

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.

Texte d'expert

Comment évaluer, orienter et suivre un patient  
ayant une pneumonie aiguë communautaire ?  
Une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ?  
Évaluation des facteurs de risque d'acquisition,  
d'évolution compliquée et/ou de mortalité, des signes de gravité.  
Choix du lieu de la prise en charge et orientation du suivi

Assessment, triage, and follow-up of a patient with: acute CAP COBP  
Assessing: risk factors for acquisition,  
complicated evolution and/or mortality, severity signs.  
Choosing the management site and triage for follow-up

K. Faure

*Service de réanimation médicale et maladies infectieuses, centre hospitalier de Tourcoing,  
135, rue du Président-Coty, 59208 Tourcoing, France*

Disponible sur internet le 07 novembre 2006

---

**Résumé**

L'objectif de cette revue est de présenter une analyse bibliographique de la littérature de ces cinq dernières années concernant les pneumonies aiguës communautaires (PAC) et les exacerbations aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives (EABPCO). La PAC et l'EABPCO sont des pathologies fréquentes grevées d'une mortalité et/ou morbidité encore élevée de nos jours. La connaissance des facteurs de risque d'évolution compliquée et l'identification des signes de gravité souvent liés au risque de mortalité permettent d'orienter le patient pour un traitement ambulatoire, en hospitalisation conventionnelle ou en secteur de réanimation ; des règles prédictives ont été établies dans ce sens. La littérature concernant les critères de sortie d'hospitalisation et le suivi des patients est plus pauvre.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Abstract**

The purpose of this review was to analyze the literature concerning community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) published in the last five years. CAP and AECOPD are frequent diseases that are to this day still associated with high morbidity and mortality rates. Patient management, especially the choice of the management environment, out-patient or intensive care, depends on the knowledge and recognition of predictors of complications, mortality risk factors, and severity signs to the extent that predictive algorithms have been established. However, research and publications concerning discharge criteria and follow-up of CAP and AECOPD patients is more sparse.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

---

Adresse e-mail : [karine-faure@invivo.edu](mailto:karine-faure@invivo.edu) (K. Faure).

**Mots clés :** Pneumonie aiguë communautaire ; Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive ; Facteurs de risque ; Mortalité ; Suivi

**Keywords:** Community-acquired pneumonia; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Risk factors; Mortality; Follow-up

## 1. Introduction

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) et l'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (EABPCO) sont des pathologies courantes qui représentent une grande part des hospitalisations et des prescriptions médicamenteuses dont les antibiotiques, avec un coût non négligeable. Régulièrement, les sociétés savantes de la plupart des pays industrialisés publient des recommandations fondées sur une littérature riche, dans le souci d'améliorer la prise en charge et de diminuer le coût. Il existe une variabilité considérable au sein de ces différentes recommandations et chaque pays doit spécifiquement adapter les données de la littérature à sa population et son système de soins. Le but de ce rapport est de proposer une revue de la littérature récente sur les facteurs de risque d'acquisition, d'évolution compliquée et de mortalité des PAC et des EABPCO, afin d'orienter au mieux la prise en charge et le suivi de ces deux pathologies.

## 2. Méthodologie

La recherche a été effectuée par Medline sur ces cinq dernières années avec les mots clés suivants : « *Community-acquired pneumonia* », « *Acute exacerbation* », « *Chronic obstructive pulmonary disease* », et un filtrage pour les articles de langues anglaise et française uniquement. Au terme de cette recherche, les articles ont été sélectionnés sur lecture des titres et des résumés. Les publications retenues étaient celles destinées à l'évaluation des facteurs de risque de survenue d'une pneumonie acquise communautaire (PAC) ou d'une exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (EABPCO), les facteurs de risque d'évolution compliquée et de mortalité, l'analyse des signes de gravité et des facteurs pronostiques, l'étude des critères d'orientation du patient (ambulatoire, hospitalisation en médecine ou en réanimation) et de stabilité (critères de sortie d'hospitalisation) ainsi que l'organisation du suivi en termes de réévaluation et indication d'un bilan complémentaire. Cette recherche a été complétée par une recherche manuelle en ce qui concerne les articles de référence cités dans la bibliographie des articles retenus ainsi qu'une recherche sur les cinq dernières années dans les sommaires des revues « Médecine et Maladies Infectieuses », « Réanimation Urgences » et « Revue des Maladies Respiratoires ». Les études portant sur les pneumonies nosocomiales, les pneumonies acquises en institution, les pneumonies de l'enfant et du sujet immunodéprimé ainsi que les études destinées à l'évaluation du bénéfice direct de différents protocoles médicamenteux (dont l'antibiothérapie) sur l'évolution et le devenir des PAC et des EABPCO ont été exclues.

## 3. Pneumonies aiguës communautaires

La pneumonie aiguë communautaire est une pathologie dont l'incidence et la mortalité demeurent encore élevées de nos jours. L'incidence augmente avec l'âge mais toutes les tranches d'âge sont touchées. Le plus souvent, des facteurs de risque d'acquisition sont retrouvés, mais des sujets jeunes sans antécédent particulier présentent aussi des PAC avec une mortalité non nulle. La tendance actuelle est de favoriser une prise en charge ambulatoire ou une hospitalisation de courte durée, sans compromettre le pronostic.

### 3.1. Facteurs de risque de survenue d'une pneumonie aiguë communautaire

Les facteurs de risque d'acquisition d'une pneumonie communautaire ont fait l'objet de peu d'études ces dernières années. Les principaux travaux décrivant ces facteurs antérieurs à l'année 2000 ont été présentés dans une revue écrite par Chidiac en 2001 où cinq études ont été analysées (Tableau 1) [1]. Parmi les études récentes, on retrouve celles qui analysent les facteurs de risque d'acquisition d'une pneumonie en général, celles qui sont focalisées sur un germe spécifique, et celles qui évaluent l'impact d'une thérapeutique (médicaments et vaccinations) sur le risque de survenue d'une PAC. Il est important de préciser que les définitions de certains facteurs de risque ne sont pas univoques et qu'il existe parfois

Tableau 1  
Facteurs de risque d'acquisition d'une pneumonie aiguë communautaire (issu de Chidiac, 2001 [1])

Facteurs	Nombre d'études identifiant une association
Âge	2
Alcoolisme	4
Maladie pulmonaire	1
BPCO	4
Tabac	2
Asthme	2
Démence	1
Perte de connaissance	1
Trouble des fonctions supérieures	2
Diabète	3
Insuffisance rénale	1
Antécédents cardiaques	2
Insuffisance cardiaque	1
Cardiopathie ischémique	1
Hépatopathie	1
Hémopathie maligne	1
Tumeur solide	2
Immunodépression	1
VIH et sida	1
Transplantation	1
Asplénie	1
Institutionnalisation	2
Hospitalisation	1

une association des facteurs entre eux. De plus, le comparatif pour l'identification des facteurs de risque est très variable d'une étude à l'autre (par exemple, personnes de même âge dans la population générale ou patients de même âge hospitalisés pour une raison autre qu'une pneumonie). Quant aux études focalisées sur l'association d'une condition particulière à un germe, elles sont critiquables sur le fait que les techniques diagnostiques employées sont différentes au sein de la même étude d'une part, et d'autre part le germe n'est pas identifié pour un pourcentage non négligeable de patients.

### 3.1.1. Facteurs de risque d'acquisition d'une pneumonie aiguë communautaire

Parmi les études anciennes, on retient celle de Koivula et al. Les facteurs retenus pour l'analyse étaient identifiés rétrospectivement sur examen du dossier médical de tout individu âgé de plus de 60 ans dans une ville finlandaise ( $n = 4175$ ), alors que la survenue d'une pneumonie était recensée de façon prospective sur trois ans. Les facteurs indépendants associés à la pneumonie étaient l'alcoolisme (RR = 9), l'asthme (RR = 4,2), l'immunodépression (RR = 3,1), les pathologies pulmonaires (RR = 3) et cardiaques (RR = 1,9), l'institutionnalisation (RR = 1,8) et l'âge supérieur à 70 ans (RR = 1,5 versus 60–69 ans) [2]. Les études plus récentes sont présentées dans le Tableau 2. La plupart sont des études rétrospectives cas contrôlé ou de cohorte. Deux études sont focalisées sur l'identification de facteurs de risque dans la communauté mais n'évaluent pas les mêmes facteurs ; elles ont l'âge comme seul facteur de risque commun (l'âge n'est pas un facteur de risque chez la femme dans l'étude de Baik et al. car la population féminine incluse est âgée de 27 à 44 ans). Par ailleurs, l'alcool n'était pas un facteur de risque d'acquisition de PAC dans ces deux études [3,4]. L'âge est également un facteur associé à la pneumonie dans une petite étude prospective où les patients avec une PAC sont comparés à tout sujet présentant une infection des voies respiratoires [5]. L'étude de Jackson et al. analyse également les facteurs de risque dans la communauté chez les sujets âgés de plus de 65 ans uniquement. On retrouve l'âge, la BPCO, le facteur tabac et l'insuffisance cardiaque comme facteurs de risque communs avec l'étude de Farr et al. Contrairement à l'étude de Jackson, il n'était pas retrouvé de différence significative pour l'asthme, le diabète ou les antécédents de pneumonie dans l'étude de Farr et al. du fait d'effectifs trop faibles. On note que l'association la plus forte est retrouvée avec la BPCO dans ces deux études [4,6]. Pour les patients hospitalisés, l'âge, la BPCO et le tabac sont également les principaux facteurs de risque identifiés. La particularité de l'étude de Farr et al. était d'analyser l'exposition aux poussières (minérales et organiques) et le statut social [7]. Dans l'étude de Kaplan, l'incidence des PAC était plus élevée chez les hommes quelle que soit la tranche d'âge (en particulier au-delà de 79 ans), ce qui est concordant avec l'étude de Jackson et al. où le sexe masculin est un facteur de risque [6,8]. Cependant, le sexe masculin pourrait être un facteur associé aux autres paramètres tels que le tabac, la BPCO et le cancer bronchopulmonaire. De même, le tabagisme

et la BPCO sont deux facteurs associés. Le tabagisme actif est à la fois un facteur de risque de PAC dans la communauté et chez les patients hospitalisés, ce qui est concordant avec deux études plus anciennes portant sur une cohorte de 205 patients avec une moyenne d'âge peu élevée (56 ans) ayant fait l'objet de deux publications. La première était destinée à l'identification des facteurs de risque de PAC et permettait de retenir en analyse multivariée, le tabac avec plus de 20 cigarettes par jour (OR = 2,77 versus les non fumeurs), un antécédent d'infection respiratoire (OR = 2,73) et la bronchite chronique (OR = 2,22) alors que le traitement par benzodiazépine était protecteur (OR = 0,46) [9]. La deuxième étude était focalisée sur le tabagisme et montrait un risque plus élevé chez les fumeurs actifs (OR = 1,88), les anciens fumeurs (OR = 2,14), avec une diminution du risque de 50 % après cinq ans d'arrêt du tabac. Le risque de PAC attribué au tabac était de 32,4 % et de 23 % chez les sujets sans BPCO [10]. Dans l'étude de Baik et al., il est observé une diminution du risque seulement au-delà de dix ans d'arrêt du tabac [3].

Les effets des conditions socioéconomiques, l'état nutritionnel, le tabagisme et la pollution aérienne chez les sujets âgés ont fait l'objet d'une revue récente écrite par Loeb. Les déterminants dont l'association à la pneumonie a été démontrée sont présentés dans le Tableau 3 tiré de cette revue. Cependant, les données de la littérature sont relativement pauvres : quatre études sur le statut socioéconomique, quatre études sur l'état nutritionnel et quatre études sur la pollution (dont le tabagisme) [11].

### 3.1.2. Facteurs de risque en fonction du germe

La synthèse des études évaluant l'association de divers paramètres à l'acquisition d'une PAC due à un germe particulier est extrêmement difficile du fait de l'hétérogénéité des patients, des méthodes de prélèvement différentes et d'un pourcentage incompressible d'étiologie indéterminée. Par ailleurs, les patients pour lesquels la prise en charge est ambulatoire, ne sont habituellement pas représentés dans ces investigations. On peut distinguer les études qui analysent tous les germes identifiés et celles focalisées sur un germe ou une famille de bactéries.

#### 3.1.2.1. Études évaluant tous les pathogènes identifiés.

Ruiz et al. ont étudié de façon prospective l'étiologie des PAC hospitalisées et l'influence de différents facteurs en fonction des germes identifiés. Bien que la majorité des patients bénéficiaient de prélèvements respiratoires (crachats ou prélèvements sous fibroscopie chez les patients intubés et ventilés) et sanguins (hémocultures et sérologies), un germe était identifié seulement dans 182/395 cas. L'âge inférieur à 60 ans était significativement associé à la présence d'un germe atypique (OR = 2,3 ; 95 % CI 1,1–4,8 ;  $p = 0,02$ ) en particulier *Mycoplasma pneumoniae* (OR = 5,4 ; 95 % CI 1,7–16,8 ;  $p = 0,004$ ). Les patients sans comorbidité présentaient également plus fréquemment un germe atypique ou une étiologie virale (OR = 1,9 ; 95 % CI 1,03–3,3 ;  $p = 0,03$ ). Le tabagisme actif était associé à la présence de *Legionella sp* (OR = 3,2 ; 95 % CI 1,1–9,5 ;  $p = 0,03$ )

Tableau 2  
Studies assessing risk factors for acquisition of CAP

Références	Type d'étude, effectif et type de patients, lieu, durée, objectif	Résultats
Farr, 2000 [4]	R, Cas-témoins (envoi d'un questionnaire) 66 cas-489 témoins (15-79 ans) Médecins généralistes ( $n = 29$ ) (1 ville) 1 an (1984-1985) Identifier les facteurs de risque de PAC dans la communauté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Différence significative entre cas et témoins : âge (54 vs 44 ans ; <math>p = 0,001</math>), exposition aux poussières (40 vs 28 % ; OR = 1,71), BPCO (41 vs 22 % ; OR = 2,52), insuffisance cardiaque congestive (14 vs 2 % ; OR = 10,93), ancien fumeur (44 vs 28 % ; OR = 1,99)</li> <li>• Facteurs indépendants de risque de PAC : âge (OR = 2,69 pour une augmentation de 30 ans ; OR = 8,25 pour 63 ans), BPCO (OR = 1,99)</li> <li>• NB1 : différence non significative car petit nombre de patients asthmatiques (<math>n = 19</math> ; 5 vs 3 % ; OR = 1,47), diabétique (<math>n = 8</math> ; 3 vs 2 % ; OR = 2,50), sinusite chronique (<math>n = 13</math> ; 7 vs 2 % ; OR = 3,93), pneumonie dans l'enfance (<math>n = 35</math> ; 11 vs 6 % ; OR = 1,70)</li> <li>• NB2 : différence non significative sur la consommation d'alcool mais pas de chiffre donné dans l'étude.</li> </ul>
Farr, 2000 [7]	R, Cas-témoins (envoi d'un questionnaire) 178 cas-395 contrôles (15-79 ans) Hôpital ( $n = 14$ ) (1 pays) (NB : cas = issus de l'étude de la BTS en 1981-1982) Identifier les facteurs de risque de PAC chez les patients nécessitant une hospitalisation	Différence significative entre cas et témoins : âge ( $> 60$ ans : 45 vs 26 % ; OR = 2,85), exposition aux poussières (28 vs 13 % ; OR = 2,46), rhume ( $\geq 3$ rhume/an 36 vs 24 % ; OR = 1,83), pneumonie dans l'enfance (20 vs 8 % ; OR = 3,02), BPCO (32 vs 10 % ; OR = 4,4), asthme (15 vs 4 % ; OR = 4,06), insuffisance cardiaque (8 vs 2,6 % ; OR = 3,24), traitement par digitaliques (5,1 vs 0,8 % ; OR = 6,76), corticoïdes (10,1 vs 2,3 % ; OR = 4,69), bronchodilatateurs (21,3 vs 2,9 % ; OR = 9,2), tabagisme en nombre de cigarettes/jour (médiane 15 vs 7 ; $p < 0,001$ ) et nombre de cigarette/jour $\times$ an ( $> 579$ : 36 vs 16 % ; OR = 3,22). Facteurs indépendants de risque de PAC : âge, insuffisance cardiaque, tabagisme dose cumulée, BPCO et asthme, exposition aux poussières, pneumonie dans l'enfance, célibataire ou sans emploi. NB : âge, tabagisme, BPCO et asthme, célibataire ou sans emploi étaient des facteurs indépendants constamment retrouvés sur les six modèles utilisés.
Baik, 2000 [3]	P, 26 429 hommes (44-79 ans, 6 ans de suivi) et 78 062 femmes (27-44 ans, 2 ans de suivi) suivis par questionnaires et diagnostic de PAC par un médecin. Analyser les effets de l'âge et des habitudes de vie (tabac, index de masse corporelle : IMC, activité physique et consommation d'alcool) dans la survenue d'une PAC	290 cas de PAC chez les hommes et 305 cas chez les femmes ont été diagnostiqués. Facteurs indépendants de risque chez l'homme : âge ( $< 50$ ans vs 50-54 ans RR = 1,52, vs $> 70$ ans RR = 4,17), tabagisme : jamais fumé vs fumeur (RR = 1,46), vs $> 25$ cigarettes/j (RR = 2,54), vs arrêt tabac depuis $< 10$ ans (RR = 1,52), vs arrêt tabac depuis $> 10$ ans (RR = 1,23). Facteurs indépendants de risque chez la femme : tabagisme actif (RR = 1,55), IMC (IMC = 21-22,9 vs IMC = 25-26,9 RR = 1,53 ; vs $\geq 30$ RR = 2,22). L'activité physique était un facteur protecteur (RR = 0,46 pour $\geq 32,3$ heures/semaine vs $\leq 3,8$ heures/semaine). La consommation d'alcool n'était pas associée au risque de développer une PAC
Hug, 2001 [163]	R, 1 hôpital, 335 patients hospitalisés sur un an. Description des cas d'un hôpital	96,4 % des patients avaient au moins une comorbidité, dont la BPCO (24, 2 %), un cancer (20,9 %) et le tabac (17,6 %) étaient les plus fréquents.
Kaplan, 2002 [8]	R, données administratives. Patients $> 65$ ans hospitalisés pour PAC. Description de l'incidence et du pronostic des PAC hospitalisées chez le sujet âgé et des différences en fonction de l'âge et du sexe	623 718 hospitalisations retenues (âge moyen = 77 ans, 4,3 % pneumonies acquises en institution), incidence = 18,3 cas/1000, taux de mortalité = 10,6 %. Incidence 5 fois supérieure chez les $\geq 90$ ans vs les 65-69 ans (48,5 vs 8,4/1000), incidence supérieure chez l'homme vs la femme pour toutes les tranches d'âges (19,4 vs 15,6/1000).
Jackson, 2004 [6]	R, cohorte sur trois ans. 46 237 patients $> 65$ ans sur examen du dossier médical. Identifier les facteurs de risque de PAC chez le sujet âgé	Âge : 65-74 ans : 53 %, 75-84 ans : 38 %, $\geq 85$ ans : 9 %. Nombre de consultation pour PAC = 2063 pour 1 881 patients, nombre d'hospitalisations pour PAC = 1413 pour 1266 patients, mortalité à j30 = 12,5 % chez les patients hospitalisés et 0,4 % chez les patients ambulatoires (= 59,3 % des patients). Facteurs indépendants de risque de PAC (hospitalisé et ambulatoire) : l'âge (HR = 1,55 pour les 75-84 ans vs 65-74 ans et HR = 2,27 pour les $\geq 85$ ans vs 65-74 ans), le sexe masculin (HR = 1,23), le tabagisme actif (HR = 1,31 vs non tabagique), le diabète (HR = 1,13), l'insuffisance cardiaque congestive (HR = 1,48), les cancers (pulmonaire HR = 1,41 ; non pulmonaire HR = 1,61), la démence (HR = 1,40), l'ischémie (HR = 1,21), la BPCO (HR = 2,41), l'asthme sans BPCO (HR = 1,72), l'insuffisance rénale (HR = 1,16), l'immunodépression (corticothérapie HR = 1,72 ; autre HR = 1,27), le nombre élevé de consultation dans l'année précédent l'étude (6 à 12 vs $\leq 5$ HR = 1,13 ; $\geq 13$ vs $\leq 5$ HR = 1,29), l'hospitalisation pour PAC dans l'année précédent l'étude (HR = 1,98), l'oxygénothérapie à domicile (HR = 1,40), les soins à domicile (HR = 1,11).
Flanders, 2004 [5]	P, 1 hôpital. Tout patient consultant aux urgences pour une toux récente ( $n = 168$ ). Valeur diagnostique de la CRP au lit du patient	20 patients avec une PAC dont 12 hospitalisés. Les patients avec une PAC étaient plus âgés que les patients avec une bronchite ou une infection des voies respiratoires supérieures ou un asthme : médiane d'âge 54 vs 34 ans ( $p < 0,001$ ).

P : prospective ; R : rétrospective ; IMC : indice de masse corporelle ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; HR : hazard ratio ; vs : versus.

et *Chlamydia pneumoniae* (OR = 5,6 ; 95 % CI 1,7-19,6 ;  $p = 0,002$ ). Les pathologies pulmonaires et hépatiques chroniques ainsi que l'alcoolisme chronique étaient associés à *Streptococcus pneumoniae* (respectivement OR = 1,7 ; 95 % CI 1,0-3,1 ;  $p = 0,04$  ; OR = 3,9 ; 95 % CI 1,7-9,1 ;  $p = 0,0003$  ; OR = 2,6 ; 95 % CI 1,2-5,6 ;  $p = 0,005$ ). Les pathologies hépatiques chroniques et l'alcoolisme chronique étaient associés

aux infections plurimicrobiennes (respectivement OR = 3,6 ; 95 % CI 1,4-9,4 ;  $p = 0,007$  ; OR = 2,9 ; 95 % CI 1,2-6,7 ;  $p = 0,005$ ) alors que les pathologies pulmonaires chroniques étaient associées à *Pseudomonas aeruginosa* (OR = 6,3 ; 95 % CI 1,3-59,8 ;  $p = 0,007$ ). L'alcoolisme chronique était aussi associé à *C. pneumoniae* (OR = 7,7 ; 95 % CI 2,4-24,9 ;  $p = 0,0006$ ). Les pathologies du système nerveux central

Tableau 3

Effets des conditions socioéconomiques, de l'état nutritionnel, du tabagisme et de la pollution aérienne sur l'acquisition d'une PAC d'après Loeb [11]

Facteurs	Points étudiés
<i>Social</i>	
Faible revenu	Taux d'admissions pour PAC (échelon national)
Années d'éducation scolaire	Taux d'admissions pour PAC échelon national)
Chômage	Taux d'admissions pour PAC (échelon d'un centre)
Célibat	Taux d'admissions pour PAC (échelon d'un centre)
Revenu communautaire moyen	Pneumococcémie invasive
<i>Nutritionnel</i>	
Albumine sérique basse	Taux d'admission pour PAC
Body mass index élevé	PAC chez les femmes
Oligoéléments	Infections respiratoires réduites
Exposition directe au tabac	PAC
<i>Pollution aérienne</i>	
Azote	Admissions pour PAC et grippe
Ozone	Admissions pour PAC et grippe
Particules	Admissions pour PAC et grippe
Dioxyde de sulfure	Pneumococcémie invasive et admissions pour PAC et grippe

étaient associées aux pneumonies d'inhalation (OR = 20,1 ; 95 % CI 7,9–51,8 ;  $p < 0,0001$ ) [12].

Une autre étude prospective focalisée sur les PAC sévères nécessitant une assistance ventilatoire chez le sujet âgé de plus de 75 ans ( $n = 104$ ), dont 45 % étaient institutionnalisés) était destinée à évaluer l'influence des comorbidités sur l'étiologie microbienne. L'originalité de cette étude tenait à l'inclusion du statut fonctionnel des patients. Les comorbidités d'origine cardiaque n'étaient associées à aucune étiologie microbienne particulière. Les patients avec une BPCO étaient plus sujets à une PAC due à *S. pneumoniae* (8/12 PAC à *S. pneumoniae*, OR = 5,67). Le diabète était associé aux entérobactéries à gram négatif (7/15, OR = 4), l'antécédent d'accident vasculaire cérébral était associé à *Staphylococcus aureus* (8/18, OR = 6,8). Les pneumonies à *Legionella sp* étaient significativement associées à l'immunodépression (3/5, OR = 13,4), avec, cependant, un effectif très faible dans ce groupe. La présence de *S. aureus* était significativement plus élevée chez les sujets dont le statut fonctionnel était le plus altéré ; on note également la même tendance pour les entérobactéries à gram négatif et *P. aeruginosa*, alors que la tendance inverse est observée pour *S. pneumoniae* [13].

Paganin et al., dans une étude prospective concernant exclusivement les PAC hospitalisées en réanimation ( $n = 112$ ), ont rapporté que 88 % des patients avec une PAC due à *Klebsella pneumoniae* présentaient une intoxication alcoolique chronique et que 64 % des patients avec une intoxication alcoolique chronique avaient une PAC à *S. pneumoniae* [14].

Par ailleurs, l'agent microbiologique étant inconstamment identifié, les facteurs associés à l'absence d'identification microbiologique ont été analysés de façon prospective sur 204 patients dans l'étude de Ewig et al. en 2002. Tous les patients hospitalisés pour PAC et sans antibiothérapie pré-

lable, bénéficiaient au minimum de deux hémocultures, un prélèvement respiratoire convenable et de sérologies à l'admission. L'étiologie microbienne demeurait indéterminée dans 40 % des cas. En analyse multivariée, les facteurs suivants ont été retenus : l'âge supérieur à 70 ans, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et la présence d'infiltrats non alvéolaires sur la radiographie thoracique [15].

**3.1.2.2. Études évaluant un pathogène particulier.** Bacilles à Gram négatif : Arancibia et al. ont étudié spécifiquement les facteurs de risque de PAC à bacilles à gram négatif (BGN) et *P. aeruginosa* dans une étude prospective portant sur 559 patients hospitalisés. Le pourcentage de patients dont la PAC était due à un BGN était de 11 % dont 65 % de *P. aeruginosa*. Les facteurs prédictifs de PAC à BGN étaient l'inhalation (OR = 2,3), les antécédents d'hospitalisation (OR = 3,5), les antécédents de traitement antimicrobiens (OR = 1,9) et la présence d'une pathologie pulmonaire chronique (OR = 2,8) [16].

*Legionella pneumophila* : un article de recommandation réalisé conjointement par la Société de pathologie infectieuse de langue française et la Société de pneumologie de langue française a été publié récemment sur la légionellose. Les facteurs de risque individuels intrinsèques sont : l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète, les comorbidités respiratoires et cardiovasculaires et l'immunodépression (cancer ou traitement). Les facteurs de risque individuels extrinsèques sont : la ventilation et l'aérosolthérapie à domicile. Les facteurs de risque collectifs sont : tous les séjours dans des lieux où les réseaux d'eau sont susceptibles d'être contaminés (hôpitaux, hôtels, campings, stations thermales, ...) et les tours aéroréfrigérantes qui émettent dans l'atmosphère des panaches d'eau contaminée dont l'étendue peut être de plusieurs kilomètres [17]. Parmi les facteurs de risques intrinsèques, on retrouve aussi l'insuffisance rénale qui apparaît dans deux articles de revue d'auteurs américains [18,19]. Dans les dernières recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour l'antibiothérapie dans les infections des voies respiratoires basses, il est retenu comme terrain favorisant en faveur de *L. pneumophila* : âge, sexe masculin, tabagisme, alcoolisme, diabète, morbidités respiratoires et cardiovasculaires, immunodépression [20].

*S. pneumoniae* : C'est le pathogène le plus fréquent des PAC dans toutes les tranches d'âge et quelle que soit la sévérité de la PAC à en juger par le lieu de prise en charge [21,22].

Les critères cliniques prédictifs d'un risque élevé de sensibilité diminuée du pneumocoque aux  $\beta$ -lactamines retenus par l'Afssaps en 2005 sont : l'âge supérieur à 65 ans, la prescription de  $\beta$ -lactamines dans les trois mois préalables, une hospitalisation datant de moins de trois mois, l'existence d'une pathologie chronique (bronchopathie, cancer, splénectomie, infection par le VIH), l'acquisition nosocomiale de la pneumonie et les antécédents de pneumonie [20].

Depuis quelques années, quelques cas cliniques ont été publiés concernant la résistance du pneumocoque aux nouvel-

les fluoroquinolones « antipneumococciques » [23,24]. Le principal facteur de risque est le traitement antérieur par fluoroquinolone [20].

*S. aureus* : Les infections dues à *S. aureus* porteur de la leucocidine de Pantone Valentine (LPV), qu'il s'agisse d'infections des tissus mous ou de pneumonies, sont de plus en plus présentes dans la littérature. Les sujets jeunes sans comorbidité sont plus à risque de développer une PAC due à *S. aureus* LPV positifs [25–27].

### 3.1.3. Influence des traitements médicamenteux sur le risque d'acquisition d'une PAC

Le rôle des traitements anti-acides gastriques est établi dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Récemment, ils ont été incriminés dans le risque de survenue de PAC. Il s'agissait d'une large étude de cohorte rétrospective estimant le risque relatif de pneumonie parmi les patients sous inhibiteurs de la pompe à proton ou sous antirécepteurs à l'histamine 2 par comparaison aux sujets n'ayant pas ce type de traitement. Certes, les patients sous anti-acides avaient un risque (non ajusté) de pneumonie 4,47 fois supérieur aux patients sans anti-acides, mais les patients des deux groupes présentaient des différences notables. Une seconde analyse focalisée sur les patients en cours de traitement et ceux qui ont été sous traitement anti-acide était réalisée, afin d'examiner une éventuelle relation temporelle. Dans cette seconde analyse, l'acquisition d'une pneumonie était associée au traitement anti-acide en cours mais faiblement (OR = 1,28) versus un traitement arrêté depuis plus de 180 jours, avec un risque plus élevé pour les inhibiteurs de la pompe à protons et augmentant avec la dose prescrite. Cependant, les patients présentaient malgré tout des différences sur des facteurs pouvant jouer un rôle dans la survenue d'une pneumonie, particulièrement en ce qui concerne les comorbidités (insuffisance cardiaque, diabète, cancer, ...) et la consommation d'antibiotiques l'année précédente. Compte tenu des différences majeures entre les deux groupes, la relation causale d'un traitement anti-acide avec l'acquisition d'une pneumonie ne peut être établie [28,29].

### 3.1.4. Impact de la vaccination sur l'acquisition d'une pneumonie communautaire

La vaccination antigrippale et la vaccination antipneumococcique sont les principales stratégies de prévention des pneumonies communautaires chez le sujet âgé. Contrairement à la vaccination antigrippale considérée comme un élément majeur de la prévention, la vaccination antipneumococcique est l'objet de controverses. Il est difficile de positionner le chapitre des vaccinations car l'efficacité vaccinale sur la prévention des PAC est le plus souvent évaluée indirectement sur les taux d'admission à l'hôpital et de mortalité. Les études randomisées ont montré une efficacité de la vaccination contre la grippe mais il est difficile d'établir une relation causale sur la diminution du taux de pneumonies. Les études observationnelles ont montré un effet de la vaccination sur la mortalité, mais de nombreux facteurs confondants ne peuvent être exclus. Une étude récente rapportait que la mortalité supérieure en période de cir-

culatation grippale dans la population non vaccinée était fortement associée aux décès de cause respiratoire mais aussi de cause cardiovasculaire [30,31].

3.1.4.1. *Vaccin antigrippal*. L'efficacité vaccinale du vaccin antigrippal a fait l'objet de plusieurs méta-analyses dont la plus récente date de 2005 [32] ; celle-ci succède à deux autres méta-analyses concernant le sujet âgé [33,34]. En 1995, Gross publiait une méta-analyse incluant 20 études de cohorte et un essai randomisé. L'estimation de l'efficacité vaccinale était de 53 % dans la prévention des PAC, 50 % dans la prévention de l'hospitalisation et 68 % dans la prévention de décès. L'efficacité vaccinale dans les études cas-témoins s'étendait de 32 à 45 % en ce qui concerne l'hospitalisation pour pneumonie, 31 à 65 % pour la mortalité hospitalière attribuée aux pneumonies et à la grippe et 27 à 30 % pour la mortalité hospitalière toute cause confondue. La seule étude randomisée menée en double insu montrait une diminution de 50 % des pathologies associées à la grippe [33]. La deuxième méta-analyse publiée en 2002 rapportait une efficacité vaccinale en diminuant de 35 % l'incidence des pathologies associées à la grippe, 33 % l'hospitalisation pour pneumonie ou grippe, 47 % la mortalité consécutive à une pneumonie ou grippe et 50 % la mortalité globale [34]. La méta-analyse la plus récente portait sur 64 études dont cinq randomisées (versus placebo), 49 études de cohorte (dont 20 chez les sujets âgés non institutionnalisés) et dix études cas-témoins (versus population non vaccinée). Sur les 20 études de cohorte, l'efficacité du vaccin inactivé sur la prévention de la grippe, des syndromes pseudogrippaux et des pneumonies était testée par 15 études et ne montrait pas de protection. Huit d'entre elles évaluaient l'efficacité contre l'hospitalisation pour grippe ou pneumonie et montraient une protection de 26 % mais il n'y avait pas d'effet significatif sur la prévention des pathologies cardiaques, les décès de cause respiratoire ou les décès de toute cause. L'analyse des six études évaluant le vaccin inactivé chez les sujets âgés à risque de complications montrait une efficacité de 61 % sur les décès toute cause confondue. L'efficacité de ce vaccin sur les sujets âgés en bonne santé (six études) montrait une prévention des hospitalisations pour grippe ou pneumonie mais pas sur les décès de toute cause. Enfin, une analyse avec ajustement (âge, sexe, tabac, comorbidités) était possible sur sept études (couvrant plusieurs saisons grippales) et montrait une prévention de 47 % des décès de quelque cause, 27 % des hospitalisations pour grippe ou pneumonie, 22 % des pathologies respiratoires et 24 % des pathologies cardiaques. En ce qui concerne les dix études cas-témoins, le risque de décès de cause grippale ou pneumonique était diminué 26 % après ajustement et 29 % pour l'hospitalisation due à une grippe, une pneumonie ou de toute cause respiratoire. Les cinq études randomisées étaient très hétérogènes vis-à-vis du vaccin utilisé (monovalent, trivalent, inactivé, vivant, aérosolisé), des paramètres et de la population étudiés, ne permettant pas de conclure. L'analyse a finalement porté sur deux essais utilisant le vaccin inactivé avec une randomisation correcte ; il montrait une efficacité du vaccin versus placebo contre les syndromes pseudogrippaux en période de circulation du virus grippal chez

le sujet âgé non institutionnalisé de 43 % et de 58 % contre la grippe [32].

Une publication récente statuait sur le fait que les études observationnelles surestimaient considérablement le bénéfice de la vaccination antigrippale chez les sujets de plus de 65 ans. Dans cette étude, il était rapporté que l'augmentation de la couverture vaccinale depuis 1980 n'était pas associée à une diminution du taux de mortalité estimé par modèle statistique et que moins de 10 % des décès en saison hivernale étaient attribuables à la grippe. Cette étude souligne effectivement le problème important qui est celui de l'approche de l'évaluation de l'efficacité du vaccin qui ne peut être appréciée que de manière indirecte [35].

**3.1.4.2. Vaccin antipneumococcique.** Une méta-analyse portant sur 14 essais cliniques avec un total de 48 837 patients montrait une réduction significative de l'incidence des pneumonies à *S. pneumoniae* (OR = 0,29), de la mortalité (OR = 0,68) et des pneumonies possiblement dues à *S. pneumoniae* (OR = 0,60). Il n'y avait pas d'effet significatif sur l'incidence des pneumonies en général (OR = 0,78) ni sur la mortalité toute cause confondue (OR = 1,01). Lorsque la limite d'âge était fixée à 55 ans ou plus, l'analyse des essais cliniques ne montrait pas d'effet significatif de la vaccination, ni sur les pneumonies à *S. pneumoniae*, ni sur la mortalité attribuée à la pneumonie, ni sur la mortalité de toute autre cause [36]. Ces résultats sont discordants avec ceux de l'étude observationnelle de Jackson et al. où la vaccination était associée à une réduction du taux de bactériémie à pneumocoque chez le sujet âgé (HR = 0,56). L'efficacité de la vaccination antipneumococcique par le vaccin polysaccharidique 23 valences était étudiée de manière rétrospective sur une cohorte de 47 365 sujets âgés. Le nombre de PAC traitées en externe était de 3061 alors que 1330 étaient hospitalisées. Il y avait 49 bactériémies à pneumocoque. Le risque d'hospitalisation pour pneumonie était augmenté dans le groupe de patients vaccinés, mais ce résultat n'est pas interprétable du fait d'une fréquence significativement plus élevée d'un plus grand nombre de facteurs de risque dans le groupe des patients vaccinés. L'association entre vaccination antipneumococcique et diminution du risque de PAC de toute cause infectieuse n'a pu être identifiée [37]. La méta-analyse de Conaty et al. a comparé les résultats issus de la méta-analyse d'études observationnelles à ceux issus de la méta-analyse d'essais randomisés publiés antérieurement. Il est rapporté que les 13 études observationnelles présentaient des résultats consistants concernant la protection du vaccin antipneumococcique contre la bactériémie à pneumocoque qui était de 53 % (46–59 %) et de 38 % (–4 to 63 %) dans les essais randomisés. En revanche, la prévention de pneumonie de toute cause était fondée sur un plus petit nombre d'études ( $n = 5$ ) hétérogènes et inconsistantes avec les résultats des essais randomisés, 32 % (7–50 %) et 3 % (–16 to 19 %) respectivement [38]. Dans la méta-analyse de Watson en 2002, la vaccination ne procure aucun autre bénéfice que la prévention de la bactériémie à pneumocoque dans les pays industrialisés. En revanche, dans les pays non industrialisés, il existait un bénéfice en termes de mortalité et du risque de pneumonie de

toute cause, mettant en évidence une efficacité variable en fonction des caractéristiques des sujets cibles [39]. Une autre méta-analyse d'essais randomisés plus ancienne statuait que le bénéfice de la vaccination antipneumococcique chez les sujets à risque n'était pas démontré [40]. Enfin, les biais méthodologiques pouvant être la cause de ces résultats discordants ont fait l'objet d'une revue où il est précisé, notamment, qu'aucune des méta-analyses ne présente un nombre adéquat d'observations pour éliminer les faux négatifs [41].

### 3.2. Facteurs de risque et signes prédictifs d'évolution compliquée et de mortalité

L'évolution compliquée est une entité qui a été définie par Fine en 1990. Elle comprend la survenue d'un décès attribuable à la pneumonie, d'une aggravation de la pneumonie qui peut se traduire par la nécessité d'un transfert en réanimation alors que la prise en charge initiale était réalisée en médecine ou l'apparition d'une infection suppurative absente initialement, un délai prolongé de résolution des symptômes, des signes cliniques et radiologiques (voir chapitre « organisation du suivi »), une durée de séjour prolongée, une hospitalisation secondaire à la prise en charge initiale ambulatoire et la survenue d'une complication médicale associée à la pneumonie (insuffisance rénale, fibrillation auriculaire, ...). Les facteurs prédictifs d'évolution compliquée ont été publiés par Chidiac en 2001, ils sont issus des travaux anciens de Fine. Cependant, les publications sur ces dernières années montrent que les connaissances sur la mortalité à moyen et long terme et les délais de résolution des symptômes ont évolué.

#### 3.2.1. Mortalité

La pneumonie aiguë communautaire est une pathologie potentiellement grave et dont la mortalité peut être expliquée par la présence de facteurs de risque, le retard diagnostique et thérapeutique et la gravité immédiate de l'infection, elle-même dépendant de l'agent pathogène en cause et la réponse anti-infectieuse de l'individu infecté. Depuis l'avènement des antibiotiques, le taux de mortalité des PAC n'a malheureusement que très peu diminué, c'est pourquoi l'analyse des facteurs qui affectent le pronostic garde toute son importance.

**3.2.1.1. Facteurs prédictifs de mortalité hospitalière.** Les facteurs prédictifs de mortalité et les règles discriminantes prédictives de mortalité publiés avant 2000 ont été repris par Chidiac dans un article de revue en 2001 [1]. De plus, Metlay et al. ont publié une méta-analyse incluant les premiers résultats de la méta-analyse de Fine en 1996 auxquels ont été ajoutées les publications de janvier 1996 à décembre 2000 par recherche Medline [42,43]. L'analyse portait sur 60 études de cohorte. Les facteurs associés au décès des patients avec une pneumonie communautaire sont présentés dans le Tableau 4, issu de cette méta-analyse. En plus de ces facteurs, les éléments analysés dans au moins deux études, mais pour lesquels l'association à la mortalité n'était pas significative, étaient la toux, les douleurs pleurales, les pathologies pulmonaires chroniques, le



tabagisme, l'intoxication alcoolique, un antécédent de pneumonie, l'origine ethnique et l'hypoxémie au moment du diagnostic. Par ailleurs, les seuils fixés dans cette méta-analyse et apparaissant dans le Tableau 4 correspondent à la médiane des seuils des études concernées [43].

Depuis 2001, les études ayant rapporté des facteurs prédictifs de mortalité sont résumées dans les Tableaux 5, 6.

La défaillance respiratoire aiguë étant une des causes les plus fréquentes de décès au cours de la pneumonie, Sin et al. ont évalué l'association entre la pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO<sub>2</sub>) et la mortalité hospitalière. Dans cette étude prospective observationnelle, seuls les patients bénéficiant d'un gaz du sang étaient inclus (2171 cas/3420 au total). Le taux de mortalité était de 10 %. Un antécédent de BPCO était plus fréquent chez les patients avec hypercapnie alors que la présence d'une bactériémie était plus fréquente chez les patients avec hypocapnie. Le taux de mortalité était plus élevé chez les patients en hypocapnie (PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg, OR = 1,8 ; 95 % CI 1,0–3,2) et ceux en hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> ≥ 45 mmHg, OR = 2,6 ; 95 % CI 1,5–4,5) par rapport aux patients avec une PaCO<sub>2</sub> normale (40–44 mmHg) après ajustement sur le sexe, l'âge, le score PSI et l'admission en réanimation. Plusieurs analyses en sous-groupes sont réalisées dans cette étude ; elles montrent qu'après exclusion des patients porteurs d'une BPCO (*n* = 480 ; 22 %), l'hypocapnie et l'hypercapnie demeurent significativement associées à la mortalité, alors qu'avec l'exclusion des bactériémies (*n* = 125 ; 5,75 %) seule l'hypercapnie est associée à la mortalité. Par ailleurs, la fréquence respiratoire en elle-même

n'était pas associée à la mortalité. Les auteurs concluent que l'hypocapnie et l'hypercapnie sont des marqueurs indépendants de mortalité hospitalière. Cependant, les causes de décès ne sont pas exposées dans cette étude et par conséquent, le sepsis ou la bactériémie qui sont fréquents chez les patients en hypocapnie, pourraient être les événements directement associés à la mortalité chez ces patients ; de même pour la détresse respiratoire aiguë dans l'hypercapnie [44].

Une étude canadienne de la région d'Alberta a montré que la mortalité était plus importante dans les hôpitaux métropolitains et régionaux par rapport aux hôpitaux ruraux. De même, la durée de séjour était plus longue dans ces hôpitaux. Cela serait expliqué par le plus grand nombre de patients plus gravement atteints avec des comorbidités plus importantes dans les grands centres. L'organisation et la hiérarchie des hôpitaux dans cette région sont particulières, elles sont adaptées au bassin de population. Par conséquent, les résultats de la comparaison du taux de mortalité et/ou la durée de séjour en fonction de la taille de la structure hospitalière de prise en charge sont difficilement transposables [45].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), un traitement protecteur ? Des études récentes ont montré que les personnes âgées sous IEC avaient une diminution du taux de pneumonie d'inhalation et par conséquent pourraient avoir un taux de mortalité diminué. La première hypothèse avancée est l'augmentation de la substance P qui accentue le réflexe de toux. Une autre hypothèse est l'augmentation des concentrations systémiques de cytokines chez les sujets sous IEC, favorisant les mécanismes de défense de l'hôte. Dans l'étude de Mortensen, la présence d'un traitement par IEC pour quelque raison et quelle qu'en soit la durée, était associée à une diminution du taux de mortalité chez les patients hospitalisés pour une PAC. Il s'agissait d'une étude rétrospective conduite dans deux centres hospitaliers de San Antonio au Texas sur 787 patients hospitalisés, dont la moitié était des PAC à risque faible (PSI I-II). Les patients sous IEC (*n* = 194) étaient plus âgés (67,1 versus 58,2 ans, *p* < 0,001), avaient plus souvent une comorbidité associée (diabète, coronaropathie, pathologie pulmonaire chronique, tabagisme, insuffisance cardiaque congestive, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance rénale) mais pas d'hépatopathie chronique. Cliniquement, le nombre de patients avec une fréquence cardiaque supérieure à 125/minute était plus bas (9 versus 15 %, *p* = 0,06) mais sur le plan biologique, plus de patients avaient une urée supérieure à 30 mg/dl (30 versus 19 %, *p* < 0,001) et une glycémie supérieure à 250 mg/dl (13 versus 8 %, *p* = 0,04). Enfin, ces patients étaient plus souvent en classe V du PSI (20 versus 1 %, *p* < 0,001). En analyse univariée, de nombreux paramètres inclus dans le PSI étaient associés à la mortalité ; de plus, le pourcentage de patients sous IEC était significativement plus élevé chez les survivants que chez les non survivants (25 versus 15 %, *p* = 0,05). En analyse multivariée et après ajustement des facteurs confondants, le traitement par IEC était significativement associé à la mortalité à j30 (OR = 0,44 ; 95 % CI 0,22–0,89) [46].

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) posséderaient des propriétés immunomodulatrices. Leur effet sur la

Tableau 4  
Facteurs prédictifs de mortalité d'après la méta-analyse de Metlay et al. [43]

Facteurs	Nombre d'études	Odd Ratio (95 % CI)
<i>Démographiques</i>		
Sexe masculin	23	1,3 (1,2–1,4)
<i>Symptômes associés à la PAC</i>		
Frissons	6	0,4 (0,2–0,7)
Altération mentale (changement)	12	2,0 (1,7–2,3)
Dyspnée	4	2,9 (1,9–3,8)
<i>Comorbidités</i>		
Insuffisance cardiaque	6	2,4 (2,2–2,5)
Immunodépression	5	1,6 (1,3–1,8)
Diabète	6	1,2 (1,1–1,4)
Coronaropathie	3	1,5 (1,3–1,6)
Néoplasie	14	2,7 (2,5–2,9)
Pathologie neurologique	4	4,4 (3,8–4,9)
Insuffisance rénale	3	2,7 (2,5–2,9)
<i>Signes cliniques</i>		
Tachypnée (fréquence respiratoire ≥ 28/minute)	8	2,5 (2,2–2,8)
Hypothermie (température centrale ≤ 37 °C)	5	2,6 (2,1–3,2)
Hypotension artérielle systolique (≤ 100 mmHg)	7	5,4 (5,0–5,9)
<i>Paramètres biologiques</i>		
Urémie ≥ 7,14 mmol/l (20 mg/dl)	5	2,7 (2,3–3,0)
Leucopénie ≤ 4 × 10 <sup>9</sup> /l	12	5,1 (3,8–6,4)
Hyperleucocytose ≥ 10 × 10 <sup>9</sup> /l	10	4,1 (3,5–4,8)
Hypoxémie (PaO <sub>2</sub> ≤ 50 mmHg)	5	2,2 (1,8–2,7)
Infiltrat radiologique > 1 lobe	6	3,1 (1,9–5,1)

Tableau 5  
Études évaluant les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière

Référence et type d'étude	Facteurs associés à la mortalité
[87]. Étude prospective observationnelle dans six centres au Canada de nov. 2000 à nov. 2002 sur 3043 patients. But : déterminer les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière précoce et tardive et évaluer si l'adhérence aux recommandations locales influence la mortalité	Âge moyen = 69,6 ans, 9,6 % des patients institutionnalisés, mortalité hospitalière : 246/3043 patients (8,1 %) Facteurs indépendants prédictifs de mortalité précoce (< 5 jours) : le score PSI (OR = 1,024 pour chaque gradation), l'âge (OR = 1,044 pour chaque année additionnelle), le statut fonctionnel : marche sans aide vs chaise roulante (OR = 3,313), vs alimentation (OR = 8,287), une lymphopénie < 1000/ml (oui vs non OR = 2,047), une kaliémie > 5 mmol/l vs normal (OR = 2,759) Facteurs indépendants prédictifs de mortalité tardive (≥ 5 jours) : le score PSI (OR = 1,025 pour chaque gradation), l'âge (OR = 1,028 pour chaque année additionnelle), le statut fonctionnel : marche sans aide vs chaise roulante (OR = 1,921), vs alimentation (OR = 3,657), la consultation par un pneumologue ou infectiologue (OR = 2,468) L'adhérence partielle ou totale à l'algorithme était associée à une diminution de la mortalité précoce (OR = 0,453 et 0,443 respectivement) NB : la consultation avec un spécialiste était motivée par une détérioration ou la survenue d'une complication, d'où biais probable Mortalité = 11/608 (1,8 %) Sur les 11 patients, trois n'avaient finalement pas de pneumonie et le diagnostic de PAC était incertain pour un patient. Sur les sept patients restant, la cause du décès était attribuée à la pneumonie pour un patient, à une défaillance respiratoire pour quatre patients. Ces cinq patients souffraient de maladie pulmonaire chronique (BPCO, fibrose pulmonaire, cancer bronchopulmonaire, lymphangite carcinomateuse)
Marrie, 2004 [164]. Étude prospective observationnelle dans six centres au Canada sur un an et 608 patients But : Évaluation du taux de mortalité des patients en classes I, II et III du PSI.	Âge moyen = 72,5 ans, 65,8 % des patients ne sont pas institutionnalisés, 53,5 % des patients ont un périmètre de marche ≥ 50 m sans aide, 38,4 % des patients ont une BPCO (comorbidité la plus fréquente) Mortalité hospitalière = 3,7 % (la majorité des patients sont en classe III–IV du PSI), mortalité à j30 = 13,6 % Corrélation significative de chacun des quatre paramètres à la mortalité : PSI, PSI > 100 vs ≤ 100, marche (50 m sans aide), force musculaire, force musculaire ≤ 10 kg vs ≥ 10 kg, malnutrition (albumine < 2,9 mg/dl ou perte de poids > 4 kg en trois mois) Valeur prédictive supérieure si un des paramètres ou plus sont associés au PSI Mortalité à j10 = 2,1 %, mortalité hospitalière = 3,2 %
Vecchiario, 2004 [66]. Étude prospective descriptive longitudinale dans un centre aux États-Unis sur 2 mois et 213 patients. But : étudier la valeur prédictive de quatre paramètres (PSI, marche, force musculaire, malnutrition) sur le pronostic (durée de séjour, sortie à domicile, décès, réadmission).	Facteurs indépendants prédictifs de mortalité dans les dix premiers jours : inhalation (OR = 5,0), comorbidité 1 vs 0 (OR = 2,9) et 2 vs 0 (OR = 6,9), âge ≥ 40 ans vs 18–39 ans (OR = 1,9), genre femme vs homme (OR = 0,64) Facteurs indépendants prédictifs de mortalité hospitalière : comorbidité 1 vs 0 (OR = 3,2) et 2 vs 0 (OR = 10,6), inhalation (OR = 4,4), âge ≥ 40 ans vs 18–39 ans (OR = 1,8), genre femme vs homme (OR = 0,70), prise en charge par un interniste vs médecin non spécialiste (OR = 1,4) NB : comparaison des patients avec pneumonie d'inhalation aux patients avec pneumonie sans inhalation : pas de différence sur les comorbidités sauf pour l'alcoolisme et ses complications plus important dans le groupe inhalation, pneumonie plus sévère dans le groupe inhalation (détresse ou arrêt respiratoire, hypotension ou choc septique, admission en réanimation, VM) NB : les grands centres hospitaliers avaient un taux de mortalité significativement plus élevé par rapport aux hôpitaux ruraux, mais ils reçoivent des patients avec plus de comorbidités et une PAC plus sévère. De plus, l'analyse ne s'applique qu'à l'organisation du système de soin décrite dans cette étude Mortalité à 72 heures = 3 %, mortalité hospitalière = 11 %, mortalité à 1 an = 26 % L'âge, la sévérité de la PAC et le nombre de comorbidités sont des facteurs prédictifs de mortalité à 72 heures, hospitalière et à 1 an. L'expérience du médecin (estimée par le volume de PAC pris en charge > ou < 7 cas/an) est associée à une diminution de la mortalité hospitalière. La consultation avec un médecin spécialiste est associée à une diminution de la mortalité à h72, mais une augmentation de la mortalité hospitalière NB : sévérité mal définie (évaluation sur la nécessité de transférer le patient ?). Mortalité à j30 = 12,2 % Après ajustement sur les caractéristiques démographiques et le site de prise en charge, les hispaniques et les asiatiques ont une mortalité inférieure aux sujets de couleur blanche ou noire. NB : absence de corrélation entre mortalité et lieu de prise en charge.
Marrie, 2003 [166]. Étude rétrospective de données administratives sur 5 ans au Canada portant sur 43 642 patients hospitalisés pour PAC. But : déterminer l'association entre mortalité des patients hospitalisés et les facteurs liés au patient, les facteurs liés au médecin et les facteurs liés à l'organisation du système de soin.	320 patients hospitalisés, 40 patients en classe I–III du PSI, huit en réanimation Facteurs indépendants prédictifs de mortalité à j30 : urée > 30 mg/dl (OR = 4), fréquence respiratoire > 30/minute (OR = 3,9), pH < 7,35 (OR = 8,7), obnubilation (OR = 7,2) Pourcentage de mortalité observé dans chaque classe PSI : (I–II) 0 %, (III) 1,6 %, (IV) 10,6 %, (V) 68,1 %
Haas, 2003 [167]. Étude rétrospective de données administratives californiennes sur 1 an portant sur 54 874 patients hospitalisés. But : déterminer les disparités ethniques dans la mortalité des PAC et l'influence du site de prise en charge.	623 718 hospitalisations retenues (âge moyen = 77 ans, 4,3 % pneumonies acquises en institution), incidence = 18,3 cas/1000, taux de mortalité = 10,6 % Incidence 5 fois supérieure chez les ≥ 90 ans vs les 65–69 ans (48,5 vs 8,4/1000), incidence supérieure chez l'homme vs la femme pour toutes les tranches d'âges (19,4 vs 15,6/1000) Augmentation de la mortalité avec l'âge : deux fois plus chez les ≥ 90 ans vs 65–69 ans (15,4 vs 7,8 %), chez les hommes (OR = 1,15), l'institutionnalisation (17,6 vs 10,3 % ; OR = 1,50), les comorbidités : insuffisance cardiaque (OR = 1,53), cancer (OR = 2,26), infarctus (OR = 1,53), insuffisance rénale (OR = 2,15), pathologie hépatique (OR = 2,10) Mortalité à j30 = 4,1 %
Raz, 2003 [168]. Étude rétrospective dans un centre israélien sur 1 an et demi et 320 patients. But : identifier des facteurs prédictifs de mortalité à j30 et à 1 an et comparer la mortalité observée à la mortalité prédite selon le PSI.	Facteurs associés à la mortalité en analyse univariée : décompensation d'une comorbidité, âge, fréquence respiratoire, leucocytes, CRP Facteurs indépendants prédictifs de mortalité : décompensation d'une comorbidité, fréquence respiratoire ≥ 25/min, CRP ≥ 100 mg/l Présence d'un seul facteur indépendant au plus : mortalité = 2,2 %, présence des 3 : mortalité = 20 %
Kaplan, 2002 [8]. Étude rétrospective de données administratives sur patients de plus de 65 ans hospitalisés pour PAC. But : description de l'incidence et du pronostic des PAC hospitalisées chez le sujet âgé et des différences en fonction de l'âge et du sexe.	
Seppa, 2001 [169]. Étude prospective sur 950 patients âgés de 65 ans et plus avec une infection des voies respiratoires inférieures suspecte de pneumonie par le médecin traitant. But : recherche de marqueur de mortalité.	

Tableau 6

Études évaluant les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière des PAC hospitalisées en réanimation

Référence et type d'étude	Facteurs associés à la mortalité
Yoshimoto, 2005 [170]. Étude rétrospective dans un centre au Japon de 1995 à 2000 sur 72 patients But : évaluation des critères d'hospitalisation en réanimation et des facteurs de risque de mortalité des PAC hospitalisées en réanimation	Âge moyen = 72,9 ans, 26,4 % des patients sans antécédent, mortalité = 48,6 % Facteurs de risque de décès en univariée : âge, VM, FC $\geq$ 130/minute, urée $\geq$ 30 mg/dl, atteinte multilobaire radiologique, choc septique, SAPS $\geq$ 13, APACHE II $\geq$ 23 Facteurs indépendants prédictifs de mortalité : choc septique (OR = 26,6), urée $\geq$ 30 mg/dl (OR = 5,38)
Paganin, 2004 [14]. Étude prospective descriptive dans un centre français de sept. 1995 à déc. 2000 sur 112 patients admis en réanimation pour PAC. But : évaluation des facteurs pronostiques.	Âge moyen = 54 ans (84 % d'hommes), 62 % alcoolisme chronique ( $\geq$ 120 g d'alcool/jour), 50 % des patients en classe PSI I–III, 74 % atteinte radiologique unilobaire Mortalité = 43 %, choc septique = 48 %, VM = 41 % Paramètres associés à la mortalité en analyse univariée : âge > 65 ans, alcoolisme chronique, PSI IV–V versus I–III, SAPS II > 40, choc septique, VM, PEEP > 10, HC positives, atteinte multilobaire (> 2 lobes), GB < 1000/mm <sup>3</sup> , pH < 7,35, <i>K. pneumoniae</i> vs tous les autres germes (diagnostic bactériologique positif dans 78,6 % des cas, pneumocoque 35,4 % dont 48 % avec HC positives et <i>K. pneumoniae</i> 72 % dont 36 % avec HC positives) Facteurs indépendants prédictifs de mortalité : choc septique (RR = 141 ; 95 % CI 28–704 ; $p = 0,0001$ ), SAPS II > 40 (RR = 10,7 ; 95 % CI 3,1–3,7 ; $p = 0,0001$ ), HC positives (RR = 2,7 ; 95 % CI 0,8–8,9 ; $p = 0,0002$ ), <i>K. pneumoniae</i> (RR = 27 ; 95 % CI 25–149 ; $p = 0,0001$ ) NB : peu de patients avec une BPCO, insuffisance rénale ou cardiaque, diabète.
Rello, 2003 [55]. Étude prospective observationnelle (analyse rétrospective) dans deux centres espagnols sur 7 ans et 204 patients admis en réanimation pour PAC But : évaluer l'impact de la microbiologie sur la prise en charge et l'étiologie microbienne chez les patients sous ventilation mécanique	106/204 patients intubés et ventilés Mortalité = 48 patients (23,5 %) dont 47 étaient intubés, mortalité chez les patients intubés = 44,3 %, mortalité chez les patients avec choc septique = 61,2 % (19/31) dont 17 patients sont décédés dans les 72 premières heures Surmortalité significative chez les patients de plus de 75 ans (15,4 %) Pas d'association entre mortalité et BPCO, ni mortalité et identification microbiologique (26,4 vs 19,5 % sans étiologie) Les patients intubés présentaient significativement plus de choc septique (21,7 vs 1 %), d'insuffisance rénale aiguë (12,3 vs 4 %) et de surinfection pulmonaire (21,7 vs 1 %) (pas de différence pour l'âge et les comorbidités). Mortalité globale = 55 %, 53 % pour les PAC ( $n = 57$ ) et 57 % pour les pneumonies acquises en institution, ( $n = 47$ ) Facteurs indépendants prédictifs de mortalité : choc septique (OR = 4,3), diurèse des 24 heures (OR = 5,6), atteinte radiologique multilobaire (OR = 3,7), antibiothérapie inadaptée (OR = 2,6) Pas de différence significative en termes de statut fonctionnel entre survivants et non survivants NB : 72 % des patients décédés bénéficiaient d'une limitation des soins
El Solh, 2001 [13]. Étude prospective interventionnelle dans un centre de juin 1996 à sept. 1999 sur 104 patients âgés de plus de 75 ans sous ventilation mécanique pour PAC But : étudier la prévalence des pathogènes et l'association du statut fonctionnel et des comorbidités sur l'étiologie microbienne.	Facteurs indépendants prédictifs de mortalité : choc septique (OR = 4,3), diurèse des 24 heures (OR = 5,6), atteinte radiologique multilobaire (OR = 3,7), antibiothérapie inadaptée (OR = 2,6) Pas de différence significative en termes de statut fonctionnel entre survivants et non survivants NB : 72 % des patients décédés bénéficiaient d'une limitation des soins

VM : ventilation mécanique ; FC : fréquence cardiaque ; GB : globules blancs ; HC : hémocultures ; PSI : pneumonia severity index ; SAPS : Simplified Acute Physiology Score ; APACHE : Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; vs : versus.

mortalité a déjà été démontré dans d'autres infections (bactériémie et infection du pied diabétique). Mortensen et al. ont également étudié le retentissement d'un traitement par statines sur la mortalité des PAC. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur quatre ans dans deux centres hospitaliers avec un total de 787 patients, 110 d'entre eux prenaient un traitement par statines au long court avant l'acquisition de la PAC. La moitié des patients présentait un risque faible de mortalité (selon le score PSI), 20 % étaient admis en réanimation. La mortalité évaluée à j30 était de 9,2 % ; après ajustement sur les caractéristiques des patients, la mortalité était inférieure dans le groupe de patients sous statines (OR = 0,36 ; 95 % CI 0,14–0,92). Dans cette étude, les patients sous statines étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités (sauf pour le tabagisme) que les patients sans statines, mais il n'y avait pas de différence au sein des différentes classes du score PSI [47].

**3.2.1.2. Facteurs prédictifs de mortalité à moyen et long terme.**  
Les scores prédictifs de mortalité ont été construits sur la base

de la mortalité hospitalière ou à court terme et la plupart des études ont été élaborées sur un suivi à j30. Cependant, il a été montré que le décès des patients atteints d'une PAC pouvait survenir au-delà des 30 jours faisant suite à la PAC. Sur les cinq dernières années, cinq études ont été publiées au sujet de la mortalité à moyen et long terme après une pneumonie communautaire, afin d'identifier la présence d'une surmortalité et les facteurs prédictifs de mortalité tardive (Tableau 7).

Est-ce que la pneumonie aiguë communautaire est un facteur de risque de mortalité en elle-même ? Kaplan et al. ont montré que le taux de mortalité à un an des sujets âgés avec une PAC était deux fois plus élevé que les patients témoins de même âge dont le motif d'hospitalisation était autre qu'une pneumonie (11 versus 5,5 %) (Tableau 7) [48].

**3.2.1.3. Évaluation des scores de mortalité.** L'étude des facteurs prédictifs de mortalité a permis d'établir des scores pronostiques. L'index de sévérité des pneumonies publié par Fine en 1997 et plus récemment le CURB-65 publié par Lim en

Tableau 7

Études évaluant les facteurs prédictifs de mortalité à moyen et long terme

*Référence, type d'étude, objectifs*

Waterer, 2004 [171]

Étude prospective sur une cohorte de 404 patients hospitalisés pour PAC dans un centre hospitalier de Memphis

But : étude de la survie deux à quatre ans après l'épisode de PAC et identification des facteurs prédictifs de mortalité

*Résultats*

Survie à la sortie de l'hôpital : 378/404 (93,6 %)

Mortalité à long terme : 125/366 (34,1 %, 12 perdus de vue) avec un délai moyen de survenue du décès de 435 jours.

Taux de survie à 100 % dans la tranche d'âge 18–40 ans sans comorbidité, décroît avec l'âge et inférieur à 80 % quel que soit l'âge si présence de comorbidité(s).

Diminution de la survie avec la gravité évaluée par PSI et APACHE II.

Facteurs prédictifs de mortalité lorsque toutes les variables du PSI sont utilisées : âge, maladie vasculaire cérébrale, pathologie cardiovasculaire, altération mentale, hémocrite &lt; 35 % et glycémie élevée (pas de seuil déterminé).

Association significative entre mortalité à la sortie de l'hôpital et choc septique ou ventilation mécanique seulement si âge, pathologies vasculaires cérébrales et cardiovasculaires sont exclus du modèle.

La comparaison de mortalité observée à mortalité attendue (population américaine appariée sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique) par tranche d'âge de 20 ans montre une surmortalité quel que soit l'âge. Après exclusion des patients avec comorbidité, absence de surmortalité quel que soit l'âge.

*Référence, type d'étude, objectifs*

Mortensen, 2003 [172]

Étude rétrospective sur une cohorte de 1555 patients hospitalisés ou non pour PAC dans quatre centres hospitaliers des États-Unis

But : étude de la mortalité à long terme (moyenne du suivi = 5,9 ans), comparaison de cette mortalité à des sujets témoins de même et identifier les facteurs prédictifs de mortalité

*Résultats*Mortalité à long terme : 608/1555 (39,1 %), mortalité à j90 : 136/1555 (8,7 %), mortalité après j90 : 472/1555 (30,3 %) dont 29,2 % la 1<sup>re</sup> année.Mortalité croissante avec la sévérité, de 6,2 % en classe I du PSI à 84,7 % en classe V du PSI et mortalité supérieure chez les patients qui ont été hospitalisés vs ambulatoire (48 vs 11 % ;  $p < 0,001$ )

Mortalité croissante avec l'âge et supérieure à la mortalité des sujets témoins quel que soit l'âge, par tranche d'âge de dix ans.

Facteurs prédictifs de mortalité à long terme en analyse multivariée : ce sont des facteurs associés aux caractéristiques des patients plus que les anomalies à la phase aiguë ; [1] facteurs sociodémographiques : âge par tranche de dix ans, éducation niveau baccalauréat ou inférieur, sexe masculin, institutionnalisation ; [2] score de comorbidité de Charlson et traitement par corticostéroïdes ; [3] épanchement pleural présent au moment du diagnostic et dénutrition. L'absence de fièvre était associée à une diminution de la mortalité.

NB : appariement difficile sur le type et la sévérité des comorbidités pour le groupe témoin

*Référence, type d'étude, objectifs*

Kaplan, 2003 [48]. Étude rétrospective de données administratives (Medicare) sur une cohorte de 158 960 patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour PAC et 794 333 patients de même âge, sexe et origine ethnique hospitalisés pour un motif différent (groupe témoin).

But : étude de la mortalité à 1 an et comparaison au groupe témoin

*Résultats*Mortalité hospitalière 11 % et mortalité à 1 an 40 vs 5,5 et 29,1 % respectivement chez les sujets témoins ( $p < 0,001$ ).

Facteurs prédictifs de mortalité à 1 an : âge et le nombre de comorbidités. La PAC est un facteur prédictif indépendant de mortalité après ajustement sur les comorbidités.

NB : les patients avec CAP ont plus de pathologies pulmonaires et cardiovasculaires chroniques, les patients témoins ont plus de diabète et de cancer.

*Référence, type d'étude, objectifs*

Mortensen, 2002 [173]. Étude rétrospective sur dossier médical de 944 patients ambulatoires et 1343 patients hospitalisés avec une PAC

But : identifier les causes de décès et les facteurs associés au décès du à la PAC et décès non associé à la PAC

*Résultats*Mortalité à j90 = 9 % ( $n = 208$ ). Le décès était associé à la PAC dans 53 % des cas (111/208). Le décès associé à la PAC avait 7,7 fois plus de risque de se produire dans les 30 jours.Les facteurs indépendants prédictifs de mortalité due à la PAC étaient : hypothermie < 36 °C (OR = 1,90), trouble de conscience (OR = 2,27), urée > 30 mg/dl (OR = 2,44), pathologie hépatique chronique (OR = 3,88), leucopénie < 4000/μl (OR = 2,99), hypoxémie PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ou SaO<sub>2</sub> < 90 % (OR = 1,99)

L'âge et l'inhalation étaient des facteurs prédictifs de mortalité associée à la PAC (OR = 1,64 par dix ans supplémentaires et OR = 3,09 respectivement) ou non associée à la PAC (OR = 1,28 par dix ans supplémentaires et OR = 3,63 respectivement)

PSI : pneumonia severity index ; APACHE: Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation; OR : odd ratio.

2003 sont les deux scores les plus répandus et constituent une avancée considérable dans ce domaine :

- le « Pneumonia Severity Index (PSI) » a été développé à partir des études du « Patient Outcomes Research Team (PORT) » et publié en 1997 par Fine et al. Ce score permet de stratifier les patients en cinq catégories grâce à un système de points additionnels attribués à plusieurs variables après une évaluation initiale de trois facteurs : âge, présence

de comorbidités, constantes vitales et statut mental. Ce score a été validé pour l'identification des patients à risque faible ou élevé de décès ; ce risque est faible pour les classes I, II et III (0,1–2,8 %), intermédiaire pour la classe IV (8,2–9,3 %) et élevé pour la classe V (27–31 %). Le PSI est aussi utilisé pour guider le lieu de prise en charge du patient (voir chapitre « critères d'hospitalisation ») [49] ;

- le Curb-65 est un acronyme pour confusion, urémie, fréquence respiratoire et pression artérielle (blood). Le score

se calcule de la façon suivante : un point est attribué à chacun des critères suivants s'ils sont présents : confusion, urémie supérieure à 7 mmol/l, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 30/minute, pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou diastolique inférieure à 60 mmHg et âge supérieur ou égal à 65 ans, permettant la stratification des patients en six classes de risque croissant de 0 à 5. Ce score a été établi sur une cohorte de 1068 patients de trois études prospectives menées en Angleterre, Nouvelle Zélande et Hollande et publié par Lim et al. en 2003. L'âge moyen était de 64 ans, 51,5 % des patients étaient de sexe masculin et la mortalité à j30 était de 9 %. Les taux de mortalité rapportés sur la cohorte de dérivation sont les suivants : (0) = 0,7 % de risque de mortalité, (1) = 3,2 %, (2) = 3 %, (3) = 17 % et (4) = 41,5 %, (5) = 57 %. Afin de pouvoir utiliser le score en médecine de ville, le CRB-65 a également été développé (omission de l'urée) [50].

Une des limitations des systèmes de score est l'importance de l'âge. Par exemple, dans le PSI, toute personne de plus de 70 ans est affectée au mieux en classe III, juste par le fait de l'âge. Lim et al. (2001) ont comparé des sujets âgés ( $\geq 75$  ans) avec une PAC, décédés pendant l'hospitalisation à des sujets avec une PAC d'évolution favorable. L'âge considéré seul n'était pas un facteur important de surmortalité [51].

Les études récentes étudiant la valeur des règles prédictives de mortalité sont présentées dans le Tableau 8.

Le PSI étant très utilisé, une étude a évalué la concordance du calcul du score et de l'attribution d'une classe entre le recueil des variables en prospectif versus en rétrospectif sur une cohorte de 3220 patients. Les 20 variables du score étaient collectées de façon prospective pour chaque patient inclus par le médecin urgentiste puis rétrospectivement sur dossier médical par des attachés de recherche clinique. L'analyse des variables une à une montre que la concordance est supérieure à 90 % pour 18 d'entre elles ; les deux variables faisant défaut sont la présence d'un épanchement pleural et l'hypoxémie. Aucun des patients en classe I en prospectif n'était assigné à la classe V en rétrospectif et vice-versa. De la même façon, aucun des patients en classe V en prospectif n'était assigné à la classe I en rétrospectif et vice-versa. Il existait plus de discordances pour les classes III et IV : 648 patients étaient en classe III en prospectif pour 687 en rétrospectif avec une concordance pour 418 patients ; les patients discordants étaient reclassés principalement en classe IV. Cette observation était semblable pour les patients en classe IV, 817 en prospectif, 821 en rétrospectif et 554 patients concordants. Parmi les 2151 patients à risque faible en prospectif, 7,8 % étaient classés à haut risque en rétrospectif et sur les 1050 patients à haut risque en prospectif, 19,1 % étaient classés à faible risque en rétrospectif. La concordance globale de l'allocation à une classe était supérieure à 90 % [52].

**3.2.1.4. Mortalité en fonction de l'étiologie microbienne.** L'impact direct et indépendant d'un pathogène sur la mortalité

est relativement difficile à déterminer. *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *L. pneumophila* et les bacilles à Gram négatif ont été identifiés comme facteurs indépendants associés à la mortalité dans des études anciennes [53].

**Est-ce que l'identification d'un pathogène influence la mortalité ?** Une étude prospective portant sur 204 patients hospitalisés pour PAC, montrait l'absence de corrélation entre mortalité et absence d'identification microbiologique ( $n = 82/204$ , 40 %). La mortalité évaluée à j30 était de 6 % (12/204), 4 % (3/82) dans le groupe de patients où l'étiologie microbienne n'est pas identifiée et 7 % (9/122) dans le groupe où l'agent microbien est connu [15]. Rello et al. ont publié une étude dont le but était de documenter l'impact des investigations microbiologiques sur les décisions thérapeutiques et le devenir des patients avec une PAC sévère. Les auteurs concluent que les investigations microbiologiques sont totalement justifiées chez ces patients parce que l'identification du pathogène conduit à une modification thérapeutique dans 41,6 % des cas et influence le devenir. Cependant, ce changement n'est motivé pour un problème de résistance que dans 5 % des cas, la raison la plus fréquente étant une décrémentation de l'antibiothérapie (31,8 %). De plus, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients où le diagnostic microbiologique est établi et ceux où il est indéterminé (26,4 et 19,5 % respectivement). Enfin, de par le caractère observationnel de l'étude, les investigations microbiologiques étaient non exhaustives et inhomogènes si l'on considère les patients intubés et les patients non intubés [54,55].

***S. aureus* porteur de la leucocidine de Panton-Valentine (LPV).** Depuis une dizaine d'années, des pneumonies communautaires dues à *S. aureus* porteur de la leucocidine de Panton-Valentine (LPV) ont été décrites dans plusieurs pays dont la France. Ces pneumonies surviennent habituellement chez des sujets jeunes sans pathologie sous-jacente et pourtant grevés d'un taux de mortalité élevé. L'étude de Gillet et al. est focalisée sur les facteurs de risque de développer une PAC due à ce germe et la mortalité qui s'ensuit. Au total, 36 cas de PAC à *S. aureus* LPV négatif (en prospectif) et 16 cas dus à *S. aureus* LPV positif (huit cas en rétrospectif et huit cas en prospectif) ont été analysés. La mortalité était de 75 % (6/8 rétrospectif et 6/8 prospectif) chez les *S. aureus* LPV positifs et 47 % (17/36) chez les *S. aureus* LPV négatifs ( $p = 0,11$ ). L'intervalle entre l'admission et le décès était de 4,3 jours chez les *S. aureus* LPV positifs et 11 jours chez les *S. aureus* LPV négatifs ( $p = 0,007$ ). Lorsque l'analyse était restreinte aux patients ne présentant aucune comorbidité, le taux de mortalité était de 75 % chez les *S. aureus* LPV positifs (12/16) et 36 % chez les *S. aureus* LPV négatifs (4/11) ( $p = 0,05$ ). Parmi les différents facteurs étudiés, les patients avec une PAC à *S. aureus* LPV positifs étaient significativement plus jeunes (14,8 versus 70,1 ans ;  $p = 0,001$ ), n'avaient aucune comorbidité ( $p = 0,0001$ ), et avaient plus souvent des facteurs associés à la sévérité tels qu'une hypotension artérielle (13/16 versus 18/34 ;  $p = 0,054$ ), une fréquence cardiaque élevée supérieure à 140/minute (9/16 versus 7/35 ;  $p = 0,02$ ), une hémoptysie (6/16 versus 1/33 ;  $p = 0,005$ ), un épanchement pleural (4/10 versus 0/24 ;  $p = 0,004$ ), une leucopénie ( $1,85 \times 10^9/l$  versus

Tableau 8  
Études évaluant les scores de mortalité

Référence et type d'étude	Résultats
Aujesky, 2005 [174]. Étude prospective observationnelle multicentrique (32 centres) sur un an et 3181 patients, analyse rétrospective But : évaluer la performance du PSI et du CURB-65 sur la mortalité à j30	34 % des patients ambulatoires, mortalité à j30 = 4,6 %. Pouvoir discriminant du PSI > CURB-65, mais mortalité globale à j30 similaire. Meilleure adhérence avec le CURB-65 (règle plus simple). Trois paramètres importants non inclus dans les deux scores : hypoxémie, présence d'une autre maladie nécessitant l'hospitalisation et les problèmes d'ordre psychosociaux. NB : biais dans le calcul du CURB-65 : utilisation du paramètre trouble de conscience à la place de désorientation d'apparition récente ou minimal test.
Myint, 2005 [175]. Étude prospective sur six mois et 100 patients But : évaluer le CURB sur la mortalité à six semaines chez des patients de 65 ans et plus hospitalisés pour PAC et identifier les paramètres pour lesquels l'association à la mortalité est la plus importante	Âge moyen = 81,5 ans, durée de séjour moyenne = 11 jours, mortalité = 21 % dont 17 patients avec un CURB > (n = 55) et quatre patients avec un CURB < (n = 45). Pas de corrélation entre la mortalité et les paramètres du CURB pris séparément, pas de corrélation entre mortalité et nombre de comorbidités. Se = 81 % et Sp = 52 % (meilleure spécificité chez les plus jeunes). NB : pneumonie d'inhalation et cancer exclus, petite étude.
Bonnard, 2005 [62]. Étude prospective dans un centre français sur six ans et 95 patients hospitalisés pour PAC à pneumocoque avec bactériémie But : évaluer le retentissement de diminution de sensibilité du pneumocoque à la pénicilline sur le pronostic	63 % des patients en classes IV et V du PSI, mortalité à j30 = 31,6 % dont 30 % dans les premières 24 heures (et 1 avant début de l'antibiothérapie), 56 % dans les 4 jours, 75 % la 1 <sup>re</sup> semaine. 95 % des patients reçoivent une antibiothérapie efficace. En analyse multivariée, association entre mortalité et hospitalisation récente (OR = 14,6), PSI classe IV (OR = 4,73) et classe V (OR = 7,22). Pas d'association entre PSDP et mortalité (résistance : CMI pénicilline $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ).
Ioachimescu, 2004 [63]. Étude rétrospective dans un centre sur quatre ans et 151 patients avec une PAC à pneumocoque But : valeur des règles de mortalité dans cette indication et comparaison des paramètres cliniques	Âge moyen = 68 ans, 22 % admis en réanimation, mortalité = 5,9 %, mortalité en réanimation = 18 %, 45 % d'HC positives à l'admission Pourcentage de patients–pourcentage de décès dans chaque classe PSI : (II) 16–0 %, (III) 25–3 %, (IV) 33–2 %, (V) 26 %–18 %. PSI $\geq$ III : Sp = 17 %, VPN = 100 % Pourcentage de patients–pourcentage de décès dans chaque classe CURB : (0) 57–5 %, (1) 27–2 %, (2) 12–11 %, (3) 4–33 %, (4) 0 %. CURB $\geq 3$ : Sp = 97 %, VPN = 95 % Plus d'atteinte radiologique multilobaire avec les pneumocoques résistants (12/19 vs 40/132) mais pas de différence significative en termes de mortalité, durée de séjour, admission en réanimation
Van der eerden, 2004 [176]. Étude prospective aveugle du médecin dans un centre sur 260 patients aux Pays-Bas But : validation du PSI et identification des paramètres influençant l'hospitalisation malgré le PSI	Âge moyen = 64 ans, 2 % des patients institutionnalisés, admission en réanimation = 8 %, mortalité à j30 = 10 % Augmentation des scores SAPS II et APACHE II avec les classes PSI (pas de différence significative entre classe IV et V) Corrélation entre règle de la BTS et la mBTS et le PSI. Différence significative entre les classes PSI pour la mortalité et le taux d'admission en réanimation. Pour la classe V : Se = 33 %, Sp = 94 %, VPP = 41 %, VPN = 92 %. Trois patients décédés en classe III = 4,7 %, mortalité attendue selon Fine = 1 %, un patient décédé en classe II (PAC, méningite et défaillance multiviscérale).
Ewig, 2004 [177]. Étude prospective dans un centre sur trois ans et 696 patients But : validation des scores PSI et CURB et des critères ATS et BTS dans la prédiction de mortalité et d'admission en réanimation	2/3 des patients de plus de 65 ans, 116 admis en réanimation, 61 sous VM, 13 sous VNI dont 6 sous VM ultérieurement, mortalité globale = 6,8 %, mortalité des patients de réanimation = 40,5 %. Pourcentage de patients admis en réanimation–Pourcentage de décès dans chaque classe PSI : (I) 0 %, (II) 10–2 %, (III) 10–3 %, (IV) 21–5 %, (V) 31–18 % (NB : mortalité identique aux patients du PORT mais taux d'admission en réanimation 2 fois supérieur) Pourcentage de patients admis en réanimation–pourcentage de décès dans chaque catégorie du CURB : (0) 3–1 %, (1-2) 21–8 %, (3-4) 56–34 %. La probabilité de sévérité de la PAC est mieux appréciée par le CURB.

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; OR : odd ratio.

$7,4 \times 109/l$  ;  $p = 0,001$ ) et un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  bas (41 versus 150 ;  $p = 0,009$ ) [25].

**L. pneumophila.** Les légionelloses graves de réanimation ont fait l'objet d'un article de revue récent en français. Il y est rappelé que les facteurs de risque d'acquisition et d'évolution compliquée liés à l'hôte issus d'études anciennes sont l'âge avancé, le sexe masculin, l'éthylisme chronique, l'intoxication tabagique, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les maladies respiratoires chroniques obstructives ou de cardiopathie et tous les états d'immunodépression (chimiothérapie, cor-

ticothérapie, transplantation d'organe, greffe de moelle) [56]. Les facteurs de risque d'évolution compliquée d'une PAC à *L. pneumophila* ont été rappelés dans une étude allemande portant sur 141 patients hospitalisés dont 30 % d'admission en réanimation et une mortalité globale de 13 % (36 % pour les patients en réanimation). En analyse univariée, les facteurs de risque d'admission en réanimation ou de décès étaient le tabac ( $\geq 1$  cigarette/jour), la dyspnée ( $> 18/\text{minute}$ ), la fièvre supérieure à  $38,5^\circ\text{C}$ , créatininémie supérieure à  $100 \text{ mmol/l}$ , l'infiltrat radiologique bilatéral et l'épanchement pleural radiolo-

gique. En analyse multivariée, le tabac (OR = 2,5), la température (OR = 2,9) et l'infiltrat bilatéral radiologique (OR = 4,2) étaient des facteurs prédictifs indépendants d'admission en réanimation ou de décès. Une progression de l'infiltrat radiologique était observée en cours d'hospitalisation dans 40 % des cas, cela n'était pas associé à l'admission en réanimation ni au décès. En revanche, une insuffisance rénale est apparue dans 35 % des cas en cours d'hospitalisation, et cela était significativement associé à l'admission en réanimation ou au décès (OR = 5,4). De plus, l'administration d'une antibiothérapie adaptée dans les 24 heures suivant l'admission résultait en une augmentation significative du taux de survie après sortie de réanimation (78 versus 54 %) [57]. Une autre étude s'intéressant uniquement aux légionelloses graves hospitalisées en réanimation avait pour but d'analyser les facteurs pronostiques classiquement cités dans la littérature en comparant les 14 patients décédés aux 29 survivants en rétrospectif. En analyse univariée, le score de gravité IGS II supérieur à 46 et l'intubation étaient associés à un taux de mortalité supérieur alors que le traitement précoce (dans les heures suivant l'admission en réanimation) par fluoroquinolones ou érythromycine était associé à un taux de survie supérieur. En analyse multivariée, le IGS II supérieur à 46 et la durée des symptômes supérieure à cinq jours avant l'admission en réanimation étaient des facteurs prédictifs indépendants de mortalité (OR = 8,69 et 7,46 respectivement) ; l'administration de fluoroquinolones dans les huit heures suivant l'admission en réanimation était associée à une diminution de la mortalité (OR = 0,16) [58]. Dans une étude rétrospective australienne, il est rapporté un taux de mortalité de 5,8 % (6/104). Trois décès survenaient de façon tardive après amélioration initiale transitoire. Néanmoins, une analyse univariée a été réalisée et identifiait l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale comme facteurs associés à la mortalité. Le tabagisme actif est associé à une augmentation du délai de défervescence thermique [59]. Enfin, une étude issue des données du programme de surveillance du Center for Disease Control de 1980 à 1998 montrait une diminution importante de la mortalité des légionelloses pulmonaires (34 à 12 %). Les raisons de cette diminution ne sont pas investiguées dans cette étude, cependant, plusieurs hypothèses sont émises telles que les changements dans l'antibiothérapie empirique des pneumonies (utilisation des fluoroquinolones et des macrolides) ou l'utilisation plus fréquente de la recherche de l'antigène urinaire. Il est important de noter qu'en 1998, 69 % des cas étaient diagnostiqués par la détection de l'antigène urinaire, alors que dans les années 1980, le diagnostic reposait sur la culture et le sérodiagnostic ; si l'on considère la prédominance de *L. pneumophila* séro-groupe 1, cela suggère peut-être le rôle de la détection de l'antigène urinaire dans l'amélioration du pronostic par une détection plus précoce et donc une prise en charge adaptée. [60].

**S. pneumoniae.** Malgré l'augmentation importante de la prévalence de souches de *S. pneumoniae* résistantes, l'impact sur le pronostic des PAC dues à ces souches reste controversé et dépend des agents anti-infectieux utilisés :

- des échecs thérapeutiques dus à la résistance du pneumocoque aux macrolides ont été décrits. Ces publications rapportent des échecs de traitement attribuables à des souches de pneumocoque résistantes aux macrolides chez des patients traités initialement per os par macrolides, puis hospitalisés pour bactériémie à *S. pneumoniae*. Les souches de haut niveau de résistance (de type erm qui est le mécanisme de résistance le plus répandu en France) exposeraient davantage à l'échec thérapeutique [21,61] ;
- en ce qui concerne les fluoroquinolones, l'exposition préalable à ces molécules que ce soit en traitement pour une infection respiratoire ou de toute autre origine, semble être un facteur important de risque d'échec. Bien que la prévalence des souches de *S. pneumoniae* résistantes aux nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine) soit faible, des échecs de traitements ont été rapportés, principalement chez des patients ayant déjà été traités par fluoroquinolones. Les facteurs de risque de résistance à la lévofloxacine sont l'exposition antérieure à des fluoroquinolones, la résidence en maison de retraite, l'infection nosocomiale et la présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive [20,24] ;
- les résultats sont plus controversés pour les β-lactamines. La plupart des études suggèrent que la résistance aux β-lactamines n'est pas un facteur d'échec de traitement et que la mortalité est volontiers associée aux facteurs de l'hôte plus que la résistance du micro-organisme [21,61–64].

**3.2.1.5. Indicateur de qualité de prise en charge et mortalité.** L'ensemble des études évaluant cette association est discuté dans le chapitre « indicateurs de qualité et pronostic ». Certaines étaient focalisées sur la mortalité.

### 3.2.2. Gravité et pronostic

**3.2.2.1. Facteurs pronostiques. Facteurs de risque de réadmission.** Deux études récentes ont évalué les facteurs associés à un risque de réhospitalisation au décours d'une PAC. Une étude cas-témoins menée par El Solh et al. dans trois centres hospitaliers sur un total de 204 patients avaient pour objectif d'identifier spécifiquement les facteurs de risque de réadmission tardive chez les sujets âgés. Le délai de réadmission était de 123 jours. En analyse multivariée, les troubles de déglutition, le tabagisme actif, la prise de tranquillisants et l'altération du statut fonctionnel (diminution des activités quotidiennes) étaient associés à la réadmission, alors que ni la durée de séjour en hospitalisation pour la PAC, ni la sévérité de la PAC n'étaient prédictives de réhospitalisation tardive. La vaccination antipneumococcique avait un effet protecteur, de même pour le traitement par IEC [65]. La seconde étude est celle de Vecchiarino et al. ; elle est décrite dans le Tableau 5. Les quatre paramètres évalués étaient associés à la fois à la mortalité, l'augmentation de la durée de séjour et la sortie en centre de soins (par opposition à la sortie à domicile). Le taux de réadmission, évalué à j30, était de 23 % ; il était attribué à un problème respiratoire dans 49 % des cas. Le score PSI, la malnu-

trition et le périmètre de marche inférieur à 50 m étaient associés à la réadmission, alors qu'il n'y avait pas de corrélation avec la force musculaire [66].

**Évaluation de la valeur pronostique de la C-reactive protein et de la procalcitonine.** Du fait de la nécessité permanente de marqueurs susceptibles de différencier les pathologies infectieuses des pathologies inflammatoires, la CRP et la procalcitonine (PCT) ont été largement étudiées. La littérature rapporte des résultats divergents en ce qui concerne leur valeur diagnostique alors que leur valeur pronostique est relativement unanime. Les résultats concernant la valeur pronostique de ces marqueurs sont présentés dans le Tableau 9. Une analyse de la cinétique de la PCT n'est présentée que dans une étude où les patients sont relativement hétérogènes incluant à la fois des pneumonies communautaires et des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [67]. De plus, une étude récente sur la cinétique de la PCT dans les PAVM apporte des résultats contradictoires à la précédente [68]. Il existe tout de même certaines divergences concernant la valeur pronostique de la CRP. En effet, dans l'étude de Seppa et al. détaillée dans le Tableau 5, la CRP est un marqueur indépendant de mortalité pour une valeur supérieure ou égale à 100 mg/l. Dans l'étude de Hedlund et al. en 1995, la CRP était associée à une durée de fièvre prolongée, une durée de séjour plus longue et un taux de guérison à huit semaines [69]. Dans l'étude plus récente d'Almirall et al., la CRP est plus élevée chez les patients hospitalisés, mais la CRP augmente aussi avec le nombre de comorbidités [70]. De même, dans l'étude de Igonin et al., dont l'objectif était de corréler la réponse inflammatoire cytokinique et la CRP à la sévérité de la PAC (selon les critères de la BTS) et l'évolution, la CRP était supérieure chez les patients avec une PAC sévère parallèlement aux concentrations d'interleukine 6 [71].

**Évaluation de la valeur pronostique des dDimères.** La mesure de la valeur des dDimères plasmatiques est couramment utilisée pour argumenter le diagnostic d'embolie pulmonaire. La valeur des dDimères dans cette indication n'est utili-

sable que lorsque celle-ci est négative chez un patient à faible probabilité d'embolie pulmonaire. Castro et al. ont évalué le taux de dDimères chez des patients soit atteints de pneumonie, soit à forte suspicion d'embolie pulmonaire et ont montré une élévation de la valeur de ce marqueur dans les deux cas, rendant son utilisation inutile pour le diagnostic différentiel. Cependant, compte tenu de la présence indiscutable d'anomalies de la coagulation au cours des processus infectieux et inflammatoires, est-ce que les dDimères ont une valeur pronostique au cours de la pneumonie ? Cette question a été évaluée principalement dans deux études qui sont présentées dans le Tableau 10.

Tableau 10  
Valeur pronostique des dDimères dans les PAC

Shilon 2003 [181]	Querol-Ribelles 2004 [182]
But : évaluer la corrélation des dDimères à la sévérité des PAC hospitalisées.	But : évaluer la valeur pronostique des dDimères dans les PAC hospitalisées.
Étude prospective observationnelle dans un centre israélien portant sur 68 patients.	Étude prospective observationnelle dans un centre espagnol portant sur 302 patients.
dDimères mesurées à l'admission.	dDimères mesurées dans les 24 heures avant début de l'antibiothérapie (seuil de positivité > 500 ng/ml)
Corrélation significative entre augmentation de la valeur des dDimères et sévérité (score APACHE II et score PSI) ainsi qu'indication d'hospitalisation selon le score PSI.	dDimères négatives dans 16,9 % des cas.
Corrélation non significative entre valeur des dDimères et nombre de défaillance d'organes, délai de défervescence thermique et mortalité.	Corrélation significative entre augmentation de la valeur des dDimères et sévérité (score APACHE II et score PSI).
Corrélation significative entre valeur des dDimères et durée de séjour	Corrélation significative entre valeur des dDimères et extension radiologique (segmentaire vs lobaire ou multilobaire), aggravation radiologique et nécessité de ventilation mécanique.
	Pour un seuil à 500 ng/ml, Se = 97,4 % et VPN = 98,1 % pour la mortalité.

APACHE : Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation, Se : sensibilité ; VPN : valeur prédictive négative.

Tableau 9  
Valeur pronostique de la PCT et de la CRP dans les PAC

Hedlund, 2000 [178]	Brunkhorst, 2002 [67]	Boussekey, 2005 [179]	Masia, 2005 [180]
But : étude de la valeur diagnostique et pronostique de la PCT et de la CRP dans les PAC hospitalisées.	But : étude de la valeur pronostique de la PCT, CRP, fièvre, leucocytes dans les PAC sévères de réanimation et les PAVM.	But : étude de la valeur diagnostique et pronostique de la PCT dans les PAC sévères de réanimation.	But : étude de la valeur prédictive d'étiologie et de pronostic de la PCT dans les PAC stratifiées par sévérité.
Étude prospective observationnelle dans un centre suédois portant sur 96 patients.	Étude prospective observationnelle dans un centre allemand portant sur 93 patients.	Étude prospective observationnelle dans un centre français portant sur 110 patients.	Étude prospective observationnelle dans un centre espagnol portant sur 185 patients (dont 41 ambulatoires).
PCT et CRP mesurées à l'admission (seuil de détection PCT = 0,5 ng/ml).	PCT mesurée à j0-j2, j3-j5, j6-j8, j9-j11, j12-j14 suivant le diagnostic de PAC (seuil de détection = 0,5 ng/ml).	PCT mesurée dans les 48 heures suivant l'admission en réanimation (seuil de détection = 0,5 ng/ml).	PCT mesurée lors du diagnostic de PAC (seuil de détection = 0,1 µg/l)
Corrélation entre PCT et sévérité (score APACHE II) mais pas de corrélation à la mortalité.	PCT supérieure chez les non survivants après j5 et évolution individuelle de la PCT entre j0 et j14 associée au pronostic.	PCT supérieure chez les patients avec une bactériémie, un choc septique et ceux qui développeront une complication (SDRA, CIVD, DMV).	PCT supérieure dans les classes III-V du PSI.
Pas de corrélation entre CRP et sévérité ni mortalité.	Pas de corrélation de la température, leucocytes et CRP avec le pronostic.	NB : absence de cinétique de la PCT	Dans les classes III-V, PCT élevée associée au développement de complications (VM, choc septique, empyème) et au décès.
NB : valeur médiane PCT basse (0,2 ng/ml) et seulement deux patients décédés dans l'étude.			NB : meilleur seuil que les études précédentes

APACHE : Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; DMV : défaillance multiviscérale ; VM : ventilation mécanique.



3.2.2.2. *Signes de gravité et scores de gravité.* Ces études sont présentées dans le Tableau 11. Peu d'entre elles ont étudié les facteurs de risque de gravité. Elles sont principalement focalisées sur les critères de l'ATS qui semblent être les plus adaptés. Cependant, le comparatif de toutes ces études est l'admission en réanimation, qu'elle soit justifiée ou non et qu'elle soit motivée par la pneumonie ou non.

3.2.2.3. *Réponse inflammatoire, génétique et pronostic.* Les caractéristiques génétiques de l'hôte sont probablement déterminantes dans les mécanismes de défense contre l'infection. Depuis de nombreuses années, on suspecte l'importance d'une prédisposition génétique aux infections qui jouerait un rôle dans le risque d'acquisition des PAC et/ou d'un pathogène particulier mais aussi serait potentiellement responsable de la sévérité et de la surmortalité dans certains cas. La complexité de la réponse anti-infectieuse nécessite indubitablement l'intervention de multiples gènes. Plusieurs mutations spécifiques dans la réponse de l'hôte associée à une issue défavorable de l'infection ont été étudiées. Parmi les effecteurs de cette réponse, le TNF- $\alpha$  a été le plus étudié, mais aussi le polymor-

phisme d'autres cytokines inflammatoires ou anti-inflammatoires. Toutes ces études sont fondées sur des travaux de recherche expérimentale animale. Les résultats des études de l'identification de la présence d'un polymorphisme génétique en clinique humaine amènent à considérer deux aspects :

- comprendre la physiopathologie ;
- individualiser des interventions thérapeutiques futures potentielles.

Quelles sont les implications cliniques de ces investigations ? L'interprétation est difficile car plusieurs facteurs rentrent en ligne de compte :

- complexité de la réponse anti-infectieuse de l'hôte ;
- interaction entre réponse de l'hôte et virulence du micro-organisme ;
- présence d'un terrain sous-jacent (BPCO par exemple).

Les échecs de traitement sont habituellement divisés en précoce (dans les 72 heures) et tardif (évalué à j5). Contrairement

Tableau 11  
Études évaluant les facteurs prédictifs et les scores d'admission en réanimation

Référence et type d'étude	Facteurs associés à la mortalité
Yoshimoto, 2005 [170] Étude rétrospective dans un centre au Japon de 1995 à 2000 sur 72 patients admis en réanimation pour PAC But : évaluation des critères d'hospitalisation en réanimation et des facteurs de risque de mortalité des PAC hospitalisés en réanimation	Âge moyen = 72,9 ans, 26,4 % des patients sans antécédent, mortalité = 48,6 % Comparaison des patients ( $n = 70$ ) à 140 patients avec une PAC non admis en réanimation (et un taux de mortalité de 0 %) et différence significative pour les paramètres suivants : âge (74 vs 71 ans), fréquence cardiaque $\geq 130$ /minute, fréquence respiratoire $\geq 30$ /min, pression artérielle systolique $< 90$ mmHg, pression artérielle diastolique $< 60$ mmHg, troubles de conscience, hémocrite $< 30$ %, urée $\geq 30$ mg/dl, pH $< 7,35$ , PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $< 250$ , atteinte radiologique bilobaire, multilobaire, et rapidement progressive, ventilation mécanique, score de sévérité PSI Classe PSI IV et V pour admission en réanimation : Se = 93 %, Sp = 69 %, VPP = 60 %, VPN = 95 % Critères de l'ATS pour admission en réanimation : Se = 94 %, Sp = 80 %, VPP = 70 %, VPN = 97 % Critères de la BTS pour admission en réanimation : Se = 74 %, Sp = 83 %, VPP = 68 %, VPN = 87 % Critères de la JTS pour admission en réanimation : Se = 99 %, Sp = 59 %, VPP = 55 %, VPN = 99 % Âge moyen = 41,3 ans, 85 % des patients en classe de risque faible du PSI, mortalité à j30 = 2 %
Behbehani, 2005 [183] Étude prospective dans trois centres au Koweït sur 1 an et 124 patients But : déterminer l'étiologie et la sévérité des PAC	Corrélation entre score PSI et admission en réanimation : classe I = 0 %, classe II = 7 %, classe III = 14 %, classe IV = 43 %, classe V = 50 % Facteurs indépendants prédictifs d'admission en réanimation : fréquence respiratoire $\geq 30$ /minute (OR = 1,4), atteinte radiologique de plus d'un lobe (OR = 9,3) Critères de l'ATS 2001 : Se = 69 %, Sp = 98 %, VPP = 87 %, VPN = 94 % 12 faux positifs : identifiés sévères mais non admis en réanimation (aucun décès, patients en classe II et III du PSI) 36 faux négatifs : non identifiés comme sévère mais admis en réanimation (3 décès, patients en classe IV et V du PSI)
Ewig, 2004 [177] Étude détaillée dans le Tableau 8	99 admissions en réanimation durant les 1ères 24 h et 115 sur toute la durée d'hospitalisation Se = 47 %, Sp = 95 %, VPP = 71 % et VPN = 88 % 24 % des patients en réanimation sont en classes PSI I et II et 15,8 % des patients en classes I et II sont admis en réanimation 52 patients admis en réanimation avec des critères ATS négatifs, 16 d'entre eux ont nécessité une ventilation mécanique dont six avec vasopresseurs 19 patients non admis en réanimation avec des critères ATS positifs, 1 d'entre eux a nécessité l'admission en réanimation
Riley, 2004 [184] Étude rétrospective sur 4 ans dans un centre sur 498 patients But : évaluer les critères de l'ATS 2001	170 admissions en réanimation, 12 % des patients en classes PSI I et II sont admis en réanimation Critères de l'ATS 2001 : Se = 70,7 %, Sp = 72,4 %, VPP = 26,4 % et VPN = 94,7 % Critères de la BTS : Se = 39,6 %, Sp = 78,2 %, VPP = 20,2 %, VPN = 90,3 % Classe PSI IV et V : Se = 72,9 %, Sp = 53,4 %, VPP = 18,5 %, VPN = 93,1
Angus, 2002 [185] Étude prospective observationnelle, 1339 patients dérivés du PORT	

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; OR : odd ratio ; ATS : American Thoracic Society ; BTS : British Thoracic Society ; JTS : Japanese Thoracic Society.

aux échecs tardifs, les causes d'échec précoce sont rarement identifiées, d'autant plus que ces patients reçoivent la plupart du temps un traitement antibiotique efficace. Par conséquent, les patients victimes d'un échec précoce seraient la population cible pour l'identification d'un polymorphisme génétique. Si ces données étaient accessibles précocement, elles pourraient être utiles aux cliniciens en terme d'évaluation pronostique, d'intensification de la prise en charge initiale notamment si une intervention thérapeutique venant en supplément du traitement antibiotique était disponible, et de planification d'un suivi plus attentif chez ces patients. Les travaux récents concernant l'étude du polymorphisme génétique et de la réaction inflammatoire au cours des PAC sont focalisés sur :

- le stress oxydatif par la mesure du déséquilibre du statut oxydant/anti-oxydant [72] ;
- l'intensité de la réponse inflammatoire systémique dans les pneumonies sévères par la mesure des cytokines circulantes [71,73,74] ;
- l'étude du polymorphisme génétique du TNF, de l'IL-10 et de la HSP-70 (*heat shock protein*) particulièrement au cours de la pneumonie avec choc septique [75–78] ;
- l'étude du polymorphisme génétique du surfactant dans le risque de défaillance respiratoire au cours de la pneumonie [79].

Bien que ces études soient passionnantes, elles ne sont pas exposées dans ce compte rendu parce que ce type d'investigation n'est pas encore de pratique courante et n'est malheureusement d'aucun secours pour la prise en charge de nos jours.

**3.2.2.4. Indicateurs de qualité et pronostic.** Plusieurs études ont évalué la qualité de la prise en charge des PAC et identifié des indicateurs permettant d'améliorer de l'issue de la PAC ; ces études ont été l'objet d'une méta-analyse publiée par Rhew en 2001. Les indicateurs sont :

- la vaccination grippale et pneumococcique pour la prévention de la PAC ;
- l'administration des antibiotiques dans les huit heures suivant l'admission à l'hôpital ;
- conseil d'arrêt du tabac ;
- drainage des empyèmes pleuraux ;
- passage du traitement intraveineux au traitement per os dès que le patient s'améliore et qu'il peut ingérer les médicaments ;
- la sortie du patient dès que les critères de sortie appropriés et définis sont atteints [21,80].

Le délai critique de huit heures pour le début de l'antibiothérapie était proposé suite à l'étude de Meehan et al. en 1997 ; celle-ci montrait une corrélation entre la diminution de la mortalité à j30 et l'administration des antibiotiques dans les huit heures suivant l'admission (OR = 0,85), et avec la réalisation d'hémocultures dans les 24 heures (OR = 0,90) sur une cohorte de 14 069 patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés

pour pneumonie communautaire [81]. Depuis cette méta-analyse, deux études ont montré que l'administration des antibiotiques dans les quatre heures suivant l'admission avait un effet bénéfique sur l'évolution des patients [82,83] (Tableau 14). Bien que deux études n'aient pas montré de bénéfice à l'application de ces indicateurs en termes de mortalité, la mise en place de recommandations qui prennent en compte ces indicateurs a été associée à une évolution plus favorable des PAC (dont la mortalité) dans de nombreuses autres études [82,84–87].

**Impact du délai d'administration de l'antibiothérapie sur le devenir.** Les antibiotiques représentent le traitement curatif des pneumonies bactériennes, il apparaît donc évident d'évaluer si le délai d'administration de ces molécules a un retentissement sur l'évolution des PAC. À ce propos, une revue de la littérature a été publiée récemment et confirme l'association significative entre le délai d'administration des antibiotiques et l'évolution de la PAC en termes de durée de séjour à l'hôpital et de mortalité, essentiellement (voire limitée à) pour les patients âgés (65 ans et plus) n'ayant pas reçu d'antibiothérapie avant l'admission. En attendant des études supplémentaires, particulièrement chez le sujet plus jeune, il est préconisé de prendre en considération le délai d'administration des antibiotiques [88]. Dès 1990, le bénéfice d'une administration précoce des antibiotiques sur la mortalité a été suggéré dans la prise en charge des PAC par Kahn et al. [89]. Depuis 2001, quelques études se sont focalisées sur le délai d'administration des antibiotiques, elles font toutes référence à l'étude de Meehan publiée en 1997 [81]. Ces études sont résumées dans le Tableau 12. Elles sont toutes rétrospectives et ne permettent pas d'apprécier l'impact du jugement clinique du médecin sur le délai entre l'admission à l'hôpital et le début de l'antibiothérapie. Le rationnel de l'intérêt du délai entre le moment de l'admission à l'hôpital et le moment de l'administration de l'antibiothérapie est issu du travail de Meehan [89]. Dans cette large étude multicentrique, l'administration des antibiotiques dans un délai trois heures après l'admission était associée à une diminution de la mortalité évaluée au 30<sup>e</sup> jour, cette association devenait significative pour un seuil fixé à huit heures. L'association était d'autant plus forte que les patients ayant reçu une antibiothérapie avant l'admission étaient exclus, sans qu'aucune précision ne soit donnée sur ce groupe de sujets. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Houck où la distinction entre les patients sans antibiothérapie préalable et ceux sous antibiothérapie avant l'admission est bien établie ; pour ces derniers, l'administration des antibiotiques dans un délai de quatre heures n'a de bénéfice que sur une diminution de la durée de séjour, aucune association n'est retrouvée en termes de mortalité ou de réadmission [83]. L'étude de Dedier ne retrouve pas de bénéfice avec un seuil fixé à huit heures, que ce soit en rapidité d'obtention de stabilité clinique, de durée de séjour ou de mortalité hospitalière. Plusieurs différences sont à relever, notamment les critères d'inclusion avec une population plus jeune, la puissance de l'étude avec une cohorte plus faible et la différence de sévérité de la maladie entre les deux groupes [85]. L'étude de Battleman, qui s'intéresse aussi à une population jeune, confirme l'association entre le délai

Tableau 12  
Étude évaluant l'impact du délai d'administration des antibiotiques sur le devenir

Références	Type d'étude Population étudiée	Intervention	Paramètres	Principaux résultats
Meehan 1997 [81]	Rétrospective, multicentrique, Oct. 1994–sept. 1995 14 069 PAC Âge > 65 ans NB : 3289 patients en institution	Classification des patients selon le délai de ATB < 8 heures ou > 8 heures	Mortalité à j30	↘ mortalité à j30 si délai de ATB < 8 heures (OR = 0,85 ; 95 %CI, 0,75–0,96) NB : ATB préalable = facteur indépendant de surmortalité à j30 après ajustement sur comorbidités et sévérité
Dedier 2001 [85]	Rétrospective, multicentrique, Dec. 1997–fév. 1998 1062 PAC Âge = 18–98 ans (médiane = 64 ans)	Classification des patients selon le délai de ATB < 8 heures (76 % des patients) ou > 8 heures	Stabilité clinique à 48 heures Durée de séjour Mortalité hospitalière	Délai de ATB < 8 heures non associées à ↘ mortalité hospitalière ni ↘ instabilité clinique à 48 heures Délai de ATB < 8 heures associées à ↘ durée de séjour non significatif NB : délai de ATB associé au score PSI (patient en classe V reçoivent des antibiotiques 2 heures plus tôt que les patients en classe I)
Battleman 2002 [82]	Rétrospective, multicentrique 609 PAC Âge > 18 ans (moyenne = 67 ans) NB : patients en institution inclus et patients avec ATB préalable exclus	Classification des patients selon (1) ATB débutée aux urgences (66 %) ou non, (2) ATB adaptée selon IDSA 1998 (56 %) ou non, (3) délai moyen de ATB débutée aux urgences (3,5 heures) ou dans les service d'hospit (9,5 heures)	Durée de séjour (prolongée ≥ 9 jours)	Initiation de ATB aux urgences ↘ durée de séjour (délai ATB divisé par 3 si initiée aux urgences) Délai de ATB < 8 heures ↘ durée de séjour ATB adaptée ↘ durée de séjour Association significative entre initiation de ATB aux urgences et hyperleucocytose (13.103 vs 11.103) et fréquence respiratoire (24 vs 22)
Silber 2003 [91]	Prospective à l'inclusion, États-Unis, monocentrique, mai 1999–janv 2001 409 PAC modérées et sévères (PSI III–V) Âge > 21 ans (moyenne = 74,4 ans) NB : ATB inadaptées (selon IDSA et ATS) exclus et 144 patients en institution inclus	Classification rétrospective des patients en trois groupes (1) ATB < 4 heures (moy = 2,19 heures, n = 223), (2) 4 heures < ATB < 8 heures (moyenne = 5,59 heures, n = 136), (3) ATB > 8 heures (moyenne = 13,07 heures, n = 51)	Délai d'obtention de stabilité clinique (selon les critères de Halm 1998)	Délai de ATB < 4 heures non associée à stabilité clinique plus rapide (patients sans obtention de stabilité exclus de l'analyse) 68 décès dont 46 avec ATB < 4 heures 50 absences de stabilité clinique dont 25 avec ATB < 4 heures NB : pas d'évaluation des symptômes intervenant dans les critères de stabilité avant hospit, retard important dans l'initiation de ATB inexplicable
Houck 2004 [83]	Rétrospective, multicentrique, États-Unis, 1998–1999 13 771 PAC Âge ≥ 65 ans	Stratification des patients selon notion d'une ATB préalable (n = 4438) Classification des patients en fonction du délai de ATB par tranche horaire et par délai ≤ 4 heures (60,9 %) ou > 4 heures	Mortalité hospitalière et à j30 Durée de séjour Réadmission dans les 30 jours après la sortie	Patients sans ATB préalable (13 771) : ↘ de durée de séjour, mortalité à l'hôpital et à j30 si délai de ATB ≤ 4 h (association significative pour mortalité et délai compris entre 3 et 8 heures après admission) Patients avec ATB préalable : délai de ATB ≤ 4 heures associé à ↘ durée de séjour mais non associé à la mortalité ni la réadmission

ATB = antibiothérapie, IDSA : Infectious Disease Society of America ; OR : odd ratio.

d'initiation de l'antibiothérapie inférieur à huit heures et la diminution de la durée de séjour à l'hôpital. Contrairement à l'étude précédente, les patients ayant reçu des antibiotiques avant l'admission ont été exclus [82]. L'étude de Silber qui rapporte des résultats négatifs, est fondée sur la modification d'une variable différente des autres études, le délai d'obtention de stabilité clinique selon les critères issus de l'étude de Halm en 1998 [90,91].

**Impact des hémocultures sur le pronostic.** Dans une étude multicentrique prospective canadienne, 1743 patients ont consulté aux urgences pour une PAC, 721 ont été traités en ambulatoire, 289/721 (40,1 %) ont bénéficié d'hémocultures. La fréquence de réalisation des hémocultures chez ces sujets traités en ambulatoire est biaisée par la mise en place du proto-

cole d'étude et ne représente pas la pratique courante. Cependant, six patients traités en ambulatoire avaient des hémocultures positives, l'un a été admis le jour même sans changement thérapeutique, deux autres patients ont été admis un et deux jours plus tard avec un changement thérapeutique. Dans cette étude, la probabilité pour que les hémocultures tout résultat confondu impliquent une modification de traitement était de 0,69 % (2/289) et de 33,3 % (2/6) si les hémocultures étaient positives. Par conséquent, les auteurs concluent que les hémocultures contribuent rarement à la prise en charge et ne devraient pas être utilisées chez le patient ambulatoire [92]. Sur la même cohorte, 1022 patients ont été hospitalisés et 760 ont eu des hémocultures (74,4 %, 70 à 76 % selon la classe PSI). Quarante-trois patients avaient des hémocultures positives

(5,66 %) sans corrélation avec la sévérité de la PAC estimée par le PSI (8 % classe I et II, 6,2 % classe III, 4,6 % classe IV, 5,2 % classe V), le plus souvent à pneumocoque (68,1 %) et parfois à staphylocoque ou *Escherichia coli* (11 %). Les patients pour qui les hémocultures étaient positives avaient 34,8 % de chance que l'antibiothérapie soit modifiée par les résultats des hémocultures (15/43, dont trois pour une antibiothérapie à plus large spectre et 12 pour décrémer l'antibiothérapie). De plus, l'antibiothérapie qui apparaissait contradictoire avec les résultats des hémocultures était poursuivie malgré tout dans 58,1 % des cas. Les auteurs stipulent par ailleurs, que le changement suggéré par les résultats de ces hémocultures n'était pas nécessairement adapté aux données cliniques. L'étude conclut à une très faible rentabilité des hémocultures dans la prise en charge des PAC à l'hôpital [93]. Ces résultats sont contradictoires avec l'étude de Waterer publiée en 2001 [94]. Cette étude prospective portait sur 209 patients avec un diagnostic de PAC, pour lesquels au moins deux hémocultures étaient réalisées avant le début de l'antibiothérapie. Les hémocultures étaient positives chez 29 patients (13,9 %) avec une corrélation au PSI (5,3 % classe I, 10,2 % classe II, 10,3 % classe III, 16,1 % classe IV, 26,7 % classe V). De même, la modification de l'antibiothérapie dirigée par le résultat des hémocultures avait plus de chance d'avoir lieu dans les classes à risque élevé (0 % classes I–III, 9,7 % classe IV, 20 % classe V). Cependant, le taux de mortalité était de 4/16 (25 %) lorsque la modification de l'antibiothérapie était guidée par les hémocultures et de 5/31 (16,1 %) lorsque le changement était empirique. Theerthakarai et al. ont réalisé une petite étude prospective sur 74 patients hospitalisés et pris en charge selon les recommandations de l'ATS 1993. Aucune des hémocultures réalisées n'était positive et les auteurs concluaient à l'absence de valeur pronostique des hémocultures dans les PAC non sévères sans comorbidité associée [95]. En 2004, Metersky et al. ont mené une rétrospective multicentrique chez des patients âgés (« Medicare ») aux États-Unis, dont le but était de définir des facteurs prédictifs positifs de bactériémie sur une cohorte de dérivation (13 043 patients en 1998–1999) et de valider ces facteurs sur une cohorte indépendante (12 771 patients en 2000–2001) [96]. Les taux de bactériémie étaient de 7 % dans les deux cohortes et 5 % de contamination. Sept facteurs positifs indépendants corrélés à la présence d'une bactériémie ont été identifiés (maladie hépatique, pression artérielle systolique < 90 mmHg, température < 35 ou ≥ 40 °C, fréquence cardiaque ≥ 125/minute, urée ≥ 30 mg/dl, natrémie < 130 mmol/l, leucocytes < 5000 ou > 20 000/mm<sup>3</sup>), la sévérité de la maladie évaluée par le PSI n'en faisait pas partie (classes I–III versus classes IV–V). La règle proposée était la suivante (sensibilité = 88–89 %) : risque faible = absence de facteur prédictif et antibiothérapie préalable : pas d'hémoculture, risque modéré = absence de facteurs prédictifs et pas d'antibiothérapie préalable, ou présence d'un facteur prédictif et antibiothérapie préalable : une hémoculture, risque élevé = présence d'un facteur prédictif pas d'antibiothérapie préalable ou plus d'un facteur prédictif : deux hémocultures. Un modèle simplifié sans les paramètres biologiques pour une applicabilité plus large a été testé, la sensibilité était alors de 86–88 %.

### 3.3. Critères d'hospitalisation et d'orientation (UHCD, médecine, réanimation)

#### 3.3.1. Critères d'hospitalisation

3.3.1.1. *Les scores.* Une des décisions les plus importantes à prendre lors de la prise en charge d'une PAC est le lieu de prise en charge du patient. Cette décision va conditionner le reste de la prise en charge car elle peut influencer les moyens du diagnostic et la stratégie du traitement anti-infectieux empirique. Dans notre système de soins, trois éventualités sont à envisager : le traitement à domicile, à l'hôpital, ou en réanimation. Les alternatives à ces trois lieux de prise en charge sont en augmentation (hospitalisation à domicile, centres d'accueil sociaux, secteur d'observation de courte durée aux urgences, ...) mais ne sont pas représentées encore dans la littérature. Les avantages du traitement ambulatoire sont, outre un moindre coût, la satisfaction du patient et l'absence de complications iatrogènes liées à l'hospitalisation. La décision d'hospitalisation dépend de plusieurs paramètres qui sont relatifs à la pneumonie (sévérité), au patient (comorbidités associées dans leur nature et leur stabilité), et lorsque les exigences d'un traitement ambulatoire ne peuvent être rencontrées (adéquation des moyens de prise en charge à domicile, probabilité d'adhérence au traitement). Plusieurs scores ont été développés dans le but d'évaluer la sévérité, le pronostic et le risque de mortalité. Tous ces scores influencent la décision d'hospitalisation dans le sens où lorsque la pneumonie est dite sévère ou lorsque le risque de mortalité est élevé, le patient est habituellement hospitalisé. Cependant, pas un seul de ces scores ne peut supplanter le bon sens clinique du médecin pour déterminer à lui seul la décision d'hospitalisation. Deux limitations importantes des systèmes de score sont l'importance de l'âge et la perception par certains médecins qu'ils ne sont pas adaptés à la pratique quotidienne [97].

Plusieurs études ont évalué les scores pronostiques dans la décision d'hospitalisation. Sont-ils adaptés ? Est-ce que d'autres facteurs sont pris en compte ? Deux scores sont classiquement utilisés pour guider la décision d'hospitalisation et font partie de la plupart des recommandations : le PSI et le CURB-65 (voir chapitre « mortalité »).

Le PSI : les patients de classe I et II devraient être pris en charge en ambulatoire, ceux en classe III peuvent nécessiter une évaluation aux urgences voire une courte observation, et les patients en classe IV et V nécessitent une hospitalisation [49].

Le CURB-65 : zéro ou un critère présent : traitement ambulatoire adapté, deux critères : nécessité d'une évaluation aux urgences probables voire une hospitalisation de courte durée pour observation, trois critères et plus : hospitalisation nécessaire et considérer admission en réanimation si quatre ou cinq critères présents. Un score simplifié sans critère biologique (exclue l'urée) est également proposé : le CRB-65 : zéro critère : traitement ambulatoire adapté, un ou deux critères : nécessité d'une évaluation aux urgences probables voire une hospitalisation de courte durée pour observation, trois ou quatre critères : hospitalisation urgente.

Plusieurs équipes ont évalué la valeur de ces deux scores dans la décision d'hospitalisation a posteriori ou de façon prospective, et éventuellement identifié des facteurs supplémentaires intervenant dans la démarche de prise en charge. Ces études sont présentées dans les Tableaux 13, 14. Suite à ces études, il a été recommandé ultérieurement par l'équipe du « pneumonia PORT » qu'avant le calcul du PSI, le patient devait bénéficier d'une évaluation précise de toute condition préexistante compromettant le succès du traitement ambulatoire dont l'instabilité hémodynamique, la décompensation d'une comorbidité préexistante nécessitant l'hospitalisation, l'hypoxémie aiguë, les problèmes d'ordre sociaux ou psychiatriques, et l'incapacité à l'absorption d'un traitement per os. La seconde étape est le calcul du score PSI ; les patients en classe I, II ou III ne présentant aucun des critères précédents, peuvent être traités en ambulatoire. La troisième étape est l'appréciation clinique du médecin qui doit surpasser le score PSI si nécessaire [43].

**La position de l'Afssaps en 2005.** Les éléments de la décision de traiter en ambulatoire sont issus de l'analyse de la gravité de la pneumonie et des facteurs de risque de mortalité proposés d'après les travaux de Fine auxquels sont ajoutées des situations cliniques particulières dont une complication de la pneumonie (épanchement pleural, abcès), des conditions socioéconomiques défavorables, une inobservance thérapeutique prévisible et un isolement social. Les patients sans signe de gravité ni facteurs de risque peuvent être pris en charge en ambulatoire. Il en est de même pour les patients de moins de 65 ans avec un seul facteur de risque. Pour tous les autres patients, l'hospitalisation est habituellement recommandée tout en précisant que pour les sujets de plus de 65 ans, il est nécessaire de considérer l'âge physiologique plus que l'âge civil. Le bon sens clinique du médecin intervient dans l'appréciation de la nature et la stabilité d'un (des) facteur(s) de risque. Pour les patients pris en charge en ambulatoire, une hospitalisation s'impose devant une absence d'amélioration chez les sujets avec facteurs de risque ou de plus de 65 ans ou une dégradation clinique (signes de gravité, complications) dans les 48 à 72 heures chez les personnes de moins de 65 ans. Chez ces derniers, l'hospitalisation est recommandée en l'absence d'amélioration clinique après cinq à six jours de traitement (malgré les modifications thérapeutiques) [20].

**3.3.1.2. Valeur de la CRP.** Il n'y a pas d'étude récente établissant une association causale entre une valeur de CRP élevée et la décision d'hospitalisation. En revanche, deux études ont rapporté des résultats contradictoires au sujet de la comparaison des valeurs de CRP chez les patients hospitalisés par rapport aux patients traités en ambulatoire :

- l'étude de Flanders Tableau 2 où il n'y avait pas de différence significative, ni aucune corrélation avec la sévérité de PAC ;
- l'étude d'Almirall où la CRP était significativement plus élevée chez les patients hospitalisés versus les patients ambulatoires (132,0 versus 76,9 mg/l, respectivement ;  $p < 0,001$ ). Aucune de ces deux études ne permet de conclure car d'une part l'étude de Flanders ne porte que

sur un petit effectif (20 PAC), et d'autre part l'étude d'Almirall réalisée rétrospectif ne permet pas d'examiner les éléments conduisant à l'hospitalisation [5,70].

### 3.3.2. Critères d'hospitalisation en réanimation

Il n'existe pas de critère universel pour définir l'admission des PAC en réanimation. La nécessité d'une ventilation mécanique ou la présence d'un choc septique sont classiquement des critères obligatoires d'admission en réanimation. Les études ayant évalué les différentes règles et les facteurs prédictifs d'admission en réanimation sont présentées dans le paragraphe « signes de gravité et scores de gravité ». Par ailleurs, les unités de soins continus ou de soins intensifs qui sont actuellement en développement, ne sont pas évoquées dans la littérature.

### 3.4. Organisation du suivi

#### 3.4.1. Critères cliniques, biologiques et radiologiques d'évolution défavorable et/ou de guérison ? Quels sont les délais acceptables ?

Un délai de 48 à 72 heures est retenu par l'Afssaps pour l'amélioration symptomatique que ce soit chez l'adulte sain ambulatoire sans signe de gravité ou chez l'adulte de plus de 65 ans et/ou avec comorbidité sans signe de gravité. Un contrôle de l'efficacité du traitement est impératif au terme de ce délai [20].

La définition de l'échec thérapeutique n'est pas toujours précise et porte à confusion. Les questions que doit se poser le clinicien sont les suivantes :

- s'agit-il d'une autre pathologie simulant une pneumonie (cancer, atélectasie, ...) ?
- le patient présente-t-il des facteurs de risque connus de résolution retardée de la pneumonie ? Il convient alors de savoir apprécier l'évolution normale de la PAC en fonction des facteurs liés à l'hôte (âge, comorbidités, tabagisme, immunodépression...) et de la gravité de pneumonie;
- le traitement est-il adapté ?

Les facteurs liés au traitement doivent être réévalués (choix de l'antibiothérapie, posologies, observance du traitement) de même que les facteurs liés au pathogène (pathogène inhabituel, virulence du pathogène, problème de résistance). Cette réflexion aboutit à bien différencier les échecs du pari antibiotique des échecs liés au terrain, la gravité ou la survenue de complications (pulmonaires : abcès, empyème, nécrose, surinfection nosocomiale, ou extrapulmonaires : méningite, endocardite).

L'évolution habituelle d'une PAC comprend une défervescence thermique en deux à quatre jours, une résolution de l'hyperleucocytose en quatre jours, une persistance des râles respiratoires jusqu'au septième jour et une résolution radiologique au 30<sup>e</sup> jour dans la plupart des cas. La résolution radiologique peut être retardée et s'étendre de 3 à 12 semaines chez le sujet de plus de 50 ans et selon le degré de sévérité de la PAC.

Tableau 13  
Études évaluant le PSI et/ou le CURB-65 dans la décision d'hospitalisation

Ref	Type d'étude Effectif Objectif	Résultat
Capelastegui, 2005 [186]	Rétrospective observationnelle, multicentrique (5 hôpitaux) (mars 1998–1999 et mars 2000–sept. 2001) 844 et 654 patients hospitalisés But : décrire les variabilités de prise en charge des PAC hospitalisées	Score de sévérité PSI des patients hospitalisés : classes I–III = 462/844 (54,7 %), classes IV–V = 382/844 (45,3 %) Les motifs d'hospitalisation des classes I–III ne sont pas donnés
Goss, 2003 [187]	Prospective 1 centre sur 2 ans 253 patients But : évaluer les caractéristiques cliniques et le coût des patients à risque faible hospitalisés	Score de sévérité PSI des patients hospitalisés : classe I–III = 253/425 (59,5 %, I = 76, II = 89, III = 88), classes IV–V = 172/425 (40,5 %) Les motifs d'hospitalisation des classes I–III : conditions sociales défavorables (sans logis, toxicomanie, tabagisme actif, alcoolisme) et facteur ethnique
Arnold, 2003 [188]	Rétrospective Observationnelle 2 centres (1 CHU, 1 CH pour vétérans), oct. 1997–mars 2000 328 patients But : définir les facteurs cliniques qui justifient l'hospitalisation des patients à risque faible	Score de sévérité PSI des patients hospitalisés : classe I–II = 86/328 (26,2 %) Les motifs d'hospitalisation des classes I–II : autre problème médical aigu = 43 %, problème social = 18 %, intolérance orale = 14 %, échec du traitement ambulatoire = 14 %, non compliance = 9 %, sepsis ( $n = 1$ ), hypoxémie ( $n = 1$ ) Hospitalisation inappropriée = 14/328 (4,3 %) VPP du PSI comme seul indicateur d'hospitalisation = 16 % 296 patients dont 208 ambulatoires et 88 hospitalisés
Aliyu, 2003 [189]	Rétrospective 1 centre 296 patients But : Influence des facteurs démographiques, sociaux et financiers dans la décision d'hospitalisation	Score de sévérité PSI des patients hospitalisés : classe II = 67, classe III = 11, classe IV = 10 Facteurs significativement associés à l'hospitalisation : sexe féminin, facteur ethnique (noir), présence d'une couverture sociale, température, fréquence cardiaque NB : Exclus de l'étude : âge > 50 ans, HIV, insuffisance hépatique cardiaque ou rénale, néoplasie, intolérance orale, échec traitement ambulatoire
España, 2003 [190]	Prospective 1 centre 616 patients But : évaluer la décision d'hospitalisation guidée par le PSI et sept critères supplémentaires	Hospitalisation des classes IV et V et des classes I–III si présence d'au moins 1 des critères suivants : PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, choc, décompensation d'une pathologie sous-jacente, épanchement pleural, intolérance orale, problème social, échec d'un traitement antérieur. 616 patients dont 221 ambulatoires et 395 hospitalisés Score de sévérité PSI des patients hospitalisés : classe I = 34/179, classe II = 38/102, classe III = 106/115, classe IV = 140/143, classe V = 77/77 72/396 hospitalisations non justifiées par les critères définis
Roson, 2001 [98]	Prospective 1 centre 533 patients But : Corrélation du PSI aux pratiques conventionnelles d'un hôpital	Score de sévérité PSI des patients hospitalisés : classe I = 51, classe II = 62, classe III = 117, classe IV = 198, classe V = 105 Hospitalisation des classes I–III (230) pour défaillance respiratoire, épanchement pleural ou choc (137), comorbidité (27), âge > 70 ans (24), échec de traitement antérieur (18), atteinte multilobaire (16), suspicion de légionelle ou BGN (15), inhalation (2)
Stäubli, 2001 [191]	Prospective 1 centre 101 patients But : valeur du PSI comme critère d'hospitalisation et facteurs prédictifs d'hospitalisation chez les patients à risque faible	Score de sévérité PSI des patients hospitalisés : classe I = 3/21, classe II = 11/10, classe III = 13/15, classe IV = 27/28, classe V = 16/16 Hospitalisation jugée nécessaire par le médecin pour : pneumonie sévère ou condition médicale précaire 67 %, absence de support social 15 %, comorbidité relevante 18 % Facteurs prédictifs d'hospitalisation (analyse univariée) : âge, CRP, présence d'une comorbidité, index de Charlson, traitement par corticostéroïde

VPP : valeur prédictive positive ; BGN : bacille à Gram négatif.

Afin d'identifier les facteurs de risque d'échec thérapeutique précoce dans le traitement des PAC, Roson et al. ont mené une étude prospective auprès de 1383 patients présentant une PAC. Le premier résultat rapporté était la rareté de l'échec : 81/1383 soit 6 %. Les facteurs de risque d'échec précoce étaient les suivants : les comorbidités (âge, tabac, alcool), la gravité de

la PAC (selon le score de Fine et la présence d'un choc septique et/ou d'une pleurésie), l'étiologie bactérienne (*Legionella* et les bacilles à Gram négatif) et une antibiothérapie inadaptée. Dans cette étude, la résistance du pneumocoque à la pénicilline n'apparaissait pas comme un facteur prédictif d'échec précoce significatif [98].

Tableau 14  
Études évaluant le succès de la prise en ambulatoire telle que recommandée par les scores

Références	Type d'étude	Principaux résultats
Carratala, 2005 [192]	P, randomisée ouverte, 2 hôpitaux (oct 2000–2002) 224 patients avec score PSI II ou III tous traités par lévofloxacine (exclus si détresse respiratoire, comorbidité instable, problème social, intolérance orale) But : évaluer le succès du traitement des patients en classes PSI II et III ambulatoire vs hospitalisation	Randomisation : ambulatoire (110), hospitalier (114), comparaison des deux groupes : identiques Pas de différence en termes de bactériémie (ambulatoire : 3 vs hospitalisé : 1), durée d'antibiothérapie (moyenne 10,19 vs 10,0 jours), guérison à j30 (= disparition des signes présents à j0 et normalisation radiologique : ambulatoire 83,6 % vs hospitalisé 80,7 %), réhospitalisation (7/100 vs 8/114), complication (0,9 vs 2,6 %) mortalité (1 décès dans le groupe ambulatoire par ischémie mésentérique) ni qualité de vie. Satisfaction des patients ambulatoires supérieure (83/91 en ambulatoire vs 68/86 ; $p = 0,03$ )
Richards, 2005 [193]	P, contrôlée randomisée, 1 service d'urgences (juillet 2002–oct 2003) 55 patients avec score CURB-65 de 0 à 2 (exclus si isolé, comorbidité nécessitant une hospitalisation, épanchement pleural, syndrome obstructif) But : évaluer le succès de la prise en charge à domicile vs hospitalisation des PAC de sévérité modérée	Ambulatoire (visite quotidienne par un médecin généraliste et biquotidienne par une infirmière) $n = 24$ , hospitalisation $n = 25$ , sévérité évaluée par CURB-65 : score 0 : $n = 13$ et 14 respectivement ; score 1 : $n = 6$ et 8 ; score 2 : $n = 5$ et 3 Comparaison des deux groupes : durée de séjour plus longue dans le groupe ambulatoire (4 jours (1–14) vs 2 jours (0–10) ; $p = 0,004$ ), satisfaction des patients (évaluée à six semaines) supérieure dans le groupe ambulatoire ( $p < 0,001$ ) 2 patients hospitalisés dans le groupe ambulatoire (1 légionellose avec empyème et 1 échec de traitement), un patient réadmis dans le groupe hospitalisation (détérioration clinique). Absence de décès Pas de différence de durée d'antibiothérapie IV, PO, ni évaluation de l'intensité des symptômes résiduels à 2 et 6 semaines 79 % des patients non hospitalisés après leur consultation aux urgences (score PSI < 91) 1,9 % de réadmission à j30 dont 0,73 % de décès chez les patients non hospitalisés vs 7,14 % de réadmission et 9,34 % de décès chez les patients avec un score PSI > 90
Campbell, 2004 [194]	R, 1 centre sur deux ans 867 patients But : évaluer le succès de la prise en charge ambulatoire guidée par le PSI	Durée d'ATB IV, durée de séjour et % complications similaires entre classes IV–V et classes I–III avec au moins un des sept critères Durée d'ATB IV, durée de séjour et % complications significativement inférieure dans classes I–III sans critère supplémentaire versus classes IV–V et classes I–III avec au moins un des sept critères
España	Détaillé dans le Tableau 13	

ATB : antibiothérapie ; IV : intraveineux ; P : prospective ; R : rétrospective.

Une autre étude prospective récente était focalisée sur la quantification de l'échec thérapeutique, l'identification de ses facteurs de risque et les implications sur l'évolution. La cohorte analysée comportait 1424 patients de 15 centres hospitaliers espagnols, avec une durée moyenne de séjour de neuf jours et un taux de mortalité de 5,6 %. Le taux d'échec était de 15,1 %, 62,3 % d'échec précoce (dans les 72 heures) et 37,7 % d'échecs tardifs. L'échec était de cause infectieuse dans 40 % des cas, non infectieuse dans 15,8 % des cas et de cause indéterminée dans 44,2 % des cas. Les facteurs indépendants prédictifs d'échec étaient l'atteinte radiologique multilobaire, la présence d'une cavitation ou d'un épanchement pleural, d'une pathologie hépatique chronique, d'une leucopénie inférieure à  $4000/\text{mm}^3$  et d'un score PSI élevé. Les facteurs prédictifs d'un échec précoce étaient tous ces facteurs sauf l'hépatopathie, l'hyponatrémie était également un facteur prédictif d'échec précoce, alors que le vaccin contre la grippe était protecteur. Les facteurs prédictifs d'échecs tardifs étaient l'hépatopathie, l'épanchement pleural, l'atteinte multilobaire et le score PSI. L'échec avait un retentissement sur la mortalité qui était multipliée par 11 (25 versus 2 %), avec un taux de

complications plus élevé et une durée de séjour prolongée (18,5 versus 9,4 jours) [99]. Compte tenu de l'augmentation importante de la mortalité chez les patients en échec thérapeutique, faut-il inclure les facteurs de risque d'échec parmi les critères d'hospitalisation ? Les facteurs de risque d'échec dans cette étude ont également été identifiés dans d'autres études comme facteurs de risque de mortalité.

*3.4.1.1. Évaluation de l'évolution des signes cliniques et des symptômes.* L'étude princeps est celle de Halm et al. en 1998 où sur une étude prospective multicentrique observationnelle portant sur 686 patients, ils ont décrit le délai nécessaire à la normalisation de cinq paramètres cliniques, le retour à une alimentation possible et plusieurs paramètres fonctionnels (continence urinaire et fécale : délai moyen d'un jour, marche : délai moyen de deux jours). Pour certains paramètres (fréquence respiratoire, température et saturation en oxygène), des critères plus ou moins exigeants ont été envisagés. Le délai de normalisation des cinq paramètres cliniques (avec les définitions exigeantes ou non) était significativement plus long chez les patients avec un score de sévérité élevé (PSI IV et V).

Tableau 15  
Délai de normalisation des paramètres cliniques [90]

Critères de stabilité	Absent à l'inclusion patients (%)	Délai de normalisation	
		Médiane (j)	Min.–Max. (j)
<i>PAS</i> ≥ 90 mmHg	7	2	2–3
<i>FC</i> ≤ 100/min	56	2	2–3
<i>FR</i> /minute			
≤ 24	49	3	2–4
≤ 22	71	3	2–6
≤ 20	78	4	3–7
Température °C			
≤ 38,3	46	2	2–3
≤ 37,8	63	3	2–4
≤ 37,2	80	3	2–6
<i>SaO<sub>2</sub></i> %			
≥ 90	23	3	2–6
≥ 92	31	3	2–6
≥ 94	39	4	2–8
Alimentation	11	2	2–8
Absence confusion	8	3	2–4

PAS : pression artérielle systolique ; FC : fréquence cardiaque ; SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène.

Lorsque la normalisation des paramètres était obtenue pour la définition la moins exigeante, le pourcentage de rechute était de l'ordre de 25 %, le jour suivant, 10 et 4 % les deuxième et troisième jours. Après obtention des conditions de stabilité, la

Tableau 16  
Délai de normalisation de tous les paramètres en fonction de la sévérité [90]

					<i>Pneumonia severity index</i>			
					Classe I–III (n = 488)	Classe IV (n = 142)	Classe V (n = 56)	Total (n = 686)
PAS	FC	FR	T°C	SaO <sub>2</sub>	Médiane	Médiane	Médiane	Médiane
≥ 90	≤ 100	≤ 24	≤ 38,3	≥ 90	3	3	5	3
≥ 90	≤ 100	≤ 20	≤ 37,2	≥ 94	6	9	13	7

PAS : pression artérielle systolique ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; ToC : température corporelle ; SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène.

Tableau 17  
Facteurs associés à un délai de normalisation significativement plus long en analyse univariée [100]

	Nombre	Caractéristique présente		Caractéristique absente	
		Stabilité		Stabilité	
		Délai médiane (j)	Nbre patients à j4 (%)	Délai médiane (j)	Nbre patients à j4 (%)
BPCO	251	4	58,2	3	67,7
Néoplasie	62	4	51,7	3	64,5
Dyspnée	–	4	57,2	3	76,1
FR ≥ 24/minute					
Confusion	–	6	43,3	3	65,5
Sévérité					
PSI II	235	3	76,9	–	–
PSI III	321	3	66	–	–
PSI IV	378	4	54,6	–	–
PSI V	95	5	43,2	–	–
Atteinte multilobaire	–	4	51,2	3	67,4
Épanchement pleural	–	4	51,8	3	64,2
ATB préalable	–	3	68	4	61,5
Adhérence	928	3	65,7	4	54,4
recommandations (SEPAR)					
Échec ATB	124	9	12,9	3	69,7
Complications	309	Délai significativement plus long pour toutes les complications			
Admission réa	–	10	11,5	3	66,5

ATB : antibiothérapie ; SEPAR : société espagnole de pneumologie et chirurgie thoracique ; réa : réanimation.

nécessité d'une prise en charge en réanimation inférieure ou égale à 1 % tout score de sévérité confondu (Tableaux 15, 16) [90].

Les critères de stabilité clinique (à l'exception de la température pour laquelle le critère était inférieur ou égal à 37,2 °C) ont été appliqués à 1145 patients inclus dans une prospective multicentrique observationnelle espagnole afin d'identifier les facteurs prédictifs de stabilisation retardée. La médiane de temps pour la normalisation des paramètres était de quatre jours. Les caractéristiques associées à un délai de normalisation significativement plus long en analyse univariée et les facteurs prédictifs d'un retard à l'obtention de la stabilité clinique en analyse multivariée sont présentés dans les Tableaux 17, 18 [100]. En 2003, Menendez et al. avaient conduit une étude prospective afin d'identifier les paramètres des premières 24 heures d'hospitalisation associés à une durée de séjour prolongée. L'étude était réalisée dans quatre centres hospitaliers espagnols, 425 patients étaient inclus. Le taux de mortalité était de 8,2 % et la durée moyenne de séjour de neuf jours, mais relativement variable en fonction des hôpitaux. En analyse multivariée, l'hypoxémie, une pression artérielle diastolique basse, un épanchement pleural, une atteinte radiologique multilobaire et une hypoalbuminémie étaient indépendamment associés à une durée de séjour prolongée chez les patients en classes III à V du score PSI. Chez les patients à faible risque



Tableau 18  
Facteurs prédictifs de retard d'obtention de la stabilité clinique [100]

<i>Premier modèle</i>	
Dyspnée (HR = 0,76)	
Confusion (HR = 0,66)	
Épanchement pleural (HR = 0,67)	
Atteinte multilobaire (HR = 0,72)	
PSI III-V (HR = 0,73)	
Adhérence recommandations (HR = 1,22)	
<i>Second modèle incluant les complications et la réponse au traitement</i>	
BPCO (HR = 0,81)	
Dyspnée (HR = 0,79)	
Confusion (HR = 0,61)	
Atteinte multilobaire (HR = 0,84)	
PSI III-V (HR = 0,73)	
Échec traitement (HR = 0,31)	
Complications cardiaques (HR = 0,66)	
Complications respiratoires (HR = 0,77)	
Empyème (HR = 0,57)	
Admission ICU (HR = 0,57)	

(PSI I et II), l'hypoxémie et l'épanchement pleural étaient des facteurs indépendants prédictifs de durée de séjour prolongée [101].

De plus, Roson et al. ont montré dans une étude prospective observationnelle, que la durée de la fièvre était de 3,5 jours en moyenne (3,2 à 3,8 j) quelle que soit la classe PSI [98].

La plupart des études portant sur l'évaluation de la résolution des symptômes au cours des PAC ont été réalisées chez des patients atteints de pneumonies non sévères participant à l'évaluation de différents protocoles d'antibiothérapie, sur la base de l'autoévaluation par questionnaire.

Dans l'étude de Marrie et al., 399 patients avec des pneumonies non sévères (PSI classe I à III) traités en ambulatoire ont été inclus. La présence de cinq symptômes a été étudiée en fonction de leur sévérité par un système de point de 0 à 5 (0 = absence, 5 = très sévère) de j0 à j14, puis à j30 et j42 sur la base d'une autoévaluation. Ces symptômes étaient aussi évalués par un médecin le jour du diagnostic, puis par téléphone à j7 et j30 ainsi que lors d'une visite de contrôle à j14 et j42. La majorité des patients présentent encore de symptômes à j14, ceux-ci ont diminué de sévérité (Tableau 19). Un score de sévérité était calculé en additionnant les points de chaque symptôme (0–25), cette somme était transformée en un score de 0 à 100 par multiplication par 4. Cela permet de suivre l'évolution de la moyenne des scores et de noter que cette valeur n'est pas égale à 0 à j42. De plus, les patients qui ont un score supérieur à 60 à j0 ont un temps de résolution des symptômes prolongé. La comparaison des populations dont le score est inférieur ou égal à 20 ou supérieur à 20 à j14 montre que la seule différence significative est la moyenne d'âge plus jeune pour un score inférieur ou égal à 20 (46,3 versus 50,5 ans ;  $p = 0,01$ ). Bien que cette étude soit riche d'informations, le score proposé n'a pas bénéficié d'évaluation psychométrique rigoureuse (acceptabilité, fiabilité, validité, le taux de réponse). La fièvre n'a pas été retenue car la moyenne de la température était de  $37,3 \text{ °C} \pm 1$  [102].

Cette étude fait référence à trois études plus anciennes. Metlay et al. ont évalué la sévérité de la toux, la fatigue, la dys-

Tableau 19  
Marrie TJ et al. [102]

	1 <sup>ère</sup> visite (j0)		2 <sup>ème</sup> visite (j14)	
	Présence (%) (nbre)	Sévérité moyenne	Présence (%) (nbre)	Sévérité moyenne
Fatigue	95 (378)	3,5	64 (254)	1,3
Toux	95 (378)	3,5	65 (261)	1,1
Dyspnée	89 (353)	2,7	51 (204)	0,9
Expectorations	77 (309)	2,2	47 (186)	0,7
Douleur thoracique	72 (289)	2,1	28 (111)	0,5

pnée, les myalgies et la fièvre par une cotation de 0 (= absent) à 5 (= sévère) par autoévaluation par questionnaire et lors de rendez-vous successifs à j0, j7, j14, j21 et j28, dans une étude portant sur 126 patients traités en ambulatoire. La médiane de temps de résolution de la fièvre était de trois jours, cinq jours pour les myalgies, six jours pour la dyspnée et 14 jours pour la toux et la fatigue. À la fin de la période d'évaluation (j28), 35 % des sujets avaient au moins un symptôme non résolu [103]. Dans une étude antérieure sur 576 pneumonies non sévères, ils avaient rapporté la présence à j90 de fatigue pour 51 % des patients, 32 % pour la toux, 28 % pour la dyspnée, 27 % pour l'expectoration et 8 % pour les douleurs thoraciques. Cependant, 29, 16, 16, 10 et 3 % indiquaient la présence de fatigue, toux, dyspnée, expectoration et douleur thoracique respectivement avant l'épisode de pneumonie [104]. Dans une autre étude prospective, Fine et al. ont montré que la résolution des symptômes était plus longue dans les pneumonies plus sévères ; au moins un des symptômes était encore présent à j30 chez 76 % des patients traités en ambulatoire et 86,1 % des patients ayant nécessité une hospitalisation [105].

Les facteurs prédictifs de résolution complète des symptômes ont été étudiés dans une rétrospective observationnelle sur une cohorte de patients inclus dans un protocole randomisé d'évaluation de la lévofloxacine. Cinq cent trente-cinq patients ont été inclus, dont 247 traités en ambulatoire et 288 hospitalisés. Au terme de six semaines, seulement 35,7 % des patients avaient une résolution complète de tous les symptômes. En analyse univariée, les facteurs significativement associés à la résolution complète des symptômes étaient l'âge plus jeune, un score de sévérité plus bas (PSI), une pression artérielle systolique et une fréquence respiratoire plus basses, une température corporelle plus élevée et une meilleure saturation en oxygène, ainsi que l'absence d'asthme ou de BPCO et le traitement par lévofloxacine. En analyse multivariée, l'absence de BPCO (RR = 3,3 ;  $p < 0,001$ ), l'âge (RR = 1,2 par tranche de 10 ans ;  $p = 0,002$ ), l'absence d'asthme (RR = 2,1 ;  $p = 0,012$ ) et le traitement par lévofloxacine (RR = 1,7 ;  $p = 0,010$ ) étaient des facteurs prédictifs de résolution complète des symptômes à six semaines. Cependant, aucune conclusion ne peut être faite quant aux résultats de la lévofloxacine qui nécessiterait la performance d'essais cliniques randomisés pour l'étude de ces paramètres (Tableau 20) [106].

Il est à noter que toutes ces études ont été réalisées sur des cohortes de patients jeunes avec des pneumonies peu sévères. L'extrapolation de ces résultats à des PAC plus sévères ne peut être envisagée, des études complémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

Tableau 20

	1 <sup>re</sup> visite (j0) (%)	2 <sup>e</sup> visite à 2 semaines (%)	3 <sup>e</sup> visite à 6 semaines (%)
Toux	93,4	55,5	35,3
Dyspnée	78,7	Proche de 50	Proche de 35
Expectorations	69,2	Proche de 35	Proche de 25
Douleur thoracique	51,1	Proche de 20	Proche de 15
Fièvre	41,3	Proche de 10	Proche de 5
Fatigue	–	66,7	45,0
Au moins un symptôme	–	Proche de 90	64,3

El Moussaoui et al. ont élaboré la construction d'un autre score et publié sa validation. Soixante et un patients inclus dans l'étude ont rempli le questionnaire à l'admission puis lors de rendez-vous successifs à j3, j7, j10, j14 et j28. Les symptômes étaient la dyspnée (six stades en fonction de l'activité quotidienne), la sévérité de la dyspnée en général (cinq stades), la toux (quatre stades), l'expectoration (quatre stades), la facilité à expectorer (quatre stades), la couleur de l'expectoration (quatre items), l'appréciation de l'état général (quatre items), l'appétit physique par échelle visuelle analogique. À j28, tous les patients étaient considérés comme guéris. Malheureusement, aucun détail supplémentaire sur les réponses n'est donné dans la publication [107].

Une autre étude construite sur le même modèle, propose un questionnaire relatif à l'évaluation du désagrément entraîné par les symptômes de la pneumonie. Ce questionnaire a été validé par une étude multicentrique internationale. Dix-huit symptômes gradués par un système de points [6] sont évalués par questionnaire lors de rendez-vous successifs. Là encore, aucune donnée autre que la validation du questionnaire n'est exposée [108]. La seule étude retrouvée utilisant ce questionnaire après sa publication portait sur des patients avec une EABPCO.

**3.4.1.2. Évolution radiologique.** Lorsque le diagnostic de pneumonie est suspecté, la radiographie thoracique est habituellement demandée pour confirmer le diagnostic et éventuellement pour évaluer la sévérité de la pathologie, la présence de complications ou la recherche d'une pathologie sous-jacente. La littérature est alors riche de sémiologie radiologique à la prise en charge du patient lorsque celui-ci consulte aux urgences et/ou est hospitalisé. En revanche, l'étude de l'évolution radiologique normale des PAC a fait l'objet de très peu de publications. Cela est probablement expliqué par le fait que les images radiologiques contribuent rarement à l'appréciation de l'évolution clinique de la maladie lorsque celle-ci est favorable.

Dans une revue récente publiée par Vilar et al., il est spécifié que la plupart des pneumonies se résolvent en une ou deux semaines ; cette résolution peut être plus lente lorsqu'il existe des pathologies associées telles qu'une insuffisance respiratoire chronique obstructive, un diabète, une immunodépression ou encore un alcoolisme chronique [109]. Au terme des deux semaines, si les images radiologiques persistent et qu'aucune des conditions ci-dessus n'est présente, il apparaît nécessaire de rechercher une pathologie sous-jacente, en particulier un

cancer bronchopulmonaire, et d'élargir les explorations notamment par la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique [109]. Lorsque le patient est hospitalisé, la durée de séjour est habituellement inférieure à deux semaines ; la radiographie thoracique de contrôle de guérison est donc réalisée en ville. Lorsque les patients sont traités en ambulatoire, le suivi est assuré par le médecin traitant. Est-ce que cette radiographie thoracique est systématiquement demandée ? Lorsqu'elle est réalisée, quels en sont les résultats ? La littérature ne rapporte aucune donnée à ce sujet. De plus, aucun critère radiologique n'apparaît parmi les critères retenus pour évaluer la stabilité de la pneumonie et autoriser la sortie de l'hôpital. Par conséquent, les résultats radiologiques à la sortie du patient ne sont pas répertoriés.

Les études observationnelles concernant les légionelloses pulmonaires nous apportent des éléments en ce qui concerne l'évolution radiologique précoce de cette pathologie et témoignent de la mauvaise concordance clinico-radiologique. En effet, une tendance à la progression des images radiologiques a été largement décrite, alors que les patients bénéficiaient d'une antibiothérapie efficace et ne présentaient pas d'aggravation clinique ni biologique [19]. Dans l'étude de Tang et al., 28 % des patients présentaient un épanchement pleural à l'admission, ce pourcentage augmentait à 63 % durant l'hospitalisation [110]. Dans l'étude de Lettinga et al., l'infiltrat pulmonaire présent à l'admission progressait dans les 24 à 48 premières heures chez 40 % des patients ; cette progression n'était pas associée à l'admission des patients en réanimation ni au décès, contrairement à l'insuffisance rénale par exemple [57]. Ces considérations sont importantes à retenir en particulier lorsqu'il s'agit de définir un échec de traitement, habituellement évalué sur de nombreuses variables cliniques et biologiques mais aussi la progression des images radiologiques après 72 heures de traitement [99].

Deux études prospectives ont été destinées à l'évolution radiologique des PAC bactériennes chez le sujet immunocompétent, dans le cadre du suivi, afin d'identifier les délais acceptables pour parler d'absence de résolution. La première étude a été motivée par le fait que les cliniciens sont souvent confrontés à des patients chez qui la résolution radiologique semble retardée. Le but était de décrire l'évolution radiologique des PAC et d'identifier des facteurs prédictifs de résolution retardée, dans une étude prospective menée chez des patients jeunes (âge moyen = 40,2 ans ± 16,4) se présentant aux urgences. Quatre-vingt-un patients ont été inclus. Des antécédents de pathologies cardiopulmonaires étaient présents chez 30 (37 %) patients dont six avec une BPCO. Des radiographies thoraciques étaient réalisées toutes les deux semaines pendant les huit premières semaines, puis toutes les quatre semaines pendant jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine ou jusqu'à ce que toute anomalie imputable à la PAC ait disparu. La normalisation de la radiographie était obtenue au terme de deux semaines pour 41 patients (50,6 %). Au-delà, tous les patients n'ont pas bénéficié du suivi radiologique. Les anomalies radiologiques avaient totalement disparu chez 50 patients pour 75 patients évalués à quatre semaines et 56/73 à six semaines. À la 24<sup>e</sup> semaine, 4/67 patients présentaient la persistance d'anomalies

radiologiques. La normalisation radiologique était plus rapide chez les patients traités en ambulatoire ( $n = 44$ ) (3,8 *versus* 9,1 semaines,  $p = 0,03$ ) et les non fumeurs ( $n = 40$ ) (4,5 *versus* 8,4 semaines,  $p = 0,05$ ). Le pourcentage de normalisation était inversement corrélé à l'âge et à une atteinte d'un seul lobe ( $n = 55$ ) *versus* atteinte multilobaire. En analyse multivariée, seuls l'âge (RR = 0,79 par décennie) et l'atteinte multilobaire (RR = 0,55 pour plus d'un lobe) étaient des facteurs indépendants prédictifs de résolution plus lente [111].

La deuxième étude s'adressait aux personnes âgées afin d'estimer le taux de résolution radiographique en fonction non seulement de l'atteinte initiale, mais aussi des pathogènes impliqués, du statut fonctionnel du patient et des comorbidités cumulatives. Dans cette étude prospective, 74 patients âgés de plus de 70 ans hospitalisés pour PAC ont été inclus. Le suivi radiologique, comprenant une radiographie pulmonaire toutes les trois semaines pendant 12 semaines ou jusqu'à disparition des images pathologiques consécutives à la pneumonie, a été réalisé chez 64 patients. La normalisation radiologique était de 35,1 % à trois semaines, 60,2 % à six semaines et 84,2 % à 12 semaines. La résolution était significativement plus lente chez les patients avec un index de comorbidité élevé ou lorsqu'il y avait soit une bactériémie, soit une atteinte multilobaire, soit une entérobactérie à Gram négatif. En analyse multivariée, seuls l'index de comorbidité (RR = 0,67 par classe,  $p < 0,001$ ) et l'atteinte multilobaire (RR = 0,24 pour plus d'un lobe,  $p < 0,001$ ) étaient des facteurs indépendants prédictifs de résolution lente (12 semaines) [112].

### 3.4.2. Quels sont les critères de sortie d'hospitalisation ? De retour à domicile ?

Lorsqu'un patient est hospitalisé et traité, il est important de définir quels sont les critères qui reflètent la stabilité de la maladie autorisant la sortie de l'hôpital sans risque. Une méta-analyse publiée en 2001, dont le but était d'évaluer le relais per os et la sortie précoce, a identifié cinq articles décrivant l'application de critères de sortie de l'hôpital. Le critère le plus fréquemment retrouvé était l'absence de décompensation d'une comorbidité (quatre articles sur cinq). Il existait une grande disparité dans les autres critères de sortie : nécessité d'explorations complémentaires (un article sur cinq), conditions sociales défavorables (un article sur cinq), normalisation du nombre de leucocytes ( $\leq 12\ 000$ ) (un article sur cinq), normalisation de la saturation en oxygène ( $\geq 90\%$ ) (un article sur cinq) [80].

Dans l'étude de Halm, lorsque les objectifs pour les cinq critères, pression artérielle systolique supérieure ou égale à 90 mmHg, fréquence cardiaque inférieure ou égale 100/minute, fréquence respiratoire inférieure ou égale à 24/minute, température inférieure ou égale à 38,3 °C et saturation en oxygène supérieure ou égale à 90 %, sont atteints, le pourcentage de rechute, considéré par la déstabilisation d'au moins un seul des cinq critères, était de l'ordre de 25, 10 et 4 % à 24, 48 et 72 heures respectivement. Après obtention de ces conditions de stabilité, le risque d'aggravation nécessitant une prise en charge en réanimation était égal à 1 % pour les patients initialement classés en classe V du PSI et inférieur à 1 % pour les

autres [90]. Ces critères, avec quelques modifications, ont été appliqués par la suite dans une étude prospective multicentrique observationnelle portant sur une cohorte de 680 patients. Le nombre de critères instables à la sortie des patients était totalisé et le devenir des patients en termes de mortalité, réadmission ou absence de récupération de l'activité quotidienne antérieure dans les 30 jours suivants l'épisode de pneumonie, était analysé. Quarante-quatre pour cent des patients étaient âgés de plus de 65 ans, 98,7 % (671/680) avaient au moins une comorbidité. La médiane de durée de séjour était de sept jours. À j30, le taux de mortalité était de 3,4 % (23/680), le taux de réadmission de 9,9 % (67/680), au total 11,8 % des patients ont eu un évènement défavorable (décès ou réadmission) dont 15 % étaient institutionnalisés. 32,8 % (223/641) des patients n'avaient pas récupéré une activité normale à j30. La sensibilité et la valeur prédictive positive de ces critères étaient très faibles vis-à-vis de la détection de la survenue d'un évènement défavorable (mortalité ou réadmission), 27,5 et 16,9 respectivement pour au moins un critère instable présent, 7,5 et 46,1 respectivement pour au moins deux critères ; en revanche, la spécificité et la valeur prédictive négative étaient acceptables : 82,0 et 89,4 respectivement avec au moins un critère, 98,8 et 88,9 respectivement avec au moins deux critères. Par conséquent, la sortie de l'hôpital ne devrait pas être autorisée chez les patients avec deux critères instables. Ceux qui sortent de l'hôpital avec un seul critère d'instabilité nécessitent un suivi médical rapproché (Tableaux 21–23) [113].

En 2003, Fine et al. ont publié une étude dont le but était d'évaluer l'impact de la mise en place d'un protocole de prise en charge des PAC sur la durée de l'antibiothérapie par voie intraveineuse et la durée de séjour. Ce protocole comportait plusieurs facettes dont des critères de stabilité guidant la décision de la sortie de l'hôpital. Cette étude multicentrique randomisée incluait 608 patients dont 283 dans le bras intervention (application du protocole). Les critères de sortie sont présentés dans le Tableau 24.

Sur les 283 patients, 190 (67 %) ont atteint les critères de sortie entre j3 et j10, 63 (22 %) sont sortis avant obtention de ces critères, trois (1 %) sont décédés avant l'obtention des critères et 27 (10 %) n'ont jamais atteint les critères à j10. La médiane de durée de séjour était identique dans les deux groupes (intervention et contrôle), de même pour le nombre de patients sortis avant obtention des critères : 33 % dans le groupe intervention et 31 % dans le groupe témoin par analyse rétrospective des données. Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité, réadmission, perte d'autonomie, retour aux activités quotidiennes ou satisfaction des patients. Cette étude destinée à l'évaluation du bénéfice du pro-

Tableau 21  
Fréquence des critères anormaux (instables) à la sortie des patients [113]

Température > 37,8 °C	3 %
Fréquence respiratoire > 24/minute	4 %
Fréquence cardiaque > 100/minute	4 %
Pression artérielle systolique $\leq 90$ mmHg	1 %
Saturation en oxygène < 90 %	6 %
Confusion	2 %
Intolérance orale	2 %

Tableau 22

Pourcentage d'événements défavorables à j30 en fonction du nombre de critères d'instabilité à la sortie des patients [113]

Critères instables	Critère présent n (%)	Mortalité (%)	Réadmission (%)	M + R (%)	Perte d'activité (%)
0	550 (81 %)	2,6	8,9	10,5	32,4
1	117 (17 %)	3,4	11,9	13,7	44,3
≥ 2	13 (2 %)	38,6	30,8	46,2	54,6

M + R : mortalité et réadmission.

Tableau 23

Risques relatifs ajustés en fonction du nombre de critères d'instabilité à la sortie des patients [113]

Critères instables	Mortalité	Réadmission	M + R	Perte d'activité
1 ou +	2,1 (0,8–5,4)	1,5 (0,8–2,7)	1,6 (1,0–2,8)	1,5 (1,0–2,4)
1	1,1 (0,3–3,5)	1,3 (0,7–2,5)	1,3 (0,7–2,4)	1,5 (1,0–2,4)
≥ 2	14,1 (3,1–69,0)	3,5 (1,0–12,4)	5,4 (1,6–18,4)	1,6 (0,4–6,1)

Ajustement sur le score de sévérité (PSI) et les patients non réanimatoires. M + R : mortalité et réadmission.

Tableau 24

Stabilité autorisant la sortie si critères présentant depuis au moins 24 heures [114]

Critères permettant le relais per os
Ingestion possible
Température ≤ 38,0 °C
Fréquence cardiaque ≤ 100/minute
Fréquence respiratoire spontanée ≤ 24/minute
Pression artérielle systolique ≥ 90 mmHg ou ≥ 100 mmHg si hypertension, sans vasopresseur
Habilité mentale habituelle
Absence de décompensation de comorbidité ou anomalie biologique nécessitant l'hospitalisation
SaO <sub>2</sub> ≥ 92 % ou PaO <sub>2</sub> ≥ 60 mmHg en air ambiant ou O <sub>2</sub> ≤ 2l/minute ou PaO <sub>2</sub> habituellement si hypoxémie chronique

protocole en général ne permet pas d'analyse spécifique du devenir des patients en fonction des critères de stabilité. La prise en charge des patients dans le bras témoin apparaît de qualité (par exemple, le délai d'administration de l'antibiothérapie est de 3,7 heures) et similaire au bras intervention [114].

Dans l'étude de Stone et al., les mêmes critères sont repris avec plus de précision concernant les anomalies biologiques et un item supplémentaire (Tableau 20). Il s'agissait d'une étude prospective randomisée multicentrique évaluant l'efficacité d'un protocole de prise en charge des PAC non sévères (classe V du PSI, ventilation mécanique, admission en réanimation et comorbidités sévères exclues) comprenant un traitement par ceftriaxone et l'évaluation des critères de stabilité par des investigateurs externes qui prévenaient le médecin en charge du groupe intervention lorsque la stabilité était obtenue. Le délai d'obtention de stabilité était significativement plus long dans le bras intervention (médiane 3 versus 2 jours ; RR = 0,79, 95 % CI 0,65–0,95 ;  $p = 0,02$ ), mais la sortie était autorisée plus rapidement dans ce groupe lorsque les patients étaient considérés comme stables (médiane jours d'hospitalisation après stabilité 1 versus 2 ; RR = 1,26 ; 95 % CI 1,07–1,48 ;  $p = 0,006$ ). Il n'existait pas d'autre différence statistiquement significative. Cependant, cette étude possède deux biais importants :

- les caractéristiques des patients dans les groupes sont différentes en termes de comorbidités avec plus de diabète (21,3 versus 13,9 %) et un nombre de comorbidités plus élevé (≥ 2, 40,8 versus 30,1 %) dans le bras intervention ;
- le protocole n'a pas été exécuté pour environ un quart des patients (Tableaux 25, 26) [115].

Marrie et al. en 2005, ont analysé les caractéristiques des PAC nécessitant une hospitalisation chez les sujets bénéficiant de soins à domicile, dans une étude prospective portant sur 540 patients admis dans six hôpitaux au Canada sur deux ans. Ils ont montré que le délai d'obtention des critères de sortie de Halm plus une reprise de l'alimentation et des tests fonctionnel et mental normaux n'était pas plus long (sauf pour la saturation artérielle en oxygène). Le taux de réadmission était de 8,9 % si tous les critères de sortie étaient atteints, 11,9 % si un critère était manquant et 30,8 % pour plus de deux critères [116].

#### 3.4.3. Suivi au décours d'une pneumonie aiguë communautaire

Le suivi au décours d'une pneumonie n'a pas réellement fait l'objet de publications.

Une étude en 2005 avait pour but d'évaluer la fréquence de l'association des PAC à des pathologies sous-jacentes chroniques et d'identifier des paramètres cliniques ou microbiologiques prédictifs de la présence d'une pathologie sous-jacente. Les 660 patients inclus (529 hospitalisés et 131 traités en ambulatoire) dans cette étude prospective d'une durée de cinq ans, ont bénéficié à titre systématique d'une consultation dans

Tableau 25

Critères autorisant la sortie du patient en supplément du Tableau 24 [115]

Absence de
Ischémie
Infarctus du myocarde
Infection suppurative
Données biologiques
Natrémie 130–148 mEq/l
Kaliémie 3,0–5,5 mEq/l
Glycémie < 300 mg/dl
Hématocrite ≥ 30% sauf anémie chronique
pH artériel ≥ 7,35

Tableau 26

Pourcentage de patients sortis en fonction de l'obtention de la stabilité et devenir [115]

	Intervention (%)	Contrôle (%)
Sortie avant stabilité	20	20
Sortie 24 heures après stabilité	54	44
Mortalité à j30	2,1	1,4
Complications à j30	15,8	11
Réadmission à j30	8,5	7,6

les quatre à six semaines après l'épisode de pneumonie (443/529 hospitalisés et 125/131 ambulatoires). Cette recherche attentive de maladies sous-jacentes a permis d'identifier une pathologie alors inconnue chez 45 patients : 14 avaient un diabète, 12 avaient un cancer (50 % cancer bronchopulmonaire) et huit avaient une BPCO pour les découvertes les plus fréquentes. Le diabète était identifié le plus souvent lors du diagnostic de pneumonie alors que la découverte d'un cancer était plus fréquente dans le suivi. Parmi les paramètres étudiés, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patients avec découverte d'une pathologie sous-jacente et sans. L'identification d'une nouvelle pathologie était plus fréquente chez les patients pour lesquels la documentation microbiologique était bactérienne, la pneumonie nécessitait une hospitalisation ou parmi les patients avec une bactériémie. Le biais majeur de l'étude est l'identification de toute pathologie, quel que soit le mode de présentation (pneumonie ou autre) par une recherche attentive. Quoi qu'il en soit, le diagnostic de PAC peut être une opportunité pour cibler un suivi plus régulier chez certains patients, particulièrement ceux qui ont été bactériémiques et qui présenteraient d'éventuels facteurs de risque pour un cancer [117].

#### 4. Exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est habituellement de présentation insidieuse et n'est souvent diagnostiquée qu'à un stade avancé chez de nombreux patients dont l'exacerbation est un mode fréquent d'entrée dans la maladie. Définir l'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (EABPCO) est complexe car la symptomatologie est extrêmement hétérogène. L'EABPCO a fait l'objet de plusieurs revues ces dernières années, toutes soulignent les difficultés engendrées par le manque d'une définition homogène [118–121]. La plupart des études utilisent les critères modifiés d'Anthonisen qui sont soit la présence de deux critères majeurs : aggravation de la dyspnée, une augmentation de la purulence des expectorations, augmentation du volume des expectorations, soit un critère majeur et un critère mineur : fièvre sans cause apparente, toux, « rhume », augmentation de la fréquence respiratoire. Cette définition a été retenue lors de l'actualisation des recommandations pour la prise en charge de la BPCO en 2003 par la Société de pneumologie de langue française [118,122,123]. Cependant, une grande majorité des EABPCO non seulement ne sont pas hospitalisées mais aussi ne sont pas signalées à un médecin. C'est pourquoi le relevé quotidien des symptômes sur un carnet par le patient et le calcul des scores de qualité de vie tel que le *Saint-George respiratory questionnaire* (SGRQ) ont pris de l'ampleur dans les études les plus récentes et ont donné naissance à de nouvelles définitions ; celles-ci tiennent compte du ressenti du patient par rapport à son état habituel avec une aggravation persistante de la condition respiratoire passant d'un état stable à un état instable dont le début est soudain et nécessite une adaptation du traitement habituel [118,124,125]. Récemment, l'Affsaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

a publié des recommandations ; la définition retenue est la suivante : « Le diagnostic de l'EABPCO se fait sur l'association d'une BPCO préexistante et d'une acutisation des symptômes respiratoires » [20].

Il est important de noter que dans toutes les études présentées dans ce rapport, il existe une variation considérable des critères d'inclusion du fait de l'absence d'une définition unanime de l'EABPCO d'une part, et d'autre part du fait de l'absence de données concernant la classification du stade de sévérité de la BPCO qui relève habituellement des explorations fonctionnelles respiratoires mesurées en dehors de toute exacerbation.

##### 4.1. Facteurs de risque de survenue d'une EABPCO

Depuis plusieurs années, un nombre d'études considérables a tenté d'identifier les facteurs de risque d'exacerbation. Il s'agit le plus souvent d'études épidémiologiques identifiant des associations plus que des relations causales. Ces facteurs sont des facteurs liés à l'hôte et des facteurs environnementaux, les deux conduisant à une aggravation de la maladie chronique. Les recommandations du groupe GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), qui constitue une référence incontournable, annonçaient en 2001 qu'environ un tiers des EABPCO était sans facteurs de risque identifiés [122].

Les facteurs de risque d'exacerbations retenus dans l'actualisation des recommandations de la prise en charge des BPCO de la SPLF en 2003, classées en pertinence clinique forte, modérée ou faible selon l'argumentaire identifié dans la littérature, sont : causes infectieuses trachéobronchiques et pulmonaires parenchymateuses (forte), infections extraréspiratoires (modérée), décompensation cardiaque gauche (forte), embolie pulmonaire (forte), exacerbation d'une composante asthmatique (forte), pneumothorax (faible), agression thoraco-abdominale en période postopératoire (forte), traumatisme thoracique (modérée), tassement vertébral (faible), médicaments sédatifs (faible), environnement extérieur (froid, vent, humidité, polluants aériens) (faible), apnée du sommeil (forte) [123].

Sur les cinq dernières années, on note une prédominance des études focalisées sur le rôle des infections dans l'EABPCO.

##### 4.2.1. Fréquence des exacerbations et évolution de la BPCO

La fréquence moyenne des exacerbations est de deux à trois épisodes par an, mais elle est très variable d'un patient à l'autre. Le premier facteur de risque d'EABPCO est la fréquence et le nombre d'exacerbations l'année précédente. Les patients avec une BPCO modérée à sévère et enclins à des exacerbations fréquentes ont un taux d'admission et de réadmission à l'hôpital élevé, retentissant sur la qualité de vie. De plus, une fréquence plus élevée d'EABPCO est associée à un déclin plus rapide de la pathologie chronique et les exacerbations deviennent plus fréquentes et plus sévères avec l'aggravation de la sévérité de la maladie. Une excellente revue de la littérature écrite en 2002 par Miravittles propose les facteurs de risque d'exacerbations fréquentes (> 2/an) suivants : âge croissant, aggravation des explorations fonctionnelles respiratoires,

hypersécrétion bronchique, exacerbations fréquentes, toux et sibilants quotidiens, symptômes bronchiques [126].

Les études récentes appuyant cet avis ne présentent qu'un niveau de preuve intermédiaire avec de petits effectifs et une interaction importante entre sévérité de la maladie chronique et fréquence des exacerbations ; elles sont résumées dans le Tableau 27. L'étude de Miravittles et al. détaillée dans le paragraphe « critères d'hospitalisation » présentait d'ailleurs comme facteurs de risque d'exacerbations fréquentes, l'âge (OR = 1,21 pour chaque dizaine d'années supplémentaire), le VEMS (OR = 0,82 pour chaque dizaine d'unité supplémentaire) et l'hypersécrétion mucoïde chronique (OR = 1,54) [127].

#### 4.2.2. Le tabac

Le tabac est la première étiologie de la BPCO mais aussi une étiologie potentielle des exacerbations. Contrairement au retentissement du tabagisme sur le déclin de la fonction respiratoire, l'effet du tabac sur la fréquence des exacerbations a été très peu étudié. De plus, ces études qui n'ont pas été retenues dans ce rapport, s'intéressaient au retentissement de l'arrêt du tabac sur la fonction respiratoire en association avec des thérapeutiques médicamenteuses.

Les deux études les plus probantes sont probablement les suivantes :

- Kanner et al. ont montré que l'arrêt du tabac était associé à une diminution de la fréquence des exacerbations. Leur première publication étudiait les effets de l'arrêt du tabac dans un essai contrôlé randomisé sur 5887 fumeurs avec un suivi

à cinq ans sur un ensemble de symptômes respiratoires (toux, expectorations, sibilants, dyspnée), symptômes qui sont en outre le cortège de la BPCO stable. Ils ont montré une diminution des facteurs étudiés en relation avec l'arrêt du tabac [128]. Dans la seconde étude réalisée sur la même cohorte de patients, les fumeurs habituels ou occasionnels, présentaient un déclin du VEMS de 7 ml/an pour une exacerbation par an constatée lors d'une consultation médicale alors que cette diminution du VEMS n'était pas observée chez les anciens fumeurs ; par ailleurs, les anciens fumeurs ne présentaient que 0,24 exacerbation par an [129] ;

- une étude prospective évaluant les facteurs de risque de réadmission pour EABPCO sur 340 patients admis pour exacerbation avec un suivi d'un an, retrouvait que le tabagisme passif était un facteur de risque après ajustement, mais ce paramètre n'était pas retenu dans l'analyse finale (modèle de Cox) identifiant les facteurs indépendants prédictifs de réadmission (étude détaillée dans le paragraphe « facteurs de risque d'évolution compliquée ») [130].

#### 4.2.3. La pollution aérienne

Quelques travaux ont été publiés en ce qui concerne les effets de la pollution aérienne sur les EABPCO et ce facteur est retenu par les experts comme facteur favorisant les exacerbations [118,119,121,131]. Cependant, ces études sont le plus souvent soit réalisées sur de petits effectifs, soit focalisées sur les problèmes respiratoires et la mortalité en général. Une étude française conduite sur 14 mois chez 39 parisiens avec une BPCO sévère (suivis par leur médecin traitant et qualité de

Tableau 27

Études évaluant la fréquence des exacerbations comme facteur de risque d'exacerbation

Référence, type d'étude et effectif, objectif	Résultats
Donaldson, 2002 [149] Étude prospective sur 109 patients BPCO modérée à sévère sur quatre ans Critères d'Anthonisen évalué par médecin et par patient (notes journalières dans un carnet) But : étudier la relation entre EABPCO et altération de la fonction respiratoire	Exacerbations fréquentes définies par > 50% percentile = 2,92/an, n = 46 Hospitalisations plus fréquentes et plus longues chez les patients avec exacerbations fréquentes (20 patients/46 1,5 fois/an pour une durée moyenne de dix jours (7–14 jours) vs 7 patients/63 1 fois/an pour une durée médiane de dix jours (7–12 jours) Diminution du VEMS plus importante chez les patients EABPCO fréquentes (–40,1 vs –32,1 ml/an mesuré sur 16 patients/groupe) Diminution plus importante du Peak Flow chez les patients EABPCO fréquentes (–2,9 vs –0,7 l/minute par an) Comparaison des deux groupes : EABPCO fréquentes avaient significativement plus de dyspnée chronique (65,2 vs 30,2 % ; p < 0,001), et de sibilants (47,8 vs 22,2 % ; p = 0,005) et tendance à plus de tabagisme actif (39,3 vs 22,2 % ; p = 0,056) La fréquence des exacerbations était consistante pour un même patient avec une corrélation positive d'une année à l'autre (année 1 et année 2, 2 et 3, 3 et 4)
Donaldson, 2003 [144] Même cohorte que l'étude précédente, 132 patients suivis pendant une durée de 918 jours But : étudier les changements dans la fréquence, la nature des symptômes, la sévérité et la récupération des EABPCO dans le temps	Fréquence d'exacerbation supérieure chez les patients avec une BPCO sévère (n = 38) vs BPCO modérée (n = 94)(3,43 vs 0,75/an) Au fil du temps des exacerbations, augmentation du nombre de symptômes, augmentation du délai de récupération des symptômes et du VEMS et augmentation de la prévalence de la purulence des expectorations
Spencer, 2004 [161] Analyse rétrospective d'une étude prospective randomisée en double-aveugle évaluant le fluticasone propionate sur 613 patients avec une BPCO modérée à sévère sur trois ans	Nombre de patients sans EABPCO = 93/613. Nombre de patients avec EABPCO fréquentes (> 1,65/an) = 286/520. Les exacerbations fréquentes étaient indépendamment associées à un état de base plus altéré (évaluer par le SGRQ) et une détérioration plus rapide de l'état de santé. Les patients présentant des exacerbations fréquentes avaient un VEMS de base plus bas que ceux présentant au moins une exacerbation/an

SGRQ : Saint-Georges respiratory questionnaire.

l'air obtenue quotidiennement) a montré que le seul polluant associé aux EABPCO était l'ozone (OR = 1,44 pour 10 µg/m<sup>3</sup> d'augmentation en ozone ; 95 % CI = 1,14–1,82), avec un retard de deux à trois jours. L'effet de l'ozone était particulièrement prononcé chez les patients ayant une pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO<sub>2</sub>) supérieure à 43 mmHg (OR = 1,83 ; 95 % CI = 1,36–2,47) par rapport à ceux dont la PaCO<sub>2</sub> était inférieure à 43 mmHg (OR = 1,26 ; 95 % CI = 0,90–1,77) [132]. En Espagne, une étude similaire montrait qu'une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> pour l'ozone et de 1 mg/m<sup>3</sup> pour le monoxyde de carbone était associée à une augmentation des consultations aux urgences pour BPCO de 6,1 % (95 % CI = 2,2–10,1 %) cinq jours après et de 3,9 % (95 % CI = 1,4–6,6 %) un jour après, respectivement. Il n'y avait pas d'association significative pour les autres polluants (dioxyde d'azote, dioxyde de sulfure et gaz d'échappement) [133]. Une autre étude de plus grande ampleur conduite en Italie sur trois ans, analysait toute admission à l'hôpital pour cause respiratoire incluant pneumonie, asthme et BPCO. Le taux moyen d'admission pour BPCO était de 13 par jour. Les polluants étudiés étaient les particules, le dioxyde de sulfure, le monoxyde de carbone, le dioxyde d'azote et l'ozone (interquartile range augmentation de 23,0 µg/m<sup>3</sup>, 6,9 µg/m<sup>3</sup>, 1,5 mg/m<sup>3</sup>, 22,3 µg/m<sup>3</sup>, 23,9 µg/m<sup>3</sup> respectivement). Le seul polluant associé à une augmentation des admissions pour BPCO était le monoxyde de carbone (augmentation des admissions de 4,3 % (95 % CI 1,6–7,1) le jour même). Pour les autres polluants, une augmentation inconstante (comme en témoignent les intervalles de confiance) était observée pour le dioxyde d'azote et l'ozone, 2,2 % (–0,7–5,2) pour le dioxyde d'azote le même jour et de 3,6 % (–0,9–8,3) pour l'ozone le jour d'après [134]. Parmi les études plus anciennes, on peut en retenir deux du fait d'un effectif plus important. La première est une étude conduite à Helsinki sur trois ans. Sur 2807 patients, une association était observée entre dioxyde de sulfure et EABPCO chez les sujets de plus de 65 ans le même jour (RR = 1,31 pour une augmentation de 2,7 fois ; 95 % CI 1,01–1,70 ; *p* = 0,039), et un autre pic trois jours après (RR = 1,39 ; 95 % CI 1,05–1,86 ; *p* = 0,021). L'effet du dioxyde d'azote était le plus prononcé six jours après (RR = 1,31 ; 95 % CI 1,03–1,66 ; *p* = 0,022). Aucune association n'a été retrouvée pour les particules malgré leur taux élevé (76 µg/m<sup>3</sup>), ce qui est concordant avec les études précédentes. En revanche, il n'y avait pas d'association avec l'ozone dont le taux était relativement bas dans cette étude (22 µg/m<sup>3</sup>) [135]. La deuxième est une étude multicentrique européenne réalisée dans les villes de Londres, Paris, Amsterdam, Rotterdam, Barcelone et Milan. Une augmentation de 50 µg/m<sup>3</sup> était considérée pour tous les polluants étudiés. Le dioxyde de sulfure était associé à un risque relatif d'augmentation d'admission journalière de 1,02 (0,98, 1,06), 1,04 (1,01, 1,06) pour les gaz d'échappement, 1,02 (1,00, 1,05) pour les particules, 1,02 (1,00, 1,05) pour le dioxyde d'azote et 1,04 (1,02, 1,07) pour l'ozone. Cependant, on note dans cette étude que le taux d'admission était très variable d'une ville à l'autre (1/jour pour 0,7 millions d'habitants à Amsterdam et 20/jour pour 7,2 millions d'habitants à Londres), les effets étaient appréciés

Tableau 28

Pays, référence	Polluants retenus	Délai
France [132]	Ozone (surtout si PaCO <sub>2</sub> > 43 mmHg)	2–3 jour
Espagne [133]	Ozone	5 jour
Italie [134]	Monoxyde de carbone	1 jour
	Monoxyde de carbone	Le même jour
	Ozone (association inconstante)	1 jour
	Dioxyde d'azote (association inconstante)	Le même jour
Helsinki [135]	Dioxyde de sulfure (chez les sujets > 65 ans)	Le même jour et à 3 jour
	Dioxyde d'azote	6 jour

dans des délais variables (de zéro à deux jours) avec des risques relatifs relativement bas pour une étude épidémiologique [136]. Un résumé des associations entre polluants et EABPCO est présenté dans le Tableau 28.

#### 4.2.4. Les étiologies infectieuses

Tous les auteurs des revues citées en introduction s'accordent pour dire que les principales étiologies des EABPCO sont les infections bactériennes ou virales (Tableau 29). Il apparaît que 80 % des EABPCO sont d'origine infectieuse avec 50 % d'infections bactériennes et un tiers d'infections virales selon Sethi et File, tout au moins pour les exacerbations qui sont rapportées à un médecin et qui ont bénéficié d'investigations microbiologiques [120]. Dans les dernières recommandations de l'Afssaps, il est spécifié que 50 % des EABPCO sont d'origine infectieuse, avec 50 % de virus et 50 % de bactéries [20].

Cependant, l'analyse des études évaluant le rôle des infections dans l'EABPCO est exposée à des problèmes méthodologiques conséquents, en particulier parce que les patients sont hétérogènes (stade de la BPCO), les prélèvements sont hétérogènes, et la différenciation entre colonisation et infection est délicate. En effet, la plupart des patients à l'état stable ont des prélèvements respiratoires positifs, signifiant que l'isolement d'un pathogène sur ces prélèvements pendant une exacerbation ne doit pas être considéré comme la démonstration d'un effet pathogène obligatoire à l'origine de l'exacerbation.

**4.2.4.1. Bactéries.** Les études évaluant le rôle des bactéries et les facteurs de risque d'EABPCO due à une infection bactérienne sont présentées dans les Tableaux 30, 31. Les limites concernant l'évaluation de la réponse immunitaire en termes de sérologies sont d'une part la réalisation d'une seule sérologie par patient, et d'autre part la réalisation des sérologies pendant l'EABPCO ne permettant pas d'identifier une séroconversion au moment de l'exacerbation. Les études portant sur les méthodes de culture habituelle des prélèvements respiratoires, quel que soit le mode de prélèvement, s'accordent pour affirmer qu'il existe une corrélation entre identification de bactéries et exacerbation. Bien que les effectifs de ces études soient habituellement faibles, la cohérence des résultats et les suivis exhaustifs soutiennent un niveau 2–3 de preuve scientifique. Cependant, du fait de l'interaction entre plusieurs facteurs de

Tableau 29

Étiologies infectieuses des EABPCO (en caractères gras les pathogènes les plus couramment identifiés)  
 Infectious etiology of AECOPD (the most commonly identified pathogens are in bold fonts)

Hurst, 2004 [118]	MacNee, 2003 [119]	Wedzicha, 2003 [121]
<i>Virus</i>	<i>Virus</i>	<i>Virus</i>
<b>Rhinovirus</b>	<b>Rhinovirus</b>	<b>Rhinovirus</b>
Coronavirus	Influenza	NB : interaction probable avec polluants aériens et températures froides
Influenza		
Parainfluenza		
Adenovirus		
Respiratory syncytial virus		
<i>Bactéries</i>	<i>Bactéries</i>	<i>Bactéries</i> (en colonisation, mais colonisation corrélée aussi aux exacerbations)
<b>Haemophilus influenzae</b>	<b>Haemophilus influenzae</b>	<b>Haemophilus influenzae</b>
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>Streptococcus pneumoniae</b>	<b>Streptococcus pneumoniae</b>
<b>Moraxella catarrhalis</b>	<b>Moraxella catarrhalis</b>	<b>Moraxella catarrhalis</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
<i>Pathogènes atypiques</i>	<i>Pathogènes atypiques</i>	<i>Pathogènes atypiques</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<b>Chlamydia pneumoniae</b>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> ? (doute sur le rôle pathogène)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		

risque potentiels d'EABPCO (bactéries, virus, irritants respiratoires et réponse de l'hôte), l'évidence de l'implication d'un seul de ces facteurs ne peut être apportée.

Une autre approche du rôle des bactéries dans l'EABPCO est l'évaluation du bénéfice d'une antibiothérapie versus un placebo par essai randomisé en double insu. MacCrory et al. en 2001, concluaient à un bénéfice de l'antibiothérapie dans la prise en charge des patients avec une EABPCO après analyse de 11 essais cliniques randomisés contrôlés comparatifs versus placebo, malgré l'hétérogénéité des patients inclus (sévérité de la maladie chronique) et le type d'infection impliquée (colonisation, bronchite, pneumonie) [137]. L'analyse critique de la littérature proposée par Sethi en 2004, souligne le problème de nombreuses limites rencontrées dans ces études, ne permettant pas d'apporter la preuve scientifique de l'imputabilité des infections bactériennes dans les EABPCO [138]. De plus, l'étude de Blasi et al. présentée dans le Tableau 4, a montré que sur les 34 patients avec une PCR positive à *C. pneumoniae* et traités par azithromycine pendant six semaines, l'éradication (PCR négative) était de 59 % à la fin du traitement mais seulement 29 % 72 jours après la fin du traitement [139].

4.2.4.2. *Virus*. Depuis l'utilisation des techniques de biologie moléculaire, la détection des virus est plus fréquemment positive ; elle est associée à environ 50 % des exacerbations, avec une majorité de rhinovirus. Les cinq études les plus récentes sont présentées dans le Tableau 32. Seule l'étude de Seemungal et al. en 2001 montre une corrélation entre la présence de virus par technique PCR et la fréquence des exacerbations [140]. L'étude de Hurst et al. apporte la preuve d'une corrélation entre exacerbation et rhume, sans que l'étiologie microbienne du rhume ne soit identifiée [141].

#### 4.2.5. L'état nutritionnel

Une étude prospective multicentrique suédoise montrait qu'à la fois un indice de masse corporelle bas à l'état de base et la perte de poids sur un suivi de 12 mois étaient indépendamment associés à un risque d'exacerbations plus élevé. Quarante-vingt-sept patients hospitalisés pour EABPCO étaient inclus

et suivis sur 12 mois afin d'étudier la relation entre apports nutritionnels, modifications du poids corporel et risque d'exacerbation. Treize d'entre eux sont décédés sur la période de suivi et 32 n'ont pu être évalués (absence de recueil de données alimentaires). Sur les 41 patients restants, 24 ont présenté une exacerbation. Les patients avec un indice de masse corporelle inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup> ( $n = 10$ ) avaient un nombre d'admissions l'année précédente significativement plus élevé que les patients à poids normal (1,2 versus 0,3 ;  $p < 0,05$ ) ; ces patients avaient également un VEMS significativement plus bas que les patients en surpoids ( $n = 12$ ) (28 versus 46 % ;  $p < 0,05$ ). Les apports énergétiques étaient inférieurs à la demande pour les trois groupes de patients, mais le déficit énergétique était significativement plus élevé chez les patients amaigris par rapport aux deux autres groupes. Les facteurs indépendants prédictifs de récurrence d'exacerbation étaient l'indice de masse corporelle initial (RR = 0,78 ;  $p = 0,003$ ) et la perte de poids sur les 12 mois de suivi (RR = 0,76 ;  $p = 0,006$ ). Le VEMS, l'âge et le tabagisme en nombre de paquets-années n'étaient pas des facteurs prédictifs de récurrence d'exacerbation [142].

#### 4.3. Facteurs de risque et signes prédictifs d'évolution compliquée et de mortalité, signes de gravité

Comme pour les pneumonies, l'évolution compliquée peut être définie par un échec de traitement ambulatoire, une résolution prolongée des symptômes, une réadmission à l'hôpital, une durée de séjour à l'hôpital prolongée, la nécessité d'une admission en réanimation ou d'une assistance ventilatoire traissant la gravité, et la survenue d'un décès.

##### 4.3.1. Facteurs de risque d'échec de traitement

La méta-analyse de McCrory et Bach portait sur dix études évaluant soit des patients consultant aux urgences [7], soit en ambulatoire [3]. Les facteurs analysés dans au moins deux études ont été retenus, ceux pour lesquels une association significative a été retrouvée sont présentés dans le Tableau 33. Le meilleur modèle identifié dans la littérature pour prédire



Tableau 30  
Études évaluant le rôle des bactéries dans l'EABPCO

Références	Étude, Effectif, Objectif	Prélèvements	Résultats
White AJ, 2003 [195]	P, 54, Étude de l'inflammation bronchique en réponse à l'éradication bactérienne après une EABPCO	ECBC à j0, j10 et M2 : culture quantitative et mesure de marqueurs inflammatoires	Cultures positives à j0 : 48/54, moyenne = $3 \times 10^8$ UFC/ml Cultures positives à j10 : 17/41 avec un début de résolution des symptômes sauf pour six patients Cultures positives à M2 : 18/46, quantité significativement plus basse $6,4 \times 10^7$ UFC/ml, rechute EABPCO entre j0 et M2 : 10/48, délai moyen 19,5 jours Marqueurs inflammatoires : MPO et LT4 significativement plus bas dans le groupe avec éradication versus le groupe sans éradication à J10 et à M2
Patel, 2002 [147]	P, 29, Relation entre colonisation bactérienne chez des patients stables (BPCO modérée à sévère) et fréquence, caractère et évolution des exacerbations	ECBC : culture et mesure de IL-8, IL-6 et SLPI en aveugle NB : patients stables : dernière EABPCO > 3 semaines	Colonisation : 15/29 patients à l'état stable (dont 53,3 % <i>H. influenzae</i> ) Corrélation entre colonisation et fréquence des EABPCO ( $p = 0,023$ ; OR = 6,25) (EABPCO fréquentes définies par > 2,58/an, suivi moyen = 529 j) Corrélation entre IL-8 et colonisation ( $\rho = 0,459$ , $p = 0,02$ ). Médiane du taux d'IL-8 chez les patients colonisés = 3301 pg/ml vs 2476 pg/ml chez les non colonisés ( $p = 0,07$ ) Corrélation entre SLPI et colonisation (patients colonisés médiane SLPI = 2,68 vs patients non colonisés médiane SLPI = 3,92 ; $p = 0,04$ ) Moyenne d'EABPCO/patient/an = 2,1
Sethi, 2002 [196]	P, 81, Évaluer si l'acquisition d'une nouvelle souche d'une espèce bactérienne est corrélée à une EABPCO	ECBC : 1/mois et pendant les EABPCO pour culture et biologie moléculaire (électrophorèse des lysats cellulaires ou champs pulsé)	Association entre EABPCO et isolement d'un pathogène : pathogène identifié pour 601 visites/1827, dont 142 EABPCO (23,6 %) vs 221 EABPCO sur 1226 visites où aucun pathogène identifié (18,0 %) ( $p < 0,001$ ) (RR = 1,44 pour EABPCO chez un patient avec un pathogène) Augmentation de la fréquence d'EABPCO avec isolement de <i>M. catarrhalis</i> et <i>S. pneumoniae</i> (34,6 % versus 18,7 % ; $p < 0,001$ ; RR = 1,99 et 25,0 % vs 19,7 % ; $p = 0,02$ ; RR = 1,40 respectivement) Association entre EABPCO et isolement d'une souche nouvelle : 270 visites où une nouvelle souche est identifiée dont 89 EABPCO (33,0 %) vs 1385 visites sans nouvelle souche dont 213 EABPCO (15,4 %) ( $p < 0,001$ ; RR = 2,15 pour EABPCO chez un patient avec une nouvelle souche) Risque relatif d'EABPCO avec nouvelle souche de <i>H. influenzae</i> RR = 1,69 ; $p < 0,001$ , <i>M. catarrhalis</i> RR = 2,96 ; $p < 0,001$ , <i>S. pneumoniae</i> RR = 1,77 ; $p = 0,001$ (pas d'association pour <i>P. aeruginosa</i> RR = 0,61 ; $p = 0,38$ )
Blasi, 2002 [139]	P, (1) 42 : relation entre colonisation à <i>C. pneumoniae</i> et fonction respiratoire 141 (2) colonisation à <i>C. pneumoniae</i> et fréquence d'EABPCO (suivi = 2 ans)	(1) ECBC : culture et PCR <i>C. pneumoniae</i> , Sérologie <i>C. pneumoniae</i> (1 seule) (2) ECBC : culture, PCR <i>C. pneumoniae</i> sur cellules sanguines, Sérologie <i>C. pneumoniae</i> (1 seule)	Phase (1) : Corrélation entre PCR [+] et pathogène(s) isolé(s) en culture : sur 42 patients, 16 patients PCR [+] avec 72 bactéries pour 69 ECBC vs 26 patients PCR [-] avec 47 bactéries pour 125 ECBC ( $p < 0,05$ ) et corrélation entre PCR [+] et fonction respiratoire : VEMS $\leq 35$ % pour 8 patients sur 16 avec PCR [+] vs 2 patients sur 26 avec PCR [-] ( $p < 0,01$ ) Phase (2) : - Sur 141 patients, 61 patients avec PCR [+] à l'inclusion, mais sept patients avec PCR [+] et sérologies [-] et 20 patients avec PCR [-] et sérologie [+] - Nombre d'EABPCO (moyenne) = 2,03 chez patients avec PCR [+] vs 1,43 chez patients avec PCR [-] ; $p = 0,0021$
Lieberman, 2002 [197]	P, 213, Rôle de <i>M. pneumoniae</i> dans EABPCO	Sérologies pour 12 pathogènes dont <i>M. pneumoniae</i> à la phase aiguë et phase de convalescence pour chaque hospitalisation	240 hospitalisations pour EABPCO chez 213 patients sur 17 mois dont 34 hospitalisations avec sérologie <i>M. pneumoniae</i> [+] et 24/34 avec sérologie [+] pour un autre pathogène Traitement par corticoïdes inhalés et délai entre début de la dyspnée et hospitalisation significativement supérieurs quand sérologie <i>M. pneumoniae</i> [+] (41 vs 24 % $p = 0,033$ et 6,6 vs 5 jours $p = 0,012$ respectivement)
Lieberman, 2002 [198]	P, 213, Rôle de <i>Legionella sp.</i> dans EABPCO	Sérologies pour 12 pathogènes dont <i>Legionella</i> par micro-immunofluorescence pour 41 sérogroupes, à la phase aiguë et phase de convalescence pour chaque hospitalisation	240 hospitalisations pour EABPCO chez 213 patients sur 17 mois dont 40 hospitalisations avec sérologie <i>Legionella</i> [+] (dont 9 pour <i>L. pneumophila</i> 1) et 26/44 avec sérologie [+] pour un autre pathogène Début progressif et signes systémiques (myalgies/arthralgies) significativement supérieurs quand sérologie <i>Legionella sp.</i> [+] (100 vs 71 % $p < 0,0001$ et 55 vs 37 % $p < 0,03$ respectivement)
Lieberman, 2001 [199]	P, 219, Rôle de <i>C. pneumoniae</i> dans EABPCO vs une population témoin	Sérologies pour 12 pathogènes dont <i>C. pneumoniae</i> à la phase aiguë et phase de convalescence pour chaque hospitalisation	250 hospitalisations pour EABPCO chez 219 patients sur 17 mois, 73 avaient une sérologie [+] (IgG $\geq 128$ et IgA $\geq 64$ ) vs 7/100 patients témoins (patients sans BPCO hospitalisés en orthopédie ou rééducation) ( $p = 0,000001$ ) 8 patients /219 avaient un titre d'IgM $\geq 20$ mais aucun n'a présenté une séroconversion (augmentation des titres sériques initiaux de 4 fois)

P : prospective ; UFC : unité formant colonie ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; PCR : polymérase chain reaction ; MPO : myéloperoxydase ; LT4 : leucotriène B4 ; SLPI : secretory leucoprotease inhibitor ; IL-8 : interleukine 8, IL-6 : interleukine 6 ; vs : versus ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae* ; *M. catarrhalis* : *Moraxella catarrhalis* ; *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae* ; *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* ; *C. pneumoniae* : *Chlamydia pneumoniae* ; *M. pneumoniae* : *Mycoplasma pneumoniae*.

Tableau 31  
Études évaluant les facteurs de risque d'infection bactérienne au cours de l'EABPCO

Références	Étude Effectif	Objectif	Prélèvements	Résultats
Rosell, 2005 [200]	R 337 <sup>a</sup>	Déterminer les caractéristiques microbiologiques associées à l'EABPCO	Prélèvement par brosse distale protégée (seuil de positivité $\geq 10^2$ UFC/ml)	Culture positive contrôles (fonction respiratoire normale) 3/70 (4 %) vs BPCO stables 53/181 (29 %) ( $p < 0,001$ ) avec $10^3$ UFC/ml 1 vs 19 % respectivement ( $p < 0,001$ ), <i>H. influenzae</i> 4 % vs 17 % ( $p = 0,008$ ), <i>S. pneumoniae</i> 0 vs 9 % ( $p = 0,004$ ) Culture positive BPCO stables 53/181 (29 %) vs EABPCO 46/86 (54 %, dont 50 hospitalisés et 45 sous VM) ( $p < 0,001$ ), dont $10^3$ UFC/ml 19 vs 28 % respectivement ( $p = 0,001$ ), <i>H. influenzae</i> 17 vs 30 % ( $p = 0,01$ ), <i>P. aeruginosa</i> 1 vs 9 % ( $p = 0,002$ ) Facteurs de risque indépendants d'EABPCO : $\geq 10^4$ UFC/ml RR = 3,62 $p = 0,005$ (non significatif après ajustement pour $10^3$ UFC/ml RR = 1,55 $p = 0,22$ ) ; <i>P. aeruginosa</i> RR = 11,12 $p = 0,04$ (non significatif après ajustement pour <i>H. influenzae</i> RR = 1,12 $p = 0,79$ )
van der Valk, 2004 [201]	P 116	Facteurs prédictifs d'implication d'un agent infectieux dans l'EABPCO	ECBC : culture (seuil $10^6$ UFC/ml, $10^5$ UFC/ml pour <i>S. pneumoniae</i> )	22 EABPCO d'origine bactérienne/116 Trois facteurs présents : coloration de Gram [+], diminution du VEMS et $\geq 2$ exacerbations l'année précédente : VPP = 67 % et VPN = 100 % Deux facteurs présents : coloration de Gram [+], et $\geq 2$ exacerbations l'année précédente : VPP = 63 % et VPN = 97 %
Monso E, 2002 [202]	P 90	Facteurs de risque d'exacerbation bactérienne lors d'EABPCO	ECBC : culture Exacerbation bactérienne définie par présence de bactérie(s) pathogène(s) dans ECBC	Exacerbation bactérienne 39/90 cas Plus fréquente chez les fumeurs (OR = 3,77), faible compliance au traitement inhalé (OR = 3,25) et fonction respiratoire très altérée (VEMS) (OR = 0,96) Antibiothérapie antérieure = facteur de risque pour <i>P. aeruginosa</i> (OR = 6,06) Vaccination grippale = effet protecteur contre infection bactérienne (OR = 0,15)

P : prospective ; R : rétrospective ; VEMS : volume expiratoire maximal sur 1 seconde ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

<sup>a</sup> Analyse de six études publiées entre 1998 et 2002 où la bactériologie était réalisée sur prélèvements par brosse protégée chez des patients n'ayant pas reçu d'antibiotique le mois avant la réalisation du prélèvement.

l'échec (pour un retour aux urgences dans les 14 jours suivant la première consultation), ne possédait qu'une sensibilité de 57 % et spécificité de 72 % [137].

D'après la revue de Miravittles publiée en 2002, les facteurs de risque d'échec après traitement ambulatoire des EABPCO sont la coexistence d'une pathologie cardiopulmonaire, l'augmentation du nombre de visites chez le médecin traitant pour problèmes respiratoires, l'augmentation du nombre d'exacerbations, l'aggravation de la dyspnée en dehors des exacerbations, l'aggravation du VEMS, la nécessité d'une oxygénothérapie à domicile, ce qui est concordant avec la méta-analyse de McCrory et Bach [126].

Les trois études les plus récentes évaluant les facteurs de risque d'échec de traitement sont présentées dans le Tableau 34. Dans l'étude de Miravittles de 2005, la présence de comorbidité(s) en général était incluse dans l'analyse sans détailler les différentes comorbidités [143].

#### 4.3.2. Les facteurs de risque de résolution retardée des symptômes

Les facteurs indépendants prédictifs de résolution retardée des symptômes selon l'étude de Miravittles publiée en 2005 (Tableau 8), sont l'oxygénothérapie à domicile (OR = 1,96) et les bêta-2-agonistes de courte durée d'action (OR = 1,51). Dans cette étude, il est noté un effet protecteur du traitement

par moxifloxacine ; cependant, il s'agit d'une étude observationnelle qui n'autorise aucune conclusion quant à l'effet protecteur d'une antibiothérapie [143].

4.3.2.1. Rôle du temps et de la fréquence des exacerbations.  
L'étude prospective longitudinale de Donaldson et al., détaillée précédemment, montrait que les patients suivis sur 918 jours en moyenne, présentaient une augmentation du temps nécessaire pour revenir à l'état de base en termes de nombre de symptômes et de VEMS, en moyenne plus 0,32 et 0,55 jour par an respectivement. De plus, l'absence de retour à l'état de base en termes de nombre de symptômes était observée pour 100 exacerbations sur 1045 (évalué sur 123 patients) et 22 sur 221 en termes de VEMS (évalué sur 32 patients) [144]. L'étude de Miravittles et al. menée de façon prospective sur 336 patients avec une BPCO modérée à sévère pour un total de 1015 exacerbations enregistrées sur un suivi de deux ans, apporte des résultats similaires. Les patients avec une BPCO modérée présentant des exacerbations fréquentes ( $\geq 3$ /an), avaient un score SGRQ (Saint Georges Respiratory Questionnaire) total et dans chacune des trois parties dont celle des symptômes, significativement plus élevé tout au long du suivi par rapport aux patients présentant moins de trois exacerbations par an, avec une différence plus importante en fin de suivi. De plus, il existait une variation saisonnière avec des scores plus élevés en

Tableau 32  
Études évaluant les virus comme facteurs de risque d'exacerbation

Références	Étude Effectif Objectif	Prélèvements	Résultats
Hurst, 2005 [141]	P 150 Association entre rhume et exacerbations	Analyse des symptômes notés sur un carnet de recueil par les patients	1005 rhumes (1,3/patient/an) et 14 893 exacerbations (2,56/patient par an) sur 8 ans, pic pendant l'hiver pour les rhumes et les exacerbations, vaccination grippale environ 80 % de la population étudiée 43 % des rhumes étaient associés à une exacerbation et 29 % des exacerbations étaient associées à un rhume Les patients avec exacerbations fréquentes (> médiane) vs exacerbations non fréquentes présentaient plus de rhume (1,73 et 0,94/an, $p = 0,003$ ) et plus d'exacerbations associées à un rhume (0,95 et 0,45/an, $p < 0,001$ ) mais pas de différence significative entre patients avec rhumes fréquents vs rhumes non fréquents pour rhume associé à une exacerbation Tabagisme plus élevé chez les patients à rhumes fréquents vs non fréquents (46 vs 33 paquets/année, $p = 0,023$ )
Rhode, 2003 [203]	P, 85 EABPCO et 42 BPCO stables admis à l'hôpital, Documentation de l'étiologie virale et corrélation à la clinique	Prélèvements des sécrétions nasales et expectorations pour PCR	Détection virus [+] significativement plus élevée chez les EABPCO vs les BPCO stables (56 vs 19 %, $p < 0,01$ ), avec une différence significative dans les expectorations (47 vs 10 %, $p < 0,01$ ) mais non significative dans les sécrétions nasales (31 vs 17 %, $p = 0,14$ ) Le virus le plus fréquent : picornavirus 36 %
Seemungal, 2001 []	P, 83, Évaluer la nature des virus durant l'EABPCO ( <i>C. pneumoniae</i> et <i>M. pneumoniae</i> inclus)	Prélèvements des sécrétions nasales (et/ou gorge) et sanguins pour PCR, culture et sérologies à l'état stable et dans les 2,5 jours (moyenne) suivant une exacerbation (suivi = 16 mois)	321 exacerbations dont 168 motivant une consultation pour 83 patients (dont 81 sous corticothérapie orale), 2,9 EABPCO/patient/an, vaccination grippale 74 % des patients Détection virus [+] : 66/168 exacerbations (39,4 %) chez 53 patients (64 %) (rhinovirus = 58,2 %) (NB : VRS plus souvent [+] à l'état stable que pendant exacerbation : 23,5 vs 14,2 %) Exacerbations plus fréquentes chez les patients avec virus [+] vs les patients avec virus [-] (3,1 vs 2,3 exacerbation/patient/an, $p = 0,038$ ) À l'état stable, virus [-] en culture et en sérologie : 83/83 patients mais virus [+] en PCR : 11/68 (VRS exclu) (dont cinq patients avec le même virus à l'état stable et pendant exacerbation) Exacerbations plus fréquentes chez les patients avec PCR [+] à l'état stable (4 vs 2,5 exacerbations/patient par an, $p = 0,043$ ) Pas corrélation entre virus [+] et âge, sexe, tabac, sévérité de la BPCO pendant exacerbation ou à l'état stable
Greenberg, 2000 [146]	P, 55 sujets contrôles et 62 BPCO, Rôle des infections respiratoires virales sur une cohorte longitudinale de sujets âgés vaccinés contre la grippe dans 90 % des cas	Prélèvements de gorge ou des sécrétions nasales pour cultures virales à chaque visite Sérologies à chaque visite et à chaque épisode aigu et 2 à 4 semaines après l'épisode	Pas de différence de fréquence d'un virus spécifique entre les sujets témoins et BPCO (les plus fréquents sont : picornavirus, parainfluenza virus et coronavirus) Fréquence des infections respiratoires virales identique entre sujets témoins vs BPCO (0,54 et 0,45/an) et entre BPCO modérée vs BPCO sévère (0,38 et 0,52/an) Épisode infectieux d'étiologie virale constaté lors d'une visite significativement plus basse chez les BPCO vs les témoins (27 vs 44 %) mais durée de suivi des témoins significativement plus long (35 vs 26 mois)
Seemungal, 2000 [204]	P, 33 BPCO modérée à sévère, Rôle du rhinovirus dans l'EABPCO et l'inflammation	Prélèvements des sécrétions nasales et expectorations pour PCR rhinovirus à l'état stable et dans les 48 heures suivant une exacerbation	Détection de rhinovirus négative à l'état stable Détection positive dans les crachats lors d'une exacerbation : 10/43

P : prospective ; PCR : *polymerase chain reaction* ; VRS : virus respiratoire syncytial ; PCR : *polymerase chain reaction*.

hiver. Dans cette étude, il existait une amélioration des scores en fin de suivi. Cependant, les patients avec une BPCO modérée mais présentant des exacerbations fréquentes avaient un score SGRQ plus mauvais que les patients avec une BPCO sévère et des exacerbations peu fréquentes. Un modèle d'estimation permettant d'évaluer indépendamment l'effet des exa-

cerbations, montrait que l'augmentation du score SGRQ était significative pour le groupe de patients avec une BPCO modérée (1,98 point ;  $p = 0,042$ ) alors que pour les patients avec une BPCO sévère, cette augmentation n'était pas significative. Les patients admis à l'hôpital par rapport à ceux qui n'étaient pas hospitalisés avaient une aggravation du score SGRQ mais de

Tableau 33  
Facteurs prédictifs d'échec analysés dans au moins deux études selon McCrory et Bach [137]

Facteurs significativement associés à un échec de traitement	Nombre d'études retrouvant une association significative/nombre d'études évaluant ce facteur
Âge	1/8
Sexe féminin	1/3
Fièvre	1/3
Pathologie cardiaque/Insuffisance cardiaque	2/3
Diminution PaO <sub>2</sub>	1/3
Augmentation PaCO <sub>2</sub>	1/3
Diminution du pH	1/3
Diminution du VEMS après traitement	2/3
Diminution du VEMS avant traitement	3/4
Augmentation du taux d'admission antérieur	1/2
Consultation antérieure < 7 jours	1/2
Augmentation du taux d'échec antérieur	2/2
Admission la nuit	1/3
Oxygène à domicile	2/3
Consultation le week-end	1/2
Durée de dyspnée plus courte	2/2
Absence de prescription d'antibiotique	1/3
Augmentation du nombre de bronchodilatateur	3/5
Absence de prescription de corticoïde	2/2

façon non significative. Il était retrouvé un effet indépendant et significatif de la saison sur le score SGRQ [145].

**4.3.2.2. Rôle des étiologies infectieuses.** Plusieurs études évaluant l'étiologie virale comme facteur de risque d'exacerbation ont montré que lorsqu'un virus était identifié, la guérison était plus longue. Cependant, ces études ont aussi montré que la détection d'un virus était associée à une fréquence d'exacerbation plus élevée [140,141,146]. En revanche, Patel et al. ont montré sur un petit effectif qu'il n'existait pas de corrélation entre la colonisation bactérienne et le délai de guérison ou l'admission à l'hôpital [147].

**4.3.2.3. Rôle du délai de prise en charge.** Une étude rapporte le bénéfice d'un traitement précoce des EABPCO sur le délai de résolution des symptômes. Il s'agissait d'une étude prospective menée sur 128 patients avec une BPCO modérée à sévère. Sur un suivi de six ans, 1099 exacerbations ont été relevées dont 658 notifiées à un médecin et 70 nécessitant une hospitalisation. La médiane de temps entre l'exacerbation et le traitement était de 3,69 jours et la médiane du temps de récupération était de 10,7 jours. Évaluée sur 108 patients, l'initiation d'un traitement précoce était associée à une récupération plus rapide (coefficient de régression : 0,42/jour délai ;  $p < 0,001$ ) ; cette association persistait après ajustement sur la sévérité des symptômes et sur le recours à une corticothérapie orale. Les patients qui rapportaient la plus grande proportion de leurs exacerbations à leur médecin avec un traitement à l'appui avaient une meilleure qualité de vie que ceux qui ne bénéficiaient pas de traitement ( $\rho = -0,22$  ;  $p = 0,018$ ). Sur 120 patients, ceux qui avaient tendance à ne pas signaler les exacerbations à un médecin étaient plus à même d'être hospitalisés pour le traitement de

l'exacerbation que ceux qui consultaient régulièrement un praticien ( $\rho = 0,21$  ;  $p = 0,04$ ) [148].

#### 4.3.3. Les facteurs de risques d'hospitalisation prolongée

L'analyse de la littérature de ces cinq dernières années a permis de recenser quatre études évaluant les facteurs de risque d'augmentation de durée de séjour à l'hôpital, dont trois d'entre elles sont détaillées dans le Tableau 35. La quatrième étude est celle de Donaldson publiée en 2002 et détaillée dans le Tableau 37 ; cette étude montrait que les patients avec des exacerbations fréquentes non seulement étaient plus souvent hospitalisés, mais l'étaient plus longtemps que les patients ne présentant pas des exacerbations fréquentes [149]. La preuve scientifique de ces études ne peut être que de niveau intermédiaire à faible du fait soit d'un faible effectif dans les études monocentriques, soit du caractère rétrospectif. De plus, elles ne sont pas comparables entre elles, ne permettant pas d'apprécier la cohérence des résultats.

#### 4.3.4. Les facteurs de risque de réadmission

L'évaluation des facteurs de risque de réadmission a fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années. Il s'agit habituellement des réhospitalisations qui surviennent dans les 3 à 12 mois après une hospitalisation. La notion de réhospitalisation et de ces facteurs de risque n'était pas évoquée par le groupe GOLD en 2001, ni par la SPLF lors de la réactualisation des recommandations de la prise en charge de la BPCO en 2003. Ces études sont résumées dans le Tableau 36. Une grande majorité d'entre elles sont prospectives et de bonne qualité. L'hospitalisation pour exacerbation l'année précédente et l'altération du statut fonctionnel sont des facteurs de risque constamment retrouvés.

Une méta-analyse portant sur les essais contrôlés randomisés comparant les effets d'un programme de réhabilitation respiratoire versus l'absence de réhabilitation sur le risque de réadmission et de mortalité a été publiée très récemment. Sur l'analyse des six essais retenus selon une méthodologie bien décrite, les programmes de réhabilitation permettaient de diminuer le risque de réadmission et de mortalité (RR = 0,26 et 0,45 respectivement). Une amélioration était observée sur le *chronic respiratory questionnaire* pour la fatigue, l'émotion et la maîtrise du patient, sur le score SGRQ total et dans le domaine de l'impact et de l'activité et sur les tests d'activité physique (*six-minute walk test* et *shuttle walk test 81 meter*) [150].

#### 4.3.5. Évaluation de la gravité de l'exacerbation

Contrairement à l'évaluation de la sévérité de la broncho-pneumopathie chronique, l'évaluation de la gravité de l'exacerbation n'a pas fait l'objet d'études récentes. On retrouve dans la littérature les facteurs et signes de gravité retenus par les sociétés savantes lors la publication de recommandations. Une recommandation de niveau (C) est habituellement retenue pour ces paramètres.

**4.3.5.1. Facteurs prédictifs de gravité.** Les facteurs de risque d'exacerbation grave retenus par la SPLF en 2003 et par

Tableau 34  
Études évaluant les facteurs de risque d'échec de traitement ambulatoire

Références	Étude Effectif Lieu, Durée	Objectif	Résultats
Miravittles, 2005 [143]	P, observationnelle, 1147 patients avec une EABPCO ou une exacerbation de bronchite chronique d'étiologie bactérienne présumée traitée par amoxicilline-acide clavulanique ou clarithromycine ou moxifloxacine (libre choix du médecin), 252 médecins généralistes, 2 ans	Identifier les facteurs de risque de résolution retardée des symptômes et d'échec de traitement ambulatoire NB : Résolution retardée : > à la médiane de temps de l'ensemble des patients = 5 jours Échec : absence du retour à l'état de base dans les dix jours ou nécessité de nouveaux traitements pour persistance ou aggravation des symptômes	Âge moyen = 68,7 ans, VEMS moyen = 52 %, corticothérapie inhalée = 62,5 %, oxygénothérapie = 11,2 % Taux d'échec = 15,1 %. Différences significatives entre patients avec échec vs sans échec : degré de dyspnée 0 ou 1 (11,9 vs 88,1 % ; $p = 0,002$ ), admission l'année précédente (0,49 vs 0,28 ; $p = 0,004$ ), corticothérapie inhalée (71,6 vs 61,1 % ; $p = 0,009$ ) (pas de différence entre les trois antibiothérapies) Facteurs indépendants prédictifs d'échec : hospitalisation antérieure (OR = 1,61), $\geq 2$ exacerbations l'année précédente (OR = 1,51)
Kim, 2004 [205]	Data de deux études prospectives multicentriques Consultation aux urgences et sortie à domicile 140 EABPCO	Déterminer l'incidence et les facteurs de risque d'échec NB : échec : consultation chez le médecin traitant ou aux urgences pour aggravation des symptômes dans les deux semaines suivantes	Taux d'échec progressivement croissant de j0 à j14 avec 21 % à j14 Différences significatives entre les patients avec échec vs sans échec : nombre de consultation en urgence l'année précédente (5 vs 3 ; $p = 0,03$ ), corticothérapie orale dans les 4 semaines précédentes (53 vs 32 % ; $p = 0,03$ ), fréquence respiratoire à j0 (25 vs 23/minute ; $p = 0,005$ ), limitation de l'activité quotidienne (4 vs 3 ; $p = 0,005$ ; score de 1 à 4 : 1 = aucune limitation, 4 = limitation sévère), prescription d'anticholinergiques inhalés à j0 (66 vs 45 % ; $p = 0,05$ ) (pas de différence sur les comorbidités cardiaques) Facteurs indépendants prédictifs d'échec : $\geq 5$ consultations en urgence l'année précédente (OR = 1,49), limitation des activités (OR = 2,93 par unité), fréquence respiratoire à j0 (OR = 1,76 pour augmentation $\geq 5$ /minute)
Miravittles, 2001 [206]	P, 2414 patients ambulatoires avec une EABPCO, 268 médecins généralistes, 5 mois	Identifier les facteurs de risque d'échec après un traitement ambulatoire	98,6 % des patients traités par antibiotiques, 25 % par corticoïdes oraux, 11,3 % avec une oxygénothérapie à domicile 21 % d'échec de traitement ambulatoire dont 16,5 % nécessitant une hospitalisation Différence significative entre patients avec échec vs sans échec : âge (68,1 vs 66,9 ans ; $p = 0,022$ ), exacerbations l'année précédente (3,4 vs 2,9 ; $p < 0,0001$ ), visites chez le médecin généraliste l'année précédente (6,6 vs 4,9 ; $p < 0,0001$ ), évolution de la BPCO (13,9 vs 12,3 ans ; $p = 0,0007$ ), cardiopathie ischémique (11,8 vs 7,1 % ; $p = 0,002$ ), degré 0 de dyspnée (5,4 vs 10 % ; $p = 0,001$ ) (pas de différence sur la sévérité de l'exacerbation selon Anthonisen, l'IMC ni le tabac) Facteurs indépendants prédictifs d'échec : cardiopathie ischémique (OR = 1,63), degré de dyspnée (OR = 1,31), nombre de visites chez le médecin généraliste (OR = 1,07) 1689 patients inclus pour le développement du modèle (21 % d'échec de traitement), 725 patients pour valider le modèle (21 % d'échec de traitement), calibration du modèle $p = 0,295$ et $p = 0,637$ respectivement (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test)

P : prospective ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde ; IMC : indice de masse corporelle ; OR : odd ratio ; vs : versus.

l'Afssaps lors des dernières recommandations de 2005 sont : exacerbations fréquentes ( $\geq 4$  par an), corticothérapie systémique au long court, comorbidité(s), antécédents de pneumonie, dyspnée de repos (ou VEMS  $< 35$  % en état stable, hypoxémie de repos  $< 60$  mmHg). Le niveau de risque d'exacerbation grave est faible si la maladie de fond est peu sévère (BPCO stade 0–IIa), les signes cliniques de gravité immédiate sont absents (voir signes cliniques de gravité), la probabilité d'infection à la source de l'exacerbation est élevée (expectoration purulente, pas d'autre étiologie patente, pas de

fièvre supérieure à 38,5 °C), la notion d'un épisode récent d'évolution défavorable est absente (ayant récidivé ou nécessité une hospitalisation). Le niveau de risque d'exacerbation grave est important si la maladie de fond est sévère (BPCO stade IIb–III, âge supérieur à 70 ans, comorbidité en particulier cardiaque et obésité, dénutrition avec poids inférieur à 85 % poids idéal, plus de trois exacerbations par an, confinement à domicile, colonisation par des germes résistants, corticothérapie systémique au long court), les signes cliniques ou gazométriques de gravité immédiate sont présents (voir signes de gra-

Tableau 35  
Études évaluant les facteurs de risque de durée de séjour prolongé

Références	Étude Effectif	Lieu, durée	Objectif	Résultats
Lieberman, 2002	P, 240 EABPCO	Hôpital (1 centre)	Décrire les antécédents, les manifestations cliniques, l'évolution et les agents infectieux des EABPCO avec ou sans pneumonie	Comparaison des 23 patients avec une EABPCO associée à une pneumonie aux 217 patients avec une EABPCO sans pneumonie : durée d'hospitalisation significativement supérieure chez les patients avec une pneumonie (8,3 versus 4,1 j, $p = 0,001$ ) NB : pas de différence significativement en termes de caractéristiques démographiques, sévérité de la BPCO et comorbidités
Roberts, 2002 [207]	R, 1373 EABPCO	38 hôpitaux	Identifier les facteurs prédictifs de mortalité à 3 mois, durée de séjour, réadmission	Âge moyen = 72 ans Durée moyenne de séjour = 8 jours, l'augmentation de la durée de séjour est définie par > 8 jours (variation selon les hôpitaux de 21 à 82 % des patients admis pendant plus de 8 jours) Facteurs indépendants prédictifs de durée de séjour allongée : âge (RR = 1,2 < 65 vs 65–69, RR = 1,4 vs 70–74 ans, RR = 1,6 vs 75–79 et RR = 1,7 vs > 80 ans), sévérité de la maladie de fond = VEMS (RR = 1,5 > 1,6 vs $\leq 0,75$ L et RR = 1,3 vs 0,76–1,16 L), statut fonctionnel (RR = 1,4 activité normale vs activité limitée, RR = 1,8 vs autonomie limitée et RR = 1,9 vs alitement), sévérité de l'exacerbation = peak flow (RR = 1,4 > 150 vs $\leq 150$ l/minute et RR = 1,7 vs non mesurables), SaO <sub>2</sub> (RR = 1,4 > 92 vs < 86 %), ventilation invasive ou non invasive dans les premières 24 heures (RR = 1,7)
de la Iglesia, 2002 [208]	P, 273	Unité d'hospitalisation de courte durée, 1 an	Identifier les facteurs prédictifs d'hospitalisation de plus de 3 jours chez les patients hospitalisés pour EABPCO	Âge moyen = 71,1 ans, IMC moyen = 27,3 kg/m <sup>2</sup> , nombre moyen d'admission annuelle = 1,4 ± 1,8 (0–12), 85,3 % fumeurs, 19,8 % corticothérapie, 25,6 % oxygène à domicile, VEMS moyen = 44 ± 16 (17–79), 38,1 % cœur pulmonaire chronique, cause d'exacerbation : 84,6 % infection, durée moyenne de séjour = 4,6 jour, 82,8 % durée d'hospitalisation $\leq 5$ jours. Facteurs indépendants prédictifs d'augmentation de durée de séjour (> 3 j) : admission en week-end (OR = 4,17), cœur pulmonaire chronique (OR = 2,19), fréquence respiratoire (OR = 1,09 pour chaque augmentation d'1 cycle/minute)

P : prospective ; R : rétrospective ; IMC : indice de masse corporelle ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde ; RR : risque relatif ; OR : odd ratio ; SaO<sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène.

tivité), la probabilité de pneumonie, pneumothorax, dysfonction cardiaque gauche ou embolie pulmonaire élevée, la notion d'un épisode récent d'évolution défavorable est présente (ayant récidivé ou nécessité une hospitalisation) [20,123].

Parmi les études récentes évaluant les facteurs de risque de gravité on ne dispose que de trois études, dont le niveau de preuve scientifique est faible :

- l'étude de Harvey et Hancox évaluant de façon rétrospective la prévalence de l'élévation de la troponine chez les patients hospitalisés avec une BPCO, tous ne présentant pas une exacerbation comme motif d'hospitalisation. La troponine (troponine I en début d'étude puis troponine T en fin d'étude) n'était mesurée que dans 43 % des cas (sur 375 patients inclus), positive dans 24,7 % des cas (58 patients sur 235) dont sept patients avec un syndrome coronaire aigu. L'élévation de la troponine était significativement associée à l'âge (75 versus 70 ans,  $p = 0,001$ ), la diminution de la SaO<sub>2</sub> (85 versus 89 %,  $p = 0,003$ ), l'acidose (pH 7,34 versus 7,40,  $p = 0,002$ ) et l'hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> 58 versus 49 mmHg,  $p = 0,04$ ). Par ailleurs, la durée d'hospitalisation était supérieure chez les patients avec une troponine élevée (cinq versus trois jours,  $p = 0,001$ ) en analyse univariée sans ajustement [151] ;
- l'étude de Gursel évaluant les facteurs associés à une durée de ventilation mécanique prolongée chez les patients avec une BPCO nécessitant une ventilation mécanique quelle qu'en soit l'étiologie. Le motif d'admission n'était une EABPCO que dans 55 % des cas (47/86 patients). De plus, la durée moyenne de ventilation était relativement longue (19 ± 24 jours), supérieure à une semaine pour 73 % des patients, 33 % des patients pendant plus de deux semaines et 13 % pendant plus de trois semaines, avec une mortalité de 30 %. L'acquisition d'une pneumonie sous ventilation mécanique (56 % des cas) et le développement d'un sepsis (48 % des cas) étaient des facteurs indépendants prédictifs de durée de ventilation supérieure à une semaine (OR = 6 et 10 respectivement), alors que l'âge, le score APACHE II et le taux d'albumine sérique étaient des facteurs indépendants prédictifs de durée de ventilation supérieure à trois semaines (OR = 1,2 ; 1,4 et 0,10 respectivement) [152] ;
- l'étude de Lieberman et al. qui compare les patients avec une exacerbation associée à une pneumonie ou non. Sur un effectif de 217 EABPCO sans pneumonie et 23 avec pneumonie (comparables vis-à-vis des caractéristiques démographiques, sévérité de la BPCO et comorbidités), le recours à une ventilation mécanique était significativement

Tableau 36  
Études évaluant les facteurs de risque de réadmission à l'hôpital

Références	Étude Effectif, Lieu, Durée, Objectif	Résultats
Almagro, 2005 [209]	P, 129 EABPCO, Hospitalisation en médecine (1 hôpital) 1 an d'inclusion 1 an de suivi, Identifier les facteurs de risque de réadmission	Durée moyenne du séjour initial = 12,7 jours, 49,6 % des patients admis avec une défaillance respiratoire dont huit nécessitant une ventilation mécanique 12 décès sur le suivi de 12 mois, patients plus âgés (78,1 vs 71,7 ans ; $p < 0,02$ ) mais pas de différence sur le VEMS ni les comorbidités 58,5 % des patients ont été réhospitalisés, durée moyenne de séjour = 30,2 jours, PaCO <sub>2</sub> à la sortie significativement supérieure chez les patients réadmis vs ceux non réadmis (43,5 vs 39,1 mmHg ; $p = 0,005$ ) mais pas de différence significative en termes de fonction respiratoire (VEMS, CV et CV/VEMS) ni des gaz du sang à l'admission Facteurs indépendants prédictifs de réadmission en fonction de la qualité de vie (SGRQ ajusté sur les caractéristiques socioéconomiques, VEMS et comorbidités) : SGRQ total (OR = 0,79), domaine impact (OR = 0,81), domaine activité (OR = 0,80) et domaine symptômes (OR = 0,81) pour une augmentation de 10 points Facteurs indépendants prédictifs de réadmission sur un an : hospitalisation pour EABPCO l'année précédente (OR = 4,27), hypercapnie à la sortie $\geq 45$ mmHg (OR = 2,18), SGRQ (OR = 2,18) Hospitalisation pour EABPCO l'année précédente + SGRQ $\geq 50$ + hypercapnie à la sortie $\geq 45$ mmHg : Se = 70 %
Gudmundsson, 2005 [210]	P, 406 EABPCO, Multicentrique en Suède, Suivi sur 12 mois, Évaluer le risque de réhospitalisation et les facteurs de risque associés	60,0 % des patients réhospitalisés sur les 12 mois de suivi Facteurs indépendants prédictifs de réhospitalisation : VEMS (HR = 0,82 pour chaque changement de 10 %), SGRQ total (HR = 1,06 pour chaque augmentation de quatre points), anxiété (HR = 1,76) La corrélation la plus étroite avec le risque de réhospitalisation était observée avec la partie activité du SGRQ (HR = 1,07)
Wang, 2005 [211]	R, 282 EABPCO (phase I) 54 EABPCO (phase II), Médecine et réanimation (3 hôpitaux) 12 mois en phase I et 24 mois en phase II, Phase I : inclusion et prise en charge Phase II : évaluation du nombre de consultations aux urgences et des réadmissions	282 patients inclus, 26,2 % transférés en réanimation, mortalité hospitalière = 9,9 %, 85,5 % sortis à domicile 54 patients évalués sur 12 mois (sur le suivi de 156 patients, 70 décès, 32 non évalués pour refus ou questionnaire incomplet) : 99 visites aux urgences (92,9 % due à EABPCO) pour 37 patients et 92 réadmissions (90,2 % due à EABPCO) pour 35 patients Facteurs indépendants prédictifs de consultation aux urgences : âge (OR = 0,905), comorbidités (0,659), qualité de vie (SGRQ) (OR = 0,942), VEMS (OR = 2,075), fréquence des exacerbations (OR = 1,349), oxygène à domicile (OR = 4,853), absence de médecin traitant (OR = 4,059) Facteurs indépendants prédictifs de réadmission : fréquence des exacerbations (OR = 0,496), absence de médecin traitant (OR = 1,435) et patient vivant seul (OR = 0,604)
Garcia-Aymerich, 2003 [130]	P, 340 EABPCO, Urgences, médecine (4 hôpitaux), Inclusion : 1 an, suivi : 1,1 an, Association entre réadmission pour EABPCO et de potentiels facteurs de risque modulables	63 % des patients réadmis, 29 % de décès sur 1,1 an de suivi Facteurs indépendants prédictifs de réadmission : nombre d'admissions pour BPCO $\geq 3$ l'année précédente (HR = 1,66), VEMS (pour changement de 1 %) (HR = 0,97), PaO <sub>2</sub> (pour changement de 1 kPa (HR = 0,88), activité physique satisfaisante ( $> 232$ kcal/j vs $< 70$ kcal/j) (HR = 0,54), traitement par anti-cholinergiques (HR = 1,81) · NB : association significative entre le risque de réadmission après ajustement des facteurs cliniques et le tabagisme passif chez les anciens fumeurs (HR = 1,63 ; $p = 0,034$ ), un traitement corticoïde oral (HR = 1,59 ; $p = 0,021$ )
Lieberman, 2003 [212]	P, 213 EABPCO sans pneumonie, Médecine et réanimation (1 hôpital), 16,5 mois, Prévalence et impact clinique de la fièvre ( $> 37,8$ °C)	217 hospitalisations pour EABPCO chez 213 patients Les patients afebriles ont une BPCO plus sévère (VEMS/CV : 0,56 vs 0,60 ; $p = 0,01$ et PaO <sub>2</sub> : 65 vs 69,7 mmHg ; $p = 0,01$ ), une augmentation du volume des expectorations moins fréquente (54 vs 75 % ; $p = 0,001$ ) (pas de différence d'âge ni comorbidités) Les patients afebriles ont une durée d'hospitalisation plus courte (4 vs 5 jours ; $p = 0,04$ ) mais un taux de réadmission dans les 30 jours supérieurs (23 vs 12 % ; $p = 0,04$ ) et un délai de retour à l'état de base prolongé (67 % des patients ont retrouvé leur état de base à j30 vs 84 % chez les patients fébriles ; $p = 0,005$ )
Roberts, 2002 [207]	R, 1 373 EABPCO, 38 hôpitaux, Identifier les facteurs prédictifs de mortalité à 3 mois, durée de séjour, réadmission	Âge moyen = 72 ans 34 % des patients réadmis dans les 3 mois (variation 5–65 % selon les hôpitaux) Facteurs indépendants prédictifs de réadmission : antécédent d'hospitalisation pour EABPCO (RR = 2,5), statut fonctionnel (RR = 1,8 activité normale vs activité limitée, RR = 2,0 vs autonomie limitée et RR = 1,6 vs alitement), sévérité = VEMS (RR = 1,8 $> 1,6$ vs $\leq 0,75$ l et RR = 1,6 vs 0,76–1,16), nombre de médicaments à l'admission (RR = 2,7 0–1 vs $< 5$ , RR = 1,9 vs 2–4), nébuliseur à la sortie (RR = 1,7)
Lau, 2001 [213]	R, 551 EABPCO, 1 hôpital, Identifier les facteurs associés à une réadmission	Réadmission à 1 an = 59,35 % dans un délai moyen de 249 jours Différences significatives pour le pourcentage de patients non réadmis à un an : âge $\leq 75$ vs $> 75$ ans (47,5 vs 32,5 % ; $p = 0,0013$ ), hospitalisation l'année précédente (oui 27,3 % vs non 47,9 % ; $p < 0,0001$ ), durée de séjour de l'hospitalisation à l'inclusion $\leq 5$ vs $> 5$ jours (45,1 vs 38,85 % ; $p = 0,01$ ), institutionnalisation (oui 23,9 % vs non 42,2 % ; $p = 0,0002$ ), autonomie dépendant vs indépendant (26,7 vs 44,3 % ; $p < 0,0001$ ), cœur pulmonaire chronique (oui 28,1 % vs non 44,2 % ; $p = 0,0001$ ), coronaropathie (oui 15,2 % vs non 42,9 % ; $p = 0,0008$ ), insuffisance cardiaque gauche (oui 21,4 vs non 41,7 % ; $p = 0,0216$ ), oxygène à domicile (oui 15,2 % vs non 42,9 % ; $p < 0,0001$ ), corticothérapie inhalée (oui 25 % vs non 43,9 % ; $p = 0,0003$ ), corticothérapie orale (oui 15,4 % vs non 41,3 % ; $p = 0,0151$ ), PaCO <sub>2</sub> $\leq 50$ vs $> 50$ mmHg (44,2 % vs 31,3 % ; $p = 0,0073$ ; donnée absente $n = 54$ ), bicarbonate $\leq 25$ vs $> 25$ mmol/l (49,8 vs 33 % ; $p = 0,0004$ ; donnée absente $n = 54$ ) Facteurs indépendants prédictifs de réadmission : hospitalisation l'année précédente (HR = 1,555), durée de séjour $> 5$ jours (HR = 1,403), institutionnalisation (HR = 1,718), dépendance (HR = 1,396), cœur pulmonaire chronique (HR = 1,557), corticothérapie inhalée (HR = 1,354), bicarbonates $> 25$ mmol/l (HR = 1,351) (même facteurs sauf bicarbonates si exclusion des gaz du sang)

SGRQ : Saint-Georges respiratory questionnaire ; VEMS : Volume expiratoire maximal en 1 seconde ; CV : capacité vitale ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; HR : hazard ratio ; vs : versus.

plus élevé dans le groupe avec pneumonie (17 versus 5 %,  $p = 0,01$ ), de même pour l'admission en réanimation (26 versus 7 %,  $p = 0,006$ ), la mortalité (13 versus 1 %,  $p = 0,007$ ) et la durée d'hospitalisation (8,3 versus 4,1 jours,  $p = 0,001$ ) [153].

Par ailleurs, Patel et al. ont montré qu'il n'existait pas de corrélation entre colonisation bactérienne et sévérité de l'exacerbation estimée par la chute du *peak flow*. Cependant, il s'agissait d'une étude portant sur un petit effectif, où 15 patients sur 29 étaient colonisés dont 53 % à *Haemophilus influenza* [147].

**4.3.5.2. Signes de gravité.** Les signes cliniques et gazométriques de gravité immédiats retenus dans les recommandations de la prise en charge de l'EABPCO de la SPLF en 2003 sont assortis globalement d'une recommandation de niveau (C) ; ces signes sont :

- des signes respiratoires : dyspnée de repos, cyanose,  $SpO_2$  inférieur à 90 %, usage des muscles respiratoires accessoires, respiration abdominale paradoxale, fréquence respiratoire supérieure à 25/minute, toux inefficace ;
- des signes cardiovasculaires : tachycardie supérieure à 110/minute, troubles du rythme, hypotension, marbrures, œdèmes des membres inférieurs ;
- des signes neurologiques : agitation, confusion, obnubilation, coma, asterixis ;
- des signes gazométriques : hypoxémie inférieure à 55 mmHg en air ambiant, hypercapnie supérieure à 45 mmHg, acidose ventilatoire ( $pH < 7,35$ ) [123].

Les signes cliniques et gazométriques de gravité indiquant la nécessité d'une admission en réanimation selon le groupe GOLD sont :

- dyspnée sévère répondant mal au traitement initial réalisé aux urgences, confusion, léthargie, coma ;
- hypoxémie persistante ou s'aggravant ( $PaO_2 < 50$  mmHg) ou hypercapnie sévère ou s'aggravant ( $PaCO_2 > 70$  mmHg) ou acidose respiratoire sévère ou s'aggravant ( $pH < 7,30$ ) malgré une oxygénothérapie et une ventilation non invasive, alors qu'une  $SaO_2$  inférieure à 90 % ou une  $PaO_2$  inférieure à 60 mmHg indiquent une défaillance respiratoire nécessitant une hospitalisation. Les signes indiquant la nécessité d'une ventilation mécanique invasive proposés par le groupe GOLD sont : dyspnée sévère avec utilisation des muscles respiratoires accessoires et une respiration paradoxale abdominale, une fréquence respiratoire supérieure à 35/minute, une hypoxémie menaçante ( $PaO_2 < 40$  mmHg ou  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg), une acidose respiratoire sévère ( $pH < 7,25$ ) et une hypercapnie supérieure à 60 mmHg, un arrêt respiratoire, des troubles de la conscience, une complication cardiovasculaire (défaillance cardiaque, choc, hypotension), autres complications à type de sepsis, embolie pulmonaire, épanchement pleural massif,

anomalies métaboliques), échec de la ventilation non invasive [122].

#### 4.3.6. Facteurs de risque de mortalité

L'évaluation des facteurs prédictifs de mortalité hospitalière a fait l'objet en 2001 d'une méta-analyse où huit études ont été retenues, quatre sur des patients hospitalisés en réanimation, trois sur des patients hospitalisés en service de médecine et une évaluant les deux sites. Il est précisé par les auteurs que ces études présentaient une variation considérable concernant les critères d'inclusion et l'appréciation de la sévérité. De plus, aucun des modèles construits à partir de ces facteurs ne pouvait prédire la mortalité de façon acceptable [137]. Selon le groupe GOLD, le risque de décès d'une EABPCO est intimement associé au développement d'une acidose respiratoire, la présence de comorbidités significatives et la nécessité d'une assistance ventilatoire [122].

Les études récentes évaluant les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière des patients hospitalisés en réanimation, des patients hospitalisés en médecine et les facteurs prédictifs de mortalité à long terme, sont présentées dans les Tableaux 37–39. Seules les études incluant uniquement les patients présentant une exacerbation de leur BPCO ont été retenues dans les Tableaux 25, 26.

Les trois études ci-dessous sont décrites indépendamment des autres car elles ne sont pas comparables (patients différents, variables étudiées différentes) :

- Nevins et al. ont publié une étude prospective dont le but était d'identifier des facteurs prédictifs de pronostic chez des patients avec une BPCO hospitalisés en réanimation pour défaillance respiratoire de toute cause. Sur 166 patients inclus, 39 présentaient une EABPCO. Le taux de mortalité globale était de 27,7 % ; il était significativement plus bas pour les EABPCO (15,4 % ;  $p = 0,049$ ). Les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière identifiés en analyse multivariée étaient la durée de ventilation supérieure à 72 heures ( $OR = 2,87$ ), un score APS (*acute physiology score*) élevé ( $OR = 1,10$ ), la présence d'une néoplasie ( $OR = 4,04$ ), la présence d'une comorbidité incluse dans le score APACHE II ( $OR = 2,87$ ) [154] ;
- par opposition, l'étude de Afessa et al., menée de façon prospective chez des patients avec une BPCO admis en réanimation pour défaillance respiratoire (250 admissions pour 180 patients dont 144 EABPCO), permettait d'identifier le score APACHE II ( $OR = 1,046$  ;  $p = 0,0001$ ) et le nombre de défaillance d'organes ( $OR = 5,524$  ;  $p < 0,001$ ) comme facteurs indépendants prédictifs de mortalité hospitalière, alors que le recours à la ventilation mécanique n'était pas un facteur pronostique indépendant [155] ;
- une étude prospective plus récente, portant sur 151 patients avec une BPCO hospitalisés en réanimation pour défaillance respiratoire aiguë dont 75 EABPCO, 44 pneumonies ou sepsis et 24 insuffisances cardiaques, identifiait les facteurs indépendants prédictifs de mortalité suivants : recours à la ventilation mécanique ( $OR = 17,09$   $p = 0,008$ ), complications de la ventilation mécanique ( $OR = 10,49$   $p = 0,010$ )



Tableau 37

Études évaluant les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière des patients hospitalisés en réanimation

Références	Étude Effectif	Lieu, Durée	Objectif	Résultats
Ai-Ping, 2005 [214]	R, cohorte 57	Réa (1 centre), 2 ans	Identifier les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière et à cinq ans	Âge moyen = 70 ans, 55 % avec au moins deux comorbidités (dont 50 % cardiaque), 45,6 % fumeurs actifs, 12,3 % O <sub>2</sub> à domicile, 30 % sous corticothérapie, 94,7 % intubés, 87,7 % hospitalisés l'année précédente pour EABPCO (dont 50,9 % intubés) Durée moyenne de VM = 2,3 jours, de séjour en réa = 3 jours, de séjour à l'hôpital = 9 jours Mortalité hospitalière = 24,5 % Facteurs indépendants prédictifs de mortalité hospitalière : âge (OR = 1,3 $p = 0,01$ ), antécédent d'intubation (OR = 1,3 $p = 0,04$ ), corticothérapie (OR = 121 $p = 0,13$ ), albuminémie (OR = 0,8 $p = 0,03$ ), APACHE II (OR = 2,0 $p = 0,005$ ), durée d'hospitalisation (OR = 1,2 $p = 0,01$ )
Khilnani, 2004 [215]	P, 82 EABPCO	Réa (1 centre), 1 an	Définir les facteurs prédictifs de mortalité et établir un score utilisant les variables à l'admission	Âge moyen = 60 ans, 79,3 % tabagisme (actif ou ancien), antécédent d'hospitalisation et d'intubation 39 % et 18,3 %, score APACHE II moyen = 13,84, 1 % sous VM et 12,2 % sous VNI seule, 67 % pneumonie, durée moyenne de VM = 8,7 jours, durée moyenne de séjour en réa = 9,6 jours, à l'hôpital = 16,3 jours, complications : 13,4 % sepsis (tous décédés) et 8,7 % PAVM Mortalité hospitalière = 36,6 % Facteurs indépendants prédictifs de mortalité : score APACHE II (OR = 1,32 $p = 0,001$ ) et albumine sérique (OR = 0,114 $p = 0,001$ ) Score = $(0,278 \times \text{score APACHE II}) - (2,17 \times \text{albumine mg/dl})$ . Sp = 86,5 % et Se = 90 %, VPP = 79,4 % et VPN = 93,7 % pour un seuil à -2,97
Yang, 2004 [216]	P, 102 EABPCO	Réa (1 centre)	Identifier les facteurs associés à un mauvais pronostic (facteur étudié = mortalité hospitalière)	Âge moyen = 72 ans, 100 % tabagisme (actif ou ancien), 11,8 % sous O <sub>2</sub> à domicile, score APACHE II moyen = 18,5, 63,7 % sous VM et 23,5 % sous VNI seule, durée de séjour en réa = 2 jours, à l'hôpital = 8 jours Mortalité en réa = 0 %, mortalité hospitalière = 18 %, 50 % décès attribués à la BPCO (tous estimés en stade terminal et non réanimés) Facteurs associés à la mortalité hospitalière en univariée : protidémie (65,5 versus 58 g/l $p = 0,004$ ) (pas de différence significative notamment âge, score APACHE II, VM, arrêt tabac)
Baillard, 2003 [217]	P, 71 EABPCO	Réa (2 centres)	Valeur pronostique de la troponine I mesurée à l'admission et 24 heures après (seuil > 0,5 ng/ml)	18 % troponine I positive (44 % des patients décédés et 9 % des survivants), valeur moyenne 1,00 ng/ml Mortalité en réa = 22,5 %, hospitalière = 25,3 % Facteurs indépendants prédictifs de mortalité hospitalière : troponine I (OR = 6,52 ; $p = 0,03$ ), score IGS II à 24 heures (OR = 1,07 ; $p = 0,02$ ) (score de Glasgow non significatif OR = 1,11 ; $p = 0,36$ et VM OR = 4,12 ; $p = 0,06$ ) NB : différence significative troponine $\leq 0,5$ versus $> 0,5$ ng/ml : IGS II (36 vs 47 $p = 0,003$ ), score de Glasgow (15 vs 12 $p = 0,03$ ), mortalité en réa (54 % vs 16 % $p = 0,007$ ) et hospitalière (62 vs 17 % $p = 0,002$ ) mais pas de différence notamment dans les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaires ni VM (38 vs 15 % à l'admission $p = 0,08$ et 46 vs 31 % durant le séjour $p = 0,34$ )

P : prospective ; R : rétrospective ; réa : réanimation ; D-CI : index de Charlson modifié Deyo ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; O<sub>2</sub> : oxygène ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; OR : odd ration ; vs : versus.

compensation adéquate de l'acidose respiratoire (OR = 0,07  $p = 0,003$ ), hémoglobine (OR = 0,63  $p = 0,006$ ), score de Glasgow (OR = 0,74  $p = 0,003$ ), pression artérielle diastolique (OR = 0,95  $p = 0,010$ ). La mortalité hospitalière était de 33,1 % mais augmentait à 52,9 % chez les patients intubés. Les facteurs indépendants prédictifs de mortalité chez les patients ventilés étaient les comorbidités (OR = 16,32  $p < 0,001$ ) et une compensation adéquate de l'acidose respiratoire (OR = 0,07  $p = 0,003$ ) alors que les facteurs indépendants prédictifs d'intubation étaient le score APACHE II supérieur à 23 (OR = 1,24  $p < 0,001$ ) et le score de Glasgow inférieur à 9 (OR = 0,61  $p < 0,001$ ) [156].

#### 4.4. Critères d'hospitalisation et d'orientation (UHCD, médecine, réanimation)

Selon les recommandations éditées par la SPLF en 2003 et celles de l'Afssaps du mois d'octobre 2005, les modalités et structures de prise en charge dépendent de la sévérité de la maladie de fond et de celle de l'exacerbation ; elles sont influencées par l'existence de pathologies sous-jacentes potentiellement responsables de comorbidité, conditions de prise en charge ambulatoire, conditions de vie défavorables, médicaments qui pourraient contribuer à la détérioration de l'état respiratoire. La très grande majorité des EABPCO peut et doit être

Tableau 38  
Études évaluant les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière des patients hospitalisés en médecine

Références	Étude Effectif	Lieu, Durée	Objectif	Résultats
Onadeko, 2005 [218]	R, 74	Hôpital (1 centre), 5 ans	Évaluer la présentation clinique et les facteurs pronostiques NB : nombreuses imprécisions	Âge moyen = 64 ans, 78 % BPCO modérée à sévère, 73 % fumeurs (actif ou non), 71 % hospitalisation antérieure, 77 % acidosé à l'admission (pH ≤ 7,35), 26 % admis en réa et intubés Mortalité hospitalière = 19 % Facteurs associés à la mortalité en univariée : VEMS < 50 % (OR = 0,09 $p < 0,05$ ), présence de comorbidités (OR = 0,10 $p < 0,01$ ), pH < 7,30 (OR = 0,03 $p < 0,0001$ ), PaCO <sub>2</sub> > 6 kPa (OR = 0,06 $p < 0,0001$ ), somnolence (OR = 0,15 $p < 0,01$ ), hospitalisation antérieure (OR = 0,09 $p < 0,01$ ), VM (OR = 0,09 $p < 0,01$ ), complications (OR = 0,10 $p < 0,0001$ )
Patil, 2003 [219]	R, 71 130 EABPCO (âge > 40 ans)	Données administratives, 1 an	Estimer la mortalité hospitalière des EABPCO aux États-Unis et identifier les facteurs prédictifs	Majorité d'âge > 64 ans, durée moyenne de séjour = 5 jours, 3 % sous VM Mortalité hospitalière = 2,5 % Différence significative survivants vs non survivants : âge (69,8 vs 74,1 $p < 0,001$ ), comorbidités (D-CI 1,6 vs 2,1 $p < 0,001$ ), durée de séjour (5 vs 7 jours $p < 0,001$ ), VM (1,7 vs 27,8 % $p < 0,001$ ) Facteurs indépendants prédictifs de mortalité hospitalière : âge (40–63 vs 64–71 : OR = 1,60 ; vs 72–78 : OR = 1,94 ; vs ≥ 79 : OR = 2,27), revenus élevés (0–25 000 vs ≥ 35 000 : OR = 1,31), mode d'admission non routinier (routine vs urgences : OR = 1,39 ; vs autre hôpital : OR = 2,93 ; vs long séjour OR = 1,99), comorbidités (D-CI 1 vs 2 : OR = 1,98 ; vs 3 : OR = 2,70 ; vs 4 : OR = 4,82 ; vs 5 : OR = 5,70), (sexe masculin en bivariée OR = 1,22)

R : rétrospective ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde ; VM : ventilation mécanique ; D-CI : index de Charlson modifié Deyo ; OR : odd ratio ; vs : versus.

prise en charge de façon ambulatoire. Dans ce cas, le patient et son entourage doivent être prévenus de la possibilité d'une aggravation et informés de l'attitude à adopter. Une réévaluation à 48–72 heures est le plus souvent justifiée pour juger de l'évolution.

L'hospitalisation s'impose en cas de décompensation ou d'inefficacité de la prise en charge ambulatoire. La présence de signes de gravité (voir chapitre « signes de gravité ») doit faire discuter l'admission dans une structure de surveillance continue, soins intensifs ou réanimation, selon la situation clinique et les ressources disponibles. La possibilité d'une surveillance clinique et gazométrique étroite est l'un des avantages essentiels de ce type de structure. La prévention d'accidents hypoxiques en présence d'une hypoxémie profonde peut constituer un motif légitime d'admission, même en l'absence de tableau clinique de menace vitale [123].

Le groupe GOLD proposait l'hospitalisation pour tout patient présentant un des critères suivants : modification importante des symptômes habituels telle que l'apparition d'une dyspnée de repos, BPCO sévère, apparition de signes cliniques nouveaux tels qu'une cyanose ou des œdèmes périphériques, échec du traitement initial de l'exacerbation, présence de comorbidités significatives, apparition d'une arythmie, diagnostic incertain, âge élevé, manque de ressource à domicile. De plus, le transfert du patient en réanimation s'imposait devant le risque d'engagement immédiat du pronostic vital tel que défini dans le paragraphe « signes de gravité » [131]. Dans les revues de MacNee et de Hurst et Wedzicha, les mêmes critères sont repris tout en précisant que les troubles de conscience doivent aussi être considérés comme un signe de défaillance respiratoire. De plus, les gaz du sang apparaissent être un élément important dans l'évaluation mais sont à interpréter en

fonction des gaz du sang à l'état stable, alors que la mesure du *peak flow* n'est pas considérée comme un élément essentiel dans la décision d'hospitalisation. Il était précisé que le manque de critères orientant vers la nécessité d'une hospitalisation est probablement responsable du nombre élevé de patients qui reviennent consulter aux urgences [118,119]. Dans la revue de Miravittles, les facteurs de risque d'hospitalisation sont l'existence de comorbidités significatives, l'aggravation du VEMS, un taux élevé d'admission pour exacerbation, trois admissions ou plus l'année précédente, l'absence de prescription d'oxygène à domicile alors qu'il serait nécessaire [126].

Les études récentes évaluant les facteurs de risque d'hospitalisation sont présentées dans le Tableau 40. Ces études sont peu nombreuses. L'aggravation de la fonction respiratoire évaluée par le VEMS apparaît être un facteur de risque d'hospitalisation important.

L'hospitalisation à domicile est une alternative à l'hospitalisation. Une revue récente a évalué l'efficacité de l'hospitalisation à domicile par rapport à l'hospitalisation classique en termes de réadmission et de mortalité, par l'analyse de la littérature portant sur les essais randomisés contrôlés. Cette analyse a porté sur sept essais avec un total de 754 patients qui se présentaient aux urgences pour EABPCO et étaient randomisés pour un traitement à l'hôpital ou en hospitalisation à domicile. Les patients qui présentaient des troubles de conscience, une confusion, des modifications de la radiographie thoracique ou de l'électrocardiogramme, un pH artériel inférieur à 7,35, une pathologie concomitante ou un problème d'ordre social étaient exclus. L'hospitalisation à domicile comprenait une visite quotidienne ou biquotidienne par une infirmière, supervisée par un médecin. Le risque de réadmission ou de mortalité n'était pas

Tableau 39  
Études évaluant les facteurs prédictifs de mortalité à long terme

Références	Étude Effectif	Lieu, Durée	Objectif	Résultats
Ai-Ping, 2005 [214]	R, cohorte 57	Réa (1 centre), 2 ans	Identifier les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière et à cinq ans	<p>Âge moyen = 70 ans, 55 % avec au moins deux comorbidités (dont 50 % cardiaque), 45,6 % fumeurs actifs, 12,3 % O<sub>2</sub> à domicile, 30 % sous corticothérapie, 94,7 % intubés, 87,7 % hospitalisés l'année précédente pour EABPCO (dont 50,9 % intubés)</p> <p>Durée moyenne de VM = 2,3 jours, de séjour en réa = 3 jours, de séjour à l'hôpital = 9 jours</p> <p>Réadmission dans les six mois pour EABPCO suivant la sortie : 50 %</p> <p>Mortalité à cinq ans = 75,9 % (69,6 % des survivants à la sortie de l'hôpital)</p> <p>Pas de facteurs indépendants prédictifs de mortalité tardive</p> <p>En univariée, différence significative entre survivants versus non survivants pour PaCO<sub>2</sub> (40,9 et 45,6 mmHg <math>p = 0,021</math>), hémocrite (38,1 et 41,7 <math>p = 0,016</math>), pathologie cardiaque (2 et 14 <math>p = 0,001</math>)</p>
Vitacca, 2005 [220]	P, 73 BPCO	Réa (1 centre)	Évaluation de la fonction respiratoire après une EABPCO sévère Identifier les facteurs prédictifs de mortalité à trois mois avant la sortie de réa	<p>Mortalité à trois mois = 11 %</p> <p>Tous les patients rencontraient les critères de sortie de réa suivants : pH &gt; 7,35 et SaO<sub>2</sub> &gt; 90 % en VS, absence de signes de détresse respiratoire, hémodynamique stable, pas de VM la nuit avant la sortie.</p> <p>Différence significative pour les patients décédés entre % poids idéal ≤ 90 % ou &gt; 90 % : 31,8 vs 2 % ; <math>p = 0,019</math> (pas de différence selon l'hypercapnie avec un seuil à 48 mmHg ni l'âge avec un seuil à 70 ans)</p>
Groenewegen, 2003 [221]	P, 171 EABPCO	Médecine (pneumologie 1 centre), 1 an	Évaluer la mortalité hospitalière et à un an et identifier les déterminants prédictifs de mortalité et de réadmission NB : durée moyenne de suivi = 571 jours (pas de perdu de vue)	<p>Âge moyen = 70,6 ans, IMC moyen = 24,3 kg/m<sup>2</sup>, durée de séjour moyenne à l'hôpital = 11,7 jours, 10 % patients sous corticothérapie depuis au moins 1 an, aucune comorbidité 31 %, 1 comorbidité 31,6 %, 2 comorbidités 29 %, 10 % patients admis en réa, 93 % patients sortie à domicile</p> <p>Mortalité hospitalière = 8 % (13/171 dont 1 admis en réa, les 12 autres non réanimés), à 1 an = 23 %</p> <p>Facteurs indépendants prédictifs de mortalité à long terme : âge (RR = 1,0648 ; <math>p = 0,0175</math>), PaO<sub>2</sub> (RR = 1,1471 ; <math>p = 0,0254</math>), PaCO<sub>2</sub> (RR = 1,1786 ; <math>p = 0,0392</math>), corticothérapie au long court (RR = 5,0684 ; <math>p = 0,0005</math>) (NB : IMC proche de la significativité RR = 0,9210 ; <math>p = 0,0596</math>)</p> <p>La seule différence significative entre patients sous corticothérapie au long court et patients sans corticoïdes : nombre de réadmission ≥ 1 (76 vs 49 % ; <math>p = 0,0026</math>), pas de différence en terme d'âge, VEMS, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, IMC, index de comorbidités</p> <p>Différences significatives entre les patients réhospitalisés (&gt; 1) versus non réhospitalisés : âge (68,7 vs 72,6 ans ; <math>p = 0,003</math>), corticothérapie (13 vs 4 ; <math>p = 0,038</math>) (pas de différence sur le VEMS, les gaz du sang, l'IMC, l'index de comorbidités ni la mortalité)</p>
Goel, 2003 [222]	R, 92 EABPCO (âge > 35 ans)	Médecine (2 centres, réa exclus), 1 an et 6 mois	Valeur prédictive du score APACHE II en termes de mortalité à long terme (médiane de durée d'observation = 3,5 ans)	<p>Âge médian = 70 ans, 39 % fumeur actif (médiane de 60 PA), médiane du score APACHE II = 20, médiane de durée de séjour = 4 jours</p> <p>Mortalité à long terme = 52 %</p> <p>Facteurs indépendants prédictifs de mortalité à long terme : score APACHE II (HR = 2,19 ; <math>p = 0,001</math>), tabac ≥ 60 PA (HR = 2,32 ; <math>p = 0,03</math>), PaCO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg (HR = 2,68 ; <math>p = 0,03</math>), au moins 1 comorbidité (HR = 3,34 ; <math>p = 0,004</math>)</p> <p>Parmi les variables du score APACHE II, l'âge était le facteur le plus associé à la mortalité (HR = 1,47 ; <math>p = 0,011</math>)</p>
Almagro, 2002 [223]	P, 135 EABPCO	Hôpital (1 centre), 7 mois	Identifier des facteurs associés à la mortalité chez les BPCO hospitalisés pour exacerbation	<p>Âge moyen = 72,2 ans, 51,1 % antécédent d'hospitalisation pour exacerbation, durée de séjour moyenne = 13,5 jours, 58,5 % avec PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg, 6 % sous VM</p> <p>Mortalité à 180 jours = 13,4 %, à 1 an = 22 %, à 2 ans = 35,6 %, à 838 jours (médiane de durée de suivi) = 47,4 %</p> <p>Facteurs indépendants prédictifs de mortalité à long terme : score d'activité du SGRQ (&lt; 66 vs ≥ 66 ; OR = 2,62 ; <math>p &lt; 0,001</math>), comorbidité (index de Charlson ≥ 3 vs ≤ 2 ; OR = 2,2 ; <math>p &lt; 0,005</math>), dépression (score de Yesavage ≥ 11 vs ≤ 10 ; OR = 3,6 ; <math>p &lt; 0,004</math>), hospitalisation pour exacerbation l'année précédente (OR = 1,85 ; <math>p &lt; 0,03</math>), statut marital (marié vs divorcé, ou jamais marié ; OR = 3,12 ; <math>p &lt; 0,0002</math>)</p>
Roberts, 2002 [207]	R, 1 373 EABPCO	38 hôpitaux	Identifier les facteurs prédictifs de mortalité à trois mois, durée de séjour, réadmission	<p>Âge moyen = 72 ans</p> <p>Mortalité à 3 mois = 14 % (variable selon les hôpitaux 0 à 50 %)</p> <p>Facteurs indépendants prédictifs de mortalité à trois mois : âge (RR = 2 &lt; 65 vs 70–74 ans et RR = 3 vs &gt; 80 ans), statut fonctionnel (RR = 5,7 activité normale vs activité limitée, RR = 11,2 vs autonomie limitée et RR = 20 vs alitement), conditions de vie (RR = 1,4 seul sans aide vs avec un proche, RR = 1,9 vs avec aide, RR = 2,7 vs soins à domicile), œdèmes des membres inférieurs (RR = 2,4), sévérité : <i>peak flow</i> (RR = 1,4 &gt; 150 vs ≤ 150 l/minute et RR = 3,3 vs non mesurables), SaO<sub>2</sub> (RR = 2,3 &gt; 92 vs &lt; 86 %), pH (RR = 1,9 ≥ 7,35 vs 7,26–7,34 et RR = 3,8 vs &lt; 7,26)</p>

P : prospective ; R : rétrospective ; réa : réanimation ; VM : ventilation mécanique ; IMC : index de masse corporelle ; PA : paquets année ; SGRQ : Saint Georges Respiratory Questionnaire ; RR : risque relatif ; HR : hazard ratio ; vs : versus.

significativement différent entre hospitalisation à domicile et hospitalisation classique (risque relatif global = 0,89 et 0,61 respectivement) [157].

#### 4.5. Organisation du suivi

##### 4.5.1. Critères cliniques, biologiques et radiologiques d'évolution défavorable et/ou de guérison ? Quels sont les délais acceptables ?

Du fait de l'absence d'une définition unanime de l'exacerbation de BPCO, de l'hétérogénéité des symptômes et de la subjectivité dans l'appréciation de leur sévérité, il apparaît difficile de définir une notion précise de délai. De plus, les exacerbations influencent le cours de la maladie chronique avec une potentielle aggravation de la fonction respiratoire, de la qualité de vie et de l'état de santé en général. Cependant, il a été montré qu'après une exacerbation, les explorations fonctionnelles respiratoires s'améliorent en quelques semaines alors que l'amélioration de l'état général de santé est plus lente, avec 50 % de l'amélioration dans le premier mois s'étalant jusqu'à trois à six mois ; le temps de récupération est prolongé avec l'âge. Par ailleurs, l'état de santé des patients qui ont des exacerbations plus fréquentes (3–8/an) est inférieur à ceux qui ont des exacerbations moins fréquentes (0–2/an) [158–161].

En 2000, Seemungal et al. ont étudié les changements des symptômes et de la fonction respiratoire associés à une exacerbation afin de déterminer les facteurs qui influencent la guérison sur une cohorte de 101 patients avec une BPCO modérée à sévère (âge moyen = 67,5 ans, VEMS moyen = 41,9 %) suivis pendant deux ans et demi. Ils ont étudié 504 exacerbations (dont 430 identifiées sur le carnet de recueil quotidien des patients et 254 non signalées à un médecin) chez 91 patients (en moyenne 2,4 exacerbations/patient par an). Le délai moyen de récupération était de six jours (de 1 à 14 jours) pour le *peak flow* et sept jours (4 à 14 jours) pour les symptômes. Cependant, le retour à l'état de base du *peak flow* n'était pas observé pour 24,8 % des patients 35 jours après l'exacerbation et 7,1 %, 91 jours après [159].

La conclusion de la SPLF dans le cadre des recommandations en 2003 était de dire que dans certains cas, le retour à l'état de base peut prendre jusqu'à trois à quatre mois. L'absence de ce retour à deux mois doit faire programmer une nouvelle évaluation, en particulier dans le but de ne pas prolonger indûment une oxygénothérapie [123].

Dans le cadre d'un traitement ambulatoire, la SPLF et l'Afssaps recommandent une réévaluation clinique précoce, entre 24 et 72 heures selon les cas, pour vérifier l'efficacité du traitement et l'absence d'aggravation, mais seulement avec une recommandation de grade C. De plus, la persistance de la fièvre au quatrième jour d'évolution doit faire évoquer une infection bactérienne respiratoire (surinfection bronchique ou pneumonie) ou autre, car les fièvres dues aux virus respiratoires, très fréquentes, durent habituellement moins de trois à quatre jours. Un examen cytotabériologique des crachats et une radiographie thoracique doivent être réalisés seulement après échec de traitement [20,123].

##### 4.5.2. Quels sont les critères de sortie d'hospitalisation ? de retour à domicile ?

Selon les recommandations de la SPLF, il n'y a pas de critères définis pour décider de la sortie de réanimation ou de l'hôpital. Tous les éléments cités ci-après ne sont assortis que d'une recommandation de niveau (C). Les traitements mis en route au cours d'une exacerbation doivent être réévalués et revus à la baisse dans les jours et semaines suivantes, en fonction de l'évolution des symptômes et de l'évolution de l'hématoxose. En cas de décompensation, une visite systématique entre un et deux mois est nécessaire, avec contrôle spirométrique et gazométrique [123].

Le groupe GOLD insistait sur le manque de données en 2001 et proposait les critères de sortie de l'hôpital suivants : nécessité d'au moins quatre heures d'intervalle entre chaque traitement bronchodilatateur inhalé, patient capable de traverser la pièce en marchant (si ambulatoire avant), patient capable de manger et dormir sans être interrompu par des épisodes de dyspnée, patient cliniquement stable depuis 12 à 24 heures, gaz du sang stable depuis 12 à 24 heures, bonne compréhension du traitement par le patient ou la personne en charge du patient, suivi et prise en charge à domicile (oxygénothérapie, infirmière à domicile, ...) organisés, le patient, sa famille et le médecin estiment que la prise en charge à domicile sera un succès [131]. Les mêmes critères sont retenus dans les revues de Hurst et Wedzicha et de MacNee, tout en précisant que des études plus récentes évaluant la sortie de l'hôpital guidé par protocole, dont une étude contrôlée randomisée, montraient que seulement 20 à 30 % des patients rencontraient les critères de sortie retenus mais que ni la mortalité ni le taux de réadmission n'étaient modifiés alors que la durée de séjour était diminuée [118,119].

En effet, une étude prospective non randomisée montrait que l'utilisation d'un protocole de sortie de l'hôpital permettait de diminuer la durée de séjour sans augmenter le taux de réadmission. Tous les patients inclus dans l'étude bénéficiaient d'un entourage familial et aucun ne présentait de comorbidité majeure. Si les patients habitaient dans la ville de Palma de Mallorca (visite à domicile par une infirmière non accessible en milieu rural), ils choisissaient d'appartenir au groupe avec protocole (105 patients sur 205 inclus dans l'étude). Il n'y avait pas de différence entre les patients des deux groupes en termes de caractéristiques démographiques, socioéconomiques ou respiratoires. La durée de séjour était significativement plus courte dans le groupe avec protocole ( $5,9 \pm 2,8$  versus  $8,0 \pm 5,1$  jours ;  $p < 0,001$ ). Le taux de réadmission dans le groupe avec protocole de sortie était de 1 % (un patient). Malheureusement, le protocole de sortie n'est pas clairement décrit dans l'étude [162].

##### 4.5.3. Suivi au décours d'une exacerbation

L'exacerbation, quelle que soit sa gravité, doit être un moment privilégié pour l'activation ou la réactivation d'une filière de soins pneumologique selon les recommandations de la SPLF (grade C). Ce doit être l'occasion d'envisager diverses mesures visant soit à prévenir certains types de récurrence, soit à améliorer la prise en charge de fond de la BPCO (incluant

Tableau 40  
Études évaluant les facteurs de risque d'hospitalisation

Références	Étude Effectif	Lieu, Durée	Objectif	Résultats
Tsoumaki- dou, 2004 [224]	P, 67 EABPCO	Médecine (1 centre), 1 an et 6 mois	Corrélation entre différents scores de sévérité de BPCO et la fréquence d'hospitalisation pour EABPCO NB : explorations fonctionnelles respiratoires réalisées deux mois après l'épisode aigu et suivi des patients pendant 18 mois	Âge moyen = 69 ans, 45 ex-fumeurs, 22 fumeurs, classification des patients en fonction du VEMS selon les recommandations de l'ATS-95, l'ERS-95, la BTS-97 et le GOLD-01, 165 hospitalisations pour exacerbation analysées Corrélation significative entre la classification de GOLD et le nombre d'hospitalisation ( $p = 0,02$ ; $r = 0,294$ ) Corrélation plus faible entre la classification de l'ERS et le nombre d'hospitalisation ( $p = 0,05$ ; $r = 0,24$ ) Absence de corrélation entre le nombre d'hospitalisation et le score de l'ATS, ni le score de la BTS
Donaldson, 2002 [149]	P, 109 BPCO	Suivi quotidien ambulatoire, 4 ans	Étude de la relation entre EABPCO et altération de la fonction respiratoire	Hospitalisations plus fréquentes et plus longues chez les patients avec des exacerbations fréquentes ( $> 2,92$ /an) (20 patients sur 46 hospitalisés 1,5 fois/an vs sept patients sur 63 hospitalisés 1 fois/an) NB : diminution du VEMS plus important chez les patients avec des exacerbations fréquentes (voir Tableau 1)
Garcia- Aymerich, 2001 [225]	P, 86 cas 86 contrôles	Médecine (4 centres), 1 an	Association entre hospitalisation pour exacerbation et facteurs de risque modulables et non modulables	86 cas : hospitalisation pour EABPCO et sans exacerbation les trois mois précédents, 86 contrôles : BPCO sans exacerbation les trois mois précédents, âge moyen = 69 ans, VEMS moyen = 39 %, absence de différence sociodémographique entre les cas et les contrôles Différence significative sur la fonction respiratoire entre cas et contrôle : $\geq 3$ admission l'année précédente 15 vs 5 % ( $p = 0,029$ ) respectivement, VEMS moyen 34 vs 43 % ( $p = 0,002$ ), PaO <sub>2</sub> 63 vs 70 mmHg ( $p = 0,003$ ), PaCO <sub>2</sub> 46 vs 43 mmHg ( $p = 0,025$ ), IMC 25 vs 27 kg/m <sup>2</sup> ( $p = 0,023$ ), absence d'O <sub>2</sub> à domicile quand PaO <sub>2</sub> $\leq 55$ mmHg 12 vs 1 % ( $p = 0,020$ ) (tabagisme actif 14 vs 27 %, $p = 0,063$ , vaccination contre la grippe et score de qualité de vie non significatif après ajustement) Facteurs indépendants prédictifs d'hospitalisation : $\geq 3$ admission l'année précédente (OR = 6,21), VEMS (OR = 0,96 pour changement de 1 %), absence d'O <sub>2</sub> à domicile quand PaO <sub>2</sub> $\leq 55$ mmHg (OR = 22,64), tabagisme actif (OR = 0,30)
Garcia- Aymerich, 2000 [226]	P, 353 EABPCO	Médecine (4 centres), 1 an	Prévalence de potentiels facteurs de risque modifiables chez les patients hospitalisés pour EABPCO	353 patients, 404 admissions, âge moyen = 69 ans, VEMS moyen = 31 %, PaO <sub>2</sub> moyenne = 63 mmHg Absence de vaccination anti-grippale 28 %, absence de programme de réhabilitation 86 %, absence d'O <sub>2</sub> à domicile quand PaO <sub>2</sub> $\leq 55$ mmHg 28 %, manœuvre d'inhalation incorrecte 43 %, tabagisme actif 26 %, tabagisme passif 21 %
Miravittles, 2000 [127]	P, 896 (modèle fréquence EABPCO) 713 (modèle hospitalisation)	Ambulatoire (201 médecins généralistes)	Développer et valider deux modèles de probabilité d'exacerbations fréquentes ( $> 1$ /an) et d'hospitalisation pour EABPCO	Modèle hospitalisation (713 cas, 499 pour le développement du modèle et 214 pour la validation) : comorbidités (OR = 1,97) et VEMS (OR = 0,72 pour chaque 10 unités) (goodness-of-fit tests : $p = 0,989$ et $p = 0,720$ respectivement). Modèle exacerbation (896 cas, 627 pour le développement et 269 pour la validation) : âge (OR = 1,21 pour chaque 10 ans supplémentaires), VEMS (OR = 0,82 pour chaque 10 unités) et hypersécrétion mucoïde (OR = 1,54) (goodness-of-fit tests : $p = 0,411$ et $p = 0,340$ respectivement)

P : prospective ; R : retrospective; ERS : European Respiratory Society ; ATS : American Thoracic Society ; BTS : British Thoracic Society ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde ; IMC : indice de masse corporelle ; O<sub>2</sub> : oxygène ; OR : odd ratio ; vs : versus.

sevrage tabagique, mise en place d'un traitement de fond bronchodilatateur, vaccinations antigrippale et antipneumococcique, réentraînement à l'effort, oxygénothérapie à domicile, bilan en vue de chirurgie de réduction de volume...). Les exacerbations peuvent avoir un impact direct sur le vécu psychologique et la vision de soi du patient. Une évaluation psychologique ou psychiatrique doit être proposée au moindre doute [123].

Le groupe GOLD proposait une consultation de contrôle quatre à six semaines après la sortie de l'hôpital permettant, outre le suivi habituel de la BPCO (arrêt du tabac, vaccinations, éducation du patient pour reconnaître précocement une

exacerbation), d'évaluer les paramètres suivants : degré d'autonomie dans l'environnement habituel, VEMS, contrôle des techniques d'inhalation, bonne compréhension du traitement, nécessité d'oxygène à domicile ou nébulisateur pour les patients avec une BPCO sévère et réévaluation des gaz du sang si le patient avait présenté une hypoxémie lors de l'exacerbation [122]. Le même suivi est recommandé dans les revues de Hurst et Wedzicha et de MacNee [118,119].

La récurrence à court terme d'une exacerbation doit faire pratiquer un bilan axé sur la recherche d'une pathologie favorisante (infection chronique ORL ou stomatologique, cardiopa-

thie gauche, maladie thromboembolique veineuse, cancer bronchique, apnées du sommeil) et discuter des mesures de traitement approprié ou de prévention secondaires (grade C, recommandations de la SPLF) [123]. Aucune étude supplémentaire n'a été retrouvée dans la littérature depuis l'édition de ces recommandations.

## Références

- [1] Chidiac C. Pneumonie communautaire, facteurs de risques et signes de gravité. *Med Mal Infect* 2001;31:240–9.
- [2] Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96(4):313–20.
- [3] Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawzi WW. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000;160(20):3082–8.
- [4] Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Bartlett CL, McCracken JS, Wadsworth J, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000;94(5):422–7.
- [5] Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116(8):529–35.
- [6] Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1642–50.
- [7] Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir Med* 2000;94(10):954–63.
- [8] Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott WR, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age-and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(6):766–72.
- [9] Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999;13(2):349–55.
- [10] Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116(2):375–9.
- [11] Loeb MB. Use of a broader determinants of health model for community-acquired pneumonia in seniors. *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1293–7.
- [12] Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):397–405.
- [13] El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):645–51.
- [14] Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Genin R, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J* 2004;24(5):779–85.
- [15] Ewig S, Torres A, Angeles MM, Angrill J, Rano A, de Roux A, et al. Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2002;20(5):1254–62.
- [16] Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1849–58.
- [17] Benhamou D, Bru JP, Chidiac C, Etienne J, Léophonte P, Marty N, et al. [Legionnaire's disease: definition, diagnosis and treatment]. *Med Mal Infect* 2005;35(1):1–5.
- [18] Fields BS, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):506–26.
- [19] Mulazimoglu L, Yu VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest* 2001;120(4):1049–53.
- [20] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Recommandations de bonne pratique, <http://agmed.sante.gouv.fr>. 2005.
- [21] File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362(9400):1991–2001.
- [22] Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004;4(2):112–24.
- [23] Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347(1):65–7.
- [24] Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;32(5):701–7.
- [25] Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359(9308):753–9.
- [26] Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;35(7):819–24.
- [27] Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5(5):275–86.
- [28] Detsky ME, Juurlink DN. Does gastric acid suppression increase the risk of community-acquired pneumonia? *CMAJ* 2005;172(3):331.
- [29] Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292(16):1955–60.
- [30] Armstrong BG, Mangtani P, Fletcher A, Kovats S, McMichael A, Patenden S, et al. Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. *BMJ* 2004;329(7467):660.
- [31] Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, van der LJ, Sturkenboom MC, Stricker BH. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1089–94.
- [32] Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366(9492):1165–74.
- [33] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123(7):518–27.
- [34] Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20(13-14):1831–6.
- [35] Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005;165(3):265–72.
- [36] Cornu C, Yzebe D, Léophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001;19(32):4780–90.
- [37] Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747–55.
- [38] Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22(23-24):3214–24.
- [39] Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002;20(17-18):2166–73.

- [40] Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000;1:1.
- [41] Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004;22(8):927–46.
- [42] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134–41.
- [43] Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003;138(2):109–18.
- [44] Sin DD, Man SF, Marrie TJ. Arterial carbon dioxide tension on admission as a marker of in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118(2):145–50.
- [45] Jin Y, Marrie TJ, Carriere KC, Predy G, Houston C, Ness K, et al. Variation in management of community-acquired pneumonia requiring admission to Alberta, Canada hospitals. *Epidemiol Infect* 2003;130(1):41–51.
- [46] Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The impact of prior outpatient ACE inhibitor use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2005;5:12.
- [47] Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res* 2005;6:82.
- [48] Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;163(3):317–23.
- [49] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243–50.
- [50] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377–82.
- [51] Lim WS, Macfarlane JT. Defining prognostic factors in the elderly with community acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged > or = 75 yrs. *Eur Respir J* 2001;17(2):200–5.
- [52] Aujesky D, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Auble TE, Meehan TP, et al. Using randomized controlled trial data, the agreement between retrospectively and prospectively collected data comprising the pneumonia severity index was substantial. *J Clin Epidemiol* 2005;58(4):357–63.
- [53] Baudouin SV. The pulmonary physician in critical care. 3: critical care management of community acquired pneumonia. *Thorax* 2002;57(3):267–71.
- [54] Leroy O, d'Escrivan T, Georges H, Alfandari S. Impact of positive microbiological diagnosis on management and prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124(3):1179–80.
- [55] Rello J, Bodí M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;123(1):174–80.
- [56] Gacouin A, Le Tulzo Y, Camus C, Thomas R. Légionelloses graves en réanimation. *Réanimation* 2003;12:198–204.
- [57] Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, Schellekens JF, Den Boer JW, Yzerman EP, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002;8(12):1448–54.
- [58] Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Camus C, Hoff J, Bassen R, et al. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002;28(6):686–91.
- [59] Howden BP, Stuart RL, Tallis G, Bailey M, Johnson PD. Treatment and outcome of 104 hospitalized patients with legionnaires' disease. *Intern Med J* 2003;33(11):484–8.
- [60] Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2002;35(9):1039–46.
- [61] Rothermel CD. Penicillin and macrolide resistance in pneumococcal pneumonia: does *in vitro* resistance affect clinical outcomes? *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S346–9.
- [62] Bonnard P, Lescure FX, Douadi Y, Schmit JL, Jounieaux V, Laurans G, et al. Community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults: effect of diminished penicillin susceptibility on clinical outcome. *J Infect* 2005;51(1):69–76.
- [63] Ioachimescu OC, Ioachimescu AG, Iannini PB. Severity scoring in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*: a 5-year experience. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(5):485–90.
- [64] Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH, Patterson JE, Farley MM, Jorgensen JH, et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):797–805.
- [65] El Solh AA, Brewer T, Okada M, Bashir O, Gough M. Indicators of recurrent hospitalization for pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(12):2010–5.
- [66] Vecchiarino P, Bohannon RW, Ferullo J, Maljanian R. Short-term outcomes and their predictors for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Heart Lung* 2004;33(5):301–7.
- [67] Brunkhorst FM, Al Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(2):93–100.
- [68] Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(1):48–53.
- [69] Hedlund J. Community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. Factors of importance for the short-and long term prognosis. *Scand J Infect Dis* 1995;97:1–60.
- [70] Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125(4):1335–42.
- [71] Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Lazareva NB, Kukes VG, Oellerich M. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clin Biochem* 2004;37(3):204–9.
- [72] Katsoulis K, Kontakiotis T, Baltopoulos G, Kotsoyili A, Legakis IN. Total antioxidant status and severity of community-acquired pneumonia: are they correlated? *Respiration (Herrlisheim)* 2005;72(4):381–7.
- [73] Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20(4):990–5.
- [74] Kolling UK, Hansen F, Braun J, Rink L, Katus HA, Dalhoff K. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax* 2001;56(2):121–5.
- [75] Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M, et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):476–80.
- [76] Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1599–604.
- [77] Waterer GW, ElBahawan L, Quasney MW, Zhang Q, Kessler LA, Wunderink RG. Heat shock protein 70-2+1267 AA homozygotes have an increased risk of septic shock in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31(5):1367–72.
- [78] Wunderink RG, Waterer GW, Cantor RM, Quasney MW. Tumor necrosis factor gene polymorphisms and the variable presentation and outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;121(3 Suppl):87S.
- [79] Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK, Kron GK, Zhang Q, Kessler LA, et al. Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32(5):1115–9.
- [80] Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-

- acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001;161(5):722–7.
- [81] Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278(23):2080–4.
- [82] Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002;162(6):682–8.
- [83] Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164(6):637–44.
- [84] Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001;110(6):451–7.
- [85] Dedier J, Singer DE, Chang Y, Moore M, Atlas SJ. Processes of care, illness severity, and outcomes in the management of community-acquired pneumonia at academic hospitals. *Arch Intern Med* 2001;161(17):2099–104.
- [86] Dobbin CJ, Duggan CJ, Barnes DJ. The efficacy of an antibiotic protocol for community-acquired pneumonia. *Med J Aust* 2001;174(7):333–7.
- [87] Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005;127(4):1260–70.
- [88] Houck PM, Bratzler DW. Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(2):151–6.
- [89] Kahn KL, Rogers WH, Rubenstein LV, Sherwood MJ, Reinisch EJ, Keeler EB, et al. Measuring quality of care with explicit process criteria before and after implementation of the DRG-based prospective payment system. *JAMA* 1990;264(15):1969–73.
- [90] Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279(18):1452–7.
- [91] Silber SH, Garrett C, Singh R, Sweeney A, Rosenberg C, Parachiv D, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124(5):1798–804.
- [92] Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Ackroyd-Stolarz S, Dickinson G. Utility of blood cultures in the management of adults with community acquired pneumonia discharged from the emergency department. *Emerg Med J* 2003;20(6):521–3.
- [93] Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003;123(4):1142–50.
- [94] Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001;95(1):78–82.
- [95] Theerthakarai R, El Hales W, Ismail M, Solis RA, Khan MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001;119(1):181–4.
- [96] Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):342–7.
- [97] Krueger P, Loeb M, Kelly C, Edward HG. Assessing, treating and preventing community acquired pneumonia in older adults: findings from a community-wide survey of emergency room and family physicians. *BMC Fam Pract* 2005;6:32.
- [98] Roson B, Carratala J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):158–65.
- [99] Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59(11):960–5.
- [100] Menendez R, Torres A, Rodriguez DC, Zalacain R, Aspa J, Martin, Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(12):1783–90.
- [101] Menendez R, Cremades MJ, Martinez-Moragon E, Soler JJ, Reyes S, Perpina M. Duration of length of stay in pneumonia: influence of clinical factors and hospital type. *Eur Respir J* 2003;22(4):643–8.
- [102] Marrie TJ, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z. Resolution of symptoms in patients with community-acquired pneumonia treated on an ambulatory basis. *J Infect* 2004;49(4):302–9.
- [103] Metlay JP, Atlas SJ, Borowsky LH, Singer DE. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1998;92(9):1137–42.
- [104] Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997;12(7):423–30.
- [105] Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159(9):970–80.
- [106] Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Feagan BG. Predictors of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1362–7.
- [107] El Moussaoui R, Opmeer BC, Bossuyt PM, Speelman P, de Borgie CA, Prins JM. Development and validation of a short questionnaire in community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59(7):591–5.
- [108] Lamping DL, Schroter S, Marquis P, Marrel A, Duprat-Lomon I, Sagnier PP. The community-acquired pneumonia symptom questionnaire: a new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;122(3):920–9.
- [109] Vilar J, Domingo ML, Soto C, Cogollo J. Radiology of bacterial pneumonia. *Eur J Radiol* 2004;51(2):102–13.
- [110] Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File Jr. TM, Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000;117(2):398–403.
- [111] Mittl Jr. RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):630–5.
- [112] El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(2):224–9.
- [113] Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1278–84.
- [114] Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003;115(5):343–51.
- [115] Stone RA, Mor MK, Lave JR, Hough LJ, Fine MJ. Implementation of an inpatient management and discharge strategy for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Manag Care* 2005;11(8):491–9.
- [116] Marrie TJ, Huang JQ. Community-acquired pneumonia in patients receiving home care. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(5):834–9.
- [117] Falguera M, Martin M, Ruiz-Gonzalez A, Pifarre R, Garcia M. Community-acquired pneumonia as the initial manifestation of serious underlying diseases. *Am J Med* 2005;118(4):378–83.
- [118] Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004;80(947):497–505.
- [119] MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003;133(17-18):247–57.
- [120] Sethi S, File TM. Managing patients with recurrent acute exacerbations of chronic bronchitis: a common clinical problem. *Curr Med Res Opin* 2004;20(10):1511–21.
- [121] Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003;48(12):1204–13.



- [122] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256–76.
- [123] Guidelines for the clinical management of COPD. Exacerbations/acute respiratory failure: diagnosis, severity and management. *Rev Mal Respir* 2003;20(3 Pt 2):S56–64.
- [124] Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s–53s.
- [125] Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S–401S.
- [126] Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl* 2002;36:9s–19s.
- [127] Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration (Herrlisheim)* 2000;67(5):495–501.
- [128] Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106(4):410–6.
- [129] Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):358–64.
- [130] Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58(2):100–5.
- [131] Pauwels RA. Similarities and differences in asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(2):73–6.
- [132] Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Le Moullec Y, Momas I. Effects of air pollution on adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Environ Health* 2002;57(6):554–60.
- [133] Tenias JM, Ballester F, Perez-Hoyos S, Rivera ML. Air pollution and hospital emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Valencia, Spain. *Arch Environ Health* 2002;57(1):41–7.
- [134] Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arca M, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001;17(6):1143–50.
- [135] Ponka A, Virtanen M. Chronic bronchitis, emphysema, and low-level air pollution in Helsinki, 1987–1989. *Environ Res* 1994;65(2):207–17.
- [136] Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10(5):1064–71.
- [137] McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119(4):1190–209.
- [138] Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(2):109–14.
- [139] Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002;57(8):672–6.
- [140] Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618–23.
- [141] Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005;26(5):846–52.
- [142] Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*; 2005.
- [143] Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99(8):955–65.
- [144] Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003;22(6):931–6.
- [145] Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59(5):387–95.
- [146] Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):167–73.
- [147] Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57(9):759–64.
- [148] Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1298–303.
- [149] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847–52.
- [150] Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res* 2005;6(1):54.
- [151] Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas* 2004;16(3):212–5.
- [152] Gursel G. Determinants of the length of mechanical ventilation in patients with COPD in the intensive care unit. *Respiration (Herrlisheim)* 2005;72(1):61–7.
- [153] Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, et al. Pneumonic versus nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002;122(4):1264–70.
- [154] Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119(6):1840–9.
- [155] Afessa B, Morales II, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30(7):1610–5.
- [156] Uçgun I, Metintas M, Moral H, Alatas F, Yildirim H, Erginel S. Predictors of hospital outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure. *Respir Med* 2006;100(1):66–74.
- [157] Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ* 2004;329(7461):315.
- [158] Rennard SI, Farmer SG. Exacerbations and progression of disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(2):88–92.
- [159] Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608–13.
- [160] Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(7):589–93.
- [161] Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698–702.
- [162] Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2001;17(6):1138–42.
- [163] Hug B, Rossi M. A year's review of bacterial pneumonia at the central hospital of Lucerne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2001;131(47-48):687–92.

- [164] Marrie TJ. Deaths in risk classes I-III: a measure of quality of care in patients hospitalised with CAP? *Eur Respir J* 2004;23(1):103–5.
- [165] Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Factors associated with death among adults community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):413–21.
- [166] Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Mortality during hospitalisation for pneumonia in Alberta, Canada, is associated with physician volume. *Eur Respir J* 2003;22(1):148–55.
- [167] Haas JS, Dean ML, Hung Y, Rennie DJ. Differences in mortality among patients with community-acquired pneumonia in California by ethnicity and hospital characteristics. *Am J Med* 2003;114(8):660–4.
- [168] Raz R, Dyachenko P, Levy Y, Flatau E, Reichman N. A predictive model for the management of community-acquired pneumonia. *Infection* 2003;31(1):3–8.
- [169] Seppa Y, Bloigu A, Honkanen PO, Miettinen L, Syrjala H. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern Med* 2001;161(22):2709–13.
- [170] Yoshimoto A, Nakamura H, Fujimura M, Nakao S. Severe community-acquired pneumonia in an intensive care unit: risk factors for mortality. *Intern Med* 2005;44(7):710–6.
- [171] Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):910–4.
- [172] Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1617–24.
- [173] Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162(9):1059–64.
- [174] Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118(4):384–92.
- [175] Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. The CURB (confusion, urea, respiratory rate and blood pressure) criteria in community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalised elderly patients aged 65 years and over: a prospective observational cohort study. *Age Ageing* 2005;34(1):75–7.
- [176] Van der Eerden MM, de Graaff CS, Bronsveld W, Jansen HM, Boersma WG. Prospective evaluation of pneumonia severity index in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2004;98(9):872–8.
- [177] Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59(5):421–7.
- [178] Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28(2):68–73.
- [179] Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005;33(4):257–63.
- [180] Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005;128(4):2223–9.
- [181] Shilon Y, Shirit AB, Rudensky B, Yinnon AM, Margalit M, Sulkes J, et al. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(8):745–8.
- [182] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;126(4):1087–92.
- [183] Behbehani N, Mahmood A, Mokaddas EM, Bittar Z, Jayakrishnan B, Khadadah M, et al. Significance of atypical pathogens among community-acquired pneumonia adult patients admitted to hospital in Kuwait. *Med Princ Pract* 2005;14(4):235–40.
- [184] Riley PD, Aronsky D, Dean NC. Validation of the 2001 American Thoracic Society criteria for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32(12):2398–402.
- [185] Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):717–23.
- [186] Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Gorordo I, Gallardo MS, Idoiaga I, et al. Management of community-acquired pneumonia and secular trends at different hospitals. *Respir Med* 2005;99(3):268–78.
- [187] Goss CH, Rubenfeld GD, Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Root RK. Cost and incidence of social comorbidities in low-risk patients with community-acquired pneumonia admitted to a public hospital. *Chest* 2003;124(6):2148–55.
- [188] Arnold FW, Ramirez JA, McDonald LC, Xia EL. Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest* 2003;124(1):121–4.
- [189] Aliyu ZY, Aliyu MH, McCormick K. Determinants for hospitalization in “low-risk” community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2003;3:11.
- [190] Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, Garcia-Urbaneja M, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21(4):695–701.
- [191] Stauble SP, Reichlin S, Dieterle T, Leimenstoll B, Schoenenberger R, Martina B. Community-acquired pneumonia—which patients are hospitalised? *Swiss Med Wkly* 2001;131(13-14):188–92.
- [192] Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005;142(3):165–72.
- [193] Richards DA, Toop LJ, Epton MJ, McGeoch GR, Town GI, Wynn-Thomas SM, et al. Home management of mild to moderately severe community-acquired pneumonia: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2005;183(5):235–8.
- [194] Campbell SG, Patrick W, Urquhart DG, Maxwell DM, Ackroyd-Stolarz SA, Murray DD, et al. Patients with community acquired pneumonia discharged from the emergency department according to a clinical practice guideline. *Emerg Med J* 2004;21(6):667–9.
- [195] White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(8):680–5.
- [196] Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465–71.
- [197] Lieberman D, Lieberman D, Ben Yaakov M, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavsky R, et al. Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(1):1–6.
- [198] Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Ben Yaakov M, Lazarovich Z, et al. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002;19(3):392–7.
- [199] Lieberman D, Ben Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(10):698–704.
- [200] Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165(8):891–7.
- [201] Van der Valk P, Monnikhof E, van der PJ, Zielhuis G, van Herwaarden C, Hendrix R. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):980–6.
- [202] Monso E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Ferrero E, Felez MA, Anto JM, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect* 2003;131(1):799–804.
- [203] Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58(1):37–42.
- [204] Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16(4):677–83.
- [205] Kim S, Emerman CL, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Camargo CA. Prospective multicenter study of relapse following emergency department treatment of COPD exacerbation. *Chest* 2004;125(2):473–81.
- [206] Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(5):928–33.
- [207] Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(2):137–41.
- [208] De la Iglesia F, Valino P, Pita S, Ramos V, Pellicer C, Nicolas R, et al. Factors predicting a hospital stay of over 3 days in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Intern Med* 2002;251(6):500–7.
- [209] Almagro P, Barreiro B, Ochoa DE, Quintana S, Rodriguez CM, Heredia JL, et al. Risk Factors for Hospital Readmission in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2006;73(3):311–7.
- [210] Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005;26(3):414–9.
- [211] Wang Q, Bourbeau J. Outcomes and health-related quality of life following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2005;10(3):334–40.
- [212] Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavsky R, Lieberman DV. Prevalence and clinical significance of fever in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(2):75–8.
- [213] Lau AC, Yam LY, Poon E. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001;95(11):876–84.
- [214] Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005;128(2):518–24.
- [215] Khilnani GC, Banga A, Sharma SK. Predictors of mortality of patients with acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit: a one year study. *BMC Pulm Med* 2004;4:12.
- [216] Yang S, Tan KL, Devanand A, Fook-Chong S, Eng P. Acute exacerbation of COPD requiring admission to the intensive care unit. *Respirology* 2004;9(4):543–9.
- [217] Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, Girou E, Le Toumelin P, Cracco C, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003;29(4):584–9.
- [218] Onadeko BO, Khadadah M, Abdella N, Mukhtar M, Mourou M, Qurtom M, et al. Prognostic factors in the management of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Kuwait. *Med Princ Pract* 2005;14(1):35–40.
- [219] Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003;163(10):1180–6.
- [220] Vitacca M, Bianchi L, Barbano L, Ziliani M, Ambrosino N. Effects of acute on chronic respiratory failure on hypercapnia and 3-month survival. *Chest* 2005;128(3):1209–15.
- [221] Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124(2):459–67.
- [222] Goel A, Pinckney RG, Littenberg B. APACHE II predicts long-term survival in COPD patients admitted to a general medical ward. *J Gen Intern Med* 2003;18(10):824–30.
- [223] Almagro P, Calbo E, Ochoa DE, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121(5):1441–8.
- [224] Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, Mitrouska I, Chrysofakis G, Samiou M, et al. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions? *Respir Med* 2004;98(2):178–83.
- [225] Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, Felez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):1002–7.
- [226] Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000;16(6):1037–42.