



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE À TENDANCE DIAGNOSTIQUE N°2

## Infection virale sévère et surinfection bronchique chez une femme obèse

**E. Cuquemelle**

*USIR, Service de Chirurgie Thoracique, hôpital Foch, 40 rue Worth, 92151 Suresnes, France*

### Commentaires

#### Quel est votre diagnostic ? Quelle est l'étiologie la plus probable ? Justifiez

Le diagnostic est celui d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) avec état de choc et défaillance multiviscérale.

L'étiologie probable est une pneumonie communautaire d'origine infectieuse. L'étiologie infectieuse évoquée est une grippe, probablement avec une surinfection bactérienne.

C'est une pathologie infectieuse brutale chez une patiente sans antécédent mais obèse, dans un contexte saisonnier, précédée d'un syndrome grippal avec un contage probable (institutrice avec enfants en bas âge). Le tableau très sévère et l'apparition de lésions cutanées sont compatibles avec une surinfection bactérienne notamment à streptocoque.

#### Quels sont les examens complémentaires à visée étiologique que vous allez réaliser ?

Des hémocultures pour rechercher une bactérie. Une aspiration ou un écouvillonnage nasopharyngé est effectué à la recherche d'une infection virale. Éventuellement des prélèvements bronchiques (prélèvement à l'aveugle) ou un lavage broncho-alvéolaire (LBA) peuvent être réalisés mais la patiente est très hypoxémique.

Correspondance.

Adresse e-mail : elise.cuquemelle@yahoo.fr (E. Cuquemelle)

## Quel traitement étiologique allez-vous débiter ?

L'antibiothérapie probabiliste débutée comprend de la céfotaxime, de la rovamycine et de l'oseltamivir.

Au plan infectieux, une hémoculture va revenir positive à *Streptococcus bêta-hémolytique du groupe A*. L'aspiration naso-pharyngée est positive pour le virus *Influenzae A H1N1*.

Il est procédé une adaptation du traitement anti-infectieux par amoxicilline, clindamycine et poursuite de l'oseltamivir.

Il s'agissait donc d'un choc septique à *Streptococcus A* compliqué d'une défaillance multiviscérale, co-infectant une pneumonie virale à *Influenzae A H1N1*.

Malgré votre prise en charge initiale, la patiente se dégrade avec notamment une hypoxémie réfractaire ( $PAO_2/FiO_2 < 50$ ) et les techniques de procubitus n'ont pas amélioré l'oxygénation.

## Que proposez-vous ?

Il y a eu une dégradation hémodynamique et respiratoire, nécessitant la mise en place d'une ECMO artério-veineuse jugulo-fémorale à 24h de son arrivée en réanimation (Fig. 1). La patiente présentera à J4 une hypotension brutale associée à une mydriase bilatérale et une perte de sa ventilation spontanée faisant poser le diagnostic de mort encéphalique, confirmé par un tracé EEG plat sous forte amplification. L'étiologie est celle d'un saignement intra-crânien sous anti-coagulation.

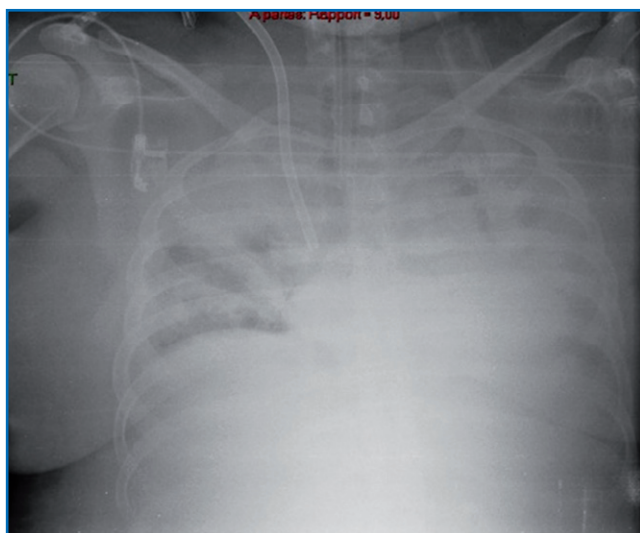


Figure 1. ECMO jugulo-fémorale droite chez une patiente ayant un SDRA réfractaire.

## Pneumonies virales communautaires

Selon l'OMS, 450 millions de cas de pneumonies sont recensés chaque année, faisant 4 millions de morts (7 %). L'incidence dans les pays en voie de développement peut être jusqu'à 5 fois plus importante que dans les pays développés. Les incidences les plus fortes se retrouvent chez les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 75 ans.

Il existe beaucoup de pathogènes pourvoyeurs de pneumonies, principalement des bactéries (surtout chez l'adulte) mais les épidémies virales récentes et la découverte de nouveaux virus respiratoires (métapneumovirus, bocavirus...) ces 10 dernières années ont souligné la fréquence des pneumonies virales.

## Descriptions clinique et radiologique

La difficulté réside dans la distinction entre les pneumonies d'origine virale et bactérienne, qui peuvent de plus s'associer. Les symptômes cliniques et radiologiques sont dans les deux cas aspécifiques, variables et peuvent se chevaucher.

Il existe pour les origines virales une saisonnalité :

- fin de l'automne pour le virus respiratoire syncytial (VRS) ;
- automne et printemps pour le rhinovirus ;
- fin de l'automne et début de l'hiver pour la grippe.

La pneumonie virale est surtout présente chez l'enfant. Un tableau lentement évolutif, une fièvre modérée, des sibilants chez un patient jeune évoquent plutôt une origine virale. À l'inverse, un début brutal, une forte fièvre et un foyer auscultatoire orientent plutôt vers une cause bactérienne (Tableau 1). La radiographie thoracique retrouve volontiers un infiltrat interstitiel dans les causes virales et un syndrome alvéolaire dans les causes bactériennes. De même, l'hyperleucocytose est moins élevée dans les pneumonies virales exclusives, ainsi que la valeur de la procalcitonine (seuil  $< 0,5\mu\text{g/l}$ ) [1]. Ce biomarqueur semble être un outil intéressant car précoce (6-12 h suivant l'infection bactérienne) et sa valeur décroît rapidement après contrôle bactériologique. Cependant le rôle de la procalcitonine dans la gestion des pneumonies est encore controversé. L'évolution clinique reste un bon moyen de distinction puisque l'amélioration rapide sous antibiothérapie adaptée est en faveur d'une cause bactérienne.

Néanmoins, la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires est une situation dynamique, nécessitant des évaluations répétées.

## Diagnostic

La culture cellulaire était anciennement le gold standard pour la détection des virus respiratoires, cependant cette technique est lente et a une faible sensibilité [2]. La technique de PCR est rapide, très sensible et spécifique et peut être utilisée en format multiplex. Il a été développé des systèmes de PCR multiplex, permettant la détection de plus de 20 virus respiratoires ainsi que des bactéries telles que *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Bordetella pertussis* [3].

**Tableau 1.** Éléments distinctifs entre les pneumonies virale et bactérienne [5].

	Suggérant une cause virale	Suggérant une cause bactérienne
Âge	< 5 ans	Adultes
Saison	Épidémie saisonnière	Non
Apparition	Lente	Rapide
Signes cliniques	Rhinite, sibilants	Forte fièvre, tachypnée
Biomarqueurs		
Leucocytose (g/l)	< 10	> 15
CRP (mg/l)	< 20	> 60
PCT (µg/l)	< 0,1	> 0,5
Radiographie thoracique	Syndrome interstitiel	Infiltrat alvéolaire
Réponse au traitement	Lente ou absente	Rapide

Le diagnostic s'effectue sur l'aspiration nasopharyngée ou des prélèvements profonds comme l'aspiration trachéale ou le lavage broncho-alvéolaire.

## Étiologies des pneumonies virales (Tableau 2)

Chez l'enfant, la prévalence des pneumonies virales serait de 67 % [4]. Les virus respiratoires rencontrés sont principalement le VRS, puis le rhinovirus, le bocavirus humain, le métapneumovirus puis le virus *para-influenzae*. Le rôle pathogène du rhinovirus est controversé puisqu'il existe des infections asymptomatiques. À souligner le rôle de l'adénovirus, moins fréquemment rencontré (2-12 %) [5], mais pouvant induire des pneumonies nécrosantes (notamment les sérotypes 3, 7 et 14). De même, on note des co-infections virales (10-20 % des cas) [4], notamment une association entre le *bocavirus* et le rhinovirus.

Chez l'adulte, l'étiologie virale est moins fréquente et représente environ un tiers des pneumonies dans les études où le diagnostic est fait par PCR. Le virus respiratoire le plus souvent impliqué est *Influenzae* (8 %), suivi du VRS (3 %), *para-influenzae* (2 %), l'adénovirus (2 %) et le métapneumovirus [5].

L'infection par le VRS est surtout pathogène chez les personnes âgées vivant en institution, avec une incidence annuelle de 5,5 % dans cette population [6].

## Pneumonies grippales

Selon l'OMS, les épidémies de grippe saisonnière seraient responsables de 3 à 5 millions d'infections sévères et de 250 000 à 500 000 décès par an [7]. Les facteurs de risque de morbi-mortalité observés habituellement lors des épidémies saisonnières de grippe concernent principalement les populations âgées (> 65 ans) ainsi que les pathologies sous-jacentes comme les insuffisances cardiaque, respiratoire (asthme) et rénale chroniques, le diabète sucré, les néoplasies et les patients immunodéprimés [8]. Les décès attribués à la grippe sont généralement secondaires à des

**Tableau 2.** Panel de virus respiratoires liés aux pneumonies aiguës communautaires.

Virus Respiratoire Syncytial
Rhinovirus
Influenza A, B et C
Métapneumovirus
Parainfluenza virus types 1,2,3 et 4
Bocavirus*
Coronavirus types 229E, OC43, SARS, NL63
Adénovirus
Entérovirus
VZH
Hantavirus
Parechovirus
EBV
HHV 6 et 7
HSV
Mimivirus
CMV*
Rougeole
* surtout chez l'enfant
** dans les pays en voie de développement

décompensations de pathologies sous-jacentes plus qu'à des surinfections bactériennes.

La pandémie de la grippe A H1N1 en 2009 a présenté des particularités puisque la distribution de l'âge des gripes sévères fut différente de la distribution habituelle. En effet,

le taux d'attaque des > 64 ans fut plus faible, bien que la mortalité associée resta élevée [9]. De nouveaux facteurs de risque furent mis en évidence, jusque là non décrits :

- la grossesse, notamment le 3<sup>e</sup> trimestre
- l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).

Deux tiers des cas hospitalisés et 40 % des décès survinrent chez des patients n'ayant pas de comorbidité sous-jacente [9].

Les patients ayant un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ont représenté 6 %, 11,3 % et 12 % de l'ensemble des hospitalisations, des admissions en soins intensifs et de la mortalité, respectivement. Dans le sous-groupe des patients avec un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>, les proportions sont de 3 %, 5 % et 15,2 %, respectivement [9].

L'obésité n'était pas classiquement associée aux formes sévères de grippe. En effet, certaines études ne retrouvent pas de risque accru chez les patients obèses (quelque soit le niveau d'obésité) [10,11]. D'autres études retrouvent des résultats inverses [12] où l'obésité est associée de façon indépendante à une augmentation du risque d'hospitalisation durant la saison grippale. Il est cependant difficile de savoir si l'obésité est associée à un risque accru d'infection à *Influenza* ou à un risque accru de forme sévère. La physiopathologie n'est pas très claire et pourrait être liée à une diminution des défenses anti-virales. En effet, on observe chez le modèle murin obèse une diminution de la réponse immunitaire : on note une diminution de production de l'Interféron  $\alpha$  et  $\beta$ , un retard d'expression d'IL-6 et de TNF $\alpha$ , une diminution de l'effet cytotoxique des cellules NK, un dysfonctionnement des cellules dendritiques à présenter les antigènes aux lymphocytes T, une baisse du recrutement des monocytes et des LT CD8<sup>+</sup>, et une diminution de production d'IL-2 et d'IL-12 lors de la réponse à une infection à *Influenza* [13].

## Co- et sur-infections bactériennes

Une des particularités des pandémies grippales est la fréquence des surinfections bactériennes, responsables d'une surmortalité. Elles intéressent en moyenne un tiers des cas de formes graves [14]. Classiquement, elles apparaissent d'emblée (co-infection) ou de manière retardée jusqu'à deux semaines après l'infection virale (surinfection) [15].

La sévérité de l'infection bactérienne secondaire est déterminée par une interaction complexe entre le virus, la bactérie et l'hôte. L'effet cytopathogène du virus entraîne une altération de la barrière épithéliale, augmentant ainsi l'adhérence bactérienne et la colonisation par des pathogènes respiratoires [16]. Le virus influenza altère également l'immunité innée locale, par une dysfonction des polynucléaires neutrophiles favorisant l'infection [14], et par le recrutement de lymphocytes et de macrophages au niveau du poumon, entraînant le relargage important d'IL-10, ce qui diminue la défense antibactérienne [17].

La pathogénicité du virus pandémique A/H1N1v2009 s'explique par le fait que ce virus entraîne une rhinite, une trachéite, une bronchite et surtout une bronchiolite nécrosante. Il existe une réplication dans les voies aériennes supérieures et inférieures, sans réplication alvéolaire importante [18]. L'analyse histologique effectuée chez des patients

décédés au Brésil [19] retrouve un dommage alvéolaire diffus exsudatif associé à trois types de lésions :

- 1) un œdème interstitiel et alvéolaire diffus avec des pneumocytes activés ;
- 2) une bronchiolite nécrosante, avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles. Cette forme est retrouvée dans les co-infections bactériennes et est associée à un pronostic péjoratif ;
- 3) une hémorragie intra-alvéolaire, notamment chez les patients ayant des co-morbidités (insuffisance cardiaque).

Au cours de la pandémie A/H1N1, les séries américaines retrouvent une co-infection dans 29 % des cas mortels, majoritairement à *Streptococcus pneumoniae* [20]. Une infection à *S. aureus* ou *S. pyogenes* (bêta-hémolytique du groupe A) semble associée à un pronostic particulièrement défavorable, probablement en raison de l'association à un choc toxinique ; les co-infections à *S. pyogenes* sont grevées d'une mortalité particulièrement élevée, allant jusqu'à 70 % des cas [21].

Les données en France (cohorte REVA-SRLF) sont concordantes (Tableau 3). Parmi les 565 patients enregistrés durant l'hiver 2009-2010, 30 % avaient une infection bactérienne documentée (75 %) ou probable à l'admission en réanimation ; ce taux s'élève cependant à près de 50 % si l'on ne considère que les patients n'ayant pas reçu d'antibiotique préalablement à l'admission [11]. La majorité des infections était due à un pneumocoque (46 % des cas documentés), suivi des staphylocoques dorés (20 %), avec quelques rares souches méticilline-résistantes d'origine communautaire ; une dizaine de cas d'infection à *Streptococcus A bêta-hémolytique* ont été observés, dont 4 décès.

Les pathologies associées et la mortalité diffèrent sensiblement entre ces étiologies microbiennes ; la mortalité la plus élevée est cependant observée parmi les malades ayant une infection à bacille à Gram négatif, notamment pyocyanique, généralement associée à des comorbidités majeures. Les co-infections à *S. aureus* et *S. pyogenes* sont associées à la plus grande gravité respiratoire, tandis que les cas « probables » ont une gravité moindre que les cas microbiologiquement documentés. Il est très difficile de distinguer une forme grave d'une pneumonie virale isolée d'une surinfection bactérienne. Les nouveaux biomarqueurs comme la procalcitonine semblent être intéressants dans ce contexte [22], permettant notamment de réduire rapidement l'antibiothérapie en raison de sa bonne valeur prédictive négative.

## Vaccination

Le vaccin contre la grippe est un vaccin inactivé trivalent et induit des anticorps contre l'hémagglutinine (HA) de surface et la neuraminidase. Les anticorps anti HA sont les plus importants pour la protection contre l'infection. La réponse immunologique s'effectue en 2 à 4 semaines après une dose chez les patients immunocompétents. L'effet secondaire le plus fréquent est la douleur au point d'injection, les réactions systémiques (fièvre, malaise) sont plus rares. Le risque de syndrome de Guillain-Barré associé au vaccin anti-grippal est estimé à 1-2 cas pour 1 million de vaccinés. L'efficacité du vaccin dépend de la concordance des souches utilisées pour le vaccin et des souches circulantes [23].

**Tableau 3.** Étiologies et caractéristiques des co-infections bactériennes de la cohorte REVA au cours de l'épidémie A/H1N1 v2009.

Étiologie microbienne	N (%) <sup>*</sup>	Âge	Absence de comorbidité (%)	Immuno-dépression (%)	SAPS 3	Choc %	Ventilation invasive %	ECMO %	Décès %
<i>S. Pneumonia</i>	59 (46)	44 ± 15	22 (37)	8 (14)	52 ± 15	37	63	10	12
<i>S. Aureus</i>	26 (20)	40 ± 19	8 (31)	6 (23)	60 ± 18	46	92	11	15
Streptocoque β hémolytique	11 (9)	43 ± 14	4 (36)	2 (18)	66 ± 22	63	91	9	36
<i>H. Influenzae</i>	14 (11)	44 ± 16	1 (7)	7 (50)	49 ± 17	28	57	7	36
Autres	17 (13)	50 ± 19	3 (18)	12 (71)	70 ± 25	47	76	12	47**
Cas documentés	127	44 ± 17	38 (30)	35 (28)	57 ± 19	42	72	12	22
Cas probables	42	51 ± 16	7 (17)	14 (33)	56 ± 20	31	43	5	21
Total***	169	46 ± 17	44 (26)	49 (29)	57 ± 19	39	65	10	22

\*Pourcentage sur les 127 cas d'infections documentées

\*\*Dont 5/6 infections à pyocyanique

\*\*\*Incluant 127 cas d'infection documentée et 42 probables

Entérobactéries (7), bacille pyocyanique (6), streptocoque (1), anaérobie (1), méningocoque (1), légionelle (1)

## Recommandations InVS ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr))

La vaccination contre les virus de la grippe saisonnière est actuellement recommandée pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Il existe de plus des recommandations particulières concernant :

- les femmes enceintes, quelque soit le trimestre ;
- les personnes atteintes des pathologies suivantes :
  - pathologies respiratoires chroniques (asthme, BPCO, mucoviscidose...) relevant ou non de l'ALD ;
  - pathologies cardiaques chroniques ;
  - insuffisance rénale chronique ;
  - déficits immunitaires innés ou acquis ;
  - diabète de types 1 et 2 ;
- les personnes obèses ayant un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ;
- les professionnels de santé en contact avec des patients à risque de grippe sévère ;
- les personnes séjournant dans un soin de suite ;
- l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant un risque de grippe sévère (prématurité, dysplasie bronchopulmonaire...).

L'intérêt de la vaccination semble approuvé chez les personnes âgées (> 65 ans) vivant en institution, permettant ainsi de réduire les hospitalisations liées à la grippe [24,25]. Cependant, en l'absence d'essai randomisé, l'efficacité de la vaccination reste plus controversée dans le reste de la population [26]. De même, la vaccination ne semble pas diminuer le nombre de pneumonies [27].

## Traitement anti-viral

Il n'y a pas de recommandation consensuelle concernant l'utilisation des traitements anti-viraux (oseltamivir ou zanamivir). Cependant, l'utilisation doit se faire précocement et est admise chez les patients hospitalisés pour des gripes sévères suspectes ou confirmées, et chez les patients à risque en cas d'infection suspecte ou confirmée [28].

## Déclaration d'intérêts

Intérêts en lien avec le manuscrit : aucun.

## Références

- [1] Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:575-87.
- [2] Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimaki M, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36:539-42.
- [3] Reijmans M, Dingemans G, Klaassen CH, Meis JF, Keijndener J, Mulders B, et al. RespiFinder: a new multiparameter test to differentially identify fifteen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2008;46:1232-40.
- [4] Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia

- in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008;80:1843-9.
- [5] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch D R. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377:1264-75.
- [6] Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
- [7] Stohr K. Preventing and treating influenza. *BMJ* 2003;326:1223-4.
- [8] Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38(4Suppl):e91-7.
- [9] Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8:e1001053.
- [10] Blumentals WA, Nevitt A, Peng MM, Toovey S. Body mass index and the incidence of influenza-associated pneumonia in a UK primary care cohort. *Influenza Other Respi Viruses* 2012;6:28-36.
- [11] King P, Mortensen EM, Bollinger M, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJ, et al. Impact of obesity on outcomes for patients hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2012 doi:10.1183/09031936.00185211.
- [12] Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;53:413-21.
- [13] Mancuso P. Obesity and respiratory infections: Does excess adiposity weigh down host defense? *Pulm Pharmacol Ther* 2012 [Epub ahead of print].
- [14] McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.
- [15] van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M, Schuurman R, Florquin S, Shimizu T, et al. Involvement of the platelet-activating factor receptor in host defense against *Streptococcus pneumoniae* during postinfluenza pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L194-9.
- [16] Plotkowski MC, Puchelle E, Beck G, Jacquot J and Hannoun C. Adherence of type I *Streptococcus pneumoniae* to tracheal epithelium of mice infected with influenza A/PR8 virus. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1040-4.
- [17] Steinhäuser ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Standiford TJ. IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. *J Immunol* 1999;162:392-9.
- [18] Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009;325:481-3.
- [19] Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF, Schout D, Galas FR, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72-9.
- [20] Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1071-4.
- [21] Jean C, Louie JK, Glaser CA, Harriman K, Hacker JK, Aranki F, et al. Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2010;50:e59-62.
- [22] Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somohano C, Fartoukh M, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med* 2011;37:796-800.
- [23] Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;333:43-82.
- [24] Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD004876.
- [25] Seo YB, Hong KW, Kim IS, Choi WS, Baek JH, Lee J, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute lower respiratory infection and exacerbation of chronic cardiopulmonary disease in Korea during 2010-2011. *Vaccine* 2012 doi:pii:S0264-410X(12)0140-3.10.16/j.vaccine.2012.10.024.
- [26] Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD004876.
- [27] Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *Lancet* 2008;372:398-405.
- [28] Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki T M. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.