



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

Épidémiologie microbienne des infections respiratoires basses actualités

Current epidemiology of microbial low respiratory tract infections

F. Trémolières

Service de médecine interne et des maladies infectieuses, hôpital Francois-Quesnay, 78200 Mantes-la-Jolie, France

Reçu et accepté le 19 mai 2006

Disponible sur internet le 29 septembre 2006

Résumé

La littérature récente n'apporte guère de grandes nouveautés, exposant les résultats d'enquêtes parcellaires utiles, mais qui s'insèrent dans les fourchettes de prévalence déjà connues pour les différentes bactéries. La fréquence des germes retrouvés varie dans le temps et l'espace, mais les trois germes les plus fréquemment en cause dans toutes les séries se recrutent, quel que soit le lieu, parmi les cinq agents que sont *Streptococcus pneumoniae*, *Influenza A*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Legionella pneumophila*. Ainsi, parmi les pneumopathies documentées, plus de 90 % sont dues à : *S. pneumoniae*, le plus fréquent chez les malades hospitalisés ; *Mycoplasma*, *Chlamydia* et les virus respiratoires, prédominant en ville, avec des variations selon le lieu et l'époque ; *Staphylococcus aureus* et entérobactéries qui peuvent également être en cause chez le vieillard et les patients atteints de tares majeures ; des associations de germes, avec le pneumocoque notamment, qui sont de plus en plus fréquemment identifiées. Enfin, l'agent causal reste méconnu dans 25 à 50 % des cas. On voit récemment notifier des pneumonies aiguës communautaires à staphylocoques résistants à la méticilline. Le diagnostic virologique (et celui des bactéries liées aux cellules) progresse, grâce à la PCR. Il reste de nombreuses incertitudes sur l'intérêt de ce diagnostic en dehors d'études épidémiologiques, mais aussi sur sa pertinence en pratique clinique. Rien de nouveau pour l'épidémiologie des bronchites aiguës ; pour les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le rôle de *H. influenzae*, colonisant ou infectant, dans la genèse de l'inflammation bronchique fait toujours l'objet de débats.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The recent literature brings nothing new since it provides only fragmented, though undoubtedly useful, studies which remain within the prevalence interval for the different bacterias. The occurrence of germs varies with time and space; nevertheless, whatever the studied series and the site of the studies, the 3 most frequent causal germs belong to the following five strains: *Streptococcus pneumoniae*, *Influenza A*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Legionella pneumophila*. Thus, 90% of all documented pneumoniae appear to be caused by the following pathogens: *Pneumococcus*; most frequent in hospitalized patients; *Mycoplasma*, *Chlamydia* and respiratory viruses were predominant in outpatients, with great variations; *Staphylococcus* and enterobacteriaceae may be encountered, mostly in elderlies with major debilitating diseases; association of germs, generally including pneumococcus, are increasingly identified. Last, in 25% to 50% of cases, the causal agent is not known. Recently, some *Staphylococcus* meticillin-resistant were identified. The diagnosis of viruses (as well as that of atypical bacterias) seems to have improved, thanks to the use of PCR though the interest of such a diagnosis remains questionable, except for epidemiological studies, as well as the relevance of this type of test in clinical practice. Nothing really new has come out on the epidemiology of acute bronchitis, while in bacterial exacerbation of COPD, attention focused on the colonizing or infective role of *H. influenzae* in the genesis of bronchus inflammation.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pneumopathie communautaire ; Bronchites aiguës ; Exacerbation des BPCO

Keywords: Community acquired pneumonia; Acute bronchitis; COPD exacerbation

Adresse e-mail : f.tremo@noos.fr (F. Trémolières).

Faut-il réévaluer une épidémiologie qui paraît depuis longtemps établie, et ne semble pas avoir beaucoup évolué lors des remises à jours régulières des différentes recommandations sur la prise en charge des infections respiratoires basses ?

À défaut d'importantes nouveautés, ce travail a pour objectif la mise à jour des connaissances. Il est d'abord fondé sur la présentation des principales conclusions des conférences de consensus et recommandations rendues publiques en France et aux États-Unis.

Le thème principal reste celui des pneumonies aiguës communautaires.

1. Pneumonies aiguës communautaires

Lors de la première conférence de consensus consacrée par la SPILF aux infections des voies respiratoires, le 18 octobre 1991, ce sujet avait été présenté par Charles Mayaud et al. [1].

Leurs conclusions étaient :

« Plus de 90 % des pneumopathies communautaires microbiologiquement prouvées sont dues à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* (ou *psittaci*) ou enfin *Influenza A* :

- *S. pneumoniae* occupe la première place dans les formes nécessitant l'hospitalisation ;
- *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* (ou *psittaci*), *Influenza A* (ou d'autres virus) occupent la première place en ville avec des fréquences variant selon les pays, les années et les saisons ;
- *Staphylococcus aureus* et les entérobactéries jouent un rôle non négligeable chez les vieillards de plus de 75 ans, vivant en institution notamment et vraisemblablement chez les patients atteints de tare majeure ; des associations sont diagnostiquées de plus en plus fréquemment. Il s'agit le plus souvent des associations virus–*S. pneumoniae*, *Influenza A*–virus syncytial respiratoire, mais aussi *S. pneumoniae*–*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*–*L. pneumophila* ou enfin, *S. pneumoniae*–*S. aureus* ou entérobactérie. L'agent causal reste méconnu dans 25–50 % des cas. Les raisons de cet échec diagnostique peuvent être diverses : antibiothérapie préalable, investigations insuffisantes mais aussi agent encore inconnu... ».

Cette première conférence de consensus a depuis fait, l'objet de plusieurs révisions.

En 1995 la réactualisation des recommandations n'a pas abordé la question de l'épidémiologie microbienne, considérant probablement l'absence de changements [2].

En 2000 les conclusions proposées par le texte court ne sont guère différentes [3]. On relèvera que lorsqu'il est recherché, l'agent causal reste méconnu dans environ 50 % des cas. Les raisons de cet échec diagnostique sont diverses : antibiothérapie préalable, investigations insuffisantes, agent encore inconnu. Les anaérobies apparaissent comme agents causals

quand on suspecte une pneumonie de déglutition, et les infections virales représentent 20 à 25 % des cas documentés.

Les recommandations établies par l'Afssaps en 1999, révisée en 2002 sont plus précises, mais ne donnent pas d'indications supplémentaires [4].

Une révision de ces recommandations officielles de l'Afssaps a été faite en 2005 [5]. Le texte concernant l'épidémiologie est inchangé, sauf le § concernant les *Legionella*, dont il est dit que la fréquence des pneumonies aiguës à ce pathogène est estimée globalement à 5 % avec des fluctuations épidémiques. Elle serait responsable d'environ 15 % des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation. Elle est probablement sous-évaluée en ville. Le reste de cet ajout concerne les facteurs de risque identifiés de faire une infection à *Legionella*.

Outre-Atlantique nous avons retenu les textes de l'IDSA [6] : *Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults* publié en 2000, et son actualisation en 2003 [7], dans laquelle les seules données étiologiques nouvelles concernent le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), en général. Et qui comporte un chapitre spécial sur les pneumonies du sujet âgé.

L'ATS a aussi publié des *guidelines* très complètes, dont le chapitre sur l'épidémiologie bactérienne est très bien documenté. La dernière actualisation date de 2001 [8]. De plus ce chapitre comporte une discussion critique sur la pertinence des résultats d'examen complémentaires permettant le diagnostic étiologique des pneumonies aiguës communautaires.

Toutes ces références proposent des conclusions essentielles communes.

Les études épidémiologiques cherchant à préciser l'étiologie des pneumonies communautaires mettent en évidence des incidences très variables des différents pathogènes en cause, suivant qu'elles sont effectuées en ville, à l'hôpital, en institution voire en milieu de soins intensifs. La littérature n'apporte que des réponses incomplètes sur l'épidémiologie exacte des pneumonies communautaires en pratique extrahospitalière.

Dans les séries hospitalières publiées chez l'adulte (France, Europe, Amérique du Nord), les pneumonies sont microbiologiquement documentées dans 30 à 84 % des cas :

- *S. pneumoniae* est le premier agent pathogène (30 à 48 % des cas, et jusqu'à 60 % dans une étude [8]) ;
- *M. pneumoniae* serait en seconde position. Son incidence mal connue en France est de l'ordre de 7,4 % en 1992. Il est plus fréquent chez l'adulte jeune où il serait sous-estimé. Dans les textes référencés la fréquence de 10 % est le plus souvent citée (jusqu'à 23 % dans une étude canadienne [4]) ;
- *H. influenzae* serait présent dans 5,5 à 22 % des cas (5,5 % chez le sujet sain). Cet important écart de fréquence est probablement lié aux biais de recrutement de certaines séries hospitalières, à des séries de faibles effectifs et aux méthodes de recueil bactérien. Globalement on peut distinguer deux situations différentes :

- les pneumonies certaines avec hémocultures positives à ce germe : moins de 1 % d'une série de 820 pneumonies [51]. 92 % des patients ont une comorbidité (pathologie pulmonaire chronique, grossesse, sida, cancer) [52] ;
- les pneumonies probables survenant chez des sujets atteints de bronchopneumopathies chroniques, où la culture des crachats est souvent positive, sans qu'on soit toujours en mesure de distinguer le germe de colonisation du germe ayant un véritable rôle pathogène. La raison est cependant, dans ce cas, de prendre en compte par excès *H. influenzae* ;
- l'incidence de *L. pneumophila*, estimée à 7,4 % en 1992 serait sous-évaluée en ville. Elle est souvent donnée autour de 5 %, mais jusqu'à 15 % des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation [5], et plus de 10 % des malades admis en réanimation [8] ;
- l'incidence de *C. (pneumoniae et psittaci)* est estimée entre 5 et 10 % ;
- l'étiologie virale (virus grippal, virus respiratoire syncytial, adénovirus para-influenzae) est évaluée entre 10 et 23 % dans des séries hospitalières et 22 à 30 % en ville ;
- les autres pathogènes représentent en général moins de 5 % des étiologies, quel que soit le terrain. Il s'agit de *Branhamella catarrhalis* dont l'incidence est limitée en France ;
- les staphylocoques ne s'envisagent guère que chez le petit enfant ou le vieillard, en état postgrippal ;
- *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* se retrouvent principalement chez les sujets âgés ;
- *Pseudomonas aeruginosa* est un germe des malades immunodéprimés (sida, transplanté, patient en cours de chimiothérapie, mucoviscidose), et est plus souvent en cause dans des infections d'origine nosocomiale que communautaire ;
- le rôle des germes anaérobies n'est avancé que lors d'infections secondaires à des accidents (uniques ou répétés) de déglutition ; leur incidence exacte est inconnue ;
- des associations de germes sont possibles, leur fréquence est non précisée (2,5 % [6]), mais faible ; ce risque paraît majoré chez les sujets en institution.

On peut regretter que dans la littérature, les inventaires étiologiques ne soient pas mieux précisés par âge ou en fonction du terrain, les pneumonies à *M. pneumoniae* frappant plus sou-

vent les adultes jeunes et les pneumonies à *H. influenzae* survenant plus particulièrement sur terrain tabagique ou bronchitique chronique.

En tout état de cause, cependant, *S. pneumoniae* demeure le germe à prendre prioritairement en compte du fait de la fréquence et de la gravité potentielle de l'infection pneumococcique.

Les documents issus d'outre-Atlantique comportent de plus, en particulier celui de l'ATS [8], d'importants développements, et une discussion critique sur la pertinence des résultats d'examen complémentaires permettant le diagnostic étiologique des pneumonies aiguës communautaires. On comprend que l'association de la microbiologie classique, des diagnostics sérologiques, et des apports de la PCR et de l'identification d'antigènes solubles, permettraient de meilleures enquêtes épidémiologiques, mais ne peuvent guère améliorer, dans la pratique, le diagnostic initial, pour qu'un traitement non probabiliste puisse être d'emblée proposé.

Il apparaît très difficile de résumer en un seul tableau (Tableau 1) les données épidémiologiques éparses de ces sources. L'hétérogénéité des données rend cette information peu utile.

Ces mises au point françaises, et nord-américaines, confirment bien que les données épidémiologiques restent parcellaires, éparses dans le temps et dans l'espace, et qu'au mieux elles permettent de conforter les grandes tendances établies depuis longtemps.

Nous avons relevé les références très récentes, susceptibles d'ajouter aux informations déjà connues.

Les enquêtes épidémiologiques publiées ne sont en général que des flashes d'une situation particulière. Ainsi, d'une étude faite en Thaïlande entre 1998 et 2001 [9] comparant les étiologies identifiées de patients ambulatoires ($n = 98$) et hospitalisés ($n = 147$). Le taux de diagnostics établi est inhabituellement élevé : respectivement 75,5 et 71,4 %. Pour les patients ambulatoires les auteurs rapportent : *C. pneumoniae* (36,7 %), *M. pneumoniae* (29,6 %), et *S. pneumoniae* (13,3 %) ; et pour ceux qui sont hospitalisés : *S. pneumoniae* est le pathogène le plus fréquent (22,4 %), devant *C. pneumoniae* (16,3 %), loin devant *M. pneumoniae* (6,8 %). Les co-infections sont données pour 13,3 et 6,1 % respectivement, *C. pneumoniae* étant le plus souvent en cause.

L'étude publiée par Park et al. est ancienne (patients recrutés entre 1994 et 1996 à Seattle). Publiée dans sa forme défi-

Tableau 1
Données épidémiologiques rapportées par diverses institutions

	SPILF	Afssaps	IDSA	ATS
Diagnostic microbiologique	50 à 75 %	40 à 84 %	40 à 60 %	30 à 80 %
Pneumocoque première cause de PAC	+	+	+	+
Pneumocoque		30 à 47 %	Deux tiers des bactériémies	20 % PAC ville jusqu'à 60 % à l'hôpital
<i>H. Influenzae</i>		5,5 à 22 %		3 à 10 %
<i>M. pneumoniae</i>		7,4 à 12 % jusqu'à 23 %	10 %	10 %
<i>C. pneumoniae</i>		5 à 10 %	12 %	10 %
<i>Legionella</i>		5 à 15 %		10 %
Virus	20 à 25 %	10 à 30 %	10 %	> 10 % en réa
Staphylocoques, entérobactéries		< 5 %	0 à 33 % (patients institutionnalisés)	Jusqu'à 36 % en ville
Plus de deux étiologies			2,5 %	(+ facteurs de risques) 22 % en réa Quelques %

nitive en 2001 [10], elle est l'occasion de rappeler lors d'une comparaison entre les étiologies des pneumonies aiguës communautaires entre des sujets HIV– et HIV+, que si le pneumocoque est probablement plus fréquent chez ces derniers, en revanche l'infection à *Legionella* semble très rare. La fréquence rapportée dans cette étude de pneumonies par inhalation est liée au recrutement particulier, dans cette étude de sans domiciles fixes, toxicomanes et alcooliques.

2. Pneumocoque

La revue hollandaise de Bogaert D. et al. [11] souligne, chez l'enfant la relation entre colonisation par le pneumocoque et infections invasives ; elle détaille les mesures possibles pour minimiser cette colonisation. Mais ce travail ne permet aucune conclusion pratique quant à l'évolution de l'épidémiologie des pneumonies aiguës communautaires à pneumocoques, en tout cas chez l'adulte.

Une étude faite par Viciano M.I. et al. à Malaga [12] apporte un relevé épidémiologique de deux ans d'infections documentées à pneumocoques. Il y a 170 cas, 90 % concernent des infections respiratoires, dont 61 % sont des pneumonies (55 % du total). Le germe est identifié dans 67 % des cas dans des prélèvements respiratoires, et 25 % dans des hémocultures. Sur l'ensemble des cas, 79 % des infections à pneumocoques concernent des hommes, 49 % touchent la tranche d'âge de 60 à 75 ans, et près de 88 % sont d'origine communautaire. Les malades sont fumeurs (53 %), ayant une bronchite chronique obstructive (36 %). La mortalité globale a été de 12,4 % ; de 14 % pour les pneumonies (16 % lorsqu'il y avait une hémoculture positive, identique à la mortalité des méningites : 16,7 % mais il n'y en a que six) ; elle a été de 11,1 % pour les patients porteurs du VIH, mais de 25 % pour les malades alcooliques. Enfin, il y a 46 % de souches de sensibilité modifiée à la pénicilline G, dont 13 % qui sont R (l'étude a été faite entre 1997 et 1999), mais 20 % de souches résistantes au céfotaxime.

3. Legionella

On notera que la plupart des données indiquent un taux d'incidence de 2 à 5 % pour les pneumonies à *Legionella*. C'est ce chiffre qui est rapporté dans les recommandations Afsaps récentes [5]. On notera cependant les très larges fourchettes citées par Sabria M. [13], qui vont de 1 à 40 % ; les auteurs soulignant qu'il s'agit d'une affection sous-diagnostiquée, et trop souvent non déclarée. Ce serait probablement le cas en France si on en croit le nombre de cas déclarés qui a été de 1202 en 2004 [15]. Rapporté au taux de prévalence de 5 %, et encore bien plus aux 15 % évoqués pour les pneumonies justifiant une hospitalisation [5], il n'y aurait que 8000 pneumonies hospitalisées en France par an, ce qui est bien évidemment inexact ! En revanche, les données du *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* (BEH) [14] donnent une mortalité de 14 % en 2004 (inchangée par rapport aux deux années précédentes), soit du même ordre que celle des pneumonies à pneu-

mocoques. Notons cependant une étude de Taiwan [15] qui permet bien l'identification de 4,7 % de pneumonies identifiées à *Legionella* sur un total de 5097 cas de pneumonies aiguës communautaires.

4. Autres bactéries

On rappelle que des épidémies de pneumonies aiguës communautaires à streptocoques du groupe A sont possibles en particulier quand, dans une communauté fermée, il y a un taux de portage pharyngé élevé. En l'occurrence 16 % dans une population de 4500 marines, dont 162 ont eu une infection respiratoire basse, avec 78 % de pneumonies documentées, le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) a été impliqué seul (34 fois) ou en association (22 fois) dans 44 % de ces cas [16].

Une étude française [17], apporte une contribution significative sur les taux d'incidence des infections respiratoires basses à *C.* et *M. pneumoniae* (CP et MP). Cette étude faite chez des patients ambulatoires a cherché à identifier ces pathogènes par PCR et test immunoenzymatique. L'étude a inclus 3198 patients ; 2336 ont été étiquetés comme bronchite aiguë, 671 comme ayant une pneumonie. Sur l'ensemble, les tests sont positifs pour les deux germes dans 7,3 % des cas. Pour les bronchites, CP est positif chez 4,1 % des patients et MP chez 2,3 %. Pour les pneumonies, les taux d'incidence sont respectivement de 3,4 et 7,3 %. Pour les pneumonies on est très proche des taux déjà précisés dans le dossier de recommandations de l'Afssaps.

Trois références américaines récentes [18–20] font état de la survenue de pneumonies aiguës communautaires à staphylocoque résistant à la méticilline (MRSA), survenant chez des sujets en bonne santé, sans facteurs de risque identifiés. Ce qu'ils appellent déjà le CA-MRSA (*community acquired-MRSA*) demande à être précisé pour sa virulence, et d'éventuelles stratégies de prévention, d'autant que certains de ces staphylocoques sont producteurs de la toxine de Panton-Valentine (PVL) comme cela avait déjà été rapporté en France [21,22], les publications sont à vrai dire nombreuses.

5. Virus et diagnostic des pneumonies aiguës communautaires (PAC)

Plusieurs articles récents permettent de confirmer le rôle des virus comme agents étiologiques des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte, d'entrevoir des possibilités diagnostiques nouvelles, à condition d'admettre que les tests diagnostiques utilisés — PCR principalement — deviennent des examens de routine et puissent être considérés comme de performance suffisante. En pratique quotidienne, il n'est pas certain que sensibilité et spécificité soient acceptables. De plus, en dehors d'enquêtes épidémiologiques, on ne peut affirmer que dès maintenant, un tel diagnostic entraîne des conséquences pratiques, la principale étant de ne pas donner, dès le diagnostic de pneumonie fait, d'antibiotiques.

Citons l'étude de Louie J. et al. [23] : 266 cas d'infections respiratoires hautes et basses (dont 16 % de bronchites, et 6 % de pneumonies. Les virus identifiés ont été : *influenza* A et B — 52 %, rhinovirus — 23 %, virus respiratoire syncytial (VRS) 9 % ainsi que deux coronavirus et deux adénovirus. À vrai dire, cet article est moins intéressant par les résultats présentés que par la discussion concernant les limites, évoquées plus haut de la PCR.

Dans la même perspective Templeton et al. à Leyden [24] ont combiné des méthodes microbiologiques classiques : cultures, mais aussi immunofluorescence, et sérologies, associées à la réalisation de PCR « en temps réel ». Les résultats présentés sont, s'ils se vérifient, assez spectaculaires, et demandent une analyse soigneuse, pour vérifier leurs conséquences. En effet, les auteurs disent avoir identifié l'étiologie de 49,5 % de 105 pneumonies communautaires par les techniques conventionnelles, mais associée à la « real-time PCR », le diagnostic est fait dans 76 % des cas. De plus une co-infection n'est détectée que dans 2,8 % des cas par techniques conventionnelles, et dans 26,5 % des cas par la PCR. Chez le sujet âgé, la PCR a permis 87 % de diagnostics étiologiques.

Plus classique est l'étude hispano-germanique publiée par De Roux et al. [25]. Elle a inclus 1356 patients ayant une pneumonie aiguë communautaire clinique, d'âge moyen 68 ± 18 ans. Le diagnostic microbiologique a été établi de façon conventionnelle pour 38 % d'entre eux :

- pneumocoques : 41 % ;
- *H. influenzae* : 14,5 % ;
- *P. aeruginosa* : 12 % ;
- *L. pneumophila* : 10 %.

Parmi les patients inclus, 338 ont eu des sérologies par paires pour les principaux virus respiratoires (*influenza* A & B, virus para-*influenzae*, VRS, adénovirus. Un diagnostic d'infection virale a été retenu en cas de séroconversion prouvée. Avec ce critère, 18 % des patients ayant eu des sérologies (61 sur 338) ont été considérés comme ayant une infection virale ; pour 9 % (31), le virus a été le seul diagnostic retenu.

L'étude publiée par Freymuth F. et al. [26] cherchait à préciser diagnostic et épidémiologie du VRS, et d'autres virus dans des infections respiratoires basses de l'adulte. Tous les diagnostics ont été faits par PCR. Le VRS a été identifié chez 11,7 % de patients vaccinés contre la grippe, ayant un syndrome d'allure grippale. Lors de bronchites aiguës, un virus est identifié dans 36,7 % des cas (VRS 6,3 %, rhinovirus 21,3 %). Cinquante et une pneumonies ont été hospitalisées, un virus a été identifié dans un tiers des cas, dont 5,5 % (trois) de VRS, six *influenza* A, trois rhinovirus, deux adénovirus, 12 herpès simplex virus (HSV), et un cytomégalovirus (CMV).

Un autre virus a fait l'objet de publications, il s'agit du métapneumovirus humain, récemment identifié (2001) au sein de la famille des *Paramyxoviridae*. Une étude spécifique faite à Québec [27] l'a mis en évidence six fois (PCR et sérologies) dans un collectif de 145 patients (4,1 %) comportant un tiers de

pneumonies et deux tiers d'exacerbations de bronchite chronique. Ce diagnostic virologique concernait quatre pneumonies et deux exacerbations. La clinique correspondant à ces malades est décrite dans l'article. Les autres diagnostics virologiques sont les suivants :

- *Haemophilus* A : 6,2 % ;
- VRS : 9 %.

L'article récent publié par Van Gageldonk-Lafeber et al. [28] à partir d'une étude réalisée aux Pays-Bas de 2000 à 2003, chez des médecins généralistes pour des patients ambulatoires, confirme les réflexions faites au début de paragraphe sur la signification discutable d'un diagnostic virologique fait par PCR. En l'occurrence ces auteurs montrent dans une étude comparative où ont été inclus 541 patients présentant une infection des voies aériennes (haute ou basse), ou un syndrome grippal à un groupe témoin de 558 consultants pour une cause non infectieuse, que la mise en évidence de virus chez des sujets asymptomatiques, si elle est plus faible n'en est pas moins réelle. Un virus est détecté chez 72 % des patients présentant un syndrome grippal, chez 53 % de ceux qui avaient des symptômes d'infection des voies aériennes, mais de 29 % aussi pour l'ensemble des sujets témoins, ne présentant aucun signe d'infection. À vrai dire, dans le groupe témoin, le taux de mise en évidence de virus est très différent suivant qu'il s'agit d'enfants ou d'adultes : 40 % pour des enfants entre 4 et 14 ans, mais tout de même 15 % à partir de 15 ans. Il faut dire que l'âge moyen des sujets inclus dans cette étude est relativement bas, autour de 35 ans (extrêmes 0–87). Par ailleurs, l'article discute les différents virus identifiés. Nous citons cet article en raison des débats, connus, qu'il amène sur les difficultés qu'il y a à faire une relation certaine entre la découverte d'un virus dans des prélèvements pharyngés (en particulier par PCR), et sa responsabilité dans une infection en cours.

On lira avec intérêt la discussion de ces deux dernières études, faite dans le même numéro de CID par L. Mandell [29]. En particulier la responsabilité probable de certains virus (métapneumovirus humain) dans la survenue de pneumonies graves chez des sujets âgés, présentant des comorbidités.

La liste des virus mis en cause chez le sujet âgé n'est pas close : l'étude publiée par Falsey et al. [30] est prospective sur trois cohortes de sujets âgés, l'une en bonne santé (608 personnes), l'autre présentant des comorbidités (540 sujets), mais tous en ambulatoire, et une troisième cohorte de 1388 sujets âgés hospitalisés. Durant quatre hivers (1999 à 2003), ont été relevées la totalité des symptômes évoquant une infection respiratoire. Il y en a eu 2514, dont 1471 associés à une hospitalisation. L'infection à VRS est diagnostiquée chaque année chez 3 à 7 % des personnes en bonne santé, chez 4 à 10 % des sujets classés à risque (comorbidités – mais en ambulatoire) et chez 12 % des vieillards hospitalisés (contre 10 % pour les virus *influenza* ; mais la proportion de vaccinés était de plus de 70 %). Pour les patients infectés par le VRS hospitalisés, 15 % ont été admis en réanimation (12 % pour la grippe) et les mortalités sont respectivement de 7,5 et 7 % (10/132 pour

le VRS et 10/144 pour la grippe). La discussion des conséquences de cette étude est faite dans un éditorial de Sethi [31] au titre accrocheur : « RSV infection – Not for kids only ».

Bien sûr cette liste des virus ne saurait être complète sans évoquer le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV), dont les caractéristiques ont été largement décrites depuis le premier cas en novembre 2002 [32].

Chez les sujets âgés, on ne développera pas l'épidémiologie des pneumonies dites de déglutition, mais leur place intermédiaire, suivant les cas entre pneumonies aiguës communautaires et infections nosocomiales n'est pas toujours évidente à établir.

On soulignera les relations établies chez les vieillards (indépendamment de troubles identifiés de la déglutition) entre l'hygiène buccale, les mesures de prévention qu'elle impose [33], mais aussi l'épidémiologie de ces pneumonies. L'étude de El-Solh et al. [34] a été prospective, a duré trois années (2000–2003), et expose les diagnostics microbiologiques de 95 patients institutionnalisés, ayant une pneumopathie. Soixante-sept pathogènes ont été mis en évidence : 49 % de bacille Gram négatifs (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* et *Serratia* spp, en constituent l'essentiel), 16 % d'anaérobies, et 12 % de staphylocoques. Il n'y a que cinq *S. pneumoniae*, mais six *Streptococcus* spp. Dans une revue des infections à streptocoques du groupe B, chez le sujet âgé, Edwards et al. [35] rapportent des taux de prévalence de colonisation élevés chez des vieillards institutionnalisés : 12 à 22 %. Le risque d'infections cliniques augmente avec le mauvais état général et les comorbidités. Les pneumonies constituent une manifestation significative après celles de la peau et des parties molles, et les infections urinaires. Elles sont très liées à l'existence de troubles des fonctions supérieures.

Bien que publiée en 2002, la grande revue faite par Kaplan et al. [36], n'est pas référencée dans les récentes recommandations de l'Afssaps, et l'importance de la cohorte relevée mérite qu'on en fasse mention. Les auteurs ont répertorié, aux États-Unis, pour l'année 1997, quatre bases de données nationales, et leur analyse comporte plus de 600 000 dossiers classés comme pneumonies aiguës communautaires chez des sujets de plus de 65 ans. L'âge moyen est de 75 ans, la mortalité globale est de 10,6 %, 5 % des patients sont issus de maisons de retraite. Je me contente de rapporter ce qui a trait à l'étiologie bactérienne : un tiers des dossiers comportent un diagnostic étiologique. Les pathogènes identifiés sont : pneumocoques 5,4 % de la cohorte (soit autour de 16 % des pathogènes identifiés), *H. influenzae* 3,0 % (9 %), Staphylocoques 5,0 % (autour de 15 %), bacilles Gram négatifs : 9,6 % (autour de 29 %), *Pseudomonas* : 4,6 % (autour de 13 %). L'identification de staphylocoque ou des BG– est corrélée avec un plus mauvais pronostic (RR de 1,2 à 1,85). Bien sûr, l'ensemble de ces données doit être interprété avec grande circonspection compte tenu d'une hétérogénéité certaine liée au mode de recueil de grandes bases de données, aux informations manifestement succinctes.

En complément d'information chez le sujet âgé, on retiendra quelques publications très récentes qui ne font que confirmer

des données déjà connues : globalement les pneumonies sont plus graves, et leur incidence plus élevée [37], le pneumocoque occupe une place déterminante dans l'épidémiologie [38,39], mais le rôle positif de la vaccination est souligné sinon sur l'incidence [38], mais plutôt sur la gravité qui est moindre [40]. Le rôle des infections virales est mis en exergue [41, 42] : virus para-influenzae, rhinovirus, coronavirus, métapneumovirus de l'homme ; mais aussi les virus influenza, dont la répartition épidémiologique inhomogène, aux États-Unis entre 1968 et 1998, chez les sujets de plus de 65 ans est corrélée avec une augmentation de la mortalité. On retrouve la même donnée chez des sujets atteints de cancer [43].

Diabète et pneumonies : confirmant des données classiques, il est reconnu comme facteur d'aggravation de la gravité et du pronostic [44,45], mais aussi de l'incidence [37].

Nous n'avons trouvé aucune publication récente concernant l'épidémiologie bactérienne, des surinfections parenchymateuses postgrippales. Juste un cas clinique de pneumonie à pneumocoque post-virale chez un toxicomane [46]. En revanche, le rôle des enzymes des virus influenza (indole-amine 2,3-dioxygénase et neuraminidase) dans la réponse inflammatoire locale favoriserait l'adhésion de pneumocoques, et la survenue de pneumonies secondaires à ce germe [47,48].

Enfin, il n'y a aucune publication de moins de deux années sur l'épidémiologie des pneumonies à staphylocoques chez le diabétique, ou en situation postgrippale.

6. Étiologie des bronchites aiguës

Nous n'avons pas trouvé de raison d'ajouter quoi que ce soit au texte 2005 de l'Afssaps [49]. Cinquante à quarante-vingt-dix pour cent des bronchites aiguës du sujet sain ont une étiologie virale. Les virus en cause sont les suivants : myxovirus, dont virus influenza, VRS, (retrouvé aussi chez l'adulte et même le sujet âgé), adénovirus, rhinovirus (la bronchite est alors très souvent précédée d'une atteinte des voies aériennes supérieures). Les coronavirus, le virus de la rougeole ou l'herpès simplex sont moins souvent mis en cause.

Les seules bactéries reconnues pour contribuer de façon significative à l'apparition de bronchite aiguë sont *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, et *Bordetella pertussis*, en soulignant que la majorité des coqueluches surviennent chez l'adulte et que cette fréquence est probablement en augmentation.

D'autres bactéries : *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et à un moindre degré en France, *Branhamella catarrhalis* sont impliquées dans d'autres infections respiratoires basses que la bronchite aiguë (notamment au cours des pneumonies ou des exacerbations de bronchites chroniques). Leur implication comme agent causal des bronchites aiguës n'est pas démontrée, même si cette éventualité est fréquemment rapportée.

6.1. Surinfection bactérienne

Les infections virales des voies respiratoires favorisent la colonisation des voies aériennes hautes et basses par des bac-

téries pathogènes (pneumocoques–*H. influenzae*). La démonstration qu’une telle colonisation peut être responsable de surinfection bactérienne chez le sujet sain n’est pas faite. La littérature n’apporte pas de critères diagnostiques décisifs pour identifier une surinfection.

7. Étiologies des exacerbations bactériennes des bronchites chroniques : les éléments essentiels sont issus des dernières recommandations de l’Afssaps [49]

7.1. Bactéries pyogènes

Les bactéries pyogènes les plus fréquemment mises en évidence y compris dans des prélèvements protégés sont par ordre décroissant : *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *B. catarrhalis*. Ces bactéries peuvent être associées entre elles chez un même patient. D’autres bactéries telles que *S. aureus*, les entérobactéries dont *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* sont parfois retrouvées. La fréquence de ces dernières bactéries serait corrélée à la gravité de la BPCO (volume expiratoire maximal par seconde, inférieur à 35 %), à l’existence d’une antibiothérapie préalable ou d’une corticothérapie orale prolongée.

L’interprétation des cultures faites à partir des produits d’expectoration ne permet pas toujours de différencier colonisation et infection. Si les bronches d’un sujet sain sont habituellement stériles, les bronches d’un bronchitique chronique sont fréquemment colonisées par *H. influenzae*, *S. pneumoniae* (pneumocoque) ou *B. catarrhalis*, même en dehors des exacerbations.

Plusieurs données sont toutefois en faveur du rôle pathogène des bactéries dans la survenue de certaines exacerbations de BPCO :

- des études sérologiques pour *H. influenzae* et *S. pneumoniae* ont été rapportées : l’élévation rapide des anticorps sériques serait plutôt en faveur de l’infection que de la colonisation ou de la contamination par la flore oropharyngée ;
- la fréquence et la concentration des bactéries sont significativement plus élevées en période d’exacerbation ;
- l’étiologie bactérienne des exacerbations serait également attestée indirectement dans plusieurs études par l’efficacité d’une immunisation orale contre *H. influenzae* ;
- deux études récentes mettent en évidence qu’un patient colonisé par une des bactéries classiquement incriminées dans les exacerbations peut acquérir une nouvelle souche à l’intérieur d’une même espèce et que cette acquisition est associée de façon significative à la survenue d’une exacerbation de BPCO.

7.2. Bactéries atypiques

C. pneumoniae et *M. pneumoniae*, bactéries atypiques habituellement responsables de bronchites aiguës, sont parfois responsables d’exacerbations de bronchite chronique :

- *C. pneumoniae* pourrait être impliqué dans 4 à 5 % des exacerbations de bronchite chronique ;
- *M. pneumoniae* est observé de façon variable selon les études : de 1 à 9,5 % des cas ;
- l’origine virale d’une exacerbation a été plus souvent mise en évidence par les études sérologiques que par la recherche directe. Les virus en cause sont nombreux : rhinovirus, VRS, influenza, para-influenza, adénovirus, etc. Le rôle favorisant de l’infection virale initiale sur la survenue d’une surinfection bactérienne est rappelé ; ainsi dans une cohorte de patients suivis pendant sept ans, *H. influenzae* et *S. pneumoniae* sont isolés respectivement 2 et 2,4 fois plus souvent après infection virale que prévu.

Depuis la révision des recommandations de l’Afssaps, il n’y a que très peu de publications à signaler concernant les bronchites chroniques et leurs causes infectieuses.

On retrouve la mise en cause des virus dans un article de Wedzicha J.A. [50] qui précise que l’infection virale chez les sujets atteints de bronchite chronique obstructive est une des raisons de l’aggravation de l’inflammation bronchique à l’origine de l’exacerbation, et corrélée avec une augmentation du nombre d’hospitalisations. Tous les virus habituels des infections respiratoires basses sont ici listés, et détectés par PCR.

Un travail de Chin et al. [51] conforte celui déjà présenté en 2002 [Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002 ; 347 : 465–71.] sur le rôle de *H. influenzae* dans la genèse des exacerbations, et met en évidence que les souches infectantes (en cours d’exacerbation) entraînent une réaction inflammatoire plus importante que les seules souches de colonisation. Cette présence de souches infectantes contribuerait à l’altération de la fonction respiratoire.

Une étude coréenne [52] a investigué la prévalence (sérologies) des infections à *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae* au cours des bronchites chroniques obstructives (l’article a également inclus des asthmes). Pour mycoplasme, le taux est de 16,9 %, et de 3,4 % pour *chlamydia*.

8. Conclusion

La conclusion de cette revue est que celles déjà présentées en 1991 lors de la première conférence de consensus de la SPILF sur la prise en charge des infections respiratoires basses, restent parfaitement valides.

Pour les pneumonies aiguës communautaires, les enquêtes faites depuis, soit à visée purement épidémiologique, soit lors d’essais cliniques montrent des résultats d’une très grande variabilité suivant la géographie, les populations étudiées, des épisodes épidémiques éventuels.

Pour les bactéries pyogènes, pneumocoque reste quasi toujours le premier, et de toute façon ne peut être négligé dans aucune prise en charge sérieuse d’une pneumonie aiguë communautaire. En dehors d’infections systémiques sévères mais rares, le rôle de *H. influenzae* est souvent discutable. Les légio-

nelles sont toujours évaluées à environ 5 % des pneumonies, avec de grandes variations épidémiologiques, et très certainement une importante sous-notification pour une maladie qui est en France à déclaration obligatoire. *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae* ont toujours une place importante, variable pour le premier en fonction de l'âge et de périodes épidémiques. Entérobactéries, staphylocoques sont l'apanage du sujet âgé.

On relève l'apparition dans les publications de pneumonies aiguës communautaires due à des SAMR. Pour les virus, il y a indiscutablement une augmentation des enquêtes pour les détecter ; éventuellement en « temps réel ». Outre les virus influenzae, on insiste sur la part significative en particulier chez le sujet âgé du VRS, mais aussi du métapneumovirus humain (HMPV). Cependant, toutes ces possibilités diagnostiques font l'objet de débat sur leur intérêt immédiat pour la prise en charge d'un patient, mais surtout sur les difficultés d'interprétation de ces résultats.

Références

- Mayaud C, Parrot A, Honaceries S, Denis M, Akoun G. Épidémiologie des germes responsables des infections communautaires des voies respiratoires inférieures. *Med Mal Infect* 1992;130–9 (2 spécial).
- Mouton Y, Bignolas G, Chidiac C, Decazes JM, Gehanno P, Groupe de travail. Recommandations sur la prise en charge de la pathologie infectieuse respiratoire. *Med Mal Infect* 1995;25:1021–8.
- Révision de la IV^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge des infections respiratoires basses. Quelle doit-être l'antibiothérapie de première intention des pneumonies aiguës communautaires ? *Med Mal Infect* 2000;30:573–80.
- Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses. *Afssaps*. 1999. Réactualisation Septembre 2002, argumentaire page 22. <http://afssaps.sante.fr>.
- Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires de l'adulte et de l'enfant. Étiologie des pneumonies communautaires pages 29 à 31; *Afssaps* — argumentaire — 2005. <http://afssaps.sante.fr/html/5/rbp/indrbp.htm>.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347–82.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent Adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405–33.
- Niederman MS, Mandell LA, Working group. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.
- Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, Chantaratchada S, Limpairojn N, Jatakanon A, et al. Community-acquired pneumonia in Southeast Asia: the microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest* 2003;123:1512–9.
- Park DR, Sherbin VL, Goodman MAS, Pacifico AD, Rubenfeld GD, Polissar NL, et al., Harborview CAP study group. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis* 2001;184:268–77.
- Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4(3): 144–54.
- Viciano MI, Garcia-Lopez MV, Mariscal A, Sanchez-Bernal MA, Clavijo E, Martin E, et al. Microbiological, clinical and epidemiological aspects of *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered over two years. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(1):13–7.
- Sabria M, Campins M. Legionnaires' disease: update on epidemiology and management options. *Am J Respir Med* 2003;2(3):235–43.
- Campèse C, Jarraud S, Bitar D, Maine C, Che D. Les légionelloses survenues en France en 2004. *BEH* 2005;26:129–32.
- Su HP, Tseng LR, Chou CY, Chung TC, Pan TM. Center for disease control, department of health. *Legionella pneumophila* infection in the Taiwan area. *J Infect Chemother* 2005;11(5):244–9.
- Crum NF, Russell KL, Kaplan EL, Wallace MR, Wu J, Ashtari P, et al. Pneumonia outbreak associated with group A *Streptococcus* species at a military training facility. *Clin Infect Dis* 2005;40:511–8.
- Gaillat J, Flahault A, de Barbeyrac B, Orfila J, Portier H, Ducroix JP, et al. Community epidemiology of *Chlamydia* and *Mycoplasma pneumoniae* in LRTI in France over 29 months. *Eur J Epidemiol* 2005;20(7): 643–51.
- Palavecino E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Lab Med* 2004;24(2):403–18.
- Kowalski TJ, Berbari EF, Osmon DR. Epidemiology, treatment, and prevention of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Mayo Clin Proc* 2005;80(9):1201–7 (quiz 1208).
- Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005;128:2732–8.
- Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29:1128–32.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753–9.
- Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, Mark J, Maselli JH, Yagi S, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco university medical center clinic during the Influenza season. *Clin Infect Dis* 2005;41:822–8.
- Templeton KE, Scheltinga SA, Van den Eeden WC, Graffelman AW, Van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345–51.
- De Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004;125:1343–51.
- Freymuth F, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Charbonneau P, Lehoux P, et al. Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus in adults. *Rev Mal Respir* 2004;21(1):35–42.
- Hamelin ME, Côté S, Laforge J, Lampron N, Bourbeau J, Weiss K, et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease clinical infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2005;41(4):498–502.
- Van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen MA, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005;41:490–7.
- Mandell LA. Editorial commentary: etiologies of acute respiratory tract infections clinical infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2005;41:503–6.
- Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352(17):1749–59.
- Sethi S, Murphy TF. RSV infection – not for kids only. *N Engl J Med* 2005;352(17):1810–2.
- Guihot A, Bricaire F, Li T, Bossi P. Severe acute respiratory syndrome: a singular epidemic of viral pneumonia. *Presse Med* 2004;33(5):344–51.
- Terpenning M. Geriatric oral health and pneumonia risk. *Clin Infect Dis* 2005;40:1807–10.

- [34] El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1650–4.
- [35] Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis* 2005;41:839–47.
- [36] Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Watson RS, 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;165:766–72.
- [37] Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988–2002. *JAMA* 2005;294:2712–9.
- [38] Loeb MB. Pneumonia in nursing homes and long-term care facilities. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:650–6.
- [39] Gutierrez F, Masia M, Mirete C, Soldan B, Carlos Rodriguez J, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens in a population-based prospective cohort study. *J Infect* 2006 (online access).
- [40] Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodriguez T, Gomez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005;26:1086–91.
- [41] Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):518–24.
- [42] Greene SK, Ionides EL, Wilson ML. Patterns of influenza-associated mortality among US elderly by geographic region and virus subtype, 1968–1998. *Am J Epidemiol* 2006;163(4):316–26 (online access).
- [43] Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, Rolston KV, Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005;104:618–28.
- [44] Andreoletti L, Cousson J, Carquin J, Brodard V, Leon A, De Champs C. A case of influenza A community-acquired pneumonia in an elderly subject hospitalised in intensive care unit. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005;63:647–51.
- [45] Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3233–9.
- [46] Mohan SS, Nair V, Cunha BA. Post-viral influenza *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in an intravenous drug abuser. *Heart Lung* 2005;34:222–6.
- [47] van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JH, Florquin S, Mellor AL, Jansen HM, et al. Influenza-induced expression of indole-amine 2,3-dioxygenase enhances interleukin-10 production and bacterial outgrowth during secondary pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2006;193:214–22.
- [48] Peltola VT, Murti KG, McCullers JA. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 2005;192:249–57.
- [49] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires de l'adulte et de l'enfant. Étiologie des BA page 37; causes bactériennes des EABC page 44; Afssaps — argumentaire IRB —2005. <http://afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/indrpb.htm>.
- [50] Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(2):115–20.
- [51] Chin C, Manzel LJ, Lehman EE, Humlicek AL, Shi L, Starmer TD, et al. *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):85–91.
- [52] Park SJ, Lee YC, Rhee YK, Lee HB. Seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in stable asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2005;20(2):225–8.