AVC aigu et hospitalisation pour AVC	OR global : 0,84 (IC95 % : 0,78-0,90) - réduction 16 %	Variable 6-84 mois	Hétérogénéité modérée (I ² =66,4 %), première méta-analyse spécifique AVC
Pang <i>et al.</i> , 2021	Étude de cohorte rétrospective	99 135 périodes d'observation, ≥60 ans avec CV/respiratoire	Beijing, Chine	3 saisons (2013/2014-2015/2016)	Vaccin grippal TIV (99,998 %)	Décès hospitalier, réadmission 14j, durée séjour, coûts	CV : réadmission OR 0,71 [0,53-0,96] ; coûts ratio 0,77 [0,60-0,95]	1 saison grippale	Vaccination 3 saisons vs aucune, effets principalement si vaccination répétée
Sen <i>et al.</i> , 2021	Étude cas-témoin auto-contrôlée (SCCS)	5 524 IDM, 3 434 AVC, 994 EP vaccinés	Norvège	Mai 2009 - Septembre 2010	Pandemrix (H1N1 + adjuvant AS03)	IDM, AVC, embolie pulmonaire	Haut risque CV : protection (IDM IRR=0,72 [0,59-0,88]) ; Faible risque CV : risque augmenté (IDM IRR=4,19 [2,69-6,52])	16 mois	Résultats opposés selon niveau de risque CV, vaccin pandémique spécifique
Doyon-Plourde <i>et al.</i> , 2019	Revue systématique	22 études, adultes ≥65 ans	Europe (55 %), Asie (36 %), Amérique (9 %)	Saisons 1994-1995 à 2016-2017	TIV majoritairement, vaccins adjuvantés	Consultations, hospitalisations grippe, événements CV	Événements CV : 8/9 estimations favorables ; 6/9 statistiquement significatives	Saisons grippales	Qualité GRADE très faible, hétérogénéité importante, biais multiples

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Pays/Région	Période	Type de vaccin	Critères de jugement	Principaux résultats	Suivi	Commentaires
Addario <i>et al.</i> 2023	Revue systématique	Sujets âgés sans comorbidité cardiovasculaire	Non spécifié	Non spécifié	Vaccins grippaux	Événements cardiovasculaires	RR 0,64 [IC95 % : 0,48-0,86] - réduction 36 %	Non spécifié	Protection cardiovasculaire chez sujets sans comorbidité préexistante

Tableau 44. Synthèse des articles - vaccination grippale incluant des mesures de qualité de vie et d'autonomie chez les ≥65 ans.

Étude	Pays	Population	Vaccin	Mesure d'impact	Résultats QALYs/DALYs	Déclin fonctionnel
Pérez-Rubio <i>et al.</i> 2024	Espagne	≥60 ans	Tous vaccins	DALYs	89,9 DALYs/100 000 chez ≥60 ans (55 % du fardeau total)	Non évalué
Saha <i>et al.</i> 2018	États-Unis	≥65 ans	Vaccin grippal	DALYs	2,22 millions DALYs évitées (efficacité 20 %)	Non évalué
You <i>et al.</i> 2009	Hong Kong	≥65 ans (LTCF)	Grippe + pneumocoque	QALYs	+0,062 QALYs sur 5 ans vs aucune vaccination	Non évalué
Song & Shim 2024	Corée du Sud	≥65 ans	Vaccin adjuvanté	QALYs	750 QALYs gagnées (aQIV vs QIV)	Non évalué
DeLuca <i>et al.</i> 2023	États-Unis	≥65 ans	Vaccin grippal	QALYs	2,8 QALYs gagnées/1000 vaccinés	Non évalué
Nham <i>et al.</i> 2023	Corée du Sud	≥65 ans	Haute dose	QALYs	3,561 QALYs gagnées/1000 vaccinés	Non évalué
Alvarez <i>et al.</i> 2024	France	≥65 ans	Haute dose	QALYs	4769-5025 QALYs (niveau population)	Non évalué
France <i>et al.</i> 2018	États-Unis	≥65 ans	Vaccin universel	QALYs	+0,0026-0,0028 QALYs (différence/personne)	Non évalué
You <i>et al.</i> 2014	Hong Kong	≥65 ans	Quadrivalent vs trivalent	QALYs	0-27,3 QALYs selon les années	Non évalué
Marbaix <i>et al.</i> 2023	Belgique	≥65 ans	Vaccin adjuvanté	QALYs	451 QALYs gagnées (niveau population)	Non évalué
Béraud <i>et al.</i> 2023	France	≥50 ans	Vaccin grippal	QALYs	38 890 QALYs gagnées (stratégie optimale)	Non évalué
de Courville <i>et al.</i> 2025	Japon	≥65 ans	Haute dose	QALYs	19 840 QALYs gagnées (HD vs SD)	Non évalué
Bavelele 2020	France	≥75 ans	Vaccin grippal	ADL (Activities of Daily Living)		ADL à 3 mois : 4,5 vs 2,0 (vaccinés vs non-vaccinés, p<0,01)

3. VRS

a. Vaccins disponibles

Trois vaccins VRS de nouvelle génération ont obtenu les autorisations réglementaires pour la prévention des infections respiratoires chez les adultes de 60 ans et plus. Un premier vaccin approuvé en juin 2023, associe une protéine F de préfusion stabilisée à l'adjuvant AS01E, démontrant une efficacité de 94,1 % contre les formes sévères (292,293). Un deuxième vaccin, autorisé en août 2023, se distingue par sa formulation bivalente non-adjuvantée couvrant les sous-types VRS-A et VRS-B avec une efficacité de 85,7 % contre les formes graves (294,295). Un troisième vaccin, approuvé en août 2024 (296), représente la première application de la technologie ARNm pour cette indication, codant pour la glycoprotéine F du sous-type VRS A, atteignant 82,4 % d'efficacité contre les formes sévères (297). Ces trois vaccins partagent une approche technologique commune basée sur la protéine F en conformation de préfusion, une innovation majeure qui explique leur efficacité supérieure aux tentatives vaccinales antérieures utilisant des protéines post-fusion. Tous requièrent une administration unique intramusculaire. Concernant la co-administration les possibilités varient selon les vaccins : le vaccin adjuvanté n'est actuellement autorisé en co-administration qu'avec le vaccin grippal, tandis que le vaccin non-adjuvanté et ARNm peuvent être co-administrés avec les vaccins grippaux et Covid-19 (298), facilitant leur intégration dans les programmes de vaccination saisonnière.

b. Recommandations françaises

La HAS a établi une stratégie vaccinale ciblée privilégiant les populations à plus haut risque de forme grave. La HAS recommande la vaccination systématique de tous les sujets âgés de 75 ans et plus, reconnaissant l'augmentation exponentielle du risque de complications graves avec l'âge avancé. Pour les 65-74 ans, la vaccination est recommandée en présence de pathologies chroniques spécifiques : les pathologies respiratoires chroniques (particulièrement la BPCO), les pathologies cardiaques (notamment l'insuffisance cardiaque), et toute condition susceptible de décompenser lors d'une infection VRS (298). Cette approche graduée reflète l'analyse coût-efficacité française et l'optimisation des ressources de santé publique (299). Le schéma vaccinal recommandé comprend une dose unique en primovaccination, administrée de préférence en amont du début de la période épidémique et jusqu'à la fin de cette période (soit de septembre à janvier), en cohérence avec la circulation épidémique du VRS. Concernant les rappels, la HAS maintient une position d'attente en l'absence de données suffisantes sur la durée de protection, préconisant une réévaluation future basée sur les données d'efficacité en vie réelle et de pharmacovigilance à long terme (298).

c. Efficacité des vaccins selon les critères de mesure

i. *Infections confirmées biologiquement*

L'efficacité vaccinale VRS varie selon la sévérité des critères d'évaluation, suivant un gradient de protection. L'efficacité globale contre les infections respiratoires basses atteint 78,3 % (IC95 % : 65,6-86,3) selon la méta-analyse de Zeng *et al.* portant sur 115 653 adultes ≥60 ans (297). Les formes sévères bénéficient de la protection la plus élevée avec 86,5 % d'efficacité (IC95 % : 68,3-94,3) contre les infections respiratoires basses avec ≥3 symptômes, représentant un avantage majeur pour cette population à risque (297).

Les études individuelles confirment ces performances exceptionnelles. L'essai RENOIR (Walsh *et al.*) avec le vaccin non-adjuvanté bivalent montre une efficacité de 88,9 % (IC95 % : 53,6-98,7) contre les formes ≥ 3 symptômes en première saison, maintenue à 77,8 % (IC95 % : 51,4-91,1) en seconde saison (294). L'approche ARNm confirme l'efficacité de cette technologie au-delà de la Covid-19 avec 83,7 % d'efficacité contre les infections respiratoires basses (IC95 % : 67,0-91,9) en première saison, ces résultats étant basés sur une durée de suivi relativement courte (<3 mois) (297).

ii. Hospitalisations

L'efficacité contre les hospitalisations constitue l'un des bénéfices les plus remarquables des vaccins VRS. Les études de vie réelle américaines confirment une efficacité exceptionnelle de 80 % contre les hospitalisations (IC95 % : 71-85 %) selon l'étude multicentrique VISION portant sur 36 706 hospitalisations, avec une efficacité maintenue chez les personnes de 75 ans et plus, population particulièrement à risque de formes sévères (300). L'étude de Bajema *et al.* sur 146 852 vétérans américains confirme une efficacité de 80,3 % (IC95 % : 65,8-90,1) contre les hospitalisations pour VRS (301). L'étude cas-témoins de Tartof *et al.*, menée sur 5 714 personnes d'âge moyen 77,4 ans, démontre une efficacité remarquable de 89 % (IC95 % : 52-97 %) avec des contrôles stricts et de 87 % (IC95 % : 48-97 %) avec des contrôles élargis contre les hospitalisations et passages aux urgences pour infections respiratoires basses à VRS (295). L'étude de Surie *et al.*, menée dans 19 états américains sur 2 978 adultes ≥ 60 ans hospitalisés, confirme une efficacité de 75 % (IC95 % : 50-87 %) contre les hospitalisations pour VRS confirmé, bien que la couverture vaccinale ne soit encore que de 8,9 % dans cette population (302).

iii. Passages aux urgences

L'efficacité sur les passages aux urgences, chez les adultes de 60 ans et plus, est également exceptionnelle, atteignant 77 % (IC95 % : 70-83 %) selon l'étude VISION multicentrique américaine portant sur 37 842 passages aux urgences (300). Cette protection élevée contre les recours aux soins d'urgence représente un bénéfice majeur en terme de santé publique, particulièrement important pour limiter l'engorgement des services d'urgence pendant les épidémies hivernales.

iv. Soins intensifs et mortalité

L'efficacité contre les formes les plus sévères est particulièrement remarquable. L'étude VISION rapporte une efficacité de 81 % (IC95 % : 52-92 %) contre les admissions en soins intensifs ou décès liés au VRS (300). Cette protection exceptionnelle contre les complications les plus graves justifie pleinement la recommandation vaccinale chez les personnes âgées, population la plus vulnérable aux formes sévères de VRS. Les modélisations économiques confirment l'impact substantiel sur la mortalité, avec 1 à 13 décès évités pour 100 000 personnes vaccinées selon l'étude de simulation de Du *et al.* portant sur 13 pays développés (303).

v. Impact sur la qualité de vie et l'autonomie

L'ensemble des études d'évaluation économique de la vaccination contre le VRS chez les personnes âgées de 60 ans et plus démontre un impact significatif en termes de qualité de vie mesurée par les

QALYs. Les gains de QALYs varient considérablement selon les contextes géographiques et méthodologiques, allant de 0,0006 QALY par personne vaccinée sur 2 ans à Hong Kong (304) à 290 312 QALYs au niveau populationnel sur horizon vie au Japon (305). Les études américaines rapportent des gains substantiels avec 18 545 à 21 427 QALYs gagnés pour la population ≥ 60 ans selon le vaccin utilisé (306), et jusqu'à 244 424 QALYs sur 5 ans pour 52,7 millions de vaccinés (307).

L'efficacité vaccinale présente un gradient d'âge favorable, avec une amélioration paradoxale du rapport coût-efficacité chez les plus âgés malgré le déclin fonctionnel. L'étude néerlandaise de Meijboom *et al.* illustre explicitement cette relation en montrant une dégradation progressive de la qualité de vie baseline avec l'âge (de 0,88 à 60-64 ans à 0,74 chez les ≥ 85 ans pour les personnes à bas risque), tout en démontrant que la vaccination devient plus coût-efficace dans cette population (ICER passant de 73 261 €/QALY pour tous les ≥ 60 ans à 34 796 €/QALY pour les personnes à haut risque) (308). De manière similaire, l'étude japonaise révèle une diminution des utilités baseline de 0,912 chez les 60-64 ans à 0,768 chez les ≥ 75 ans (309), confirmant l'intégration implicite du déclin fonctionnel lié à l'âge dans les évaluations économiques.

Cependant, une limitation majeure persiste dans l'ensemble de ces études : l'impact du déclin fonctionnel spécifiquement induit par l'infection VRS n'est pas quantifié en termes de QALYs perdues à long terme. Plusieurs auteurs reconnaissent explicitement cette lacune, mentionnant l'impact potentiel sur la fonction physique, les activités quotidiennes et l'autonomie (305,310), ou les séquelles respiratoires à long terme comme l'asthme et la respiration sifflante (311), sans pour autant les intégrer dans leurs modèles économiques. Cette omission constitue probablement une sous-estimation des bénéfices de la vaccination, particulièrement pertinente dans une population où le maintien de l'autonomie fonctionnelle représente un enjeu de santé publique majeur. L'ensemble des études converge néanmoins vers une conclusion robuste : la vaccination VRS est coût-efficace chez les personnes âgées de 60 ans et plus, avec une efficacité optimisée dans les groupes d'âge les plus avancés et chez les personnes présentant des comorbidités.

vi. Durée de protection et stratégies de rappel

Les études sur deux saisons montrent une efficacité qui passe de 82,6 % en première saison à 67,2 % sur deux saisons complètes, selon la méta-analyse de Riccò *et al.* (312). L'essai AReSVi-006 apporte des données surprenantes : la revaccination à 1 an n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (67,1 % vs 67,2 % d'efficacité sur 2 saisons), suggérant que les stratégies de rappel VRS pourraient différer fondamentalement des schémas grippaux annuels (313).

d. Tableaux

Tableau 45. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre le VRS chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Pays/Région	Période	Type de vaccin	Critères de jugement	Principaux résultats	Suivi
Averin <i>et al.</i> , 2025	Modélisation économique (Markov)	25,3M adultes 60-99 ans	Allemagne	Horizon 39 ans	RSVpreF bivalent	Hospitalisations, ambulatoire, décès VRS	36 064 €/QALY 92,5 % <50K €/QALY	Vie entière
Zeng <i>et al.</i> , 2024	Méta-analyse d'ECR	115 653 adultes ≥60 ans Analyse : 94 791	Multi-pays	Jusqu'à sept 2023	Pfizer RSVpreF, GSK RSVPreF3, Moderna mRNA-1345	VRS-LRTD, VRS-LRTD sévère, VRS-ARI	VRS-LRTD : 78,3 % (65,6-86,3) VRS-LRTD sévère : 86,5 % (68,3-94,3)	6-12 mois
Moreira <i>et al.</i> , 2024	Méta-analyse d'ECR	7 études, vaccins préfusion vs non-préfusion	International	Première saison post-vaccination	Préfusion (5 études) vs Non-préfusion (2 études)	IRA/ARD, LRTI/LRTD, sévère	Préfusion : IRA 66 %, LRTI 73 % RSVPreF3 : 94,1 % maladie sévère	1 saison
Riccò <i>et al.</i> , 2024	Méta-analyse d'ECR	101,931 sujets ≥60 ans (1ère saison)	International	Jusqu'à mars 2024	RSVPreF3, RSVpreF, mRNA-1345, Ad26.RSV.preF	LRTD ≥3 symptômes, IRA	LRTD ≥3 Symptômes : 81,38 % (70,94-88,06) 2ème saison : 61,15 % (45,29-72,40)	2 saisons
Du <i>et al.</i> , 2025	Simulation individuelle	Adultes ≥60 ans, 13 pays	13 pays développés	Saison 2018-2019	RSVpreF (Abrysvo, Arexvy)	Hospitalisations et décès évités	Hospitalisation : 42-136/100K évitées Décès : 1-13/100K évités	1 saison
Ison <i>et al.</i> , 2024	ECR Phase 3 (AReSVi-006)	N=24 967, ≥60 ans	17 pays multinational	2 saisons VRS (2021-2023)	RSVPreF3 OA (Arexvy®)	VRS-IRTB, VRS-IRTB sévère, VRS-IRA	Dose unique 2 saisons : 67,2 % (48,2-80,0) Revaccination : pas de bénéfice	17,8 mois

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Pays/Région	Période	Type de vaccin	Critères de jugement	Principaux résultats	Suivi
Surie <i>et al.</i> , 2024	Cas-témoins test-négatif	2 978 adultes ≥60 ans hospitalisés	États-Unis (19 états)	Oct 2023 - Mars 2024	Vaccins VRS approuvés	Hospitalisation VRS confirmée	75 % (50-87 %) contre hospitalisation Couverture : 8,9 %	6 mois
Tartof <i>et al.</i> , 2024	Cas-témoins test-négatif	N=7047, âge moyen 76,8 ans	États-Unis (KPSC)	Nov 2023 - Avril 2024	RSVpreF (Abrysvo)	LRTD VRS avec hospitalisation/urgences	91 % (59-98 %) contrôles stricts 90 % (59-97 %) contrôles larges	61 jours médian
Payne <i>et al.</i> , 2024	Test-négatif multicentrique	36 706 hospitalisations + 37 842 urgences	USA (8 états, réseau VISION)	Oct 2023 - Mars 2024	GSK Arexvy (74-83 %) + Pfizer Abrysvo	Hospitalisations, urgences, maladie critique	Hospitalisation : 80 % (71-85 %) Urgences : 77 % (70-83 %) USI/décès : 81 % (52-92 %)	1 saison
Bajema <i>et al.</i> , 2025	Émulation d'essai cible	146 852 vétérans vaccinés ≥60 ans	États-Unis (VHA)	Sept 2023 - Mars 2024	RSVpreF (69,2 %) + RSVPreF3 (29,9 %)	Infection VRS, urgences, hospitalisation	Infection VRS : 78,1 % (72,6-83,5) Hospitalisation : 80,3 % (65,8-90,1)	124 jours médian
Walsh <i>et al.</i> , 2025	ECR Phase 3 (RENOIR)	36 862 participants ≥60 ans	7 pays multinational	2 saisons VRS (2021-2023)	RSVpreF (ABRYVO) bivalent 120 µg	RSV-LRTI ≥3 et ≥2 symptômes, RSV-ARI	≥3 symptômes S1 : 88,9 % (53,6-98,7) ≥3 symptômes S2 : 77,8 % (51,4-91,1)	17,6 mois

Tableau 46. Tableau synthétique des études d'évaluation économique de la vaccination VRS chez les personnes âgées (≥60 ans).

Étude (Année)	Pays	Population	Vaccin	Horizon temporel	QALYs gagnées	ICER (USD/QALY)	Déclin fonctionnel
Hutton <i>et al.</i> , 2024	États-Unis	≥60 ans ≥65 ans	GSK Arexvy Pfizer Abrysvo	2 ans + horizon vie	18 545 (≥60 ans, GSK) 21 427 (≥60 ans, Pfizer) 15 668 (≥65 ans, GSK) 17 950 (≥65 ans, Pfizer)	196 842 (≥60 ans, GSK) 176 557 (≥60 ans, Pfizer) 162 138 (≥65 ans, GSK) 146 543 (≥65 ans, Pfizer)	Non évalué directement
Meijboom <i>et al.</i> , 2013	Pays-Bas	≥60 ans (stratifié par risque)	Vaccin VRS hypothétique	1 saison	Impact proportionnel à l'âge et au risque	73 261 €/QALY (tous ≥60 ans) 34 796 €/QALY (haut risque ≥60 ans)	Intégré : QDV baseline décline avec l'âge Bas risque : 0,88→0,74 (60- 64→≥85 ans) Haut risque : 0,70→0,65
Mizukami <i>et al.</i> , 2024	Japon	≥60 ans	GSK RSVPreF3 OA	3 ans	109 119 QALYs (50 % couverture)	4 180 084 JPY/QALY (≈28 000 USD/QALY)	Intégré : Utilités baseline par âge 0,912 (60-64 ans)→0,768 (≥75 ans)
Wang <i>et al.</i> , 2024	Hong Kong	≥60 ans	GSK Arexvy Pfizer Abrysvo	2 ans	0,000568 QALY/personne (Arexvy) 0,000647 QALY/personne (Abrysvo)	47 485 USD/QALY (Arexvy, 25 % prix US) 26 209 USD/QALY (Abrysvo, 25 % prix US)	Non évalué
Li <i>et al.</i> , 2024	4 pays européens (Danemark, Finlande, Pays- Bas, Espagne)	≥60 ans	Vaccin VRS hypothétique	5 ans	Variable selon pays :580-24 000 QALYs perdus évités (selon méthode d'estimation)	Variable :41 000-162 000 €/QALY (stratégie 75+ généralement optimale)	Non évalué
La <i>et al.</i> , 2024	États-Unis	≥60 ans	GSK RSVPreF3 adjuvanté	5 ans	244 424 QALYs (52,7 M vaccinés)	18 430 USD/QALY (perspective sociétale) 49 366 USD/QALY (perspective payeur)	Non évalué directement

Étude (Année)	Pays	Population	Vaccin	Horizon temporel	QALYs gagnées	ICER (USD/QALY)	Déclin fonctionnel
Komiya <i>et al.</i> , 2024	Japon	≥60 ans	Pfizer RSVpreF bivalent	Horizon vie	290 312 QALYs	1 458 898 JPY/QALY (perspective payeur) 903 263 JPY/QALY (perspective sociétale)	Mentionné : Impact sur emploi, fonction physique et activités quotidiennes
Gourzoulidis <i>et al.</i> , 2024	Grèce	≥60 ans	Pfizer RSVpreF bivalent	Horizon vie	7 230 QALYs	19 723 EUR/QALY	Mentionné mais non quantifié : Impact sur fonction physique, activités, travail
Moghadas <i>et al.</i> , 2024	États-Unis	≥60 ans	GSK Arexvy Pfizer Abrysvo	1-2 saisons	46 780 QALYs nationaux (Arexvy) 44 801 QALYs nationaux (Abrysvo)	Prix seuil : 127 USD/dose (Arexvy) 118 USD/dose (Abrysvo)	Mentionné : Séquelles long terme non incluses
Shoukat <i>et al.</i> , 2024	Ontario, Canada	≥60 ans	GSK Arexvy Pfizer Abrysvo	2 saisons	8,13-87,07 QALYs/100 000 adultes (selon scénario et profil)	49 175-49 977 CAD/QALY	Non évalué
Rudd <i>et al.</i> , 2024	Canada	≥60 ans (stratégies ≥50-80 ans)	GSK Arexvy Pfizer Abrysvo	2-3 ans	Impact déductible des ICER Stratégie ≥70 ans CMC+ optimale	18 682-50 388 CAD/QALY (≥70 ans haut risque)	Intégré indirectement : Pertes QALY hospitalisations (0,020) Décès (5,84-20,26 QALYs selon âge)
Légende : CMC : Conditions médicales chroniques ; ICER : Ratio coût-efficacité incrémental ; QDV : Qualité de vie.							

4. HMPV

La recherche sur la vaccination contre le HMPV progresse significativement, mais actuellement aucun vaccin n'est encore disponible. Les données récentes concernant l'immunisation des personnes âgées contre le HMPV proviennent principalement des essais cliniques du vaccin combiné IVX-A12, une formulation à base de particules pseudo-virales (VLP) ciblant simultanément le RSV et le HMPV. Les études de phase 1 montrent que ce vaccin est bien toléré chez les adultes de 60 à 75 ans, avec un profil de sécurité acceptable caractérisé par des réactions indésirables majoritairement légères à modérées chez environ 47 % des participants vaccinés (314).

Sur le plan de l'immunogénicité, le vaccin IVX-A12 induit une augmentation significative des anticorps neutralisants anti-HMPV chez les personnes âgées, avec des titres multipliés jusqu'à 5 fois pour le HMPV-A et 4 fois pour le HMPV-B par rapport aux niveaux de base (314). Une étude de phase 2a portant sur des adultes de 60 à 85 ans a confirmé ces résultats, démontrant que le vaccin IVX-A12 administré à la dose de 150µg pour chaque composant viral générerait des réponses robustes contre les deux sous-types d'HMPV (315). Un aspect particulièrement encourageant est la persistance de la réponse immunitaire, avec des titres d'anticorps neutralisants qui restent détectables et supérieurs au niveau de base jusqu'à 365 jours après la vaccination (314).

Concernant les formulations vaccinales, les données suggèrent qu'une dose de 150µg de HMPV associée à 150µg de RSV offre un bon équilibre entre immunogénicité et tolérance. L'ajout d'un adjuvant comme le MF59® ne semble pas significativement améliorer la réponse immunitaire (315). D'autres approches vaccinales sont également en développement, notamment des vaccins à ARNm ciblant simultanément le HMPV et d'autres virus respiratoires (316), mais les données spécifiques à la population âgée pour ces technologies sont encore limitées.

En conclusion, les données actuelles sont prometteuses quant à la capacité des vaccins contre le HMPV à induire une réponse immunitaire durable chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Les essais cliniques se poursuivent pour confirmer l'efficacité clinique et établir la corrélation entre les titres d'anticorps et la protection contre les infections à HMPV, dans l'objectif de réduire le fardeau des maladies respiratoires dans cette population vulnérable.

5. Covid-19 : une approche adaptative en temps réel

a. Vaccins disponibles et évolution technologique

La vaccination Covid-19 chez les personnes âgées bénéficie d'un arsenal vaccinal diversifié reposant sur plusieurs plateformes technologiques. Les **vaccins à ARN messenger** constituent la référence thérapeutique, utilisant une technologie révolutionnaire permettant une adaptabilité rapide aux variants émergents. Ces vaccins induisent la production de la protéine Spike par les cellules de l'hôte, générant une réponse immunitaire robuste particulièrement adaptée aux défis de l'immunosénescence. Les **vaccins à vecteur viral** utilisent des adénovirus modifiés comme vecteurs de livraison, offrant une alternative aux technologies ARNm avec un profil d'efficacité légèrement inférieur mais cliniquement acceptable. Les **vaccins à protéine recombinante**, bien qu'inscrits au calendrier vaccinal octobre 2025, ne sont actuellement pas commercialisés en France, limitant de facto

les options vaccinales disponibles pour les campagnes en cours. Cette technologie plus traditionnelle présenterait pourtant l'avantage d'une meilleure acceptabilité auprès de certaines populations réticentes aux plateformes ARNm.

L'évolution constante des formulations vaccinales constitue un atout majeur face à la variabilité antigénique du SARS-CoV-2. Les vaccins monovalents actuels représentent l'adaptation la plus récente, optimisant la protection contre les variants circulants. Cette formulation a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 25 juillet 2025 et est déployé depuis la campagne d'automne 2025 débutée le 14 octobre. Cette capacité d'ajustement en temps réel, particulièrement développée avec la technologie ARNm, contraste favorablement avec les délais de plusieurs mois nécessaires pour l'adaptation des vaccins grippaux, offrant une réactivité inégalée face aux mutations virales.

b. Recommandations françaises 2025

La stratégie vaccinale française adopte une approche différenciée selon l'âge et le niveau de vulnérabilité, reflétant l'évolution épidémiologique et les données d'efficacité accumulées. Pour la population générale âgée de 65 ans et plus, la recommandation établit une dose annuelle de vaccin Codiv-19 adapté aux variants circulants, administrée chaque automne. Cette vaccination annuelle concerne également les personnes à risque de forme grave de Covid-19, quel que soit leur âge. Une spécificité française remarquable concerne la dose supplémentaire printanière, recommandée pour : les personnes âgées de 80 ans et plus, les personnes immunodéprimées quel que soit leur âge, les résidents en EHPAD et USLD quel que soit leur âge, et toute personne à très haut risque selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante.

Cette dose supplémentaire doit être administrée en respectant un délai d'au moins 3 mois depuis la dernière dose de vaccin ou la dernière infection. La campagne de vaccination printanière 2025 s'est déroulée du 14 avril au 14 juin 2025, prolongée jusqu'au 30 juin 2025. Cette approche renforcée reconnaît la vulnérabilité accrue de ces populations et anticipe le déclin plus rapide de l'immunité chez les sujets les plus fragiles.

Les délais de vaccination sont adaptés selon la population :

- Délai général : 6 mois entre deux doses de vaccin ou entre une infection et une dose de vaccin
- Délai réduit : 3 mois depuis la dernière injection ou infection pour les personnes fragilisées (80 ans et plus, immunodéprimées)

La co-administration avec d'autres vaccins (grippe, VRS) est explicitement autorisée et encouragée, optimisant l'adhésion vaccinale et simplifiant les parcours de soins. Cette approche intégrée de la prévention hivernale des infections respiratoires représente une évolution majeure vers des stratégies vaccinales globales chez les personnes âgées.

c. Efficacité selon les critères de mesure

i. Infections confirmées biologiquement

L'efficacité contre les infections symptomatiques varie selon le type de vaccin et le nombre de doses. La supériorité des vaccins à ARN messager est clairement établie, atteignant des niveaux d'efficacité de 87 % à 98 % comparativement aux vaccins à vecteur viral (60-73 %) (317). L'étude européenne

multicentrique I-MOVE-COVID-19 de Kissling *et al.* portant sur 4 964 participants ≥65 ans montre une efficacité de 62 % pour une dose unique et de 89 % pour un schéma vaccinal complet (318). L'étude anglaise de Bernal *et al.* sur 156 930 adultes ≥70 ans confirme ces résultats, montrant une efficacité vaccinale comprise entre 60 et 73 % contre l'infection symptomatique pendant la période de dominance du variant B.1.1.7 (319).

ii. Hospitalisations

L'efficacité contre les hospitalisations présente des résultats exceptionnels. La protection atteint 88 % à 97 % pour les hospitalisations selon les études. L'étude espagnole menée en EHPAD sur 338 145 résidents ≥65 ans démontre une efficacité de 88 % contre les hospitalisations avec les vaccins ARNm (320). Une efficacité d'environ 80 % contre les hospitalisations a été mise en évidence pour les deux plateformes vaccinales principales pour les plus de 70 ans (319). L'étude finlandaise de Baum *et al.* sur 896 220 individus ≥70 ans montre une efficacité initialement de 93 % qui décline à 85 % au fil du temps, mais qui remonte à 95 % après la troisième dose (321). L'étude nationale danoise qui a évalué l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 chez les personnes âgées de 65 ans et plus pendant la saison 2024-2025 a démontré une efficacité vaccinale (VE) de 84,9 % contre l'hospitalisation liée au Covid-19 et de 95,8 % contre le décès, dans le contexte des variants émergents KP.3.1.1 et XEC (322).

iii. Admissions en soins intensifs

L'étude finlandaise de Baum *et al.* documente l'efficacité contre les admissions en unités de soins intensifs, montrant des niveaux de protection similaires à ceux observés pour les hospitalisations générales (321).

iv. Mortalité

L'impact sur la mortalité constitue l'un des bénéfices les plus remarquables des vaccins Covid-19 chez les personnes âgées. L'étude espagnole en EHPAD rapporte une efficacité exceptionnelle de 97 % contre les décès liés au Covid-19 (320). La méta-analyse de Xu *et al.* portant sur 3,404,696 adultes ≥60 ans confirme une réduction majeure du risque de décès (OR 0,16), avec une supériorité nette des vaccins ARNm par rapport aux autres plateformes (317).

v. Efficacité face aux variants

La robustesse de l'efficacité face aux variants successifs, y compris Omicron, constitue un atout majeur de cette vaccination. L'étude finlandaise démontre le maintien d'une efficacité de 92 % à 98 % contre les hospitalisations même pendant la période de dominance Omicron, illustrant la capacité d'adaptation de la réponse immunitaire induite (321).

vi. Protection cardiovasculaire

Les données disponibles concernant les effets cardiovasculaires de la vaccination Covid-19 chez les personnes âgées de plus de 65 ans révèlent un profil de protection cardiovasculaire remarquable.

L'étude de Bardenheier *et al.* menée sur 11 200 résidents d'EHPAD n'a rapporté aucun événement cardiovasculaire majeur dans les 14 jours suivant l'administration de la dose de rappel, contrastant avec plusieurs événements observés dans la période pré-rappel (323).

Une méta-analyse bayésienne récente incluant plus de 77 millions d'individus ayant reçu la première dose confirme que les bénéfices de la vaccination l'emportent largement sur les risques rares chez les personnes âgées (324). Les résultats montrent une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde de 52 % et d'AVC ischémique de 60 % avec une vaccination complète selon l'étude coréenne de Kim *et al.* portant sur 168 310 vaccinés versus 62 727 non-vaccinés (325). L'effet protecteur semble s'accroître avec la troisième dose, montrant une protection de 99,7 % contre l'infarctus du myocarde et de 81 % contre l'AVC (325).

L'étude anglaise de Whiteley *et al.* sur 46 millions d'adultes confirme une réduction du risque d'infarctus du myocarde au-delà de 28 jours post-vaccination, avec un hazard ratio ajusté de 0,88 pour BNT162b2 et de 0,83 pour ChAdOx1 (326). Contrairement aux jeunes adultes masculins qui présentent un risque accru de myocardite post-vaccination ARNm (12,6 cas par million pour la deuxième dose), les personnes âgées montrent un profil inverse avec une protection cardiovasculaire marquée (327).

Cette protection cardiovasculaire, particulièrement importante chez les sujets âgés qui présentent un risque cardiovasculaire de base plus élevé, justifie fortement la poursuite de la vaccination Covid-19 dans cette population vulnérable. De plus, cela démontre que les bénéfices de la vaccination Covid-19 s'étendent au-delà de la seule prévention de la maladie infectieuse, offrant une protection systémique particulièrement importante chez les sujets âgés qui présentent un risque cardiovasculaire de base plus élevé.

vii. Impact sur la qualité de vie et l'autonomie

L'efficacité vaccinale contre la Covid-19 en termes de qualité de vie et de préservation de l'autonomie chez les personnes âgées de plus de 60 ans présente des bénéfices substantiels et documentés par la modélisation économique. L'analyse de Di Fusco *et al.* sur la première année de déploiement du vaccin BNT162b2 aux États-Unis démontre que les personnes de 65 ans et plus concentrent 77,3 % des décès évités par la vaccination, représentant environ 86 000 vies sauvées et une estimation de 850 000 QALYs gagnées dans cette tranche d'âge (328). Cette concentration des bénéfices chez les seniors s'explique par leur vulnérabilité accrue aux formes sévères de Covid-19 et leur espérance de vie résiduelle significative.

Concernant la préservation du déclin fonctionnel, les modélisations intègrent spécifiquement les séquelles post-aigües de la Covid-19 (PASC/Long Covid) et leurs impacts sur l'autonomie. Di Fusco *et al.* modélisent les effets à long terme de la ventilation mécanique sur la qualité de vie, ainsi que les symptômes prolongés durant 5 à 14 jours selon les analyses de sensibilité (328). Chez les patients immunodéprimés français étudiés par Lee *et al.*, la vaccination avec mRNA-1273 versus BNT162b2 permet d'éviter 326 cas de Long Covid sur 230 000 individus, avec une concentration particulière chez les plus de 60 ans qui représentent 57 % de cette population vulnérable (329).

L'impact sur la qualité de vie se traduit principalement par la prévention de la mortalité, 85,5 % des gains de QALYs (328), mais également par la réduction des hospitalisations et des séquelles

fonctionnelles. Les analyses économiques robustes, validées par des analyses de sensibilité étendues, confirment que la vaccination constitue une intervention hautement coût-efficace pour préserver l'autonomie et la qualité de vie des seniors, justifiant les recommandations de santé publique pour un déploiement prioritaire dans cette population.

d. Tableaux

Tableau 47. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre la Covid-19 chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.

Étude	Type d'Étude	Population	Pays/Région	Période	Vaccins	Variants	Critères Principaux	Résultats d'Efficacité	Durée Suivi	Commentaires
Mazagatos <i>et al.</i> , 2021	Méthode de screening (surveillance)	338 145 résidents EHPAD ≥65 ans	Espagne (12/19 régions)	Dec 2020 - Avr 2021 (15 semaines)	ARNm Pfizer-BioNTech Moderna	Original	• Infections SARS-CoV-2 • Hospitalisations • Décès Covid-19	71 % infections 88 % hospitalisations 97 % décès	15 semaines	Population EHPAD, couverture 88,8 %, première évaluation rapide
Xu <i>et al.</i> , 2023	Méta-analyse (22 ECR)	3 404 696 adultes ≥60 ans	International (Multiple pays)	Jan 2020 - Oct 2022	ARNm, vecteur viral, protéine, inactivés	Original Alpha Delta	• Infection confirmée • Hospitalisation • Décès • Immunogénicité	OR 0,38 infections OR 0,16 décès ARNm > autres	Variable	Plus grande méta-analyse, recommandation forte pour vaccination
Kissling <i>et al.</i> , 2021	Test-négatif multicentrique	4 964 participants ≥65 ans (592 cas, 4 372 témoins)	Europe (8 pays, 9 sites)	Dec 2020 - Mai 2021	ARNm (Pfizer, Moderna) Vecteur viral (AstraZeneca, Janssen)	Alpha (87 %)	• Infection symptomatique confirmée	62 % (1 dose) 89 % (complet) Pfizer: 87 %	Transversal	Démontre importance vaccination complète, variant Alpha dominant
Zheng <i>et al.</i> , 2022	Méta-analyse (51 études obs.)	38 821 141 individus Sous-groupe ≥60 ans (15 études)	International (14 pays)	Août 2020 - Oct 2021	ARNm, vecteur viral, inactivés	Pré-variants	• Infection RT-PCR • Hospitalisation • Soins intensifs • Décès	83,8 % (≥60 ans) 95,3 % (soignants) Impact immunosénescence	Variable	Confirme efficacité réduite chez âgés vs autres populations
Lopez Bernal <i>et al.</i> , 2021	Test-négatif cas-témoins	156 930 adultes ≥70 ans	Angleterre (Royaume-Uni)	Dec 2020 - Fév 2021	BNT162b2 (Pfizer)	B.1.1.7 (>98 %)	• Infection symptomatique	Pfizer: 61-70 % AstraZeneca: 60-73 % ~80 % hospit.	Max 56 jours	Première étude vie réelle grande

Étude	Type d'Étude	Population	Pays/Région	Période	Vaccins	Variants	Critères Principaux	Résultats d'Efficacité	Durée Suivi	Commentaires
				(2e vague)	ChAdOx1-S (AstraZeneca)		• Hospitalisation • Décès			échelle, stratégie "first dose first"
Baum <i>et al.</i> , 2022	Cohorte nationale (registres)	896 220 individus ≥70 ans (99,8 % population âgée)	Finlande	Dec 2020 - Mars 2022 (15 mois)	Comirnaty (principal) Spikevax Vaxzevria	Pré-Omicron Omicron (Q1 2022)	• Hospitalisation Covid-19 • Admission USI	93 % → 85 % (waning) 95 % (3e dose) 92-98 % vs Omicron	Jusqu'à 15 mois	Efficacité maintenue face à Omicron, justifie doses rappel

Tableau 48. Synthèse des articles - vaccination Covid-19 et protection cardiovasculaire chez les ≥65 ans.

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Vaccins étudiés	Événements cardiovasculaires	Principaux résultats
Karimi <i>et al.</i> , 2025	Méta-analyse bayésienne multivariée	N = 77 774 228 (dose 1) N = 8 076 761 (dose 2) N = 199 021 (dose 3) ≥16 ans	BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1, J&J	CAD, Infarctus du myocarde, AVC, Arythmies	CAD : OR 1,70 (1,11-2,57) 3e dose protectrice : • AVC : OR 0,19 (0,10-0,39) • IM : OR 0,003 (0,001-0,006) Pas d'⤴ significative IM, AVC, arythmies
Satyam <i>et al.</i> , 2025	Revue systématique	N = 175 études Focus 12-39 ans (myocardite) Femmes âgées (Takotsubo)	ARNm, Vecteurs adénoviraux, Inactivés	Myocardite, Péricardite, Takotsubo, Thrombose, IM, AVC	Myocardite ARNm : 162,2/million (12-15 ans), 93,0/million (16-17 ans) Takotsubo : 90 % femmes Bénéfices > risques rares VITT avec vecteurs adénoviraux
Bardenheier <i>et al.</i> , 2022	Étude de cohorte prospective	N = 11 200 Résidents EHPAD Population âgée	BNT162b2 (63,4 %) mRNA-1273 (36,6 %)	IM, AVC, Embolie pulmonaire, TVP, Arythmies	0 événement CV dans les 14j post-rappel vs plusieurs événements pré-rappel Profil de sécurité excellent
Kim <i>et al.</i> , 2022	Étude de cohorte rétrospective	N = 168 310 (vaccinés) N = 62 727 (non-vaccinés) >18 ans, Corée	BNT162b2	Infarctus du myocarde, AVC ischémique	↓ 52 % risque IM avec vaccination complète ↓ 60 % risque AVC ischémique (aHR 0,48 et 0,40 respectivement)
Barda <i>et al.</i> , 2021	Étude de cohorte rétrospective	N = 884 828 ≥16 ans, Israël	BNT162b2	Arythmies, Infarctus du myocarde	Ratio de risque myocardite : • Vaccin : 3,24 (1,55-12,44) • Covid-19 : 18,28 (3,95-25,12) Vaccination plus sûre que l'infection
Whiteley <i>et al.</i> , 2022	Étude de cohorte basée sur la population	N = 46 millions Adultes, Angleterre	BNT162b2, ChAdOx1	Événements veineux, artériels, thrombocytopéniques	↓ risque IM >28 jours : • BNT162b2 : aHR 0,88 • ChAdOx1 : aHR 0,83 ⤴ risque CVST court terme

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Vaccins étudiés	Événements cardiovasculaires	Principaux résultats
Hippisley-Cox <i>et al.</i> , 2021	Série de cas auto-contrôlée	N = 19 608 008 ≥16 ans, Angleterre	BNT162b2	IM, AVC	Pas d'augmentation significative du risque de thromboembolie après vaccination Sécurité confirmée
Diaz <i>et al.</i> , 2021	Étude observationnelle	Patients avec myocardite/péricardite post-vaccin	ARNm (Pfizer, Moderna)	Myocardite, Péricardite	Incidence : 12,6 cas/million (2e dose) Âge médian : 24 ans Évolution généralement favorable Hospitalisation médiane : 2 jours
Ahmed <i>et al.</i> , 2022	Revue systématique et méta-analyse	Cas de cardiomyopathie de Takotsubo	Tous types de vaccins Covid-19	Cardiomyopathie de Takotsubo	90 % femmes affectées Âge moyen ~60 ans (ARNm) Âge moyen ~50 ans (vecteurs) Généralement réversible

Tableau 49. Vaccination Covid-19 : bénéfices estimés chez les ≥60/65 ans (QALYs, hospitalisations, décès)

Étude	Population	Vaccin(s)	Horizon temporel	Mesures d'impact	Résultats ≥60/65 ans	QALYs/DALYs
Lee <i>et al.</i> , 2024 (France)	230 000 immunodéprimés ≥30 ans	mRNA-1273 vs BNT162b2 (variants adaptés XBB.1.5)	1 an (2023-2024)	QALYs, hospitalisations, décès, Long Covid	• ≥60 ans : 131 710 individus (57 %) • ~368 QALYs gagnées (mRNA-1273 vs BNT162b2) • ~204 hospitalisations évitées • ~46 décès évités • >80 % gains = prévention mortalité	QALYs uniquement 645 QALYs totales gagnées
Di Fusco <i>et al.</i> , 2022 (États-Unis)	Population générale ≥12 ans	BNT162b2 vs non-vaccination	1 an (2021)	QALYs, hospitalisations, décès, productivité	• ≥65 ans : 77,3 % des décès évités (~86 000) • ~850 000 QALYs estimées chez ≥65 ans • 85,5 % gains QALYs = prévention mortalité • PASC/Long Covid modélisé • Séquelles ventilation mécanique	QALYs uniquement 1,1 million QALYs totales

6. Pneumocoques

a. Évolution vers une stratégie simplifiée

Les recommandations vaccinales contre les infections pneumococciques chez les personnes âgées ont récemment connu une simplification majeure. Après des années de stratégies complexes combinant les vaccins polysaccharidiques (VPP23) et conjugués (VPC13), l'arrivée du vaccin conjugué 20-valent (VPC20) et 21-valent (VPC21- en attente de la publication au journal officiel) a permis l'adoption d'une approche unifiée. Depuis décembre 2024, la HAS recommande une dose unique de VPC20 pour tous les adultes de 65 ans et plus, remplaçant les anciens schémas séquentiels et élargissant considérablement la population cible vaccinale (330). Cette vaccination peut être administrée conjointement avec les vaccins contre la grippe et la Covid-19, sur des sites d'injection différents, facilitant ainsi le parcours vaccinal (331).

b. Efficacité selon infections invasives pneumococciques (IIP)

L'efficacité contre les infections invasives pneumococciques varie selon le type de vaccin utilisé. Le vaccin conjugué 13-valent a démontré son efficacité dans l'étude CAPIITA comparative, randomisée contre placebo, et menée aux Pays-Bas sur environ 85 000 personnes âgées de 65 ans et plus. Cette étude pivot a établi une efficacité de 75 % contre les IIP causées par les sérotypes vaccinaux, avec une protection maintenue pendant au moins 4 ans après l'injection du vaccin (332).

Les données d'efficacité du vaccin polysaccharidique 23-valent montrent des résultats plus variables. Les méta-analyses récentes révèlent un OR 0,69 (IC95 % 0,54-0,88) pour les IIP toutes causes versus témoins non vaccinés et OR 0,69 (IC95 % 0,63-0,76) pour les IIP à sérotypes vaccinaux versus non-vaccinaux (333). L'efficacité contre les IIP varie de 27 % à 42 % selon les études observationnelles (334).

c. Pneumonies non bactériémiques

L'étude CAPIITA a également démontré une efficacité de 45 % du VPC13 contre les pneumonies non bactériémiques pneumococciques à sérotypes vaccinaux (332). Les études observationnelles post-commercialisation ont confirmé ces résultats avec des efficacités variant de 11 % à 71 % selon les critères de jugement et les populations étudiées (334).

La revue systématique de Berild *et al.* portant sur 15 études confirme cette variabilité d'efficacité : PCV13 montre une efficacité de 11-71 % selon le critère, tandis que PPV23 présente une efficacité de 3-42 % selon le critère évalué.

d. VPC20 et VPC1 : deux nouveaux vaccins

L'autorisation du VPC20 repose sur des études d'immunobridging démontrant une non-infériorité immunologique pour les 13 sérotypes communs avec VPC13 ainsi qu'une supériorité ou équivalence pour 6 des 7 sérotypes additionnels par rapport au VPP23 (335). Il faut noter une exception notable : le sérotype 8 n'atteint pas le critère de non-infériorité versus VPP23 (335). L'efficacité attendue du VPC20 s'appuie sur l'extrapolation des données CAPIITA, suggérant une efficacité similaire à VPC13 avec une couverture sérotypique élargie (332). L'efficacité en vie réelle du VPC20 a récemment été

démontrée pour la première fois dans une cohorte de 16,5 millions d'américains âgés de 65 ans et plus dont la moitié avait plus de 75 ans. Le VPC20 a montré une efficacité de 25,6% contre les infections invasives à pneumocoque tous sérotypes confondus, permettant de prévenir 12 épisodes d'IIP pour 100 000 personnes/année. Le VPC20 a également démontré une efficacité de 15,2% contre les pneumonies toutes causes évitant ainsi 758 épisodes de PAC pour 100 000 personnes/année (336).

Le VPC21 a été intégré aux recommandations vaccinales françaises de l'HAS en juillet 2025, au même titre que le VPC20, pour les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que les adultes de 18 à 64 ans à risque d'infection à pneumocoques (337). La composition du VPC21 est différente de celle du VPC20, avec onze sérotypes en commun et dix sérotypes uniques au VPC21 (338). Ce vaccin a été développé pour offrir une couverture théorique de 88 % des infections invasives à pneumocoques chez les adultes de plus de 65 ans selon les données 2022 du Centre National de référence des pneumocoques, contre 64 % pour le VPC20. L'autorisation du VPC21 repose sur neuf études cliniques (huit de phase 3 et une de phase 1) évaluant l'immunogénicité, la sécurité et la tolérance dans les populations cibles (338). L'étude pivot STRIDE-3, seule étude comparant directement le VPC21 au VPC20, a démontré chez les personnes de 50 ans et plus des réponses immunitaires non inférieures pour les dix sérotypes communs et supérieures pour dix des onze sérotypes uniques au VPC21 (exception du sérotype 15C) (339). Plus d'1,2 million de doses ont été distribuées principalement aux États-Unis au 21 mai 2025 sans signal de sécurité identifié (340). La HAS recommande néanmoins de conduire rapidement des études évaluant l'efficacité en vie réelle, la protection à long terme et l'interchangeabilité avec le VPC20 (338,341). Le VPC21 peut être co-administré avec le vaccin grippal sur des sites d'injection différents (338).

e. Données économiques

L'étude française de Brown *et al.* révèle un coût de 7,12€ par personne ≥65 ans par an, soit 97,8 millions d'euros de coût total annuel, dans un contexte de couverture vaccinale très faible (5-20 %)(342).

Le modèle de Markov français d'Jiang *et al.* démontre que la stratégie mixte PPV23/PCV13 permettrait d'éviter 1,152 à 2,268 cas d'IIP supplémentaires selon les scénarios, avec des économies de 51,9 à 69,3 millions d'euros sur 5 ans (343).

L'analyse coût-efficacité européenne confirme que la vaccination pneumococcique (PPV23) est très coût-efficace avec un ratio de 9,239 à 23,657 euros par QALY selon les pays (344).

f. Protection cardiovasculaire

Selon la revue systématique de Marra *et al.*, incluant plus de 700 000 participants issus de 18 études observationnelles, la vaccination par le vaccin polysaccharidique 23-valent (PPSV23) est associée à une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde (RR = 0,88 ; IC 95 % : 0,79–0,98) et de l'ensemble des événements cardiovasculaires (RR = 0,91 ; IC 95 % : 0,84–0,99). Ces bénéfices sont particulièrement marqués chez les personnes âgées de 65 ans et plus, chez qui la vaccination réduit également la mortalité toutes causes confondues (RR = 0,71 ; IC 95 % : 0,60–0,84).

De manière complémentaire, Addario *et al.*, dans une revue systématique regroupant 38 études dont 5 portant sur la vaccination antipneumococcique, rapportent une réduction du risque relatif de 6 %

pour les maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées vaccinées (RR = 0,94 ; IC 95 % : 0,89–0,99). L'effet sur l'AVC n'est en revanche pas significatif (RR = 0,96 ; IC 95 % : 0,83–1,10). Les données issues de cette revue soulignent également l'intérêt potentiel de la co-administration avec le vaccin antigrippal : les analyses montrent un effet additif, voire synergique, sur la prévention des événements tels que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et les cardiopathies ischémiques. Par exemple, le risque d'infarctus du myocarde est plus réduit avec la vaccination combinée (HR = 0,52 ; IC 95 % : 0,38–0,71) qu'avec la vaccination pneumococcique seule (HR = 0,87 ; IC 95 % : 0,59–1,33).

Les auteurs évoquent plusieurs mécanismes pouvant expliquer cet effet protecteur : la vaccination permettrait de limiter les poussées inflammatoires liées aux infections respiratoires, connues pour provoquer un stress oxydatif, une activation endothéliale, et un déséquilibre pro-thrombotique favorisant la survenue d'événements coronariens aigus. De plus, certains travaux suggèrent que des anticorps dirigés contre des antigènes communs à *Streptococcus pneumoniae* et à des composés lipidiques oxydés impliqués dans l'athérosclérose (comme les LDL oxydées) pourraient jouer un rôle immunomodulateur bénéfique.

La vaccination antipneumococcique, en particulier avec le vaccin polysaccharidique 23-valent (PPV23), démontre des effets cardioprotecteurs significatifs chez les personnes de 65 ans et plus, selon plusieurs méta-analyses et revues systématiques récentes.

La méta-analyse de Marra *et al.* portant sur 18 études et 716 108 participants a identifié une réduction significative de 6 % du risque de maladies cardiovasculaires (RR: 0,94; IC 95 %: 0,89-0,99) et de 7 % pour l'infarctus du myocarde (RR: 0,93; IC 95 %: 0,88-0,99) spécifiquement chez les personnes de 65 ans et plus (345). Cette protection n'a pas été observée chez les adultes plus jeunes, soulignant l'importance particulière de cette vaccination chez les aînés. En revanche, l'effet sur les accidents vasculaires cérébraux n'était pas statistiquement significatif (RR: 0,96; IC 95 %: 0,83-1,10). La revue systématique de Jaiswal *et al.* confirme ces résultats avec une méta-analyse incluant 347 444 participants, montrant une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde (HR: 0,73; IC 95 %: 0,56-0,96) après vaccination antipneumococcique (346). Cependant, conformément aux résultats de Marra *et al.*, l'effet sur les AVC n'a pas été jugé significatif (HR: 1,01; IC 95 %: 0,93-1,10).

Concernant l'effet combiné de la vaccination antipneumococcique et antigrippale, les données sont particulièrement prometteuses. L'étude prospective de cohorte de Hung *et al.* incluant 36 636 participants âgés de 65 ans et plus a démontré un effet synergique remarquable. La double vaccination (PPV23 + vaccin antigrippal) a entraîné une réduction de 48 % du risque d'infarctus du myocarde (HR: 0,52; IC 95 %: 0,38-0,71) comparativement au groupe non vacciné, alors que le vaccin antigrippal seul n'offrait pas de protection significative (HR: 0,87; IC 95 %: 0,59-1,33)(347). De même, pour les cardiopathies ischémiques, la double vaccination a réduit le risque de 35 % (HR: 0,65; IC 95 %: 0,54-0,78), tandis que le PPV23 seul n'a pas montré d'effet significatif (HR: 0,92; IC 95 %: 0,69-1,22)(347). Pour l'insuffisance cardiaque, la vaccination combinée a réduit le risque de 19 % (HR: 0,81; IC 95 %: 0,70-0,94), comparé à une absence d'effet pour le PPV23 seul (HR: 0,99; IC 95 %: 0,78-1,27)(347).

Chang *et al.* ont également étudié l'effet cumulatif des vaccins pneumococcique et antigrippal chez des personnes de 75 ans et plus à Taiwan. Ils ont constaté que le groupe recevant les deux vaccins

présentait une réduction significative de 29 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au groupe recevant uniquement le vaccin antigrippal (348).

Il est important de noter que les études actuelles se sont principalement concentrées sur le PPV23, et que l'impact cardiovasculaire du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) ou des schémas séquentiels (PCV13 suivi de PPV23) n'a pas encore été étudié en profondeur (268).

g. Protection contre les troubles neurocognitifs

La vaccination pneumococcique émerge comme la plus prometteuse avec des effets protecteurs constants. L'étude de Huo & Finkelstein montre une réduction spectaculaire de 63 % du risque de maladie d'Alzheimer (OR=0,37; IC95 %: 0,33-0,42)(349), confirmée par l'étude japonaise avec une réduction de 23 % (HR=0,77; IC95 %: 0,63-0,95) (273). Harris *et al.* rapportent également une protection de 27 % (RR=0,73; IC95 %: 0,71-0,74) (350). Les travaux d'Ukrainetsva révèlent un aspect particulièrement intéressant : l'efficacité varie selon le polymorphisme génétique NECTIN2 rs6859, avec une protection significative uniquement chez les porteurs de l'allèle A (HR=0,67; IC95 %: 0,46-0,99) (351).

h. Impact sur la qualité de vie et l'autonomie

La vaccination pneumococcique démontre une efficacité notable en termes de qualité de vie chez les personnes âgées de 60 ans et plus, avec des ratios coût-efficacité favorables variant selon l'âge et le contexte géographique. L'étude multinationale européenne d'Evers *et al.* révèle des ratios coût-efficacité de 9 239 € à 23 657 € par QALY gagnée pour l'ensemble des personnes de 65 ans et plus, avec une dégradation progressive du ratio avec l'âge avancé : 8 056-20 385 € par QALY pour les 65-74 ans, 8 753-25 194 € pour les 75-84 ans, et 23 786-57 219 € pour les 85 ans et plus. Ces résultats restent néanmoins en deçà des seuils d'acceptabilité habituels de 20 000-30 000 € par QALY, confirmant la rentabilité de cette intervention dans cette population (352).

L'évolution technologique des vaccins conjugués améliore significativement ce profil d'efficacité. L'analyse japonaise de Nakamura *et al.* (2024) démontre que le PCV20 (vaccin conjugué 20-valent) présente une dominance économique par rapport au PPSV23, générant une économie de ¥22,513 par personne tout en apportant un gain incrémental de 0,0015 QALY par personne vaccinée (353). Cette efficacité s'explique par une protection supérieure contre les maladies invasives pneumococciques (75 % d'efficacité) et les pneumonies non-bactériémiques (45 % d'efficacité), avec une réduction substantielle de 2 461 pneumonies hospitalisées et 226 décès évités.

Bien que les études actuelles intègrent partiellement le déclin fonctionnel lié à l'âge dans leurs modélisations, cette prise en compte reste limitée et probablement sous-estime l'impact réel de la vaccination sur l'autonomie des personnes âgées. Nakamura *et al.* utilisent des utilités ajustées par âge décroissantes (de 0,903 à 65-74 ans à 0,789 à 85 ans et plus) et appliquent des décrets spécifiques pour les séquelles graves (0,1741 pour la méningite et la bactériémie)(353). Cependant, ces approches ne capturent pas l'impact des séquelles cognitives, du déclin fonctionnel post-infection,

ou des conséquences à long terme sur l'autonomie, éléments particulièrement cruciaux chez les personnes âgées fragiles.

La revue systématique de van de Vooren *et al.* souligne les importantes limitations méthodologiques des évaluations économiques actuelles, notamment l'absence de données robustes sur l'efficacité vaccinale spécifique aux personnes âgées et le recours extensif aux extrapolations à partir des données pédiatriques (354). Les études analysées n'utilisent pas les DALYs comme mesure d'impact, limitant la comparabilité avec les évaluations du fardeau global de la maladie. De plus, l'absence d'analyse spécifique du déclin fonctionnel suggère que les bénéfices de la vaccination pneumococcique sur la préservation de l'autonomie et la qualité de vie des personnes âgées sont probablement sous-estimés dans les évaluations actuelles.

i. Tableaux

Tableau 50. Synthèse des études incluses sur l'efficacité de la vaccination contre le pneumocoque chez les personnes âgées de 60/65 ans et plus.

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Pays/Région	Période	Type de vaccin	Critères de jugement	Principaux résultats	Suivi	Qualité/Commentaires
Sikjær <i>et al.</i> , 2023	Méta-analyse	8 études PPV23 + 1 étude PCV13 (≥60-65 ans)	International	2010-2021	PPV23, PCV13	IPI toutes causes, IPI sérotypes vaccinaux	PPV23 : OR 0,69 (0,54-0,88) IPI toutes causes ; PCV13 : 75 % efficacité IIP sérotypes vaccinaux	Variable	Haute qualité, faible hétérogénéité
Jiang <i>et al.</i> , 2015	Modèle de Markov	9,5M adultes français à risque (~80 % ≥50 ans)	France	2014-2018	PPV23, PCV13	IIP, NBPP, séquelles post-méningite	PPV23/PCV13 vs PCV13 seul : +1,152 à +2,268 cas IIP évités selon scénarios	5 ans	Économies 51,9-69,3 M€ avec stratégie mixte
Brown <i>et al.</i> , 2023	Étude coût de la maladie	Adultes ≥65 ans (stratifiés 65-74, ≥75 ans)	France	2019 (horizon 1 an)	N/A (étude économique)	Coûts directs médicaux	7,12€/personne ≥65 ans/an ; 97,8 M€ coût total annuel	1 an	Couverture vaccinale 5-20 % très faible
Berild <i>et al.</i> , 2020	Revue systématique	15 études (≥50-65 ans)	Multi-pays	2016-2019	PCV13 (9 études), PPV23 (6 études)	Pneumonie TC, pneumonie pneumococcique, IPI	PCV13 : 11-71 % selon critère ; PPV23 : 3-42 % selon critère	1-5 ans	Première revue post-CAPiTA, efficacité âge-dépendante
Evers <i>et al.</i> , 2007	Analyse coût-efficacité	Adultes ≥65 ans (stratifiés par âge)	10 pays Europe occidentale	1999	PPV23	IIP, hospitalisations, mortalité	€9,239-€23,657/QALY selon pays	Vie entière	Très coût-efficace dans tous les pays
HAS, 2024	Recommandations officielles	Tous adultes ≥65 ans	France	2024	VPC20	Extension recommandations	Dose unique VPC20 pour tous ≥65 ans	N/A	Élargissement vs populations à risque seules
Shirley, 2022	Revue narrative + ECR	4,552 adultes ≥18 ans (focus ≥60 ans)	Multi-pays	2017-2021	PCV20	Immunogénicité (OPA GMT), sécurité	Non-infériorité vs PCV13 (13/13 sérotypes), vs PPV23 (6/7 sérotypes)	1-12 mois	Sérotype 8 n'atteint pas critère vs PPV23

Tableau 51. Synthèse des études sur l'effet cardioprotecteur des vaccins pneumococciques chez les ≥ 60/65 ans.

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Taille de l'échantillon	Type de vaccin	Événements cardiovasculaires	Résultats principaux
Marra <i>et al.</i> , 2020	Méta-analyse	Adultes (sous-groupe ≥65 ans)	716 108	PPV23	CVD, MI, AVC	• CVD: RR 0,94 (IC 95 %: 0,89-0,99) chez ≥65 ans • MI: RR 0,93 (IC 95 %: 0,88-0,99) chez ≥65 ans • AVC: RR 0,96 (IC 95 %: 0,83-1,10) non significatif
Jaiswal <i>et al.</i> , 2022	Méta-analyse / Revue systématique	Adultes (sous-groupe ≥65 ans)	347 444	PPV23	MI, AVC, Mortalité cardiovasculaire	• MI: HR 0,73 (IC 95 %: 0,56-0,96) • AVC: HR 1,01 (IC 95 %: 0,93-1,10) non significatif • Mortalité CV: HR 0,87 (IC 95 %: 0,72-1,07) non significatif
Hung <i>et al.</i> , 2010	Étude de cohorte prospective	Adultes ≥65 ans	36 636	PPV23 seul et PPV23+TIV	MI, IHD, CHF	PPV23 seul: • MI: HR 0,92 (IC 95 %: 0,69-1,22) non significatif • IHD: HR 0,92 (IC 95 %: 0,69-1,22) non significatif • CHF: HR 0,99 (IC 95 %: 0,78-1,27) non significatif PPV23+TIV: • MI: HR 0,52 (IC 95 %: 0,38-0,71) • IHD: HR 0,65 (IC 95 %: 0,54-0,78) • CHF: HR 0,81 (IC 95 %: 0,70-0,94)
Chang <i>et al.</i> , 2012	Étude de cohorte rétrospective	Adultes ≥75 ans	16 284	PPV23 seul et PPV23+TIV	CHF	• Réduction de 29 % du risque de CHF avec la double vaccination par rapport au vaccin grippal seul
Hedlund <i>et al.</i> , 2003	Étude de cohorte prospective	Adultes ≥65 ans	259 627	PPV23	CHF, MI	• Pas de réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR 0,95; IC 95 %: 0,87-1,05) • Tendance à la réduction pendant la saison grippale (RR 0,90; IC 95 %: 0,80-1,01)
Song <i>et al.</i> , 2018	Étude de cohorte prospective	Adultes ≥76 ans	2 119	PPV23	Exacerbation de maladies cardiopulmonaires	• Pas d'effet significatif sur l'exacerbation des maladies cardiaques chroniques • Efficacité de 71 % contre l'exacerbation cardiaque durant la saison A/H1N1 2015-2016
Addario <i>et al.</i> , 2023	Revue systématique	Adultes ≥65 ans	Variables selon études	PPV23	CVD, MI, IHD, CHF, AVC	• Synthèse des études montrant un effet protecteur du PPV23 sur les événements cardiovasculaires • Effet synergique avec le vaccin antigrippal • Pas de données sur PCV13 ou schéma séquentiel

Tableau 52. Études incluant des mesures de qualité de vie et l'autonomie chez les ≥ 60/65 ans.

Étude	Population	Type d'étude	Vaccin	Efficacité vaccinale	Mesures d'impact	Résultats coût-efficacité (≥60/65 ans)	Déclin fonctionnel	Principales limitations
Evers <i>et al.</i> 2007	≥65 ans (10 pays européens)	Modélisation coût-efficacité	PPSV23	50-70 % (maladies invasives)	QALYs	€9,239-€23,657/QALY 65-74 ans: €8,056-€20,385 75-84 ans: €8,753-€25,194 ≥85 ans: €23,786-€57,219	Ajustement qualité de vie général uniquement	Exclusion coûts ambulatoires, sous-estimation incidence
Nakamura <i>et al.</i> 2024	≥65 ans + 60-64 ans haut risque (Japon)	Modèle de Markov	PCV20 vs PPSV23	75 % (maladies invasives) 45 % (pneumonie non-bactériémique)	QALYs (+0,0015/personne)	Dominante (économie ¥22,513/personne) Réduction: 2,461 pneumonies, 226 décès	Utilités ajustées par âge (0,903→0,789) Décréments séquelles graves	Pas de conséquences long terme, contexte japonais
van de Vooren <i>et al.</i> 2014	≥50 ans et ≥65 ans (revue systématique)	Revue systématique	PCV-10, PCV-13	60-93,9 % (variable)	QALYs, LYG	PCV-13 dominante vs PPV-23 €4,723/LYG (≥65 ans)	Aucune mention spécifique	Données faibles, assumptions, biais industriels

7. Coqueluche

D'après les données disponibles chez l'adulte et les personnes âgées, l'efficacité vaccinale du Tdap contre la coqueluche présente des résultats mitigés avec un déclin notable dans le temps. L'étude cas-témoins la plus importante a montré une efficacité vaccinale ajustée de 52 % (IC 95 % : 15-73 %) contre la coqueluche confirmée par PCR chez les adultes âgés (âge moyen 61 ans, étendue 46-81 ans), avec une efficacité non significativement plus élevée de 63 % (-5-87 %) si la vaccination avait eu lieu dans les 2 années précédentes (355). Cette efficacité était similaire entre les adultes nés avant 1950, présumés immunisés par infection naturelle (51 % ; -8-77 %), et ceux nés en 1950 ou après ayant potentiellement reçu le vaccin anticoquelucheux à germes entiers (53 % ; -11-80 %). L'essai clinique randomisé APERT, mené chez 2 781 sujets âgés de 15 à 65 ans (âge moyen 34,8 ans), a établi l'incidence annuelle globale à 370 cas de coqueluche pour 100 000 personnes dans cette tranche d'âge (356), soulignant l'importance du problème chez l'adulte malgré la vaccination et justifiant les recommandations de rappel décennal, bien que l'immunité contre la coqueluche s'estompe après quelques années sans recommandation de doses de rappel spécifiques pour maintenir la protection. L'étude de Scherrer *et al.* constitue l'unique évaluation de l'effet protecteur contre la démence de la vaccination contre la coqueluche et révèle des résultats remarquables avec une réduction de 42 % du risque de démence (HR=0,58; IC95 %: 0,54-0,63), confirmée dans deux cohortes indépendantes totalisant près de 300 000 participants (357).

8. Zona

a. Vaccins disponibles

Le vaccin recombinant sous-unitaire adjuvanté contre le zona constitue actuellement la référence en matière de prévention du zona en France. Ce vaccin recombinant contient la glycoprotéine E du virus varicelle-zona associée à un adjuvant AS01B, remplaçant avantageusement l'ancien vaccin vivant atténué qui n'est plus commercialisé. Contrairement à son prédécesseur, le vaccin recombinant peut être administré en toute sécurité aux personnes immunodéprimées, élargissant considérablement les indications vaccinales. Sa formulation non vivante permet une conservation classique entre +2°C et +8°C et une manipulation simplifiée pour les professionnels de santé.

b. Recommandations françaises

Les recommandations vaccinales françaises distinguent deux populations cibles principales. Pour les adultes immunocompétents, la vaccination contre le zona est recommandée à partir de 65 ans avec le vaccin recombinant selon un schéma à deux doses espacées de deux mois (M0, M2). Cette recommandation s'applique également aux personnes ayant des antécédents de zona ou ayant été précédemment vaccinées par le vaccin vivant atténué, en respectant un délai minimal d'un an avant l'administration de la première dose. Pour les personnes âgées immunodéprimées (déficit immunitaire primitif ou acquis, traitement immunosuppresseur), le même schéma vaccinal à deux doses est recommandé, mais le délai d'un an après un épisode de zona peut être réduit selon les situations cliniques particulières.

c. Efficacité clinique

Le vaccin recombinant démontre une efficacité remarquable et durable dans la prévention du zona et de ses complications chez les adultes âgés, avec des résultats convergents entre essais cliniques et études en conditions réelles.

i. Efficacité contre le zona

Les essais cliniques contrôlés pivots ZOE-50 et ZOE-70 rapportent une efficacité exceptionnelle de 91,3 % chez les ≥ 70 ans et 97,2 % chez les 50-69 ans sur 3 à 4 ans de suivi. Les données en vie réelle confirment cette efficacité élevée avec des variations selon les populations étudiées. L'étude Medicare américaine portant sur plus de 15 millions de bénéficiaires ≥ 65 ans rapporte une efficacité de 70,1 % (IC95 % : 68,6-71,5 %) pour le schéma complet à deux doses (358). L'étude OptumLabs sur près de 5 millions d'adultes ≥ 50 ans confirme ces résultats avec une efficacité de 85,5 % (IC95 % : 83,5-87,3 %) (359). La différence entre essais cliniques et vie réelle s'explique par des populations plus comorbides, une définition diagnostique moins spécifique utilisant les codes CIM-10 versus confirmation PCR, et l'inclusion de populations initialement exclues des essais.

ii. Efficacité contre les névralgies post-zostériennes

Le vaccin recombinant présente une efficacité particulièrement remarquable contre les névralgies post-zostériennes (NPZ). Les essais cliniques contrôlés démontrent une efficacité ≥ 89 %, tandis que l'étude Medicare en vie réelle rapporte une efficacité de 76,0 % (IC95 % : 68,4-81,8 %) pour deux doses et 51,4 % (IC95 % : 42,0-59,2 %) pour une seule dose (358). Cette protection contre les douleurs chroniques post-zostériennes constitue un bénéfice clinique majeur compte tenu de l'impact considérable de ces complications sur la qualité de vie des personnes âgées.

iii. Efficacité selon l'âge

L'efficacité se maintient dans toutes les tranches d'âge, même si une légère diminution est observée chez les plus âgés en raison de l'immunosénescence. Chez les 65-79 ans, l'efficacité atteint 70,6 % (IC95 % : 68,9-72,1 %) pour deux doses, tandis que chez les ≥ 80 ans, elle reste substantielle à 68,5 % (IC95 % : 65,1-71,6 %) pour deux doses (358). Cette différence modérée reflète l'impact de l'immunosénescence mais demeure cliniquement très significative.

iv. Efficacité chez les populations spécifiques

Chez les patients immunodéprimés, population particulièrement vulnérable au zona, l'efficacité se maintient à 64,1 % (IC95 % : 57,2-69,8 %), confirmant l'intérêt majeur de ce vaccin non vivant pour cette population (358). L'efficacité est également préservée chez les patients avec comorbidités incluant diabète, insuffisance rénale, et maladies cardiovasculaires. Même chez les patients ayant un antécédent de vaccination par le vaccin vivant atténué, l'efficacité reste significative à 63,0 % (IC95 % : 58,3-67,2 %) (358).

v. Durabilité de la protection

Les données de suivi à long terme démontrent une persistance remarquable de l'efficacité. L'étude de Strezova *et al.* rapporte une efficacité globale de 89,0 % (IC95 % : 85,6-91,3 %) sur l'ensemble de la période de suivi jusqu'à 10 ans, avec un maintien d'une efficacité supérieure à 84 % de l'année 6 à

l'année 8 (360). Une légère diminution est observée en année 9 (72,7 %) et année 10 (73,2 %), mais la protection demeure substantielle. Cette durabilité s'accompagne d'une persistance des réponses immunitaires avec des taux d'anticorps anti-glycoprotéine E maintenus plus de 5 fois le niveau pré-vaccinal et des réponses cellulaires T CD4+ plus de 6 fois le niveau de base jusqu'à 10 ans (360).

vi. Protection contre le zona ophtalmique

Le vaccin offre une protection spécifique contre le zona ophtalmique avec une efficacité de 66,8 % (IC95 % : 60,7-72,0 %) pour deux doses (358). Cette protection est cruciale compte tenu des complications oculaires graves potentielles incluant cécité, glaucome et complications cornéennes.

vii. Importance du schéma à deux doses

Les données soulignent l'importance cruciale du schéma complet à deux doses avec une différence significative d'efficacité entre une dose (56,9 %) et deux doses (70,1 %) (358). L'observance est satisfaisante avec 78 % des patients recevant la seconde dose dans les 6 mois, et aucun impact négatif n'est observé si la seconde dose est administrée au-delà de 6 mois (358).

viii. Supériorité sur le vaccin vivant atténué

Comparativement au vaccin vivant atténué, le vaccin recombinant démontre une efficacité supérieure et plus stable dans le temps. Les méta-analyses montrent que le vaccin vivant atténué présente une efficacité globale de 45,9 % (IC95 % : 42,2-49,4 %) avec un déclin progressif dans le temps, tandis que RZV maintient une efficacité de 79,2 % (IC95 % : 57,6-89,7 %) (361). Cette supériorité s'accompagne d'une protection possible chez les immunodéprimés, impossible avec le vaccin vivant, et d'une durée de protection prolongée sans déclin significatif observé sur 10 ans.

ix. Protection cardiovasculaire

Les données sur la vaccination contre le zona montrent des différences frappantes selon le type de vaccin. Ukraintseva *et al.* rapportent une réduction de 21 % avec le vaccin vivant (HR=0,79; IC95 %: 0,68-0,93) (362), tandis que Harris *et al.* observent des résultats dramatiquement différents : seulement 8 % de réduction avec le vaccin vivant atténué versus 73 % avec le vaccin recombinant (HR=0,27; IC95 %: 0,25-0,29), illustrant l'importance des innovations vaccinales (350).

9. Tableaux synthétiques de l'efficacité vaccinale

Tableau 53. Risque cardiovasculaire lié aux infections et impact vaccinal chez les personnes âgées (≥60 ans).

Pathogène	Risque cardiovasculaire sans vaccination	Efficacité vaccinale
Grippe	- Risque d'IM multiplié par 5,48 à 7,31 dans les 7 jours suivant l'infection (363,364) - Attribut populationnel pour maladies coronariennes : ~4 % (365) - IC aiguë : 4,9–17,5 % (366,367)	- Réduction des événements CV majeurs : 30–34 % (266,368) - Réduction de la mortalité toutes causes : 42–48 % (264,265) - Réduction de la mortalité CV post-IM : 39–45 % (269)
VRS	- Événements CV : 14,3–22,4 % (369,370) - IC aiguë : 14–25 % (371,372) - Cardiopathie ischémique aiguë : 7,5 % (373) - Complications chez 21,3 % des immunocompétents ≥65 ans (369)	- Efficacité 89 % contre infections pulmonaires chez les ≥60 ans (292) - Aucune preuve robuste actuelle sur la réduction directe des événements CV post-VRS
Covid-19	- Événements CV dans 17,7–29,2 % des cas (210,211) - Phase aiguë: IM (2,5 %), arythmies (18-44 %), insuffisance cardiaque (3-11 %), myocardite (31 %) (210) - Long Covid associé à un surrisque d'événements CV chez les patients avec antécédents (209,210) - Anomalies cardiaques à l'IRM : 78 % à 71 jours (210) - OR pour événements CV chez ≥65 ans : 1,54-1,95 (212) - Risque persistant jusqu'à 3 ans après l'infection initiale (209)	- Réduction du risque de Covid long de 27-36% - Prévention des formes graves et hospitalisations : démontrée (317) - Réduction de la mortalité chez ≥65 ans de 84-87 % (319) - Réduction des hospitalisations chez ≥65 ans de 85-94 % (321) - Réduction du risque d'IM et d'AVC post-infection de 52 % pour l'IM et de 60 % pour l'AVC ischémique (374) - Effet de la 3ème dose: protection de 99,7 % contre l'IM et 81 % contre l'AVC (374) - Réduction du risque d'IM au-delà de 28 jours post-vaccination: HR ajusté de 0,88 pour BNT162b2 et 0,83 pour ChAdOx1 (326)
Pneumocoques	- Événements CV précoces : 8,0–19,4 % (194,195) - Risque prolongé jusqu'à 3 ans post-infection - IM : 2,0–5,8 % (197,198) - IC : 9,2–10,2 % (217)	- 60-70 % d'efficacité contre les formes invasives (PCV20 et PCV21) (332)- - 60-70 % d'efficacité contre les formes invasives (PCV20) (332) - Réduction d'environ 10 % des événements CV chez ≥65 ans (345) - Réduction significative du risque d'IM: RR = 0,88 (IC 95 % : 0,79-0,98) (345)

Pathogène	Risque cardiovasculaire sans vaccination	Efficacité vaccinale
	- Arythmies : ~9,5 % (198) - Mortalité avec événements cardiaques: 27,3 % vs 8,8 % en leur absence (193) - Thromboses veineuses : HR 1,78-1,97 (196) HR 7,64-7,87 dans le premier mois post-infection sévère (Sipilä <i>et al.</i> 2023)	- Réduction de l'ensemble des événements CV: RR = 0,91 (IC 95 % : 0,84-0,99) (345) - Effet synergique avec le vaccin antigrippal: réduction de 48 % du risque d'IM (HR: 0,52; IC 95 %: 0,38-0,71) vs PPV23 seul (HR: 0,87; IC 95 %: 0,59-1,33) (375) - Réduction de 29 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec vaccination combinée (375)
Herpes Zoster (Zona)	- Risque d'AVC et d'IM augmenté, surtout dans le mois suivant la réactivation (376)	- Efficacité >90 % contre le zona (vaccin recombinant) (377) - Protection maintenue jusqu'à 10 ans après la vaccination (360) - Réduction de >50 % des événements CV dans certaines études (375) - Réduction du risque CV de 21 % avec le vaccin vivant (HR=0,79; IC95 %: 0,68-0,93) (378) - Réduction de 73 % du risque CV avec le vaccin recombinant (HR=0,27; IC95 %: 0,25-0,29) (379)

Tableau 54. Troubles neurocognitifs associés aux infections et bénéfices vaccinaux chez les personnes âgées (≥60 ans).

Pathogène	Risque neurocognitif sans vaccination	Effets de la vaccination
Grippe	- Risque accru de troubles cognitifs post-infection : inflammation systémique, hypoxie, hospitalisation - Association avec déclin fonctionnel durable, notamment en EHPAD (Andrew <i>et al.</i> 2021) - OR=0,94 (IC 95 % 0,87-1,02) pour l'association globale avec l'Alzheimer (224) - OR=2,09 (IC 95 % 1,24-3,52) pour les complications neurologiques de la grippe et risque d'Alzheimer (224) - Risque de déclin cognitif: 2-7 fois plus élevé chez les patients hospitalisés (223) - Risque relatif autour de 1,41 (381)	- Réduction du risque de démence de 29–40 % selon les études (Veronese <i>et al.</i>, 2022 : RR=0,71 [0,60–0,94]; Bukhbinder <i>et al.</i>, 2022 : RR=0,60 [0,59–0,61]) (228,382) - Préservation de l'autonomie fonctionnelle à 3 mois post-hospitalisation grippale (score ADL : 4,5 vs 2,0) (279) - Effet protecteur potentiellement plus marqué avec des vaccinations répétées: protection contre l'Alzheimer avec deux épisodes (OR=0,70)(224) - Relation dose-réponse significative : protection accrue avec vaccinations annuelles consécutives (228)
VRS	- Aucune donnée directe sur les troubles cognitifs post-infection - Potentiel indirect via hospitalisation, décompensation, hypoxie	- Aucune étude disponible sur l'impact neurocognitif du vaccin anti-RSV chez les personnes âgées
Covid-19	- Forte association avec atteintes neurologiques persistantes : « brouillard cérébral », mémoire altérée, concentration réduite - IRM anormales dans 78 % des cas à 71 jours post-Covid (211) - Risque accru d'Alzheimer après Covid-19 (HR=1,69) (383) - Risque de démence (HR=1,49), plus élevé chez les ≥65 ans (HR=1,68)(381) - Incidence de démence <i>de novo</i> de 1,82 % vs 0,35 % chez les non-infectés (RR=1,58) (223) - 65 % des patients avec une nouvelle déficience cognitive, score MoCA moyen de 23,34/30 (229) - Déclin du risque avec le temps: HR=1,72 à ≤3 mois, HR=1,33 à 12-24 mois (Zhang <i>et al.</i> 2025)	- Réduction du risque de troubles neuropsychiatriques post-Covid (OR 0,52, IC95 %: 0,41-0,67) (317) - Effet de la vaccination sur les patients immunodéprimés: prévention de 326 cas de Covid long sur 230 000 individus, avec 57 % de bénéfices chez les plus de 60 ans (329)
Pneumocoques	- Risque accru de déclin cognitif par hospitalisation prolongée, hypoxie, inflammation systémique - Risque d'Alzheimer chez les 65-75 ans avec pneumonie (HR=1,16) (378)	- Réduction du risque de démence avec vaccination antipneumococcique (Huo et Finkelstein 2024; Harris <i>et al.</i> 2023) - Réduction du risque de 63 % du risque de maladie d'Alzheimer (OR=0,37; IC95 %: 0,33-0,42) (349)

Pathogène	Risque neurocognitif sans vaccination	Effets de la vaccination
	- Risque 3,72 fois plus élevé de démence après ≥3 hospitalisations pour une pneumonie bactérienne (223) (Shan <i>et al.</i>, 2024) - Pas de données chiffrées directes sur l'ampleur du déficit cognitif - Inflammation systémique persistante post-infection comme médiateur potentiel	- Réduction du risque d'Alzheimer de 23 % (HR=0,77; IC95 %: 0,63-0,95) dans l'étude japonaise (273) - Protection de 27 % (RR=0,73; IC95 %: 0,71-0,74) contre la démence (Harris <i>et al.</i> 2023) - Efficacité variable selon le polymorphisme génétique NECTIN2 rs6859: protection significative uniquement chez les porteurs de l'allèle A (HR=0,67; IC95 %: 0,46-0,99) (351)
Coqueluche	Données limitées sur l'impact neurocognitif direct chez les personnes âgées	- Réduction remarquable de 42 % du risque de démence (HR=0,58; IC95 %: 0,54-0,63) (384)
Zona	- Risque potentiel accru de démence post-zona (378)	- Une analyse du programme de vaccination au Pays de Galles a révélé que le vaccin contre le zona réduisait les nouveaux diagnostics de démence de 20 % sur 7 ans (385) - 25 % de réduction du risque de maladie d'Alzheimer : 8,1 % des patients vaccinés versus 10,7 % des patients non vaccinés ont développé la maladie (350) - HR = 0,69 : Réduction significative du risque de démence avec un HR de 0,69 (386) - Protection plus prononcée chez les femmes (385)

Tableau 55. Risque de perte d'autonomie, chutes et fractures liées aux infections, et impact vaccinal chez les ≥60 ans.

Pathogène	Risque de perte d'autonomie / chutes / fractures sans vaccination	Effets de la vaccination
Grippe	- Augmentation du déclin fonctionnel post-hospitalisation : réduction des scores ADL chez les ≥75 ans (Andrew <i>et al.</i> 2021) - Déclin fonctionnel chez 18-25 % des survivants [min: 18 %, (Andrew <i>et al.</i> 2021); max: 25 %, (387)] - Incapacité catastrophique (perte ≥20 points Barthel): 8,1-12,5 % (Andrew <i>et al.</i> 2021) - Risque de fractures augmenté de 13-26 % [min: 13 %, (388) ; max: 26 %, (389)] - Incidence de fractures/chutes: 10,3 % dans l'année suivant l'hospitalisation vs 7,8 % chez les témoins (HR 1,22) (390) - Types de fractures: hanche (25 %), côtes (12 %), vertèbres (11 %), pelvis (9 %) (390) - Mauvaise récupération fonctionnelle: 21,4 % des patients (233) - Réduction de 28,4 % du nombre de pas quotidiens (391) - Impact progressif avec 11 % de déclin fonctionnel pour les séjours de 0-5 jours, jusqu'à 31,8 % pour les séjours >13 jours (Andrew <i>et al.</i> 2021)	- Préservation de l'autonomie fonctionnelle post-hospitalisation: score ADL à 3 mois significativement supérieur chez les vaccinés (4,5 vs 2,0; p<0,01) (279) - La vaccination est une intervention clé pour éviter l'institutionnalisation post-infection - Protection contre l'effet négatif de la fragilité sur la récupération (OR=0,45 chez les non-vaccinés vs OR=0,84 chez les vaccinés) (392) - Amélioration de 2,97 points du score Barthel chez les vaccinés (389) - Annulation de l'effet saisonnier sur les fractures chez les vaccinés (389) - Gain de QALYs significatif: 3,561 QALYs gagnés/1000 vaccinés avec la dose élevée (275) - Impact à l'échelle populationnelle: 38 890 QALYs gagnés avec l'élargissement de la vaccination aux ≥50 ans (277) - Vaccination des résidents EHPAD: gain de 0,062 QALYs par personne sur 5 ans (278)
VRS	- Risque indirect via hospitalisation, fatigue, hypoxie, exacerbation de pathologies chroniques - Déclin IADL: 62 % à l'admission, 32 % à 6 mois (231) - Déclin ADL: 50 % à l'admission, 33 % à 6 mois (231) - 4 % nécessitant un niveau de soins plus élevé à la sortie (231) - 8 % rapportant une perte persistante d'indépendance à 6 mois (231) - Durée médiane d'hospitalisation : 5 jours - Pas de données directes sur les risques de chutes	- Aucun bénéfice vaccinal démontré à ce jour sur la préservation de l'autonomie ou la prévention des chutes - Gains de QALYs significatifs: 0,0006-0,0015 QALY/personne selon les études (304) - Impact au niveau populationnel: 290 312 QALYs au Japon (305) - Effet économique : dominance par rapport à l'absence de vaccination, avec réduction des coûts hospitaliers
Covid-19	- Covid long : asthénie, dyspnée, troubles de l'équilibre → hausse du risque de chute - Effondrement des capacités physiques post-Covid sévère (211) - Séquelles persistantes chez 32 % des patients jusqu'à 120 jours (393)	- Risque réduit d'institutionnalisation post-Covid (OR 1,44-1,65 chez non-vaccinés) (242) - Bénéfices en QALYs: ~850 000 QALYs estimés chez ≥65 ans (328) - 77,3 % des décès évités (~86 000) chez les ≥65 ans (328)

Pathogène	Risque de perte d'autonomie / chutes / fractures sans vaccination	Effets de la vaccination
	- Fatigue chronique: 58 % impactant la mobilité (394) - Baisse d'indépendance totale: de 66,7 % à 41,7 % (238) - Score CT moyen: 7,3 chez les personnes âgées vs 3,9 chez les plus jeunes (394) - Durée médiane d'hospitalisation: 25,5 jours, avec 86,1 % de séjour en USI (238)	
Pneumocoques	- Infections sévères → hospitalisations prolongées, risque de déclin fonctionnel durable - Fréquence de la fragilité post-infection chez les ≥65 ans (392) - Déclin fonctionnel: 28,8-48,6 % [min: 28,8 %, (249) ; max: 48,6 %, (248)] - Persistance du déclin de 66,1 % à 90 jours (249) - Perte médiane de 9,31 points sur l'échelle de Barthel (248) - Risque d'institutionnalisation: augmentation de 10,4 points (de 9 % à 19,4 %) à 45 jours (248) - Impact sur les activités spécifiques: transfert lit-chaise (OR=0,44), bain (OR=0,21), toilettes (OR=0,58) (235) - Indice de Barthel médian: 25 dans le groupe décédé vs 60 chez les survivants (237)	- Pas de données directes disponibles sur l'effet du vaccin PCV20 ou 21 sur la préservation fonctionnelle ou la prévention des chutes - Bénéfice indirect via la réduction des hospitalisations pour pneumonie (24-38 %) (Sikjær <i>et al.</i>, 2023) - Réduction potentielle de l'inflammation systémique et de l'hypoxémie associées aux pneumonies
Zona	- Le zona douloureux peut entraîner une mobilité réduite, peur du mouvement, risque de déséquilibre chez les sujets fragiles - Névralgie post-zostérienne affectant 9-19 % des patients de plus de 60 ans - Limitation d'activité moyenne de 3,5 semaines en phase aiguë - Douleur chronique post-zostérienne : impact majeur sur la qualité de vie et l'autonomie	- Vaccin recombinant >90 % efficace pour prévenir la maladie (377), ce qui pourrait indirectement limiter la perte de mobilité - Réduction de 88-91 % du risque de névralgie post-zostérienne (361) - Protection maintenue pendant au moins 10 ans après la vaccination (360) - Efficacité exceptionnelle de 91,3 % chez les ≥70 ans et 97,2 % chez les 50-69 ans sur 3-4 ans (395) - Efficacité en vie réelle de 70,1 % (IC95 % : 68,6-71,5 %) pour le schéma complet à deux doses (377) - Protection contre les formes ophtalmiques de 66,8 % (IC95 % : 60,7-72,0 %) pour deux doses (377) - Maintien de l'efficacité chez les plus âgés: 68,5 % (IC95 % : 65,1-71,6 %) chez les ≥80 ans (377)

VI. Conclusion

1. Un fardeau considérable et largement sous-estimé

Cette analyse du fardeau des infections respiratoires à prévention vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans et plus révèle l'ampleur d'un défi sanitaire majeur et largement sous-estimé. Au-delà des chiffres conséquents - plus de 200 millions d'euros annuels pour la grippe, près de 150 millions pour le VRS, 630 millions pour les pneumocoques - ce rapport met en lumière une réalité préoccupante : le fardeau réel de ces infections dépasse considérablement ce que captent nos systèmes de surveillance traditionnels.

La sous-estimation systématique, illustrée par un facteur multiplicateur de 2 à 3 entre les données directes et les estimations par modélisation, témoigne des limites de notre approche actuelle. Cette sous-estimation s'explique par la convergence de plusieurs facteurs : immunosénescence, comorbidités associées, et sous-détection liée aux limites diagnostiques actuelles.

Ce travail montre aussi une identification de la circulation de ces pathogènes qui reste incomplètement caractérisée faute de données exhaustives. Les données épidémiologiques demeurent fragmentées entre les différents systèmes de surveillance, rendant difficile une appréhension globale et intégrée du fardeau réel.

2. L'impact disproportionné sur l'autonomie et la qualité de vie

Au-delà des indicateurs classiques de morbi-mortalité, ce rapport met en évidence les conséquences durables de ces infections sur l'autonomie fonctionnelle des personnes âgées. Entre 18 % et 62 % des patients présentent un déclin fonctionnel initial selon l'agent pathogène, avec une persistance préoccupante allant jusqu'à 66% à 90 jours pour certaines infections. Cette perte d'autonomie, souvent irréversible, déclenche une accélération vers la dépendance : augmentation du risque de chutes et fractures, nécessité d'institutionnalisation, surcharge des aidants familiaux.

Les complications cardiovasculaires, documentées pour l'ensemble des pathogènes étudiés, ajoutent une dimension supplémentaire à ce fardeau. L'augmentation du risque d'infarctus du myocarde de 2 à 7 fois dans les semaines suivant une infection respiratoire, la survenue d'événements cardiovasculaires chez 11 à 29 % des patients hospitalisés selon l'agent pathogène, illustrent l'impact systémique de ces infections chez une population déjà vulnérable.

3. La vaccination : un levier d'efficacité connu mais sous-exploité

Face à ce constat alarmant, les données d'efficacité vaccinale offrent des perspectives encourageantes. L'efficacité des nouveaux vaccins contre le VRS (75-85 %), contre les pneumocoques (couverture sérotypique de 62 % à 84 %), les vaccins ARNm (zona et Covid-19), la supériorité démontrée des vaccins grippaux améliorés chez les personnes âgées témoignent des progrès majeurs. Leur efficacité ne se limite pas à la prévention infectieuse. La réduction des hospitalisations, des événements cardiovasculaires, des troubles neurodégénératifs ainsi que la conséquence probable sur la perte d'autonomie sont étayées par de nombreuses données dans ce rapport.

Pourtant, les taux de couverture vaccinale demeurent insuffisants : 53,7 % pour la grippe, moins de 20 % pour les pneumocoques, 21,7 % pour la Covid-19. Cette situation paradoxale - efficacité vaccinale élevée mais adhésion faible - constitue un problème majeur de santé publique d'autant plus regrettable que les bénéfices s'étendent bien au-delà de la seule prévention des infections.

Le vieillissement démographique accentue cette urgence. Avec 21,3 millions de personnes de plus de 60 ans attendues d'ici 2030 (+3,1 points), l'augmentation du nombre de maladies chroniques, l'entrée en dépendance des baby-boomers et la récurrence d'épidémies ou de pandémies menacent la soutenabilité de notre système de santé. Les coûts directs des IRPV, déjà considérables, ne représentent que la partie visible de l'iceberg économique ; les coûts indirects, liés à la perte d'autonomie, l'institutionnalisation, à la charge des aidants et à l'impact sur la qualité de vie, en démultiplient le poids réel.

Cette évolution démographique appelle une réponse collective fondée sur la prévention, pilier de la soutenabilité du système de santé. Parmi les outils de santé publique, la vaccination demeure l'intervention la plus probante pour prévenir, maîtriser ou éradiquer des maladies infectieuses.

L'élargissement des recommandations pneumococciques à tous les adultes de 65 ans et plus, l'arrivée des vaccins VRS et l'optimisation des stratégies grippales avec des vaccins renforcés dessinent les contours d'une approche préventive renouvelée.

Celle-ci doit s'accompagner d'une transformation de nos pratiques : la co-administration des vaccins, lorsqu'elle est appuyée par des données robustes de tolérance, doit devenir la norme pour améliorer l'adhésion, tandis qu'une surveillance intégrée et pérenne des infections respiratoires permettra d'anticiper les risques émergents et d'ajuster les politiques de prévention.

4. Conclusion

Les infections respiratoires à prévention vaccinale constituent aujourd'hui l'une des principales menaces pour le vieillissement en bonne santé et l'autonomie des personnes âgées. Leur impact, qui dépasse le seul champ infectieux, en fait un déterminant majeur de la trajectoire de santé, de la qualité de vie et de la soutenabilité de notre modèle social.

Pour relever ce défi, il est indispensable d'investir dans la connaissance et la structuration des données : la mise en place d'une plateforme intégrée, unifiée et interopérable, permettra de mieux quantifier le fardeau réel des infections, d'en suivre les évolutions et d'orienter les politiques publiques en temps réel. De même, le développement d'études médico-économiques approfondies éclairera les coûts à long terme, directs et indirects, liés à la perte d'autonomie, à l'institutionnalisation précoce et à la charge supportée par les aidants.

L'efficacité démontrée des vaccins existants et les innovations en cours offrent des perspectives considérables, à condition d'une mobilisation collective et d'une transformation durable de nos approches préventives. Le moment est venu de faire de la prévention vaccinale des seniors une priorité nationale, à la hauteur de l'enjeu démographique et sociétal qu'elle représente.

VII. Bibliographie

1. Wellcome Collection [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Handbook of geographical and historical pathology / by August Hirsch ; translated from the second German edition by Charles Creighton. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/csnr6znm>
2. SPF. Fardeau de la grippe en France métropolitaine, bilan des données de surveillance lors des épidémies 2011-12 à 2021-22 [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/fardeau-de-la-grippe-en-france-metropolitaine-bilan-des-donnees-de-surveillance-lors-des-epidemies-2011-12-a-2021-22>
3. Monto AS, Koopman JS, Longini IM. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol.* juin 1985;121(6):811-22.
4. Dahmane L. Fardeau et prévention des infections virales respiratoires (hors SARS-CoV-2 !). *Médecine Mal Infect Form.* nov 2022;1(3):3S9-16.
5. Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, Piedra PA, Clover RD, Couch RB. Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1: comparison to age-specific infection rates, 1978-1989. *Am J Epidemiol.* 1 févr 1991;133(3):296-304.
6. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet Lond Engl.* 31 mars 2018;391(10127):1285-300.
7. Paget J, Chaves SS, Li Y, Nair H, Spreeuwenberg P. Revisiting influenza-hospitalisation estimates from the Burden of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Disease (BIRD) project using different extrapolation methods. *J Glob Health.* 5 avr 2024;14:03017.
8. Paget J, Staadegaard L, Wang X, Li Y, van Pomerén T, van Summeren J, et al. Global and national influenza-associated hospitalisation rates: Estimates for 40 countries and administrative regions. *J Glob Health.* 13:04003.
9. Bouzid D, Visseaux B, Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Le Hingrat Q, Loubet P. Respiratory syncytial virus in adults with comorbidities: an update on epidemiology, vaccines, and treatments. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2023;29(12):1538-50.
10. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 31 déc 2022;31(166):220105.

11. Shi T, Arnott A, Semogas I, Falsey AR, Openshaw P, Wedzicha JA, et al. The Etiological Role of Common Respiratory Viruses in Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 7 oct 2020;222(Supplement_7):S563-9.
12. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis.* 2 août 2021;21(1):730.
13. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* janv 2023;17(1):e13031.
14. Loubet P, Fernandes J, de Pouvourville G, Sosnowiez K, Elong A, Guilmet C, et al. Respiratory syncytial virus-related hospital stays in adults in France from 2012 to 2021: A national hospital database study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* avr 2024;171:105635.
15. Bignon-favary C, Fourati S, Capit N, Majed L, Anchim A, Artaud C, et al. Fardeau épidémiologique des virus respiratoires chez les immunodéprimés en France. *J Epidemiol Popul Health.* 1 mars 2025;73:202912.
16. Demont C, Mouaddin NE, Chillotti L, Bénard S, Salhi A, Uhart M, et al. Fardeau de la grippe, de la COVID-19 et du VRS dans les hôpitaux français: Analyse des données du PMSI de 2018 à 2023. *Médecine Mal Infect Form.* 1 juin 2025;4(2, Supplement):S127-8.
17. Nuttens C, Barbet V, Watier L, Loubet P, Casalegno JS, Vanhems P, et al. EPH233 Estimation of the Epidemiological and Economic Burden of RSV and Influenza Infection in the Hospital Setting Among Adults 65 Years and Older in France. *Value Health.* 1 déc 2023;26(12):S246.
18. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999-2018. *JAMA Netw Open.* 28 févr 2022;5(2):e220527.
19. Tollefson SJ, Cox RG, Williams JV. Studies of culture conditions and environmental stability of human metapneumovirus. *Virus Res.* 7 avr 2010;151(1):54.
20. Masson E. EM-Consulte. [cité 13 juin 2025]. Métapneumovirus humain. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/202062/metapneumovirus-humain>
21. Darniot M, Pitoiset C, Petrella T, Aho S, Pothier P, Manoha C. Age-associated aggravation of clinical disease after primary metapneumovirus infection of BALB/c mice. *J Virol.* avr 2009;83(7):3323-32.

22. Kulkarni D, Cong B, Ranjini MJK, Balchandani G, Chen S, Liang J, et al. The global burden of human metapneumovirus-associated acute respiratory infections in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* févr 2025;6(2):100679.
23. Nextstrain / ncov / gisaid / global / 6m [Internet]. [cité 11 juin 2025]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/6m>
24. Kaku Y, Uriu K, Kosugi Y, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.2 variant. *bioRxiv.* 2024 Apr 26. doi: 10.1101/2024.04.24.590786v1. - Recherche Google [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Kaku+Y%2C+Uriu+K%2C+Kosugi+Y%2C+et+al.+Virological+cal+characteristics+of+the+SARS-CoV-2+KP.2+variant.+bioRxiv.+2024+Apr+26.+doi%3A+10.1101%2F2024.04.24.590786v1.&rlz=1C1FCBR_frFR1105FR1105&oq=Kaku+Y%2C+Uriu+K%2C+Kosugi+Y%2C+et+al.+Virological+characteristics+of+the+SARS-CoV-2+KP.2+variant.+bioRxiv.+2024+Apr+26.+doi%3A+10.1101%2F2024.04.24.590786v1.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBCDE3ODBqMGo3qAlAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8
25. Li P, Faraone JN, Hsu CC, Chamblee M, Zheng YM, Carlin C, et al. Characteristics of JN.1-derived SARS-CoV-2 subvariants SLip, FLiRT, and KP.2 in neutralization escape, infectivity and membrane fusion. *BioRxiv Prepr Serv Biol.* 21 mai 2024;2024.05.20.595020.
26. SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 April 2025 [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
27. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 9 mai 2025]. Virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/tous-cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe-sars-cov-2>
28. SPF. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2024-2025. [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2024-2025>
29. Rynda-Applé A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect Immun.* oct 2015;83(10):3764-70.

30. Short KR, Habets MN, Hermans PWM, Diavatopoulos DA. Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus: a mutually beneficial relationship? *Future Microbiol.* mai 2012;7(5):609-24.
31. SPF. Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2019. [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bilan-annuel-2019-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjugué-13-valent-vpc13>
32. SPF. Infections invasives à pneumocoques. Bilan 2023. [Internet]. [cité 10 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-bilan-2023>
33. Sabra A, Bourgeois M, Blanc E, Fievez S, Moïsi J, Goussiaume G, et al. Hospital Burden of All-Cause Pneumonia and Nonbacteremic Pneumococcal Pneumonia in Adults in France Between 2013 and 2019. *Open Forum Infect Dis.* 1 juill 2024;11(7):ofae349.
34. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2013;56(8):1145-6.
35. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev.* avr 2005;18(2):326-82.
36. Rohani P, Earn DJ, Grenfell BT. Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science.* 29 oct 1999;286(5441):968-71.
37. Mooi FR, van Loo IHM, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. *Bordetella pertussis* Strains with Increased Toxin Production Associated with Pertussis Resurgence. *Emerg Infect Dis.* août 2009;15(8):1206-13.
38. Bouchez V, Guglielmini J, Dazas M, Landier A, Toubiana J, Guillot S, et al. Genomic Sequencing of *Bordetella pertussis* for Epidemiology and Global Surveillance of Whooping Cough. *Emerg Infect Dis.* juin 2018;24(6):988-94.
39. GENDREL D, RAYMOND J. La coqueluche dans le monde. Vacciner l'enfant et l'adulte. *Médecine Trop Santé Int.* 22 nov 2023;3(4):mtsi.v3i4.2023.446.
40. Guiso N, Liese J, Plotkin S. The Global Pertussis Initiative: meeting report from the fourth regional roundtable meeting, France, April 14-15, 2010. *Hum Vaccin.* avr 2011;7(4):481-8.

41. Pertussis - Annual Epidemiological Report for 2018 [Internet]. 2020 [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>
42. Université réseau S INSERM/Sorbonne. French GPs Sentinelles network > France > Public Health Surveillance [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/france/en/?page=maladies&mal=20>
43. Monchause T, Launay T, Rossignol L, Ait El Belghiti F, Brisse S, Guiso N, et al. Clinical characteristics of cases during the 2024 pertussis epidemic in France, January 2024 to December 2024. *Vaccine*. 2 avr 2025;51:126862.
44. Rodrigues C, Bouchez V, Soares A, Trombert-Paolantoni S, Belghiti FAE, Cohen JF, et al. Resurgence of Bordetella pertussis, including one macrolide-resistant isolate, France, 2024. *Eurosurveillance*. 1 août 2024;29(31):2400459.
45. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. déc 2017;92(12):1806-21.
46. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 18 juill 2013;369(3):255-63.
47. Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol*. août 2012;24(4):494-500.
48. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 10 juin 2014;4(6):e004833.
49. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 10 avr 2013;13:170.
50. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain*. janv 2016;157(1):30-54.
51. Mick G, Gallais JL, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, et al. [Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia: Incidence, proportion, and associated costs in the French population aged 50 or over]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. déc 2010;58(6):393-401.
52. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/p_3498915/fr/recommandations-vaccinales-contre-le-zona-place-du-vaccin-shingrix

53. Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P, European Influenza Surveillance Network. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* févr 2018;23(5):17-00284.
54. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis.* 11 avr 2018;217(9):1356-64.
55. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century | PLOS One [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222381>
56. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2022-2023 [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2022-2023>
57. Lowen AC, Steel J. Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *J Virol.* juill 2014;88(14):7692-5.
58. Global environmental drivers of influenza | PNAS [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1607747113>
59. Darniot M, Pitoiset C, Millière L, Aho-Glélé LS, Florentin E, Bour JB, et al. Different meteorological parameters influence metapneumovirus and respiratory syncytial virus activity. *J Clin Virol.* 1 juill 2018;104:77-82.
60. Janet S, Broad J, Snape MD. Respiratory syncytial virus seasonality and its implications on prevention strategies. *Hum Vaccines Immunother.* 2 janv 2018;14(1):234-44.
61. Paget C, Trottein F. Mechanisms of Bacterial Superinfection Post-influenza: A Role for Unconventional T Cells. *Front Immunol.* 1 mars 2019;10:336.
62. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* avr 2014;12(4):252-62.
63. Zivich PN, Grabenstein JD, Becker-Dreps SI, Weber DJ. Streptococcus pneumoniae outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review. *Pneumonia Nathan Qld.* 2018;10:11.
64. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur:

https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=C&i=sursaud_sau.prop_pneumo_pass_sau&s=2025-S17&t=a01&view=map2

65. Recrudescence de la coqueluche en Europe, appel à une vigilance renforcée en France [Internet]. [cité 10 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/recrudescence-de-la-coqueluche-en-europe-appel-a-une-vigilance-renforcee-en-france>
66. Parikh R, Yousefi M, Curran D, Widenmaier R. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Herpes Zoster: A Narrative Literature Review. *Infect Dis Ther.* mars 2024;13(3):447-61.
67. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2023-2024. [cité 18 févr 2025]; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2023-2024>
68. SPF. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bilan-de-la-saison-2023-2024>
69. Kramer SC, Pirikahu S, Casalegno JS, Domenech de Cellès M. Characterizing the interactions between influenza and respiratory syncytial viruses and their implications for epidemic control. *Nat Commun.* 20 nov 2024;15(1):10066.
70. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8:1041.
71. Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure FX, et al. Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juin 2017;91:52-7.
72. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, Tennant SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine.* 14 déc 2020;38(52):8264-72.
73. Bricout H, Levant MC, Assi N, Crépey P, Descamps A, Mari K, et al. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021–2022 influenza season. *Clin Microbiol Infect.* 1 déc 2024;30(12):1592-8.

74. Young B, Zhao X, Cook AR, Parry CM, Wilder-Smith A, I-Cheng MC. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 5 janv 2017;35(2):212-21.
75. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 juin 2025]. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus
76. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 juin 2025]. Vaccination contre le VRS : protéger les personnes âgées de graves complications. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3528825/fr/vaccination-contre-le-vrs-protoger-les-personnes-agees-de-graves-complications
77. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 juin 2025]. Pneumocoques : élargir la vaccination à tous les adultes de 65 ans et plus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586294/fr/pneumocoques-elargir-la-vaccination-a-tous-les-adultes-de-65-ans-et-plus
78. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 juin 2025]. La HAS actualise la stratégie de vaccination contre le zona. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3499761/fr/la-has-actualise-la-strategie-de-vaccination-contre-le-zona
79. SPF. Vaccination en France. Bilan de la couverture vaccinale en 2024. [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/vaccination-en-france.-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2024>
80. Buisson Y, Bégué P, Michel JP. Rapport 23-25. Vaccination des seniors. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 févr 2024;208(2):131-41.
81. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>
82. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3444489/fr/interet-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-antigeniques-covid/grippe-et-covid/grippe/vrs-en-ville
83. Buisson Y, Bégué P, Michel JP. Rapport 23-25. Vaccination des seniors. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 févr 2024;208(2):131-41.

84. Fleming DM, Cross KW. Respiratory syncytial virus or influenza? *Lancet Lond Engl*. 18 déc 1993;342(8886-8887):1507-10.
85. FLEMING DM, ELLIOT AJ. Lessons from 40 years' surveillance of influenza in England and Wales. *Epidemiol Infect*. juill 2008;136(7):866-75.
86. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 25 janv 2018;378(4):345-53.
87. Mats C. Højbjerg Lassen MD, Daniel Modin MD, Niklas Dyrby Johansen MD, Pradeesh Sivapalan MD, Anders Hviid Dms, Tyra Grove Krause MD, et al. Respiratory Syncytial Virus and Incidence of Cardiovascular Events: A Nationwide Self-Controlled Case Series Analysis. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 15 avr 2025 [cité 13 juin 2025]; Disponible sur: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2025.02.031>
88. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. avr 2017;23(4):253-9.
89. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. févr 2022;28(2):410-22.
90. Steffen Johansson R, Loewenstein D, Lodin K, Bruchfeld J, Runold M, Ståhlberg M, et al. Long-Term Coronary Microvascular and Cardiac Dysfunction After Severe COVID-19 Hospitalization. *JAMA Netw Open*. 2 juin 2025;8(6):e2514411.
91. Rapid and sensitive real-time assay for the detection of respiratory syncytial virus using RT-SIBA® | *BMC Infectious Diseases* | Full Text [Internet]. [cité 10 oct 2025]. Disponible sur: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2227-x>
92. Feng Z shan, Zhao L, Wang J, Qiu F zhou, Zhao M chuan, Wang L, et al. A multiplex one-tube nested real time RT-PCR assay for simultaneous detection of respiratory syncytial virus, human rhinovirus and human metapneumovirus. *Virol J*. 30 oct 2018;15(1):167.
93. ESTIVaRS – Estimation du fardeau des hospitalisations dues au Virus Respiratoire Syncytial chez les adultes âgés en France - EM consulte [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1666863/estivars-%E2%80%93-estimation-du-fardeau-des-hospitalisati>

94. Université réseau S INSERM/Sorbonne. Réseau Sentinelles > France > Accueil [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/>
95. Réseau SOS Médecins [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-sos-medecins>
96. SPF. Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, France, 2012-2017 [Internet]. [cité 10 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/caracteristiques-des-hospitalisations-avec-diagnostic-de-grippe-france-2012-2017>
97. Surveillance Grippe/Covid/VRS | SRLF [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.srlf.org/article/surveillance-grippecovidvrs>
98. Surveillance des épisodes de cas groupés d'infections respiratoires aiguës (IRA) dans les établissements médico-sociaux [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/surveillance-des-episodes-de-cas-groupes-d-infections-respiratoires-aigues-ira-dans-les-etablissements-medico-sociaux>
99. Liste des Centres Nationaux de Référence (CNR) - Institut Pasteur [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/tous-cnr>
100. Réseau RELAB : pour un suivi en temps réel des virus respiratoires au sein de la population française | Institut Pasteur [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/reseau-relab-suivi-temps-reel-virus-respiratoires-au-sein-population-francaise>
101. RENAL – Le REseau NATional des Laboratoires des Centres Hospitaliers pour la surveillance à l'hôpital | #TeamHCL - Hospices Civils de Lyon [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://teamhcl.chu-lyon.fr/renal>
102. DaoudaN. iPLesp. 2023 [cité 15 mai 2025]. Financement du projet SISPEAU dans le cadre de l'appel à projet PEPR MIE 2023 de l'ANRS-France 2030. Disponible sur: <https://iplesp.fr/actualites/financement-projet-sispeau-dans-cadre-lappel-projet-pepr-mie-2023-lanrs-france-2030>
103. Projet Orchidée - Organisation d'un Réseau de Centres Hospitaliers Impliqués Dans la surveillance Epidémiologique et la réponse aux Emergences [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/projet-orchidee-organisation-d-un-reseau-de-centres-hospitaliers-impliques-dans-la-surveillance-epidemiologique-et-la-reponse-aux-emergences>

104. Réseau Sentinelles. Base de données>Réseau Sentinelles > France > Surveillance continue [Internet]. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/?page=database>
105. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Warburton F, Ellis J, Pebody RG. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007-2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(2):122-9.
106. Cheysson F, Vibet MA, Guillemot D, Watier L. Estimation of exposure-attributable fractions from time series: A simulation study. *Stat Med*. 30 oct 2018;37(24):3437-54.
107. Sharp A, Minaji M, Panagiotopoulos N, Reeves R, Charlett A, Pebody R. Estimating the burden of adult hospital admissions due to RSV and other respiratory pathogens in England. *Influenza Other Respir Viruses*. janv 2022;16(1):125-31.
108. Goldstein E. Mortality associated with Omicron and influenza infections in France before and during the COVID-19 pandemic. *Epidemiol Infect*. 25 août 2023;151:e148.
109. Lemaitre M, Fouad F, Carrat F, Crépey P, Gaillat J, Gavazzi G, et al. Estimating the burden of influenza-related and associated hospitalizations and deaths in France: An eight-season data study, 2010-2018. *Influenza Other Respir Viruses*. juill 2022;16(4):717-25.
110. Paget J, Danielle Iuliano A, Taylor RJ, Simonsen L, Viboud C, Spreeuwenberg P, et al. Estimates of mortality associated with seasonal influenza for the European Union from the GLaMOR project. *Vaccine*. 23 févr 2022;40(9):1361-9.
111. PubMed coverage varied across specialties and over time: a large-scale study of included studies in Cochrane reviews - PubMed [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31051247/>
112. SPF. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bilan-de-la-saison-2023-2024>
113. SPF. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2024-2025. [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bilan-de-la-saison-2024-2025>

114. Paternoster M, Masse S, van der Werf S, Lina B, Levy-Bruhl D, Villechenaud N, et al. Estimation of influenza-attributable burden in primary care from season 2014/2015 to 2018/2019, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juin 2021;40(6):1263-9.
115. Romane Le Goff, Andrea Contini, Pascal Crepey, Jacques Gaillat, Gaetan Gavazzi, Odile Launay, Anne Mosnier, Léa Antoniali, Hélène Bricout. Impact de la Grippe sur le Parcours de Soins des Personnes Âgées en France - Une étude sur les données issues du chaînage EMR/SNDS. JN1 2025;
116. Pivette M, Nicolay N, de Lauzun V, Hubert B. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012-2013 to 2016-2017 influenza seasons. *Influenza Other Respir Viruses*. mai 2020;14(3):340-8.
117. Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, France, 2012–2017 - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X19303853>
118. Bernadou A, Sommen C, Pivette M, Hubert B. Estimating the burden of influenza-attributable severe acute respiratory infections on the hospital system in Metropolitan France, 2012-2018. *BMC Infect Dis*. 6 mars 2023;23(1):128.
119. Paget J, Chaves SS, Li Y, Nair H, Spreeuwenberg P. Revisiting influenza-hospitalisation estimates from the Burden of Influenza and Respiratory Syncytial Virus Disease (BIRD) project using different extrapolation methods. *J Glob Health*. 5 avr 2024;14:03017.
120. SPF. Surveillance de la grippe en France métropolitaine, saison 2015-2016 [Internet]. [cité 3 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/surveillance-de-la-grippe-en-france-metropolitaine-saison-2015-2016>
121. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017 [Internet]. [cité 3 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2016-2017>
122. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018 [Internet]. [cité 3 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2017-2018>
123. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019 [Internet]. [cité 3 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2018-2019>

124. Grippe : Passages aux urgences et Actes SOS Médecins (France) [Internet]. [cité 8 juin 2025]. Disponible sur: <https://odisse.santepubliquefrance.fr/explore/dataset/grippe-passages-aux-urgences-et-actes-sos-medecins-france/>
125. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 6 juin 2025]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/21/2022_21_2.html
126. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 1 mars 2021;9(3):251-9.
127. Descamps A, Lenzi N, Galtier F, Lainé F, Lesieur Z, Vanhems P, et al. In-hospital and midterm post-discharge complications of adults hospitalised with respiratory syncytial virus infection in France, 2017-2019: an observational study. *Eur Respir J*. mars 2022;59(3):2100651.
128. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 25 janv 2018;378(4):345-53.
129. Andrea L. Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus.
130. Covid-19 : profils et trajectoires de prise en charge des patients dans l'année qui suit leur sortie de soins critiques | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 6 juin 2025]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/covid-19-profils-et-trajectoires-de-prise-en-charge-des-patients>
131. La grippe dans la population âgée, analyse de 515 cas de grippe virologiquement prouvés durant la saison 2016–2017 en France - ScienceDirect [Internet]. [cité 11 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X19303865>
132. Sénat [Internet]. 2023 [cité 6 juin 2025]. Les urgences hospitalières, miroir des dysfonctionnements de notre système de santé. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r16-685/r16-685.html>
133. Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect Dis*. févr 2022;28(2):273-81.
134. K K, N A, S C, Cc B, Tjm V, Lj B, et al. World Health Organization Influenza-Like Illness Underestimates the Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Community-

Dwelling Older Adults. *J Infect Dis* [Internet]. 8 déc 2022 [cité 5 juin 2025];226(Suppl 1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904176/>

135. Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, Fischer TK, Egeskov-Cavling AM, Bøås H, et al. Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J Infect Dis*. 29 mai 2023;228(11):1539-48.
136. Lachâtre M, Capit N, Degand E, Artaud C, Wang C, Bignon-Favary C, et al. Caractérisation des hospitalisations pour infections au métapneumovirus humain et virus respiratoire syncytial dans le PMSI pour la saison 2022-2023. *Médecine Mal Infect Form*. 1 juin 2025;4(2, Supplement):S75.
137. Almeida A, Boattini M, Christaki E, Marques TM, Moreira I, Cruz L, et al. Comparative virulence of seasonal viruses responsible for lower respiratory tract infections: a southern European multi-centre cohort study of hospital admissions. *Infection*. 3 janv 2021;49(3):483.
138. Haeberer M, López-Ibáñez de Aldecoa A, Seabroke S, Ramirez Agudelo JL, Mora L, Sarabia L, et al. Hospitalization cost estimates of respiratory syncytial virus and influenza infections in adults in Spain, 2016–2019. *Vaccine*. 6 févr 2025;46:126683.
139. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, et al. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 7 oct 2020;222(Suppl 7):S577-83.
140. Loubet P, Mathieu P, Lenzi N, Galtier F, Lainé F, Lesieur Z, et al. Characteristics of human metapneumovirus infection in adults hospitalized for community-acquired influenza-like illness in France, 2012-2018: a retrospective observational study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2021;27(1):127.e1-127.e6.
141. Ramaekers K, Keyaerts E, Rector A, Borremans A, Beuselinck K, Lagrou K, et al. Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. sept 2017;94:72-8.
142. Leli C, Di Matteo L, Gotta F, Vay D, Piccighello A, Cornaglia E, et al. Prevalence of respiratory viruses by Multiplex PCR: a four-and-a-half year retrospective study in an Italian general hospital. *Infez Med*. 1 mars 2021;29(1):94-101.
143. Falsey AR, Walsh EE, House S, Vandenijck Y, Ren X, Keim S, et al. Risk Factors and Medical Resource Utilization of Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza-Related Hospitalizations in Adults-A Global Study During the 2017-2019

- Epidemic Seasons (Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection [HARTI] Study). *Open Forum Infect Dis*. nov 2021;8(11):ofab491.
144. Philippot Q, Rammaert B, Dauriat G, Daubin C, Schlemmer F, Costantini A, et al. Human metapneumovirus infection is associated with a substantial morbidity and mortality burden in adult inpatients. *Heliyon*. 15 juill 2024;10(13):e33231.
 145. Jongbloed M, Leijte WT, Linssen CFM, van den Hoogen BG, van Gorp ECM, de Kruif MD. Clinical impact of human metapneumovirus infections before and during the COVID-19 pandemic. *Infect Dis Lond Engl*. juill 2021;53(7):488-97.
 146. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 18 juin 2018;67(1):8-17.
 147. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia - PubMed [Internet]. [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27852281/>
 148. Hospital Burden of All-Cause Pneumonia and Nonbacteremic Pneumococcal Pneumonia in Adults in France Between 2013 and 2019 - PubMed [Internet]. [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38994444/>
 149. Wiemken TL, Khan F, Puzniak L, Yang W, Simmering J, Polgreen P, et al. Seasonal trends in COVID-19 cases, hospitalizations, and mortality in the United States and Europe. *Sci Rep*. 8 mars 2023;13(1):3886.
 150. COVID-19 epidemiological update – 24 December 2024 [Internet]. [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024>
 151. Shamsa EH, Shamsa A, Zhang K. Seasonality of COVID-19 incidence in the United States. *Front Public Health* [Internet]. 5 déc 2023 [cité 20 mai 2025];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1298593/full>
 152. Surveillance intégrée des infections respiratoires aiguës [Internet]. [cité 21 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/surveillance-integree-des-infections-respiratoires-aigues>
 153. Quinn GA, Connolly M, Fenton NE, Hatfill SJ, Hynds P, ÓhAiseadha C, et al. Influence of Seasonality and Public-Health Interventions on the COVID-19 Pandemic in Northern Europe. *J Clin Med*. janv 2024;13(2):334.

154. Townsend JP, Hassler HB, Lamb AD, Sah P, Alvarez Nishio A, Nguyen C, et al. Seasonality of endemic COVID-19. *mBio*. 19 déc 2023;14(6):e0142623.
155. Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A, Roche N, Roubille F, Loubet P, et al. Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: A 5-year French national observational study. *Vaccine*. 5 août 2022;40(33):4911-21.
156. Bailey MD, Farge G, Breau Brunel M, Mohanty S, Roy G, de Pourville G, et al. Assessing the economic impact and healthcare resource utilization of inpatient pneumococcal disease among adults: a French national claims database study. *J Med Econ*. déc 2025;28(1):251-9.
157. Wyplosz B, Grenier B, Roche N, Roubille F, Loubet P, Sultan A, et al. Pneumococcal vaccination at 65 years and vaccination coverage in at-risk adults: A retrospective population-based study in France. *PLOS ONE*. 11 août 2025;20(8):e0329703.
158. Janssen C, Varon E, Labrunie A, Blot M, Viriot D, Ploy MC. Facteurs de risque des formes sévères d'infections invasives à pneumocoques : étude prospective multicentrique chez l'adulte en France. Etude du groupe SIIPA. *Médecine Mal Infect Form*. 1 juin 2024;3(2, Supplement):S69.
159. Coste J, Valderas JM, Carcaillon-Bentata L. The epidemiology of multimorbidity in France: Variations by gender, age and socioeconomic factors, and implications for surveillance and prevention. *PLOS ONE*. 6 avr 2022;17(4):e0265842.
160. Duret S, Coulombel N, Tréhony J, Baghdadi Y, Tricotel A, Sabra A, et al. Fardeau épidémiologique des pneumonies toutes causes et des infections à pneumocoque en France: résultats de l'étude multi-sources EPHEBIA. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 1 nov 2022;70:S297-8.
161. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France - PubMed [Internet]. [cité 8 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656842/>
162. Sabra A, Bourgeois M, Blanc E, Fievez S, Moïsi J, Goussiaume G, et al. Hospital Burden of All-Cause Pneumonia and Nonbacteremic Pneumococcal Pneumonia in Adults in France Between 2013 and 2019. *Open Forum Infect Dis*. 28 juin 2024;11(7):ofae349.
163. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PloS One*. 2013;8(4):e60273.

164. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus Pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? a microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 1 avr 1999;106(4):385-90.
165. Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, et al. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2015;21(6):608.e1-8.
166. SPF. Infections invasives à pneumocoques. Bilan 2023. [Internet]. [cité 8 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-bilan-2023>
167. Danis K, Varon E, Lepoutre A, Janssen C, Forestier E, Epaulard O, et al. Factors Associated With Severe Nonmeningitis Invasive Pneumococcal Disease in Adults in France. *Open Forum Infect Dis.* déc 2019;6(12):ofz510.
168. Blanc E, Chaize G, Fievez S, Féger C, Herquelot E, Vainchtock A, et al. The impact of comorbidities and their stacking on short- and long-term prognosis of patients over 50 with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 14 sept 2021;21(1):949.
169. OpenData CépiDc [Internet]. [cité 9 juin 2025]. Disponible sur: <https://opendata-cepidc.inserm.fr/>
170. Dupuis C, Sabra A, Patrier J, Chaize G, Saighi A, Féger C, et al. Burden of pneumococcal pneumonia requiring ICU admission in France: 1-year prognosis, resources use, and costs. *Crit Care.* 10 janv 2021;25(1):24.
171. Personne V, Chevalier J, Buffel du Vaure C, Partouche H, Gilberg S, de Pouvourville G. CAPECO: Cost evaluation of community acquired pneumonia managed in primary care. *Vaccine.* 27 avr 2016;34(19):2275-80.
172. Berbers G, van Gageldonk P, Kassteele J van de, Wiedermann U, Desombere I, Dalby T, et al. Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries. *Nat Commun.* 17 mai 2021;12(1):2871.
173. Torzsa P, Devadiga R, Tafalla M. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in adults in Hungary: results of an epidemiological cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 4 avr 2017;17(1):242.

174. Oliveira SM, Gonçalves-Pinho M, Freitas A, Guimarães H, Azevedo I. Trends and costs of pertussis hospitalizations in Portugal, 2000 to 2015: from 0 to 95 years old. *Infect Dis Lond Engl*. août 2018;50(8):625-33.
175. van der Maas N a. T, Hoes J, Sanders E a. M, de Melker HE. Severe underestimation of pertussis related hospitalizations and deaths in the Netherlands: A capture-recapture analysis. *Vaccine*. 24 juill 2017;35(33):4162-6.
176. Vargas-Zambrano JC, Arnaud M, Antunes A, Karzazi K, Despres J, Verdier R, et al. Pertussis hospitalizations in France (2008-2020): A real-world retrospective analysis of incidence and costs based on the French National Health Data System. *J Infect Public Health*. août 2025;18(8):102801.
177. Godoy P, García-Cenoz M, Toledo D, Carmona G, Caylà JA, Alsedà M, et al. Factors influencing the spread of pertussis in households: a prospective study, Catalonia and Navarre, Spain, 2012 to 2013. *Eurosurveillance*. 10 nov 2016;21(45):30393.
178. Debin M, Launay T, Rossignol L, Ait El Belghiti F, Brisse S, Guillot S, et al. Pertussis surveillance results from a French general practitioner network, France, 2017 to 2020. *Eurosurveillance*. 28 avr 2022;27(17):2100515.
179. Versteeg JW, Jamet N, Redekop K. Cost of illness due to pertussis in adults ≥ 50 years of age in the United Kingdom. *Vaccine*. 13 nov 2023;41(47):6991-8.
180. Rumik A, Paradowska-Stankiewicz I. Pertussis in Poland in 2022. *Przegl Epidemiol*. 31 déc 2024;78(4):428-38.
181. Loubet P, Roustand L, Schmidt A, Jacquemet P, de Wazières B, Vabre C, et al. Clinical profile of herpes zoster-related hospitalizations and complications: A French population-based database study. *J Infect*. déc 2024;89(6):106330.
182. Blein C, Gavazzi G, Paccalin M, Baptiste C, Berrut G, Vainchtock A. Burden of herpes zoster: the direct and comorbidity costs of herpes zoster events in hospitalized patients over 50 years in France. *BMC Infect Dis*. 19 août 2015;15:350.
183. Pickering G, Gavazzi G, Gaillat J, Paccalin M, Bloch K, Bouhassira D. Is herpes zoster an additional complication in old age alongside comorbidity and multiple medications? Results of the post hoc analysis of the 12-month longitudinal prospective observational ARIZONA cohort study. *BMJ Open*. 18 févr 2016;6(2):e009689.
184. Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, Anderson EJ, Bennett NM, Billing L, et al. Acute Cardiovascular Events Associated With Influenza in Hospitalized Adults : A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 20 oct 2020;173(8):605-13.

185. Dobrzynski DM, Ndi DN, Zhu Y, Markus T, Schaffner W, Talbot HK. Hospital Readmissions After Laboratory-Confirmed Influenza Hospitalization. *J Infect Dis.* 23 juill 2020;222(4):583-9.
186. Hagiwara Y, Harada K, Nealon J, Okumura Y, Kimura T, Chaves SS. Seasonal influenza, its complications and related healthcare resource utilization among people 60 years and older: A descriptive retrospective study in Japan. *PloS One.* 2022;17(10):e0272795.
187. Ouranos K, Vassilopoulos S, Vassilopoulos A, Shehadeh F, Mylonakis E. Cumulative incidence and mortality rate of cardiovascular complications due to laboratory-confirmed influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2024;34(1):e2497.
188. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Urchueguía A, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Risk of Cardiovascular Events After Influenza: A Population-Based Self-Controlled Case Series Study, Spain, 2011–2018. *J Infect Dis.* 15 sept 2024;230(3):e722-31.
189. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2016;1(3):274-81.
190. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart Br Card Soc.* nov 2015;101(21):1738-47.
191. Kwok CS, Aslam S, Kontopantelis E, Myint PK, Zaman MJS, Buchan I, et al. Influenza, influenza-like symptoms and their association with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract.* 2015;69(9):928-37.
192. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect.* janv 2013;66(1):27-33.
193. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2007;45(2):158-65.
194. Rombauts A, Abelenda-Alonso G, Càmarà J, Lorenzo-Esteller L, González-Díaz A, Sastre-Escalà E, et al. Host- and Pathogen-Related Factors for Acute Cardiac Events in Pneumococcal Pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* déc 2020;7(12):ofaa522.
195. Aldás I, Menéndez R, Méndez R, España PP, Almirall J, Boderías L, et al. Early and Late Cardiovascular Events in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* sept 2020;56(9):551-8.

196. Chen YG, Lin TY, Huang WY, Lin CL, Dai MS, Kao CH. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: A nationwide population-based study. *Respirol Carlton Vic.* juill 2015;20(5):799-804.
197. Wang CC, Peng CL, Wang GJ, Sung FC, Kao CH. Pneumococcal pneumonia and the risk of acute coronary syndrome: a population-based cohort study. *Int J Cardiol.* oct 2013;168(4):4480-1.
198. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, Peyrani P, Filardo G, Amir A, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2008;47(2):182-7.
199. Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 2013;57(8):1069-77.
200. Volling C, Hassan K, Mazzulli T, Green K, Al-Den A, Hunter P, et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 13 déc 2014;14:665.
201. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, et al. Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Intern Med.* 1 juin 2024;184(6):602-11.
202. Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, Kouides RW, Yuen JB, Menegus M, et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis.* août 1995;172(2):389-94.
203. Anderson NW, Binnicker MJ, Harris DM, Chirila RM, Brumble L, Mandrekar J, et al. Morbidity and mortality among patients with respiratory syncytial virus infection: a 2-year retrospective review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2016;85(3):367-71.
204. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med.* 28 avr 2005;352(17):1749-59.
205. Guan XR, Jiang LX, Ma XH, Wang LF, Quan H, Li HY. Respiratory syncytial virus infection and risk of acute myocardial infarction. *Am J Med Sci.* nov 2010;340(5):356-9.
206. Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 10 avr 2018;71(14):1574-83.
207. Łoboda D, Sarecka-Hujar B, Wilczek J, Gibiński M, Zielińska-Danch W, Szoltysek-Bołdys I, et al. Cardiac status and atherosclerotic cardiovascular risk of convalescents after COVID-19 in Poland. *Pol Arch Intern Med.* 30 août 2023;133(7-8):16449.

208. de la Torre Fonseca LM, Cedeño RA, Díaz VAJ, Cedeño FIL, Juan-Salvadores P. Cardiovascular Complications in Patients Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study in Havana, Cuba. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* juill 2023;52:10-5.
209. Battistoni A, Volpe M, Morisco C, Piccinocchi G, Piccinocchi R, Fini M, et al. Persistent increase of cardiovascular and cerebrovascular events in COVID-19 patients: a 3-year population-based analysis. *Cardiovasc Res.* 7 mai 2024;120(6):623-9.
210. Krishna BA, Metaxaki M, Sithole N, Landín P, Martín P, Salinas-Bostrán A. Cardiovascular disease and covid-19: A systematic review. *IJC Heart Vasc.* 1 oct 2024;54:101482.
211. Saloň A, Neshev R, Teraž K, Šimunič B, Peskar M, Marušič U, et al. A pilot study: Exploring the influence of COVID-19 on cardiovascular physiology and retinal microcirculation. *Microvasc Res.* 1 nov 2023;150:104588.
212. Liu L, May NS, Sato PY, Srivastava P, McClure LA. Association between cardiovascular risk and coronavirus disease 2019: findings from 2021 National Health Interview Survey. *Ann Epidemiol.* juin 2023;82:1-7.
213. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 16 déc 2004;351(25):2611-8.
214. Sipilä PN, Lindbohm JV, Batty GD, Heikkilä N, Vahtera J, Suominen S, et al. Severe Infection and Risk of Cardiovascular Disease: A Multicohort Study. *Circulation.* 23 mai 2023;147(21):1582-93.
215. Zeng L, Chen R, Ishigami K, Atsumi M, Koizumi Y, Sato K, et al. Association between human metapneumovirus seroprevalence and hypertension in elderly subjects in a long-term care facility. *Hypertens Res.* avr 2011;34(4):474-8.
216. Elgendy IY, Kolte D, Mansour MK, Sakhuja R, Elmariah S, Jaffer FA, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Thrombotic Events in Hospitalized Patients With Viral Pneumonia. *Am J Cardiol.* 15 mars 2021;143:164-5.
217. Perry TW, Pugh MJV, Waterer GW, Nakashima B, Orihuela CJ, Copeland LA, et al. Incidence of Cardiovascular Events After Hospital Admission for Pneumonia. *Am J Med.* 1 mars 2011;124(3):244-51.
218. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *BMJ.* 13 févr 2017;356:j413.

219. Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*. 2018;23(3):250-9.
220. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol*. 10 sept 2013;167(6):2397-403.
221. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect*. 1 janv 2013;66(1):27-33.
222. Zhang Q, Botta R, Xu Y, Wei JCC, Tung TH. Risk of new-onset dementia following COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 3 mars 2025;54(3):afaf046.
223. Shan D, Wang C, Crawford T, Holland C. Association between COVID-19 infection and new-onset dementia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 15 déc 2024;24(1):940.
224. Imfeld P, Toovey S, Jick SS, Meier CR. Influenza infections and risk of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 1 oct 2016;57:187-92.
225. Ukraintseva S, Yashkin AP, Akushevich I, Arbeev K, Duan H, Gorbunova G, et al. Associations of infections and vaccines with Alzheimer's disease point to a role of compromised immunity rather than specific pathogen in AD. *Exp Gerontol*. 1 juin 2024;190:112411.
226. Wang L, Davis PB, Volkow ND, Berger NA, Kaelber DC, Xu R. Association of COVID-19 with New-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2022;89(2):411-4.
227. de Havenon A, Callaghan BC, Xu Y, Connor M, Hill CE, Ney J, et al. Burden of Neurologic Health Care and Incident Neurologic Diagnoses in the Year After COVID-19 or Influenza Hospitalization. *Neurology*. 23 avr 2024;102(8):e209248.
228. Bukhbinder AS, Ling Y, Hasan O, Jiang X, Kim Y, Phelps KN, et al. Risk of Alzheimer's Disease Following Influenza Vaccination: A Claims-Based Cohort Study Using Propensity Score Matching. *J Alzheimers Dis JAD*. 2022;88(3):1061-74.
229. Shrestha A, Chen R, Kunasekaran M, Honeyman D, Notaras A, Sutton B, et al. The risk of cognitive decline and dementia in older adults diagnosed with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. nov 2024;101:102448.
230. Andrew MK, MacDonald S, Godin J, McElhaney JE, LeBlanc J, Hatchette TF, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc*. mars 2021;69(3):696-703.

231. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Jia H, Barrett A, et al. Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza Other Respir Viruses*. nov 2022;16(6):1151-60.
232. Büla CJ, Ghilardi G, Wietlisbach V, Petignat C, Francioli P. Infections and functional impairment in nursing home residents: a reciprocal relationship. *J Am Geriatr Soc*. mai 2004;52(5):700-6.
233. Lees C, Godin J, McElhaney JE, McNeil SA, Loeb M, Hatchette TF, et al. Frailty Hinders Recovery From Influenza and Acute Respiratory Illness in Older Adults. *J Infect Dis*. 6 juill 2020;222(3):428-37.
234. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med*. 23 mars 1998;158(6):645-50.
235. Hoogendijk EO, Del Campo N, Rolland Y, Demougeot L, Gérard S, Vellas B, et al. Adverse effects of pneumonia on physical functioning in nursing home residents: Results from the INCUR study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;65:116-21.
236. Samson SI, Konty K, Lee WN, Quisel T, Foschini L, Kerr D, et al. Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact. *J Diabetes Sci Technol*. janv 2021;15(1):44-52.
237. Lv C, Shi W, Pan T, Li H, Peng W, Xu J, et al. Exploration of Aging-Care Parameters to Predict Mortality of Patients Aged 80-Years and Above with Community-Acquired Pneumonia. *Clin Interv Aging*. 20 sept 2022;17:1379-91.
238. Ochiai GS, de Godoy CG, Silva ÉCGE, de Oliveira DB, da Silva EM, Viana B de OC, et al. Functional impact on adults and older people after hospitalization by Covid-19. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther*. avr 2023;28(2):e1983.
239. Cohen K, Ren S, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Guo Y, et al. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. 9 févr 2022 [cité 13 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-068414>
240. Hu Y, Liu Y, Zheng H, Liu L. Risk Factors for Long COVID in Older Adults. *Biomedicines*. 8 nov 2023;11(11):3002.
241. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. The impact of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc*. juill 2012;60(7):1260-7.
242. Veronese N, Polidori MC, Maggi S, Zamora J, Ruiz-Calvo G, Bangert M, et al. Measuring the impact of hospitalization for infectious diseases on the quality of life of

- older patients in four European countries: the AEQUI longitudinal matched cohort study (2020-2023). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2025;31(5):847-54.
243. Axelsson KF, Litsne H, Lorentzon M. Fractures and fall injuries after hospitalization for seasonal influenza-a national retrospective cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2022;33(1):47-56.
244. McConeghy KW, Lee Y, Zullo AR, Banerjee G, Daiello L, Dosa D, et al. Influenza Illness and Hip Fracture Hospitalizations in Nursing Home Residents: Are They Related? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 10 nov 2018;73(12):1638-42.
245. Fraenkel M, Yitshak-Sade M, Beacher L, Carmeli M, Mandelboim M, Siris E, et al. Is the association between hip fractures and seasonality modified by influenza vaccination? An ecological study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. sept 2017;28(9):2611-7.
246. Drevet S, Bornu BJC, Boudissa M, Bioteau C, Mazière S, Merloz P, et al. Mortalité des 75 ans et plus après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur : suivi d'une cohorte prospective. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 déc 2019;17(4):369-76.
247. Li C, Jiang X, Yue Q, Wei Y, Wang Y, Ho JYE, et al. Relationship between meteorological variations, seasonal influenza, and hip fractures in the elderly: A modelling investigation using 22-year data. *Sci Total Environ*. 1 mars 2023;862:160764.
248. Clotet-Vidal S, Saez Prieto ME, Duch Llorach P, Gutiérrez ÁS, Casademont Pou J, Torres Bonafonte OH. Malnutrition, Functional Decline, and Institutionalization in Older Adults after Hospital Discharge Following Community-Acquired Pneumonia. *Nutrients*. 20 déc 2023;16(1):11.
249. Binder EF, Kruse RL, Sherman AK, Madsen R, Zweig SC, D'Agostino R, et al. Predictors of Short-Term Functional Decline in Survivors of Nursing Home-Acquired Lower Respiratory Tract Infection. *J Gerontol Ser A*. 1 janv 2003;58(1):M60-7.
250. van der Steen JT, Mehr DR, Kruse RL, Ribbe MW, van der Wal G. Treatment strategy and risk of functional decline and mortality after nursing-home acquired lower respiratory tract infection: two prospective studies in residents with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. oct 2007;22(10):1013-9.
251. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Pietranonj CD, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *The Lancet*. 1 oct 2005;366(9492):1165-74.

252. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. mars 2021;39:A24-35.
253. Domnich A, Orsi A, Ogliastro M, Trombetta CS, Scarpaleggia M, Stefanelli F, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospital encounters for laboratory-confirmed infection among Italian adults, 2022/23 season. *Vaccine*. 25 juill 2023;41(33):4861-6.
254. Lapi F, Marconi E, Gualano MR, Vetrano DL, Grattagliano I, Rossi A, et al. A Cohort Study on Influenza Vaccine and All-Cause Mortality in Older Adults: Methodological Concerns and Public Health Implications. *Drugs Aging*. août 2022;39(8):645-56.
255. Skaarup KG, Lassen MCH, Modin D, Johansen ND, Loiacono MM, Harris RC, et al. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect [Internet]*. 1 juill 2024 [cité 16 juin 2025];89(1). Disponible sur: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(24\)00121-X/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(24)00121-X/fulltext)
256. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 23 janv 2017;35(4):513-20.
257. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine*. mai 2022;40(22):2999-3008.
258. Imran M, Mills C, McDermott KW, Dean A, Bogdanov A, McGovern I, et al. Relative effectiveness of adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines in older adults with risk factors for influenza complications during the 2019–2020 U.S. influenza season. *Vaccine*. déc 2024;42(26):126316.
259. Domnich A, Panatto D, Pariani E, Napoli C, Chironna M, Manini I, et al. Relative effectiveness of the adjuvanted vs non-adjuvanted seasonal influenza vaccines against severe laboratory-confirmed influenza among hospitalized Italian older adults. *Int J Infect Dis*. 1 déc 2022;125:164-9.
260. Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. nov 2021;15(6):813-23.
261. McGovern I, Chastek B, Bancroft T, Webb N, Imran M, Pelton SI, et al. Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for

prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. sept 2024;146:107160.

262. Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Versus Egg-derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccines and High-dose Trivalent Influenza Vaccine in Preventing Influenza-related Medical Encounters in US Adults ≥ 65 Years During the 2017-2018 and 2018-2019 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 7 sept 2021;73(5):816-23.
263. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. sept 2017;5(9):738-46.
264. Nichol K, Nordin J, Nelson D, Mullooly J, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med [Internet]*. 10 avr 2007 [cité 5 juin 2025];357(14). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914038/>
265. Christensen J, Johansen ND, Modin D, Janstrup KH, Nealon J, Samson S, et al. Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis of the DANFLU-1 Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. f vr 2025;18(2):e011496.
266. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, et al. Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 29 avr 2022;5(4):e228873.
267. Tavabe NR, Kheiri S, Dehghani M, Mohammadian-Hafshejani A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Relationship between Receiving the Flu Vaccine with Acute Cerebrovascular Accident and Its Hospitalization in the Elderly. *BioMed Res Int*. 2023;2023(1):2606854.
268. Addario A, C larier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *GeroScience*. d c 2023;45(6):3419-47.
269. Streeter AJ, Rodgers LR, Hamilton F, Masoli JAH, Bl  A, Hamilton WT, et al. Influenza vaccination reduced myocardial infarctions in United Kingdom older adults: a prior event rate ratio study. *J Clin Epidemiol*. 1 nov 2022;151:122-31.

270. Pang Y, Yu M, Lv M, Lu M, Wu J, Xie Z, et al. Repeated influenza vaccination and hospitalization outcomes among older patients with cardiovascular or respiratory diseases. *Hum Vaccines Immunother.* 2 déc 2021;17(12):5522-8.
271. Veronese N, Demurtas J, Smith L, Michel JP, Barbagallo M, Bolzetta F, et al. Influenza vaccination reduces dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* janv 2022;73:101534.
272. Bukhbinder AS, Ling Y, Hasan O, Jiang X, Kim Y, Phelps KN, et al. Risk of Alzheimer's Disease Following Influenza Vaccination: A Claims-Based Cohort Study Using Propensity Score Matching. *J Alzheimers Dis JAD.* 2022;88(3):1061-74.
273. Iwai-Saito K, Sato K, Fujii M, Kondo K. Pneumococcal vaccination, but not influenza vaccination, is negatively associated with incident dementia among Japanese older adults: The JAGES 2013–2022 prospective cohort study. *Brain Behav Immun.* août 2024;120:452-63.
274. Pérez-Rubio A, Mestre-Ferrandiz J, López-Belmonte JL, Díaz-Aguiló A, Lorenzo-Herrero S, Crespo C. Impact of twelve immunization-preventable infectious diseases on population health using disability-adjusted life years (DALYs) in Spain. *BMC Infect Dis.* 5 août 2024;24(1):779.
275. Nham E, Seong H, Hyun H, Yoon JG, Noh JY, Cheong HJ, et al. Cost-effectiveness of high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine for older people in a country with high influenza vaccination rate. *Hum Vaccines Immunother.* 15 déc 2023;19(3):2266233.
276. Song Y, Shim E. Cost-effectiveness of the adjuvanted quadrivalent influenza vaccine for older adults in South Korea. *Hum Vaccines Immunother.* 20(1):2348124.
277. Béraud G, Mosnier A, Guérin O, Cugnardey N, Gillet S, Haond J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Expanding Influenza Vaccination to Adults Aged 50 and Over in France. *Infect Dis Ther.* 8 juin 2025;
278. You JHS, Wong WCW, Ip M, Lee NLS, Ho SC. Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccination for Hong Kong elderly in long-term care facilities. *J Epidemiol Community Health.* 1 nov 2009;63(11):906-11.
279. Bavelele P. La vaccination antigrippale modifie-t-elle le pronostic des patients âgés hospitalisés avec grippe?
280. Alvarez FP, Allard L, Bianic F, Bricout H, Crépey P, Gaillat J, et al. Cost-effectiveness and public health impact of using high dose quadrivalent influenza vaccine in the French older adults population. *J Med Econ.* 2024;27(1):1300-7.

281. de Courville C, Tadera C, Arashiro T, Bianic F, Costa M, Joshi M, et al. Cost-effectiveness and public health impact of using high dose influenza vaccine in the Japanese older adults. *J Med Econ.* 31 déc 2025;28(1):544-55.
282. Souty C, Blanchon T, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D, Behillil S, Enouf V, et al. Early estimates of 2014/15 seasonal influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-like illness in general practice using the screening method in France. *Hum Vaccines Immunother.* 2015;11(7):1621-5.
283. Vilcu AM, Souty C, Enouf V, Capai L, Turbelin C, Masse S, et al. Estimation of seasonal influenza vaccine effectiveness using data collected in primary care in France: comparison of the test-negative design and the screening method. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2018;24(4):431.e5-431.e12.
284. Souty C, Vilcu AM, Capai L, van der Werf S, Valette M, Blanchon T, et al. Early estimates of 2016/17 seasonal influenza vaccine effectiveness in primary care in France. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* oct 2017;95:1-4.
285. Rondy M, Castilla J, Launay O, Costanzo S, Ezpeleta C, Galtier F, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with A(H3N2) and A(H1N1) influenza in 2013-14: Results from the InNHOVE network. *Hum Vaccines Immunother.* 3 mai 2016;12(5):1217-24.
286. Kissling E, Pozo F, Buda S, Vilcu AM, Gherasim A, Brytting M, et al. Low 2018/19 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) among 15-64-year-olds in Europe: exploration by birth cohort. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* nov 2019;24(48):1900604.
287. Maurel M, Howard J, Kissling E, Pozo F, Pérez-Gimeno G, Buda S, et al. Interim 2023/24 influenza A vaccine effectiveness: VEBIS European primary care and hospital multicentre studies, September 2023 to January 2024. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* févr 2024;29(8):2400089.
288. High-dose inactivated influenza vaccine is associated with cost savings and better outcomes compared to standard-dose inactivated influenza vaccine in Canadian seniors - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27669017/>
289. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med.* sept 2017;5(9):738-46.

290. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective - A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine*. 11 mai 2022;40(22):2999-3008.
291. Maurel M, Howard J, Kissling E, Pozo F, Pérez-Gimeno G, Buda S, et al. Interim 2023/24 influenza A vaccine effectiveness: VEBIS European primary care and hospital multicentre studies, September 2023 to January 2024. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. févr 2024;29(8):2400089.
292. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 22 janv 2024;78(6):1732-44.
293. Moreira AC, Ribeiro AB, Oliveira I, Sá M, Lameirão C, Marques P. Efficacy of anti-RSV vaccination in preventing respiratory syncytial virus disease and severe illness in older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur Geriatr Med*. 1 oct 2024;15(5):1215-29.
294. Walsh EE, Eiras D, Woodside J, Jiang Q, Patton M, Marc GP, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Vaccine in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis*. 10 févr 2025;ciaf061.
295. Tartof SY, Aliabadi N, Goodwin G, Slezak J, Hong V, Ackerson B, et al. Estimated Vaccine Effectiveness for Respiratory Syncytial Virus–Related Lower Respiratory Tract Disease. *JAMA Netw Open*. 13 déc 2024;7(12):e2450832.
296. mResvia | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia>
297. Zeng B, Liu X, Yang Q, Wang J, Ren Q, Sun F. Efficacy and safety of vaccines to prevent respiratory syncytial virus infection in infants and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. sept 2024;146:107118.
298. HAS. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus [Internet]. [cité 10 juin 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus
299. Averin A, Huebbe B, Atwood M, Bayer LJ, Lade C, von Eiff C, et al. Cost-effectiveness of bivalent respiratory syncytial virus prefusion F vaccine for prevention of respiratory syncytial virus among older adults in Germany. *Expert Rev Vaccines*. déc 2025;24(1):1-10.

300. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, Dascomb K, Irving SA, Klein NP, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalisations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis. *The Lancet*. oct 2024;404(10462):1547-59.
301. Bajema KL, Yan L, Li Y, Argraves S, Rajeevan N, Fox A, et al. Respiratory syncytial virus vaccine effectiveness among US veterans, September, 2023 to March, 2024: a target trial emulation study. *Lancet Infect Dis*. juin 2025;25(6):625-33.
302. Surie D, Self WH, Zhu Y, Yuengling KA, Johnson CA, Grijalva CG, et al. RSV Vaccine Effectiveness Against Hospitalization Among US Adults 60 Years and Older. *JAMA*. 1 oct 2024;332(13):1105-7.
303. Du Z, Pandey A, Moghadas SM, Bai Y, Wang L, Matrajt L, et al. Impact of RSVpreF vaccination on reducing the burden of respiratory syncytial virus in infants and older adults. *Nat Med*. 2025;31(2):647-52.
304. Wang Y, Fekadu G, You JHS. Comparative Cost-Effectiveness Analysis of Respiratory Syncytial Virus Vaccines for Older Adults in Hong Kong. *Vaccines*. 17 oct 2023;11(10):1605.
305. Komiya K, Hirano Y, Kamei K, Yoshida A, Morii J, Kobayashi R, et al. Cost-Effectiveness Analysis of a Bivalent RSVPreF Vaccine in Japanese Adults Aged 60 Years and Older. *Infect Dis Ther [Internet]*. 6 juill 2025 [cité 9 juill 2025]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01177-4>
306. Hutton DW, Prosser LA, Rose AM, Mercon K, Ortega-Sanchez IR, Leidner AJ, et al. Cost-effectiveness of vaccinating adults aged 60 years and older against respiratory syncytial virus. *Vaccine*. 24 oct 2024;42(24):126294.
307. La EM, Graham J, Singer D, Molnar D, Poston S, Curran D, et al. Cost-effectiveness of the adjuvanted RSVPreF3 vaccine among adults aged ≥ 60 years in the United States. *Hum Vaccines Immunother*. 20(1):2432745.
308. Meijboom MJ, Pouwels KB, Luytjes W, Postma MJ, Hak E. RSV vaccine in development: Assessing the potential cost-effectiveness in the Dutch elderly population. *Vaccine*. déc 2013;31(52):6254-60.
309. Mizukami A, Preckler V, Verelst F, Matsuki T, Ho Y, Kurai D, et al. Cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus vaccination with the adjuvanted prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) for adults ≥ 60 years old in Japan. *Expert Rev Vaccines*. 31 déc 2024;23(1):986-96.

310. Gourzoulidis G, Tzanetakos C, Solakidi A, Markatis E, Detsis M, Mendes D, et al. Cost-Effectiveness of Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Among Older Adults in Greece. *Vaccines*. 29 oct 2024;12(11):1232.
311. Moghadas SM, Shoukat A, Bawden CE, Langley JM, Singer BH, Fitzpatrick MC, et al. Cost-effectiveness of Prefusion F Protein-based Vaccines Against Respiratory Syncytial Virus Disease for Older Adults in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 30 nov 2023;78(5):1328-35.
312. Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, et al. Efficacy of Respiratory Syncytial Virus Vaccination to Prevent Lower Respiratory Tract Illness in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Vaccines*. mai 2024;12(5):500.
313. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 14 juin 2024;78(6):1732-44.
314. Shapiro C, Sánchez-Crespo N, Ciarlet M, Hourguettes N, Wen J, Rida W, et al. A Randomized Phase 1 Clinical Trial of a Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Combination Protein-Based Virus-like Particle Vaccine in Adults 60-75 Years of Age. *Open Forum Infect Dis*. avr 2025;12(4):ofaf160.
315. Davis M, Shapiro C, Adams MD, Ciarlet M, Adams EM, Hourguettes N, et al. P-601. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Virus-like Particle Protein Subunit Combination Vaccine in 60–85-Year-Old Adults: Interim Results from a Phase 2a Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis*. 1 févr 2025;12(Supplement_1):ofae631.799.
316. August A, Shaw CA, Lee H, Knightly C, Kalidindia S, Chu L, et al. Safety and Immunogenicity of an mRNA-Based Human Metapneumovirus and Parainfluenza Virus Type 3 Combined Vaccine in Healthy Adults. *Open Forum Infect Dis*. juill 2022;9(7):ofac206.
317. Xu K, Wang Z, Qin M, Gao Y, Luo N, Xie W, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of COVID-19 vaccination in older adults. *Front Immunol* [Internet]. 3 mars 2023 [cité 5 juin 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1113156/full>

318. Kissling E, Hooiveld M, Sandonis Martín V, Martínez-Baz I, William N, Vilcu AM, et al. Vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection in adults aged 65 years and older in primary care: I-MOVE-COVID-19 project, Europe, December 2020 to May 2021. *Eurosurveillance*. 22 juill 2021;26(29):2100670.
319. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. 13 mai 2021 [cité 5 juin 2025]; Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>
320. Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, Vega L, Gallego P, Martín-Merino E, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infections and COVID-19 hospitalisations and deaths in elderly long-term care facility residents, Spain, weeks 53 2020 to 13 2021. *Eurosurveillance*. 17 juin 2021;26(24):2100452.
321. Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *BMC Infect Dis*. 5 nov 2022;22(1):816.
322. Hansen CH, Lassauniere R, Rasmussen M, Moustsen-Helms IR, Valentiner-Branth P. Effectiveness of the BNT162b2 and mRNA-1273 JN.1-adapted Vaccines Against COVID-19-associated Hospitalisation and Death: a Danish Nationwide Register-based Cohort Study [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2025 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=5227321>
323. Bardenheier BH, White EM, Blackman C, Gravenstein S, Gutman R, Sarkar IN, et al. Adverse events following third dose of mRNA COVID-19 vaccination among nursing home residents who received the primary series. *J Am Geriatr Soc*. juin 2022;70(6):1642-7.
324. Karimi R, Norozirad M, Esmaeili F, Mansourian M, Marateb HR. COVID-19 Vaccination and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Bayesian Multivariate Meta-Analysis of Preventive Benefits and Risks. *Int J Prev Med*. 21 mars 2025;16:14.
325. Kim YE, Huh K, Park YJ, Peck KR, Jung J. Association Between Vaccination and Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke After COVID-19 Infection. *JAMA*. 6 sept 2022;328(9):887-9.
326. Whiteley WN, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, Walker V, et al. Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLoS Med*. févr 2022;19(2):e1003926.

327. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA*. 28 sept 2021;326(12):1210-2.
328. Di Fusco M, Marczell K, Deger KA, Moran MM, Wiemken TL, Cane A, et al. Public health impact of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2) in the first year of rollout in the United States. *J Med Econ*. 31 déc 2022;25(1):605-17.
329. Lee A, Davido B, Beck E, Demont C, Joshi K, Kohli M, et al. Substantial reduction in the clinical and economic burden of disease following variant-adapted mRNA COVID-19 vaccines in immunocompromised patients in France. *Hum Vaccines Immunother*. 31 déc 2024;20(1):2423474.
330. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque, Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. HAS; 2023 juill.
331. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 juin 2025]. Pneumocoques : élargir la vaccination à tous les adultes de 65 ans et plus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586294/fr/pneumocoques-elargir-la-vaccination-a-tous-les-adultes-de-65-ans-et-plus
332. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 19 mars 2015;372(12):1114-25.
333. Sikjær MG, Pedersen ,Andreas Arnholdt, Wik ,Mari Stenvold, Stensholt ,Synne Smith, Hilberg ,Ole, and Løkke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 31 déc 2023;10(1):2168354.
334. Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, et al. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens*. avr 2020;9(4):259.
335. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs*. 1 juin 2022;82(9):989-99.
336. Amanda C Miles. Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among older adults in the United States by risk group. 6th ESCMID Conference on Vaccines présenté à; 2025 sept 10.

337. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 oct 2025]. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques : Place du vaccin CAPVAXIVE chez l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3634637/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-place-du-vaccin-capvaxive-chez-l-adulte
338. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques, Place du vaccin CAPVAXIVE (MSD France). HAS; 2025 juill.
339. Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* oct 2024;24(10):1141-50.
340. Kobayashi M. Use of 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2024 [cité 7 oct 2025];73. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7336a3.htm>
341. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 oct 2025]. CAPVAXIVE (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (21-valent)) - Infections à pneumocoques. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3686934/fr/capvaxive-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugué-21-valent-infections-a-pneumocoques
342. Brown L, Sutton KJ, Browne C, Bartelt-Hofer J, Greiner W, Petitjean A, et al. Cost of illness of the vaccine-preventable diseases influenza, herpes zoster and pneumococcal disease in France. *Eur J Public Health.* 5 févr 2024;34(1):170-5.
343. Jiang Y, Gervais F, Gauthier A, Baptiste C, Martinon P, Bresse X. A comparative public health and budget impact analysis of pneumococcal vaccines: The French case. *Hum Vaccines Immunother.* 12 août 2015;11(9):2188-97.
344. Evers SM a. A, Ament AJHA, Colombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2007;26(8):531-40.
345. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* oct 2020;99:204-13.
346. Jaiswal V, Ang SP, Lnu K, Ishak A, Pokhrel NB, Chia JE, et al. Effect of Pneumococcal Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 30 juin 2022;11(13):3799.

347. Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, Leung D, Cheung T, Chan CK, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 nov 2010;51(9):1007-16.
348. Chang YC, Chou YJ, Liu JY, Yeh TF, Huang N. Additive benefits of pneumococcal and influenza vaccines among elderly persons aged 75 years or older in Taiwan--a representative population-based comparative study. *J Infect*. sept 2012;65(3):231-8.
349. Huo X, Finkelstein J. Pneumococcal Vaccination Lowers the Risk of Alzheimer's Disease: A Study Utilizing Data from the IBM<sup>>®</sup></sup> MarketScan<sup>>®</sup></sup> Database. In: MEDINFO 2023 — The Future Is Accessible [Internet]. IOS Press; 2024 [cité 5 juin 2025]. p. 961-5. Disponible sur: <https://ebooks.iospress.nl/doi/10.3233/SHTI231107>
350. Harris K, Ling Y, Bukhbinder AS, Chen L, Phelps KN, Cruz G, et al. The Impact of Routine Vaccinations on Alzheimer's Disease Risk in Persons 65 Years and Older: A Claims-Based Cohort Study using Propensity Score Matching. *J Alzheimers Dis JAD*. 2023;95(2):703-18.
351. Ukrantseva S, Duan M, Simanek AM, Holmes R, Bagley O, Rajendrakumar AL, et al. Vaccination Against Pneumonia May Provide Genotype-Specific Protection Against Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2023;96(2):499-505.
352. Evers SMAA, Ament AJHA, Colombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 août 2007;26(8):531-40.
353. Nakamura S, Mikami M, Hayamizu T, Yonemoto N, Moyon C, Gouldson M, et al. Cost-effectiveness analysis of adult pneumococcal conjugate vaccines for pneumococcal disease in Japan. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):546-60.
354. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. Cost Effectiveness of the New Pneumococcal Vaccines: A Systematic Review of European Studies. *Pharmacoeconomics*. 1 janv 2014;32(1):29-45.
355. Liu BC, He WQ, Newall AT, Quinn HE, Bartlett M, Hayen A, et al. Effectiveness of Acellular Pertussis Vaccine in Older Adults: Nested Matched Case-control Study. *Clin Infect Dis*. 11 juill 2020;71(2):340-50.
356. Choi JH, Correia de Sousa J, Fletcher M, Gabutti G, Harrington L, Holden M, et al. Improving vaccination rates in older adults and at-risk groups: focus on pertussis. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(1):1-8.

357. Scherrer JF, Salas J, Wiemken TL, Jacobs C, Morley JE, Hoft DF. Lower Risk for Dementia Following Adult Tetanus, Diphtheria, and Pertussis (Tdap) Vaccination. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 13 juill 2021;76(8):1436-43.
358. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2021;73(6):941-8.
359. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 sept 2021;73(6):949-56.
360. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 23 oct 2022;9(10):ofac485.
361. Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. avr 2022;3(4):e263-75.
362. Ukraintseva S, Yashkin AP, Akushevich I, Arbeev K, Duan H, Gorbunova G, et al. Associations of infections and vaccines with Alzheimer's disease point to a role of compromised immunity rather than specific pathogen in AD. *Exp Gerontol*. 1 juin 2024;190:112411.
363. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 25 janv 2018;378(4):345-53.
364. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Urchueguía A, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Risk of Cardiovascular Events After Influenza: A Population-Based Self-Controlled Case Series Study, Spain, 2011–2018. *J Infect Dis*. 15 sept 2024;230(3):e722-31.
365. Sipilä PN, Lindbohm JV, Batty GD, Heikkilä N, Vahtera J, Suominen S, et al. Severe Infection and Risk of Cardiovascular Disease: A Multicohort Study. *Circulation*. 23 mai 2023;147(21):1582-93.
366. Hagiwara Y, Harada K, Nealon J, Okumura Y, Kimura T, Chaves SS. Seasonal influenza, its complications and related healthcare resource utilization among people 60 years and older: A descriptive retrospective study in Japan. *PloS One*. 2022;17(10):e0272795.
367. Ouranos K, Vassilopoulos S, Vassilopoulos A, Shehadeh F, Mylonakis E. Cumulative incidence and mortality rate of cardiovascular complications due to laboratory-confirmed

influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2024;34(1):e2497.

368. Omid F, Zangiabadian M, Shahidi Bonjar AH, Nasiri MJ, Sarmastzadeh T. Influenza vaccination and major cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of clinical trials studies. *Sci Rep.* 19 nov 2023;13(1):20235.
369. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 28 avr 2005;352(17):1749-59.
370. Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 10 avr 2018;71(14):1574-83.
371. Anderson NW, Binnicker MJ, Harris DM, Chirila RM, Brumble L, Mandrekar J, et al. Morbidity and mortality among patients with respiratory syncytial virus infection: a 2-year retrospective review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2016;85(3):367-71.
372. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2017;23(4):253-9.
373. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, et al. Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Intern Med.* 1 juin 2024;184(6):602-11.
374. Kim YE, Huh K, Park YJ, Peck KR, Jung J. Association Between Vaccination and Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke After COVID-19 Infection. *JAMA.* 6 sept 2022;328(9):887-9.
375. Addario A, C  larier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *GeroScience.* d  c 2023;45(6):3419-47.
376. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 16 d  c 2004;351(25):2611-8.
377. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept 2021;73(6):941-8.

378. Ukraintseva S, Yashkin AP, Akushevich I, Arbeev K, Duan H, Gorbunova G, et al. Associations of infections and vaccines with Alzheimer's disease point to a role of compromised immunity rather than specific pathogen in AD. *Exp Gerontol*. 1 juin 2024;190:112411.
379. Harris K, Ling Y, Bukhbinder AS, Chen L, Phelps KN, Cruz G, et al. The Impact of Routine Vaccinations on Alzheimer's Disease Risk in Persons 65 Years and Older: A Claims-Based Cohort Study using Propensity Score Matching. *J Alzheimers Dis JAD*. 2023;95(2):703-18.
380. Andrew MK, MacDonald S, Godin J, McElhaney JE, LeBlanc J, Hatchette TF, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(3):696-703.
381. Zhang Q, Botta R, Xu Y, Wei J, Tung TH. Risk of new-onset dementia following COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 3 mars 2025;54.
382. Veronese N, Demurtas J, Smith L, Michel JP, Barbagallo M, Bolzetta F, et al. Influenza vaccination reduces dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. janv 2022;73:101534.
383. Wang L, Davis PB, Volkow ND, Berger NA, Kaelber DC, Xu R. Association of COVID-19 with New-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2022;89(2):411-4.
384. Scherrer JF, Salas J, Wiemken TL, Jacobs C, Morley JE, Hoft DF. Lower Risk for Dementia Following Adult Tetanus, Diphtheria, and Pertussis (Tdap) Vaccination. *J Gerontol Ser A [Internet]*. 15 avr 2021 [cité 3 juin 2021];(glab115). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/gerona/glab115>
385. Eytting M, Xie M, Michalik F, He   S, Chung S, Geldsetzer P. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature*. mai 2025;641(8062):438-46.
386. Shah S, Dahal K, Thapa S, Subedi P, Paudel BS, Chand S, et al. Herpes zoster vaccination and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. f  vr 2024;14(2):e3415.
387. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med*. 23 mars 1998;158(6):645-50.
388. McConeghy KW, Lee Y, Zullo AR, Banerjee G, Daiello L, Dosa D, et al. Influenza Illness and Hip Fracture Hospitalizations in Nursing Home Residents: Are They Related? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 10 nov 2018;73(12):1638-42.

389. Fraenkel M, Yitshak-Sade M, Beacher L, Carmeli M, Mandelboim M, Siris E, et al. Is the association between hip fractures and seasonality modified by influenza vaccination? An ecological study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. sept 2017;28(9):2611-7.
390. Axelsson KF, Litsne H, Lorentzon M. Fractures and fall injuries after hospitalization for seasonal influenza-a national retrospective cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2022;33(1):47-56.
391. Samson SI, Konty K, Lee WN, Quisel T, Foschini L, Kerr D, et al. Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact. *J Diabetes Sci Technol*. janv 2021;15(1):44-52.
392. Lees C, Godin J, McElhaney JE, McNeil SA, Loeb M, Hatchette TF, et al. Frailty Hinders Recovery From Influenza and Acute Respiratory Illness in Older Adults. *J Infect Dis*. 6 juill 2020;222(3):428-37.
393. Cohen K, Ren S, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Guo Y, et al. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. 9 févr 2022 [cité 13 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-068414>
394. Hu Y, Liu Y, Zheng H, Liu L. Risk Factors for Long COVID in Older Adults. *Biomedicines*. nov 2023;11(11):3002.
395. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 15 sept 2016;375(11):1019-32.

VIII. Annexes

1. Stratégie de recherche 1 : fardeau des hospitalisations et des mortalités suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans

	Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
#1	Terme pour définir la grippe	("influenza, human" [MH] OR "influenza" [TW] OR "flu" [TW] OR "influenza virus" [TW])	145 938
#2	Terme pour définir les Pneumocoques	("pneumococcal infections" [MH] OR "Pneumococcal Disease" [TW] OR "streptococcus pneumoniae infection" [TW] OR "pneumococcal" OR "Streptococcus pneumoniae")	53 833
#3	Terme pour définir le VRS	"Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]	15 023
#4	Terme pour définir la coqueluche	("Pertussis Toxin"[Mesh] OR "Whooping Cough"[Mesh] OR "Bordetella pertussis"[Mesh])	19 785
#5	Terme pour définir la Covid-19	"COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]	183 265
#6	Terme pour définir le Métapneumovirus	("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR "Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR "Metapneumovirus"[All Fields] OR "metapneumoviruses"[All Fields])	2 986
#7	Terme pour définir la pneumonie	"Pneumonia"[Mesh] OR "Pneumonia, Bacterial"[Mesh] OR "Pneumonia, Viral"[Mesh] OR "Community-Acquired Pneumonia"[Mesh]	392 443
#8	Terme pour définir la mortalité	((("mortality"[MeSH Terms] OR "mortality"[All Fields]) OR "mortalities"[All Fields]) OR "mortality"[MeSH Subheading])	1 668 441
#9	Terme pour définir l'hospitalisation	("hospitalization" [MH] OR "hospitalizations" [TW] or "inpatient" [TW])	430 275
#10	Terme pour définir la France	"France"[All Fields] OR "french"[All Fields] OR "France"[MeSH Terms]	1 786 577
#11	Termes pour définir le fardeau médico-économique	"economic*" [Title/Abstract] OR "financial" [Title/Abstract] OR "epidemi*" [Title/Abstract] OR "burden" [Title/Abstract] OR "cost*" [Title/Abstract] OR "hospitalization*" [Title/Abstract] OR "hospitalisation" [Title/Abstract] OR "Mortality" [Title/Abstract] OR "Death" [Title/Abstract]	4 176 848

Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
	OR "Morbidity"[Title/Abstract] OR "Cost of Illness"[MeSH Terms] OR "delivery of health care/economics"[MeSH Terms] OR "delivery of health care/statistics and numerical data"[MeSH Terms] OR "Health Care Costs"[MeSH Terms] OR "Sentinel Surveillance"[MeSH Terms] OR "epidemiology/economics"[MeSH Terms] OR "epidemiology/statistics and numerical data"[MeSH Terms]	
#12 Fardeau de <i>la grippe</i> en termes de médico- économique	#1 AND (#8 OR #9) AND #10 AND #11 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, 2010- 2025	193
#13 Fardeau <i>des infections</i> <i>respiratoires à</i> <i>pneumocoques</i> en termes de médico- économique	#2 AND (#8 OR #9) AND #11 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, 2015- 2025	1 020
#14 Fardeau du <i>VRS</i> en termes de médico- économique	#3 AND (#8 OR #9) AND #11 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years , 2015- 2025	173
#15 Fardeau de <i>la</i> <i>coqueluche</i> en termes de médico- économique	#4 AND (#8 OR #9) AND #11 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, 2010- 2025	49
#16 Fardeau de <i>la Covid-</i> <i>19</i> en termes de médico-économique	#5 AND (#8 OR #9) AND #10 AND #11 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	469
#17 Fardeau du <i>Métapneumovirus</i> en termes de médico- économique	#6 AND (#8 OR #9) AND #11 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, 2010- 2025	95
#18 Fardeau de <i>la</i> <i>pneumonie non</i> <i>documentée</i> en termes de médico- économique	#7 AND (#8 OR #9) AND #10 AND #11 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, 2010- 2025	905

2. Stratégie de recherche 2 : fardeau des évènements cardio-vasculaire suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans

Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
#1 <i>Terme pour définir la grippe</i>	("influenza, human" [MH] OR "influenza" [TW] OR "flu" [TW] OR "influenza virus" [TW])	145 938
#2 <i>Terme pour définir les Pneumocoques</i>	("pneumococcal infections" [MH] OR "Pneumococcal Disease" [TW] OR "streptococcus pneumoniae infection" [TW] OR "pneumococcal" OR "Streptococcus pneumoniae")	53 833
#3 <i>Terme pour définir le VRS</i>	"Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]	15 023
#4 <i>Terme pour définir la coqueluche</i>	("Pertussis Toxin"[Mesh] OR "Whooping Cough"[Mesh] OR "Bordetella pertussis"[Mesh])	19 785
#5 <i>Terme pour définir la Covid-19</i>	"COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]	183 265
#6 <i>Terme pour définir le Métapneumovirus</i>	("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR ("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR "Metapneumovirus"[All Fields] OR "metapneumoviruses"[All Fields]))	2 986
#7 <i>Terme pour définir la pneumonie</i>	("pneumonia/economics"[MeSH Major Topic] OR "pneumonia/epidemiology"[MeSH Major Topic] OR "pneumonia/mortality"[MeSH Major Topic] OR "pneumonia, bacterial/economics"[MeSH Terms] OR "pneumonia, bacterial/epidemiology"[MeSH Terms] OR "pneumonia, bacterial/mortality"[MeSH Terms] OR "pneumonia, viral/economics"[MeSH Major Topic:noexp] OR "pneumonia, viral/epidemiology"[MeSH Major Topic:noexp] OR "pneumonia, viral/mortality"[MeSH Major Topic:noexp] or "Community-Acquired Pneumonia"[Mesh])	19656
#8 <i>Terme pour définir les événements cardio-vasculaires</i>	"cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields] OR (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR "cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR	3 139 600

Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
	"cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields]))	
#9 Fardeau de la grippe en termes d'évènements cardio-vasculaires	#1 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, 2015 - 2025	538
#10 Fardeau des infections respiratoires à pneumocoques en termes d'évènements cardio-vasculaires	#2 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	479
#11 Fardeau du VRS en termes d'évènements cardio-vasculaires	#3 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	18
#12 Fardeau de la Coqueluche en termes d'évènements cardio-vasculaires	#4 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	9
#13 Fardeau de la Covid-19 en termes d'évènements cardio-vasculaires	#5 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, 2022 - 2025	1 224
#14 Fardeau du Métapneumovirus en termes d'évènements cardio-vasculaires	#6 AND #8 Filtre : English, French, Humans	37
#15 Fardeau de la pneumonie non documentée en termes d'évènements cardio-vasculaires	#7 AND #8 NOT 5 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years, Times : 2015-2019 ; 2023-2025,	411

3. Stratégie de recherche 3 : perte d'autonomie/dépendance suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans

	Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
#1	Terme pour définir la grippe	("influenza, human" [MH] OR "influenza" [TW] OR "flu" [TW] OR "influenza virus" [TW])	145 943
#2	Terme pour définir les Pneumocoques	("pneumococcal infections" [MH] OR "Pneumococcal Disease" [TW] OR "streptococcus pneumoniae infection" [TW] OR "pneumococcal" OR "Streptococcus pneumoniae")	53 833
#3	Terme pour définir le VRS	"Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]	15 023
#4	Terme pour définir la coqueluche	("Pertussis Toxin"[Mesh] OR "Whooping Cough"[Mesh] OR "Bordetella pertussis"[Mesh])	19 785
#5	Terme pour définir la Covid-19	"COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]	183 265
#6	Terme pour définir le Métapneumovirus	("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR ("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR "Metapneumovirus"[All Fields] OR "metapneumoviruses"[All Fields]))	2 986
#7	Terme pour définir la pneumonie non documentée	"Pneumonia"[Mesh] OR "Pneumonia, Bacterial"[Mesh] OR "Pneumonia, Viral"[Mesh] OR "Community-Acquired Pneumonia"[Mesh]	392 443
#8	Terme pour définir les décompensations/exacerbations des maladies chroniques	"Disease Progression"[Mesh] OR "Diabetes Complications"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "decompensate"[All Fields] OR "decompensated"[All Fields] OR "decompensating"[All Fields] OR "decompensation"[All Fields] OR "decompensations"[All Fields]	547 086
#9	Terme pour définir la Chute	(accidental fall [MeSH Terms] OR "fall" [TW])	155 773
#10	Terme pour définir la Fracture	((("fracture risk" [TIAB] OR ("risk" [MH] AND "fractures, bone" [MH])) OR ("fractures, bone" [MH] OR "bones, broken" [TW] OR "Fracture" [TW]))	342 742
#11	Terme pour définir la fragilité	("vulnerable populations" [MH] OR "vulnerable populations" [TW] OR "disadvantaged" [TW]) OR ("Frailty" [MH] OR "Syndrome, Frailty" [TW] OR "Frailness" [TW])	55 001
#12	Terme pour définir la dépendance	("Personal Autonomy"[Mesh]) OR "Disability Evaluation"[Mesh] OR ("adl"[All Fields] OR "iadl"[All Fields] OR ("charlson"[All Fields] OR "charlson s"[All	103 503

	Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
		Fields]) AND ("score"[All Fields] OR "score s"[All Fields] OR "scored"[All Fields] OR "scores"[All Fields] OR "scoring"[All Fields] OR "scorings"[All Fields])))	
#13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)	"accidental falls"[MeSH Terms] OR "fall"[Text Word] OR ("fracture risk"[Title/Abstract] OR ("risk"[MeSH Terms] AND "fractures, bone"[MeSH Terms]) OR ("fractures, bone"[MeSH Terms] OR "bones broken"[Text Word] OR "Fracture"[Text Word])) OR ("vulnerable populations"[MeSH Terms] OR "vulnerable populations"[Text Word] OR "disadvantaged"[Text Word] OR ("Frailty"[MeSH Terms] OR "syndrome frailty"[Text Word] OR "Frailness"[Text Word])) OR ("Personal Autonomy"[MeSH Terms] OR "Disability Evaluation"[MeSH Terms] OR ("adl"[All Fields] OR "iadi"[All Fields] OR ("charlson"[All Fields] OR "charlson s"[All Fields]) AND ("score"[All Fields] OR "score s"[All Fields] OR "scored"[All Fields] OR "scores"[All Fields] OR "scoring"[All Fields] OR "scorings"[All Fields]))))	638 756
#14	Fardeau de la grippe en termes de perte d'autonomie	#1 AND #13 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	375
#15	Fardeau des infections à pneumocoques en termes de perte d'autonomie	#2 AND #13 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	92
#16	Fardeau du VRS en termes de perte d'autonomie	#3 AND #13 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	27
#17	Fardeau de la Coqueluche en termes de perte d'autonomie	#4 AND #13 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	5
#18	Fardeau de la Covid-19 en termes de perte d'autonomie	#5 AND #13 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	941
#19	Fardeau du Métapneumovirus en termes de perte d'autonomie	#6 AND #13 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	4
#20	Fardeau de la pneumonie non documentée en termes de perte d'autonomie	#7 AND #13 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	2 179

4. Stratégie de recherche 4 : fardeau des troubles neurocognitifs suite à une maladie évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans

	Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
#1	Termes pour définir la grippe	("influenza, human" [MH] OR "influenza" [TW] OR "flu" [TW] OR "influenza virus" [TW])	145 938
#2	Termes pour définir les Pneumocoques	("pneumococcal infections" [MH] OR "Pneumococcal Disease" [TW] OR "streptococcus pneumoniae infection" [TW] OR "pneumococcal" OR "Streptococcus pneumoniae")	53 833
#3	Termes pour définir le VRS	"Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]	15 023
#4	Termes pour définir la Coqueluche	("Pertussis Toxin"[Mesh] OR "Whooping Cough"[Mesh] OR "Bordetella pertussis"[Mesh])	19 785
#5	Termes pour définir la Covid-19	"COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]	183 265
#6	Termes pour définir le Métapneumovirus	("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR ("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR "Metapneumovirus"[All Fields] OR "metapneumoviruses"[All Fields]))	2 986
#7	Termes pour définir la pneumonie	"Pneumonia"[Mesh] OR "Pneumonia, Bacterial"[Mesh] OR "Pneumonia, Viral"[Mesh] OR "Community-Acquired Pneumonia"[Mesh]	392 443
#8	Termes pour définir les troubles neuro-cognitifs	(dement* OR Alzheimer* OR Lewy OR "Posterior cortical atrophy" OR "Binswanger" OR "Progressive supranuclear palsy" OR Frontotemporal disorder* OR Frontotemporal degeneration OR Corticobasal degeneration OR Corticobasal syndrome)	373757
#9	Fardeau de la grippe en termes de troubles neuro-cognitifs	#1 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	186
#10		#2 AND #8	38

	Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
	<i>Fardeau des infections respiratoires à pneumocoques en termes de troubles neuro-cognitifs</i>	Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	
#11	<i>Fardeau du VRS en termes de troubles neuro-cognitifs</i>	#3 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	2
#12	<i>Fardeau de la Coqueluche en termes de troubles neuro-cognitifs</i>	#4 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	5
#13	<i>Fardeau de la Covid-19 en termes de troubles neuro-cognitifs</i>	#5 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	533
#14	<i>Fardeau du Métapneumovirus en termes de troubles neuro-cognitifs</i>	#6 AND #8 Filtre : English, French, Humans	2
#15	<i>Fardeau de la pneumonie non documentée en termes de troubles neuro-cognitifs</i>	#7 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	1 303

5. Stratégie de recherche 5 : fardeau des décompensations et exacerbations des maladies chroniques suite à une maladie respiratoire évitable par la vaccination chez les personnes de plus de 65 ans

Recherche	Equation	Nombre de résultat dans PubMed
#1 Terme pour définir la grippe	("influenza, human" [MH] OR "influenza" [TW] OR "flu" [TW] OR "influenza virus" [TW])	145 938
#2 Terme pour définir les Pneumocoques	("pneumococcal infections" [MH] OR "Pneumococcal Disease" [TW] OR "streptococcus pneumoniae infection" [TW] OR "pneumococcal" OR "Streptococcus pneumoniae")	53 833
#3 Terme pour définir le VRS	"Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]	15 023
#4 Terme pour définir la Coqueluche	("Pertussis Toxin"[Mesh] OR "Whooping Cough"[Mesh] OR "Bordetella pertussis"[Mesh])	19 785
#5 Terme pour définir la Covid-19	"COVID-19"[Mesh] AND "SARS-CoV-2"[Mesh]	183 265
#6 Terme pour définir le Métapneumovirus	("Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR "Metapneumovirus"[MeSH Terms] OR "Metapneumovirus"[All Fields] OR "metapneumoviruses"[All Fields])	2 986
#7 Terme pour définir la pneumonie	"Pneumonia"[Mesh] OR "Pneumonia, Bacterial"[Mesh] OR "Pneumonia, Viral"[Mesh] OR "Community-Acquired Pneumonia"[Mesh]	392 443
#8 Terme pour définir les décompensations/exacerbations des maladies chroniques	"Disease Progression"[Mesh] OR "Diabetes Complications"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "decompensate"[All Fields] OR "decompensated"[All Fields] OR "decompensating"[All Fields] OR "decompensation"[All Fields] OR "decompensations"[All Fields]	547 086
#9 Fardeau de la grippe en termes de décompensations/exacerbations des maladies chroniques	#1 AND #8 Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	318
#10	#2 AND #8	318

	Fardeau des infections à pneumocoques en termes de décompensations/exacerbations des maladies chroniques	Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	
	Fardeau du VRS en termes de	#3 AND #8	
#11	décompensations/exacerbations des maladies chroniques	Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	23
	Fardeau de la Coqueluche en termes de	#4 AND #8	
#12	décompensations/exacerbations des maladies chroniques	Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	4
	Fardeau de la Covid-19 en termes de	#5 AND #8	
#13	décompensations/exacerbations des maladies chroniques	Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	806
	Fardeau du Métapneumovirus en termes de	#6 AND #8	
#14	décompensations/exacerbations des maladies chroniques	Filtre : English, French, Humans	28
	Fardeau de la pneumonie non documentée en termes de décompensations/exacerbations des maladies chroniques	#7 AND #8	
#15	décompensations/exacerbations des maladies chroniques	Filtre : English, French, Humans, Aged: 65+ years	1 993

5. Méthodologie via l'IA

a. La méthodologie

Le prompt intègre :

- La définition de l'expert rôle
- Les termes clés à analyser (key terms)
- Les exemples pour orienter les Modèles Large de Langage (LLM) dans leurs choix

Notion 1:

expert_role =

("You are an expert in burden of disease analysis, specializing in epidemiology, health economics, and disease impact assessment. "

"Your task is to systematically evaluate abstracts to identify those that meet specific criteria related to the burden of influenza in elderly populations in France.")

Notion 2

key_terms = ""Key terms and selection criteria:

1. Burden of disease components:

- Epidemiological Burden: Prevalence, incidence, hospitalization rates, mortality rates, complications
- Clinical Burden: Impact on quality of life, disability (DALYs, QALYs)
- Economic Burden: Direct costs (medical care, hospitalization), indirect costs (productivity loss)
- Humanistic Burden: Patient-reported outcomes, impact on families and caregivers

2. Selection criteria (ALL MUST BE MET):

- Abstract MUST explicitly mention elderly people (aged 60 and over)
- Abstract MUST describe a study with more than 10000 patients
- Abstract MUST specify the study was conducted in France (but not exclusively)
- Abstract MUST address at least one burden of disease component related to influenza

3. Exclusion criteria (ANY ONE IS SUFFICIENT FOR EXCLUSION):

- Abstract does not explicitly mention elderly people (aged 60+)
- Abstract describes a study with fewer than 10000 patients
- Abstract describes a study conducted outside France without French patient
- Abstract focuses only on vaccine effectiveness without addressing disease burden

Notion 3

examples = ""Examples of selection decisions:

- EXAMPLE 1 (SELECTED):

Abstract: "This retrospective study analyzed the economic burden of influenza in 12,500 elderly patients aged 65+ in Paris, France during 2019-2020..."

Decision: SELECTED - Meets all criteria (elderly 60+, 12500 patient, France only, economic burden)

- EXAMPLE 2 (SELECTED):

Abstract: "We examined influenza outcomes in 15000 patients across Europe, including France and Germany..."

Decision: SELECTED - Meets all criteria (elderly, France even if multiple countries)

- EXAMPLE 3 (EXCLUDED):

Abstract: "We examined influenza outcomes in 15000 patients across Europe, Germany, Spain, Italy ..."

Decision: EXCLUDED - France is not mentioned

- EXAMPLE 4 (EXCLUDED):

Abstract: "The study assessed influenza impact on 5000 elderly patients in France..."

Decision: EXCLUDED - Sample size below 10,000 (only 5000)

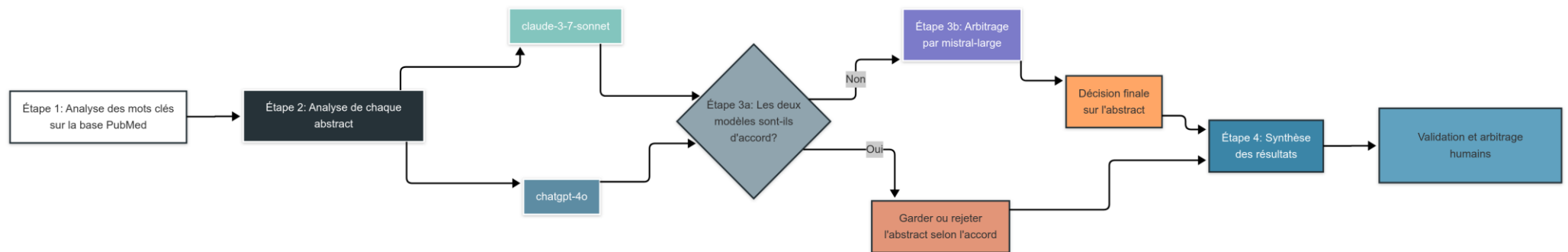
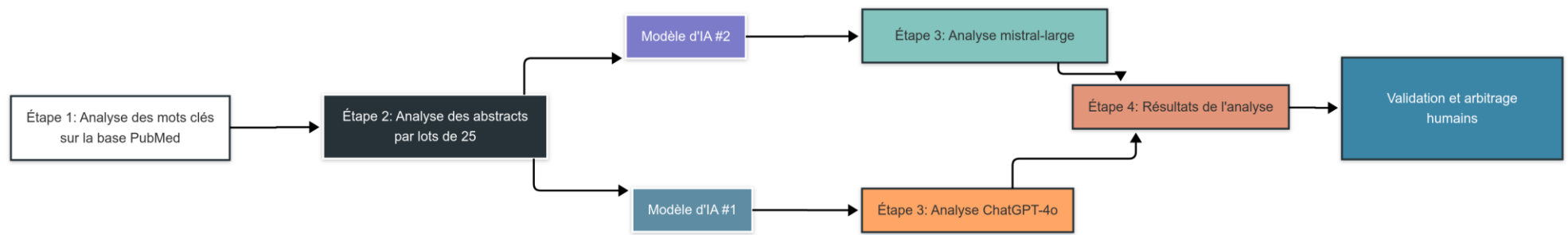


Figure 10. Schéma récapitulatif des méthodes d'IA générative.

b. Les résultats

Pour rappel, la référence était une scoping review réalisée manuellement pour le fardeau médico-économique associé à la grippe en France sur la période 2010-2025.

L'analyse des 2 060 abstracts a abouti à des résultats significativement différents selon la méthodologie employée :

- La Méthode 1 a identifié 30 abstracts comme pertinents
- La Méthode 2 a sélectionné 13 abstracts comme pertinents

La différence la plus notable réside dans la précision de la sélection. La Méthode 2 a démontré une réduction de 56 % des faux positifs par rapport à la Méthode 1 (2 contre 36) en comparant à la méthode manuelle. Cette amélioration substantielle de la précision s'est toutefois réalisée sans compromettre la sensibilité de détection, qui est restée comparable entre les deux approches.

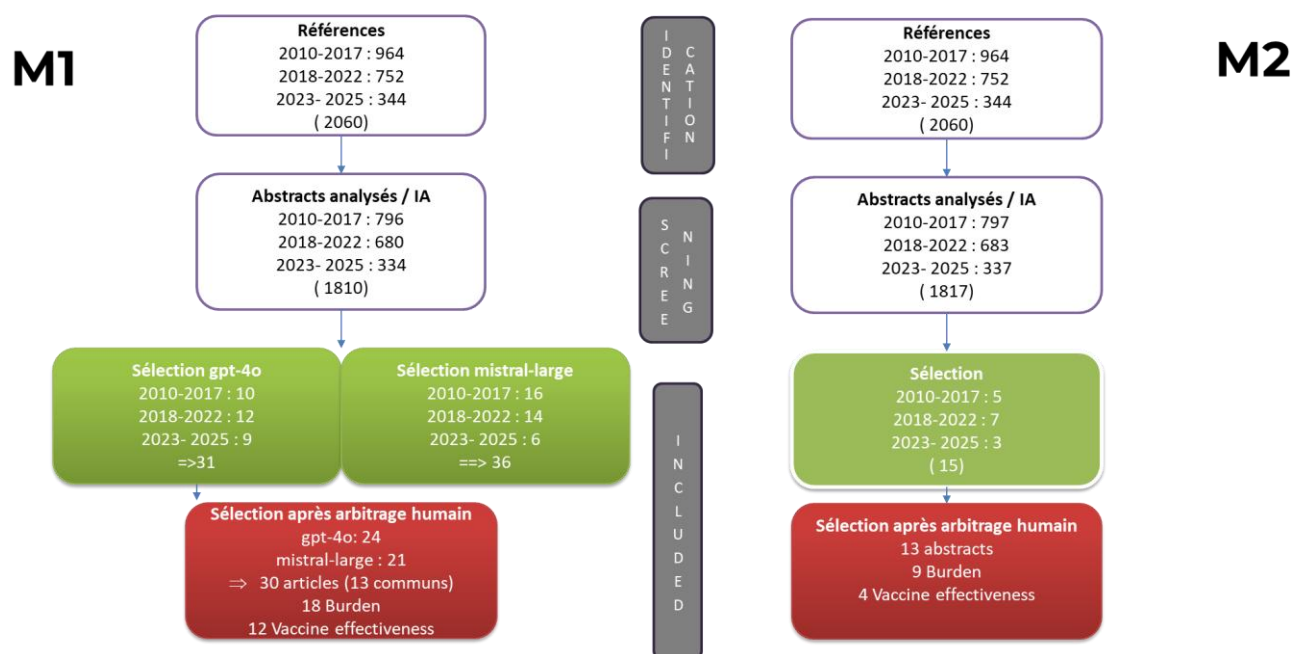


Figure 11. Résultats de la recherche automatisée via l'IA générative.

Au total, les huit études publiées sélectionnées via la scoping review manuelle ont bien été identifiées et sélectionnées via l'IA générative. En revanche, les rapports identifiés via la littérature grise (majoritairement des communications issues de congrès, des bulletins de Santé publique France et de l'Haute Autorité de Santé) n'ont pas été sélectionnés via l'IA.

Les deux méthodologies présentent des différences significatives en termes de temps de traitement :

- La Méthode 1 a permis de compléter l'analyse en moins d'une heure
- La Méthode 2 a nécessité environ deux heures pour traiter l'ensemble du corpus

Néanmoins, cette différence de temps de traitement est à mettre en perspective avec le gain de précision obtenu par la Méthode 2.

a. Conclusion

Plusieurs facteurs expliquent les différences observées entre les deux approches :

- Sensibilité au contexte : les modèles d'IA générative sont sensibles au volume de données traitées simultanément. Le traitement par lots de 25 abstracts dans la Méthode 1 peut influencer l'analyse globale en modifiant le contexte d'interprétation des critères d'inclusion.
- Granularité de l'analyse : l'évaluation individuelle de chaque abstract dans la Méthode 2 permet une application plus rigoureuse et constante des critères, réduisant ainsi le risque de faux positifs.
- Mécanismes d'arbitrage : la Méthode 2 bénéficie d'un processus d'arbitrage plus systématique qui intervient pour chaque cas de désaccord, tandis que la Méthode 1 ne recourt à l'arbitrage humain que dans certaines situations.