

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 173

ACTUALITES SUR LES INFECTIONS DU SUJET AGE :
APPROCHES DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Salwa TAOUSS

Née le 19 Juin 1991 à Bonn (Allemagne)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Pneumonies – Infections urinaires – Comorbidités –
Polymédication – Exercice physique.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. N. EL MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptysiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





*“On ne peut s'empêcher de vieillir,
mais on peut s'empêcher de devenir vieux.”*

(Henri Matisse)





Dédicaces

A

ma très chère mère :

Ratiba BOUCHARÉB

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
l'amour et l'affection que j'éprouve pour toi.*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au
long de mon parcours. Tu n'as cessé de croire en moi, de me
soutenir et de m'encourager durant toutes les années
de mes études. Mes réussites sont les tiennes.*

*En ce jour mémorable, reçois ce travail en signe de ma vive
reconnaissance et comme fruit de ton dur labeur. Puisse Dieu,
le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je
puisse te combler à mon tour.*



A

mon très cher père

El Arbi TAOUSS

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes
soit-elles ne sauraient exprimer mon amour et ma gratitude.
Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.
Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.
Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours
su m'apporter.
Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain
et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté
et ne jamais te décevoir.
Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*



A

*la mémoire de ma grand-mère maternelle Rabea DRICHEM,
la mémoire de mon grand-père maternel Mohamed BOUCHARÈB,*

la mémoire de mon oncle maternel Nazih BOUCHARÈB,

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,
je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans
son éternel paradis.*

A

ma grande famille,

Je cite en particulier mes tantes Mounia Bouchareb et Nadia

Bouchareb et leurs époux ainsi que mon cousin

Soufiane Chouni et mes cousines.

Je tiens à vous remercier pour votre confiance,

votre soutien et votre amour inconditionnel.

Je suis fière et chanceuse de vous avoir dans ma vie.



A

mes ami(e)s et camarades de promotion

Les mots ne sauraient exprimer toute l'affection et l'estime que j'ai pour vous ainsi que ma gratitude envers vous. Ce message va tout particulièrement à : Zineb Mhamdi, Jihad Lakssir, Khalid Ouahmane, Ghita Hachim, Oum al ghit El Alaoui El Abdallaoui, Rime Lemouaden, Hafsa Oukheira, Yahya Akaaboune, Reda Touab, Hiba Zahi, Hajar Adil, Jalal Tagueniti, El Mahdi Tahir, Hajar Tahri, Ahmed Zidane, Samia Sassi, Hind Zahid, Fatima Daghouane, Nezha Reguig, Houda Mokhlis, Sara Touiri, Meryem Kabbaj et Adnane Alaoui Ismaili.



A

*Monsieur le secrétaire général de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat
Monsieur Mohamed KARRA,*

*A cette occasion, je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance
pour votre dévouement sans faille et votre professionnalisme.
Nous avons particulièrement apprécié toutes vos qualités en tant
que chef des affaires estudiantines aux cours de ces années passées
mais également vos qualités humaines.*

*Vous nous avez apporté votre écoute constante, votre
disponibilité à toutes épreuves et votre expertise dans la gestion
administrative quotidienne. Bref, vous avez été
pour nous une perle rare.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude
et de mon profond respect.*



Aux membres de la Méd'Ociation et d'IFMSA-Morocco,

Je suis très fière et honorée d'avoir été membre à vos côtés.

Faire partie de cette grande famille a été pour moi un enrichissement aussi bien professionnel que personnel.

Vous avez fait de notre faculté un espace d'expression, de partage, d'ouverture et de diversité. C'est avec beaucoup de joie et de fierté que je vous vois œuvrer pour enrichir la vie estudiantine et faire des étudiants des médecins meilleurs et épanouis. Je continuerai à suivre vos pas de près. Vous êtes l'avenir de la médecine au Maroc!

To IFMSA-Netherlands, BVMD and ANEMF members,

I would like to take this chance to thank you for your hospitality, availability and generosity. You made my exchanges such memorable professional and human experiences.



Remerciements



*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de microbiologie*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant
la présidence de notre jury de thèse. J'ai été très touchée par
l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé, et la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements
et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*



*A notre maître et Rapporteur de thèse
Mme le professeur Sakina EL HAMZAOUI
Professeur de microbiologie*

Merci d'avoir accepté de travailler avec moi sur le sujet de cette thèse, et de m'avoir aidé dans sa réalisation. J'ai eu tout l'honneur à travailler sous votre direction. Vous avez été ma conseillère dans ce travail durant toutes les étapes de son élaboration, me recevant en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance, et répondant à tous mes doutes et toutes mes questions.

Votre disponibilité, votre haute compétence, votre gentillesse et votre passion du savoir méritent toute admiration.

Merci pour tout l'accompagnement, pour vos conseils de vie et merci de croire en moi.

Dès ma deuxième année, j'ai été marquée par l'excellente qualité et la fluidité de vos cours ainsi que votre rigueur, votre amabilité et les conseils pertinents que vous nous avez prodigué, nous jeunes étudiants.

J'ai énormément de chance d'avoir enfin pu trouver ce « bon professeur qui suggère plutôt qu'impose, et qui donne à son élève l'envie d'enseigner lui aussi ».

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de mon profond respect et ma très haute considération.



*A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Nezha MESSAOUDI
Professeur en Hématologie biologique*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez accepter ce travail, maître, en gage
de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*



*A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de
siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression
de notre grand respect et nos vifs remerciements.*



À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance
de mon respect et ma considération.



LISTE DES ABREVIATIONS

- **AMM** : autorisation de mise sur le marché
- **ATS** : American Thoracic Society
- **BDP** : brossage distal protégé
- **BK** : bacille de Koch
- **BPCO** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- **C3G** : céphalosporines de 3^e génération
- **CPK** : créatine phosphokinase
- **DAI** : défibrillateur automatique implantable
- **EABPCO** : exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive
- **EBLSE** : entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu
- **ECBC** : examen cyto bactériologique des crachats
- **EMB** : éthambutol
- **ETO** : échographie transœsophagienne
- **ETT** : échographie transthoracique
- **FR** : fréquence respiratoire
- **H. pylori** : Helicobacter pylori
- **HSV** : *herpes simplex virus*
- **IDRT** : intradermoréaction à la tuberculine
- **INH** : isoniazide
- **IPA** : infection de prothèse articulaire
- **IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons
- **LBA** : lavage bronchoalvéolaire
- **MALT** : tissu lymphoïde associé aux muqueuses
- **PAC** : pneumopathie aiguë communautaires
- **PAS** : pression artérielle systolique

- **PCT** : procalcitonine
- **PDP** : prélèvement distal protégé
- **PZA** : pyrazinamide
- **PSA** : antigène prostatique spécifique
- **PSI** : Pneumonia Severity Index
- **qSOFA** : quick SOFA
- **RGO** : reflux gastro-oesophagien
- **RIF** : rifampicine
- **SARM** : *Staphylococcus aureus résistant à la méticilline*
- **SARM-AC** : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline acquis en communauté
- **SARM-H** : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline acquis en milieu hospitalier
- **SLD** : soins de longue durée
- **SOFA** : Sequential [Sepsis-Related] Organe Failure Assessment
- **SPLIF** : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
- **USLD** : unité de soins de longue durée
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine
- **VNI** : ventilation non invasive
- **VRS** : *virus respiratoire syncytial*
- **VZV** : *virus varicella-zona*



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Chez le sujet âgé, une infection respiratoire basse peut se manifester par une chute inexplicée.....	19
Figure 2 Aspect radiographique de face d'une bronchopneumonie.....	20
Figure 3 Radiographie thoracique de face : légionellose pulmonaire.....	23
Figure 4 Recommandations américaines concernant la vaccination anti pneumococcique chez l'adulte > 65 ans.	57
Figure 5 Mycobacterium tuberculosis vu à l'examen direct (coloration de Ziehl Neelsen) : bacille acido-alcoolo-résistant (BAAR).....	67
Figure 6 Escherichia coli vue au microscope électronique.	79
Figure 7 Incidence (pour 1000 personnes) du zona et des douleurs post-zostériennes en fonction de l'âge.....	89
Figure 8 Zona ophtalmique	96
Figure 9 Syndrome de Ramsay-Hunt	98
Encadré 1 Schéma de prise en charge pharmacologique des douleurs post-zostériennes. ..	106
Figure 10 le Zostavax®.....	115
Figure 11 Le qSOFA, version simplifiée du score SOFA	123
Figure 12 Aspect clinique évocateur d'infection sur prothèse totale du genou.....	134
Figure 13 Radio de la hanche droite: fracture péri-prothétique du fémur droit.	137
Figure 14 Radio de l'épaule gauche: luxation sur prothèse inversée de l'épaule gauche. ..	138
Figure 15 Réimplantation en deux étapes.	140
Figure 16 Nombreux Helicobacter pylori dans le mucus des surfaces (coloration spéciale de Cresyl violet).....	156
Figure 17 Aspect microscopique d'une gastrite chronique atrophique antrale.....	157
Figure 18 Surveillance de la gastrite chronique atrophique et de ses lésions.....	159
Figure 19 Algorithme de traitement de l'infection à H. pylori	171
Figure 20 Ponction articulaire du genou.....	179
Figure 21 Le norovirus ou virus de Norwalk vu en microscopie électronique.	189
Figure 22 Algorithme applicable à la prévention et à la survenue d'un ou plusieurs cas de gastro-entérites aiguës dans une unité de soins de longue durée.....	196

Figure 23 Exemple d'informations à mettre en début d'hiver au moment du début des épidémies.....	197
Figure 24 Exemple d'informations à mettre au moment d'une épidémie.	198
Figures 25 et 26 Exemple d'informations à mettre pour la chambre d'un résident infecté .	199
Figure 27 Végétations infectieuses de la valve aortique en échocardiographie transthoracique (a) et de la valve mitrale en échocardiographie transœsophagienne (b). ...	216
Figures 28 et 29 Activités physiques en aérobic	224
Figure 30 Activités physiques en force contre résistance	225
Figure 31 Doro Memory plus 335	231
Figure 32 One Touch Ouvre-bocal mains libres	232
Figure 33 Roméo, le robot compagnon.....	233

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	<i>Agents pathogènes responsables d'infections respiratoires basses chez les sujets âgés</i>	13
Tableau 2	<i>Scores proposés pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires</i>	29
Tableau 3	<i>Facteurs de risque de pneumopathie en institution</i>	35
Tableau 4	<i>Tests biologiques indispensables en cas de pneumopathie chez le sujet âgé</i>	37
Tableau 5	<i>Epidémiologie bactérienne des pneumopathies en institution</i>	38
Tableau 6	<i>Facteurs pronostiques des pneumopathies liés à la comorbidité, au statut fonctionnel ou à la sémiologie de la pneumopathie</i>	40
Tableau 7	<i>Antibiothérapie probabiliste des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)</i>	43
Tableau 8	<i>Antibiothérapie probabiliste</i>	46
Tableau 9	<i>Antibiothérapie probabiliste des pneumonies de réanimation en contexte grippal</i>	47
Tableau 10	<i>Mode d'administration et posologie des antibiotiques dans les pneumonies communautaires</i>	47
Tableau 11	<i>Schéma thérapeutique des légionelloses chez l'adulte</i>	48
Tableau 12	<i>Vaccins anti-pneumococciques recommandés pour les personnes âgées de 65 ans et plus</i>	60
Tableau 13	<i>Principaux antituberculeux utilisés</i>	71
Tableau 14	<i>Schéma thérapeutique de la tuberculose</i>	73
Tableau 15	<i>Traitement des formes latentes</i>	75
Tableau 16	<i>Impact du zona sur la qualité de vie des patients, d'après une enquête menée auprès des médecins généralistes en France sur une période de 1 an</i>	93
Tableau 17	<i>Adaptation posologique des antiviraux et des molécules antalgiques à la clairance de la créatinine, estimée par la formule de Cockcroft et Gault</i>	104
Encadré 1	<i>Schéma de prise en charge pharmacologique des douleurs post-zostériennes</i>	106
Tableau 18	<i>Initiation, doses d'entretien, métabolisme, principaux effets indésirables et précaution d'emploi des traitements pharmacologiques recommandés dans les douleurs associées au zona chez les sujets âgés</i>	110
Tableau 19	<i>Description des scores SOFA et qSOFA</i>	122

Tableau 20 Critères du score SOFA.....	123
Tableau 21 Exemples d'antibiothérapies probabilistes chez la personne âgée ayant une suspicion de septicémie.....	129
Tableau 22 Classification OLGA des lésions d'atrophie pré-néoplasique.....	159
Tableau 23 Infection à <i>H. pylori</i> et maladies en cours d'évaluation, sans recommandation actuelle de recherche et d'éradication de l'infection	165
Tableau 24 Les recommandations actuelles du Royaume-Uni pour le traitement empirique de l'arthrite septique présumé.....	184
Tableau 25 Principaux agents infectieux responsables de gastro-entérites en unités de soins de longue durée (USLD) et principales caractéristiques	187
Tableau 27 Prophylaxie recommandée pour les procédures dentaires à risque	220

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION :	2
II- METHODOLOGIE :	4
II-1 Stratégie de recherche et sélection des articles	4
II-2 Critères d'éligibilité	4
III- RESULTATS :	6
III-1 Généralités	6
III-1-1 Epidémiologie.....	6
III-1-2 Nutrition	7
III-1-3 Procalcitonine	7
III-1-4 Infections en maison de retraite.....	8
III-2 Infections respiratoires basses	9
III-2-1 Facteurs de risque et vulnérabilité aux infections respiratoires basses	9
III-2-2 Epidémiologie.....	12
III-2-3 Formes cliniques.....	16
III-2-3-1 Bronchites aiguës	16
III-2-3-2 Décompensation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).....	16
III-2-3-3 Pneumopathies	18
a- Pneumonies aiguës communautaires.....	18
b- Pneumopathies virales	32
c- Pleurésies infectieuses	33
d- Pneumopathies en maison de retraite	35
III-2-4 Traitement	41
III-2-5 Prévention.....	55
III-3 Tuberculose chez les personnes âgées en institution	61
III-3-1 Epidémiologie.....	61

III-3-2	Présentation clinique.....	63
III-3-3	Confirmation diagnostique.....	65
III-3-4	Dépistage en institution.....	69
III-3-5	Traitement	71
III-3-6	Suivi	75
III-3-7	Mortalité.....	77
III-4	Infections urinaires	78
III-4-1	Epidémiologie.....	78
III-4-2	Diagnostic.....	80
III-4-3	Traitement	84
III-5	Autres infections	89
III-5-1	Zona	89
III-5-1-1	Pathogénie.....	91
III-5-1-2	Histoire naturelle	92
III-5-1-3	Douleurs post-zostériennes et autres complications communes.....	95
a-	Douleurs post-zostériennes	95
b-	Zona ophtalmique.....	96
c-	Nécrose rétinienne	97
d-	Complications neurologiques	98
III-5-1-4	Diagnostic	100
III-5-1-5	Traitement	101
a-	Traitement antiviral	102
b-	Traitement des douleurs post-zostériennes.....	105
III-5-1-6	Prévention	113
III-5-2	Méningites	116
III-5-2-1	Epidémiologie	116
III-5-2-2	Diagnostic positif	118
III-5-2-3	Mortalité	119

III-5-2-4 Stratégies thérapeutiques	120
III-5-3 Bactériémies et septicémies	120
III-5-3-1 Généralités	120
III-5-3-2 Epidémiologie microbiologique.....	124
III-5-3-3 Diagnostic positif	126
III-5-3-4 Stratégie thérapeutique	128
III-5-3-5 Pronostic	130
III-5-4 Infections de prothèse articulaire.....	131
III-5-4-1 Etiologies	132
III-5-4-2 Facteurs de risque.....	133
III-5-4-3 Diagnostic :	133
a- Clinique :.....	133
b- Biologie :	134
c- Imagerie :	136
III-5-4-4 Traitement :	139
III-5-4-5 Prévention :	143
III-5-5 Infections à Helicobacter pylori	144
III-5-5-1 Epidémiologie	144
a- La bactérie.....	144
b- Modes de transmission	145
c- Prévalence de l'infection à H. pylori.....	145
III-5-5-2 Complications de l'infection à H. pylori.....	147
a- Ulcères gastroduodénaux	147
b- Cancer gastrique.....	148
III-5-5-3 Diagnostic	150
a- Méthodes indirectes.....	150
b- Méthodes directes.....	154

III-5-5-4 Indications du traitement d'éradication de l'H. pylori en gériatrie	161
a- Ulcère gastroduodéal	161
b- Gastrite chronique atrophique.....	161
c- Dyspepsie non ulcéreuse.....	162
d- Reflux gastro-œsophagien	162
e- Cancer gastrique	162
f- Traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens	163
g- Maladies extradigestives.....	164
h- Lieu de vie.....	165
III-5-5-5 Traitement d'éradication.....	166
a- Protocoles de traitement.....	166
b- Traitements empiriques de 1 ^{ère} et 2 ^e ligne.....	169
c- Traitements de 3e ligne.....	172
d- Particularités thérapeutiques chez le sujet âgé.....	173
III-5-6 Arthrites septiques	175
III-5-7 Gastro-entérites en unités de soins de longue durée.....	185
III-5-8 Maladie des griffes du chat	206
III-5-9 Infection du site opératoire.....	208
III-5-10 Infection péri-opératoire.....	210
III-5-11 Endocardite infectieuse	212
IV- PREVENTION : VERS UN VIEILLISSEMENT REUSSI.....	221
V- CONCLUSION	235
RESUMES.....	237
ANNEXES	241
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	255

Introduction

I- INTRODUCTION :

Le sujet âgé est défini comme un sujet de plus de 65 ans avec plus de 3 critères de fragilité (critères de Fried) (*Annexe I*), ou un sujet de plus de 75 ans (1).

Il apparaît que les maladies infectieuses constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez cette catégorie de population. Les modifications de l'immunité, la dénutrition fréquente, les comorbidités sont autant de facteurs de risque d'infection rendant les sujets âgés fragiles particulièrement à risque de développer des infections.

Ces infections sont parfois difficiles à diagnostiquer en raison de l'absence fréquente de fièvre, de la présentation clinique parfois atypique et de la fréquence des colonisations asymptomatiques (notamment au niveau urinaire).

Enfin, les sujets âgés sont rarement inclus dans les essais cliniques thérapeutiques et l'efficacité ainsi que la tolérance des traitements antibiotiques dans cette population sont peu étudiées.

Pour ces raisons, il nous a semblé important de réaliser une revue de la littérature sur les publications récentes relatives aux infections chez les sujets âgés (2).

Les objectifs de notre thèse s'articuleront donc autour des points suivants :

- la description de l'épidémiologie microbienne des infections touchant le sujet âgé
- la description des particularités sémiologiques des infections du sujet âgé
- la prise en charge thérapeutique actuelle des infections du sujet âgé

Méthodologie

II- METHODOLOGIE :

II-1 Stratégie de recherche et sélection des articles

Nous avons identifié les articles originaux publiés entre 1950 et 2017 indexés dans Medline en utilisant dans PubMed les termes de recherche « Infection » en MeSH (Medical Subject Headings) terme et un terme relatif à l'âge (age*,old*,elder*,nursing home*, long term facilit*, geriatr*,dement*) dans le titre, avec une limitation aux sujets de plus de 65 ans et aux articles écrits en anglais. Ces recherches nous ont conduit à 49 articles potentiellement pertinents.

II-2 Critères d'éligibilité

Les citations des articles ont été recueillies dans un fichier EndNote. Chacune a été évaluée en recherchant dans le titre ou le résumé les éléments pertinents. Les articles étaient inclus si l'étude était identifiée comme étude concernant les sujets âgés et les infections. Nous avons exclu les études physiopathologiques, les lettres, les revues systématiques, les évaluations de coût-efficacité, les études de cas et les études évaluant l'organisation du système de soin. Seuls les articles publiés dans des revues dont l'impact factor était supérieur à trois ont été retenus. Au total, 49 articles ont été sélectionnés.

Résultats

III- RESULTATS :

III-1 Généralités

III-1-1 Epidémiologie

Les infections sont fréquentes et graves en gériatrie et représentent la 3^e cause de mortalité après les cancers et les maladies cardio-vasculaires. Elles sont 3 à 5 fois plus fréquentes que chez l'adulte jeune, en raison notamment d'un déficit relatif du système immunitaire au cours du vieillissement, d'une dénutrition très fréquente, de l'existence de troubles neuropsychiatriques, de troubles de la déglutition, des pathologies associées, des médicaments utilisés et de divers facteurs locaux (3-5).

En cas d'hospitalisation, il existe également de nombreux facteurs de risque d'infection nosocomiale, notamment les gestes invasifs (perfusions, sondes urinaires, sondes naso-gastriques). L'hospitalisation elle-même est un facteur de risque de pathologies en cascade, et il faut donc bien évaluer son indication (6) .

Curns et al.(2, 7) ont recensé le taux d'hospitalisation pour infection chez les sujets âgés de plus de 65 ans aux Etats-Unis de 1990-1992 à 2000-2002. Chez les sujets âgés, le taux d'hospitalisation pour infection augmentait de 13% au cours de cette période ($p < 0,01$).

Cette augmentation était en partie liée à l'augmentation de la proportion des sujets de plus de 75 ans. Environ la moitié des hospitalisations pour infection (46% ; S.D. = 0,7 % (*Annexe I*)) et de la mortalité par infection (48% ; S.D. = 1,6 %) était liée à des infections respiratoires basses.

La prévention des infections respiratoires basses chez les sujets âgés pourrait, de ce fait, permettre d'atténuer l'augmentation attendue du taux d'hospitalisation des sujets âgés et doit constituer une priorité dans les décades à venir (2).

III-1-2 Nutrition

Prasad et al.(8) ont étudié l'effet d'une supplémentation quotidienne en Zinc (45 mg) sur l'incidence des infections dans une étude randomisée de 50 sujets de plus de 55 ans suivis pendant un an. L'incidence des infections était significativement diminuée (HR = 0,85 (*Annexe I*) ; IC 95 % = 0,38—0,96 (*Annexe I*) ; $p \leq 0,05$) dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo.

Deux études randomisées double insu ont été réalisées sur plus de 700 sujets âgés pour évaluer l'efficacité d'une supplémentation quotidienne en multivitamines et oligo-éléments dans la prévention des événements infectieux chez les sujets âgés. L'une était réalisée chez des sujets âgés en bonne santé vivant en communauté (9) et l'autre chez des sujets âgés vivant en maison de retraite (10) . Les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de différence significative entre le traitement par multivitamines et oligo-éléments, et le groupe placebo dans aucune des deux études.

III-1-3 Procalcitonine

Le diagnostic d'infection est parfois difficile chez les sujets âgés, car la présentation clinique peut être atypique et l'apyrexie est fréquente. Ainsi, l'incertitude diagnostique chez le sujet âgé est particulièrement élevée alors même que la fréquence et l'impact des infections sont beaucoup plus importants que chez le sujet jeune (11).

En conséquence, il n'existe que peu de cas de suspicion d'infection qui restent sans antibiothérapie (11) .Par ailleurs, en raison d'une surmortalité d'origine infectieuse, l'évaluation de la sévérité de l'infection dans cette population représente aussi un enjeu particulier (11-13). Ainsi, malgré l'existence de scores pronostiques spécifiques aux maladies infectieuses les plus fréquentes, d'autres paramètres tels que les co-morbidités, le statut nutritionnel et l'état fonctionnel semblent influencer le pronostic (11, 13). L'intérêt de développer des biomarqueurs spécifiques d'infection à

titre diagnostique, pronostique ou de suivi sont donc particulièrement cruciaux dans la population la plus âgée (14).

La procalcitonine est un bon marqueur d'infection chez les adultes plus jeunes, avec une bonne sensibilité et spécificité. En revanche, aucune étude n'avait été réalisée pour déterminer sa sensibilité et sa spécificité chez les sujets âgés. Stucker et al. (15) ont réalisé un dosage systématique de la procalcitonine chez 218 sujets âgés hospitalisés dans un service de gériatrie aiguë de Genève pendant trois mois. Au seuil de 0,5 ng/ml, la spécificité du test était bonne (94 %), mais la sensibilité était en revanche très faible (24 %), avec un grand nombre de faux négatifs chez les sujets ayant une infection peu sévère. Le dosage de la procalcitonine semble ainsi de peu d'intérêt en gériatrie, car il ne permet pas de distinguer les sujets infectés des sujets non infectés dans les infections peu sévères (2).

En conséquence, il semblerait particulièrement adapté à cette population de réaliser des études interventionnelles telles que celles déjà réalisées chez l'adulte jeune (études Pro-Resp, ProCAP, ProCOLD, ProDOC, ProHOSP) (*Annexe I*) utilisant des algorithmes décisionnels basés sur des seuils de procalcitonine prédéterminés (Section 1 Procalcitonine : valeur pronostique), plutôt que de poursuivre des études observationnelles comparant la PCT à un « diagnostic de trop grande variabilité » (16-20).

III-1-4 Infections en maison de retraite

L'hospitalisation des résidents de maison de retraite est associée à un risque accru d'événements indésirables (effets indésirables médicamenteux, confusion, chute). Le bénéfice de l'hospitalisation peut donc être contrebalancé par les risques induits par l'hospitalisation chez ces sujets fragiles. Or peu d'études ont été réalisées à ce jour pour évaluer le bénéfice apporté par l'hospitalisation des résidents (2).

Boockvar et al. (21) ont réalisé une large étude observationnelle chez 1300 résidents de maison de retraite comparant le pronostic des résidents ayant une pneumopathie selon qu'ils étaient transférés ou non à l'hôpital. Les critères de jugement étaient la mortalité et l'existence d'escarres à 30 jours.

Après régression multivariée (permettant notamment d'ajuster sur le score de gravité initial de la pneumopathie et les comorbidités), le taux de mortalité et le taux d'escarres étaient significativement plus élevés chez les résidents transférés à l'hôpital (respectivement OR = 1,44 (*Annexe I*) ; IC 95 % = 1,04—1,99 et OR = 1,61 ; IC 95 % = 1,17—2,20).

Ces résultats suggèrent, sur une étude de grande ampleur, que l'hospitalisation de résidents ayant une infection pourrait être associée à une surmortalité et une augmentation du risque d'escarres (2).

Ainsi, les programmes visant à développer la capacité des maisons de retraites à diagnostiquer et traiter sur place les infections des résidents doivent continuer à être développés et la décision de transférer ou non un résident à l'hôpital soigneusement évaluée en accord avec le résident et sa famille (2).

III-2 Infections respiratoires basses

Les infections respiratoires basses affectent tout particulièrement le sujet âgé et leur incidence augmente avec l'âge (7). Les infections respiratoires basses du sujet âgé présentent des particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques qu'il faut avoir à l'esprit car leur incidence, du fait du vieillissement de la population, va augmenter au cours des prochaines décennies (22).

III-2-1 Facteurs de risque et vulnérabilité aux infections respiratoires basses

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux infections respiratoires basses. Cette susceptibilité accrue serait liée aux changements anatomiques et physiologiques de l'arbre respiratoire qui surviennent avec l'âge (22).

En effet, les performances du système respiratoire déclinent progressivement avec une altération du tissu élastique thoraco-pulmonaire. Cette altération est due à une diminution de la pression de rétraction élastique des poumons, une diminution de la compliance de la paroi thoracique, ce qui conduit à une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle au repos et à une diminution du calibre des petites bronches. La résultante est une hausse du travail respiratoire (22).

Le vieillissement est également associé à une diminution de la force des muscles respiratoires, phénomène qui est accentué dans certaines circonstances pathologiques (maladie de Parkinson, séquelle d'accident vasculaire cérébral, dénutrition, insuffisance cardiaque chronique). En cas d'infection respiratoire basse, le risque d'insuffisance respiratoire aiguë est plus important chez la personne âgée (22).

L'inhalation de sécrétions oropharyngées joue également un rôle dans la survenue de pneumopathies bactériennes chez les personnes âgées. En effet, la moitié des adultes sains inhalent de petites quantités de sécrétions oropharyngées durant leur sommeil (23, 24). L'impact de ces inhalations est faible chez l'adulte sain car l'inoculum bactérien contenu dans les sécrétions est faible, la toux et le transport mucociliaire sont efficaces et les réponses immunitaires sont bonnes.

Chez la personne âgée, les fonctions de déglutition et le réflexe de toux sont altérées, ce qui entraîne une fréquence accrue des inhalations (25). Par ailleurs, la colonisation oropharyngée par des pathogènes respiratoires est fréquente chez les personnes âgées dont la clairance salivaire et les capacités de déglutition sont diminuées (26). La clairance salivaire peut être diminuée en cas de traitements antiparkinsoniens, antidépresseurs, antihypertenseurs et antihistaminiques.

Par ailleurs, certains médicaments altèrent la vigilance (psychotropes) et augmentent le risque de fausse route, d'autres diminuent l'acidité gastrique (pansements gastriques ou antiscrétatoires) entraînant un risque accru de pneumopathies à anaérobies, d'autres encore favorisent la colonisation de la sphère

oropharyngée par des bacilles à Gram négatif (antibiotiques à large spectre ou anticholinergiques) (27) ou altèrent la réponse immunitaire (corticoïdes ou immunosuppresseurs) (28).

Les publications rapportent que la colonisation oropharyngée par les bacilles à Gram négatif augmente avec l'âge. La pratique de soins d'hygiène buccodentaire permettrait d'éviter environ un décès par pneumopathie sur dix parmi les personnes âgées dépendantes (29).

Par ailleurs, parmi les bactéries communément retrouvées, on retrouve *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*. L'inhalation silencieuse de sécrétions oropharyngées est un des principaux mécanismes impliqués dans les pneumopathies du sujet âgé (30).

Par ailleurs, le vieillissement est associé à un ralentissement de la clairance mucociliaire (31, 32). Enfin, le système immunitaire est également moins performant, avec une atteinte de la fonction des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes, une altération de l'immunité humorale et de la production des cytokines (33).

L'ensemble de ces modifications rendent la personne âgée vulnérable aux infections pulmonaires basses et diminuent les capacités de compensation respiratoires en cas de survenue d'une pneumonie (22).

À cette vulnérabilité de la personne âgée s'ajoutent des facteurs de risque indépendants qui prédisposent à une pneumopathie aiguë communautaires (PAC) : le tabagisme, l'alcoolisme, la dysphagie, la maladie rénale, la pathologie cardiaque, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la dénutrition, le traitement immunosuppresseur et l'exposition environnementale (gaz, fumées, produits chimiques et tabagisme passif) (34, 35).

II-2-2 Epidémiologie

L'agent pathogène responsable de l'infection respiratoire basse n'est pas souvent identifié chez la personne âgée et le diagnostic bactériologique est très difficile. Le principal micro-organisme impliqué dans les pneumopathies infectieuses est le *Streptococcus pneumoniae*, aussi bien en communautaire avec des taux rapportés pouvant atteindre 58 %, qu'en collectivité (36, 37) (**Tableau 1**).

L'incidence des pneumopathies à pneumocoque augmente avec l'âge. Dans une étude de cohorte espagnole, l'incidence parmi les personnes âgées de 75 ans et plus était deux fois plus élevée que celle des 65 à 74 ans (38). Les pneumonies à *pneumocoque* sont plus fréquentes dans le contexte de maladies pulmonaires sous-jacentes, dysfonctionnements hépatiques ou alcoolisme (39).

Haemophilus influenzae est fréquemment isolé dans les infections respiratoires basses, en particulier dans les exacerbations de BPCO du sujet âgé, aussi bien en communautaire qu'en collectivité (40).

Les bacilles à Gram négatif de la famille des Enterobacteriaceae sont un peu plus fréquemment impliqués dans les infections respiratoires basses du sujet âgé, mais ce phénomène intéresse principalement les patients ayant des comorbidités (immunodépression, diabète ou antécédent d'accident vasculaire cérébral) (36) .

En effet, la colonisation oropharyngée par des entérobactéries est plus fréquente chez les patients vivant en collectivité. Une étude allemande montre que la proportion de pneumopathies à bacille à Gram négatif est plus importante chez les patients des soins de longue durée (SLD) ou vivant en institution que chez les patients vivant au domicile (18,8 % en SLD par institutions vs 5,5 % au domicile) (41).

Tableau 1 Agents pathogènes responsables d'infections respiratoires basses chez les sujets âgés (36, 37).

Pneumonie aiguë	Exacerbation de BPCO*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Virus respiratoires</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Entérobactéries</i>
<i>Virus respiratoires</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Entérobactéries</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	

*Bronchopneumopathie chronique obstructive

Par ailleurs, la prévalence de la dilatation des bronches est plus fréquente chez les sujets âgés. Weycker et al. ont rapporté une prévalence de 272 pour 100 000 personnes chez les plus de 75 ans et de 4,2 pour 100 000 personnes chez les 18 à 34 ans aux États-Unis (42). Le tiers des personnes ayant une dilatation des bronches ont les voies aériennes inférieures colonisées avec des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et ont plus souvent des exacerbations aiguës.

Pseudomonas aeruginosa est rarement impliqué, aussi bien dans les PAC (1 à 5 %) que dans les pneumopathies en collectivité (0 à 4 %) (36). La présence de cette bactérie, comme celle d'autres bactéries opportunistes, signe le plus souvent une dilatation des bronches (43).

Dans une étude portant sur des patients admis en réanimation pour pneumopathie, parmi les patients vivant en institution, *Staphylococcus aureus* était le principal agent étiologique (29 %), suivi de *Streptococcus pneumoniae* (9 %) et *Klebsiella pneumoniae* (6 %). La proportion de pneumopathie à *Staphylococcus aureus* était inversement corrélée au statut fonctionnel des patients. En revanche, parmi les PAC, la principale espèce bactérienne impliquée était *Streptococcus pneumoniae* (14 %), la proportion de *Staphylococcus aureus* (7 %) étant plus faible (40).

Les bactéries responsables de pneumopathies atypiques sont *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Coxiella burnetii* (22).

La proportion de personnes âgées de 60 ans et plus parmi les cas de légionellose déclarés en France en 2008 était de 50 % (631/1244), avec une incidence qui augmente avec l'âge (jusqu'à 13/100 000 personnes en 2008 parmi les personnes âgées de 80 ans et plus) (22, 44).

Legionella pneumophila est la deuxième cause de pneumopathies sévères (admission en réanimation) chez les 75 ans et plus, l'immunosuppression étant un facteur de risque de légionellose (40). Il faut donc penser à cette étiologie en cas de pneumopathie sévère, en particulier dans le contexte d'un traitement immunosuppresseur (22).

Mycoplasma pneumoniae et *Chlamydia pneumoniae* sont rarement responsables de PAC chez la personne âgée (36). Cependant, *Chlamydia pneumoniae* peut être responsable d'épidémies au sein des collectivités de personnes âgées, avec un taux d'attaque médian de 46 % parmi les résidents et de 41 % pour les soignants (45).

De nombreux virus peuvent être à l'origine d'une infection respiratoire basse : virus *influenzae A et B*, virus *parainfluenzae*, virus *respiratoire syncytial (VRS)*, *Rhinovirus* et *adénovirus*. Ces virus sont fréquemment responsables d'épidémies au sein de collectivités de personnes âgées avec des taux d'attaque médians de 40 % pour le *VRS* et 35 % pour les virus de la grippe (45). Chez le sujet âgé, les virus sont à l'origine de 2 à 32 % des pneumopathies communautaires ou institutionnelles entraînant une hospitalisation (36).

La prévalence des virus de la grippe parmi les PAC est plus importante chez les personnes âgées de 65 ans et plus que chez les moins de 65 ans (41). Leur diagnostic peut être facilité par des tests de diagnostic rapide qui sont réalisés à partir d'un prélèvement nasopharyngé. La sensibilité des tests de diagnostic rapide de la grippe est médiocre (50 à 70 %) (46).

En France, 25 % des cas de tuberculose déclarés en 2008 étaient des personnes âgées de 65 ans et plus et 2 % vivaient en collectivité pour personnes âgées (22, 47).

L'incidence de la tuberculose est plus élevée chez les personnes âgées que chez les adultes jeunes, mais le diagnostic est plus difficile car la présentation clinique est souvent atypique. En effet, la toux, la fièvre, les sueurs nocturnes, les hémoptysies, la présence de cavernes à la radiographie sont moins fréquentes et l'intradermoréaction (IDR) est souvent négative (32 % vs 10 % chez l'adulte jeune) (36). Le caractère atypique de ce tableau clinico-radiologique est souvent à l'origine d'un retard au diagnostic.

III-2-3 Formes cliniques

III-2-3-1 Bronchites aiguës

La bronchite aiguë, correspond à une atteinte infectieuse des bronches et de la trachée, voire des bronchioles. Elle est le plus souvent d'origine virale, est très fréquente et fait souvent l'objet d'une antibiothérapie non justifiée (22).

Le diagnostic de bronchite aiguë repose principalement sur la clinique qui associe le plus souvent une infection des voies aériennes supérieures les jours précédents, une toux et une brûlure rétrosternale. La fièvre est inconstante et généralement peu élevée (22).

Chez la personne âgée, il est souvent difficile de distinguer une bronchite aiguë d'une pneumonie au début de l'infection. Dans le contexte d'une infection respiratoire basse du sujet âgé, il est donc justifié de réaliser une radiographie du thorax pour éliminer le diagnostic de pneumonie (22).

Une surinfection bactérienne peut survenir et peut être évoquée devant l'association d'expectorations purulentes et d'une persistance de l'hyperthermie au-delà de trois jours. L'origine des bronchites aiguës étant généralement virales, il n'est pas recommandé d'initier une antibiothérapie en l'absence de surinfection bactérienne (22).

III-2-3-2 Décompensation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

On estime que 15 % des infections respiratoires basses rapportées chaque année en France sont des exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive (EABPCO) (22).

Beaucoup d'auteurs utilisent les critères modifiés de Anthonisen pour définir une EABPCO, soit la présence de deux critères majeurs (aggravation de la dyspnée, augmentation de la purulence des expectorations, augmentation du volume des expectorations), soit présence d'un critère majeur et d'un critère mineur (fièvre sans cause apparente, toux, augmentation de la fréquence respiratoire) (48).

Une définition simplifiée a été retenue par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) : majoration ou apparition d'un ou plusieurs des symptômes de la maladie (toux, expectoration et dyspnée) sans préjuger de la gravité de l'épisode. Lorsque l'exacerbation est susceptible d'engager le pronostic vital, on parle alors de décompensation (22).

Il semble qu'une infection virale ou bactérienne est impliquée dans environ 50 % des EABPCO et lorsque les techniques microbiologiques mettent en évidence une bactérie, la distinction entre colonisation et infection est difficile car 25 à 50 % des patients souffrant d'une BPCO ont une colonisation bactérienne des voies aériennes inférieures (22).

Les bactéries habituellement retrouvées sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. En cas d'exacerbation, ces bactéries sont isolées plus fréquemment et en quantité plus importante dans les voies aériennes inférieures (49). En pratique, la purulence des expectorations est un argument fort en faveur d'une infection bactérienne (50) .

Les virus les plus souvent impliqués dans les EABPCO sont les *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *VRS*, *influenza* et *parainfluenza* et *adénovirus* (50) . Dans de nombreux cas, les EABPCO sont liées à une co-infection virus—bactérie (50).

III-2-3-3 Pneumopathies

a- Pneumonies aiguës communautaires

❖ Clinique

La pneumonie aiguë communautaire c'est-à-dire acquise en milieu extra-hospitalier ou moins de 48 heures après l'admission à l'hôpital est une affection potentiellement grave qui peut engager le pronostic vital.

Le tableau clinique typique de la pneumonie à pneumocoque est la pneumonie franche lobaire aiguë avec les caractéristiques suivantes :

- sujets de plus de 40 ans ou comorbidités associées,
- début brutal (quelques heures) : toux, expectoration « rouillée »,
- fièvre élevée dès le premier jour,
- malaise général, altération de l'état général majeure,
- point douloureux thoracique,
- à l'auscultation pulmonaire : couronne de crépitants localisée à un lobe et parfois centrée par un souffle tubaire ; la percussion thoracique peut parfois trouver une matité signant un épanchement associé.

Les complications les plus fréquentes sont l'épanchement pleural, l'empyème pleural, la bactériémie (51).

Les symptômes typiques de pneumonie aiguë sont souvent absents chez la personne âgée, ce qui complique le diagnostic clinique. La fièvre et la toux sont absentes dans le tiers des cas. L'expectoration et la dyspnée sont absentes dans presque la moitié des cas (22).

À l'inverse, certains symptômes non typiques doivent faire évoquer une infection respiratoire basse : état confusionnel, chutes inexplicées, incontinence, anorexie, altération de l'état général, décompensation d'une maladie sous-jacente (36).



Figure 1 Chez le sujet âgé, une infection respiratoire basse peut se manifester par une chute inexplicée (52).

La tachypnée (supérieure à 25 par minute) et la présence de ronchi (*Annexe I*) ou de râles crépitants à l'auscultation sont les signes les plus sensibles chez la personne âgée (22). Par contre, l'association d'une fréquence respiratoire inférieure à 30 cycles/min, d'un rythme cardiaque inférieur à 100 battements/min et d'une température inférieure à 37,9 °C a une bonne valeur prédictive négative de pneumonie (53).

❖ Radiographie de thorax

La radiographie du thorax reste l'examen le plus simple et le plus fréquemment utilisé pour diagnostiquer et évaluer l'étendue d'une pneumonie. Son interprétation rigoureuse reste un examen clé. L'étendue de l'atteinte et son évolution sont d'ailleurs des critères d'évaluation de certains scores. Les signes radiologiques peuvent être très variés, généralement des opacités alvéolaires (signes d'un comblement) plus ou moins étendues et/ou systématisées. L'état du poumon sous-jacent préexistant peut gêner l'interprétation. L'absence de signes radiologiques est trompeuse, les lésions basses et postérieures peuvent être occultées (53).



Figure 2 Aspect radiographique de face d'une bronchopneumonie avec opacités parenchymateuses multiples et bilatérales. Il s'y associe un trouble ventilatoire lobaire supérieur droit avec ascension de la petite scissure et un comblement des angles costophréniques droit et gauche (54).

Dans un travail sur une cohorte de plus de 2700 patients hospitalisés pour pneumonie, un tiers avaient une radiologie considérée comme normale ; pourtant leur gravité et leur devenir n'étaient pas différents de ceux ayant une radiologie considérée comme celle d'une pneumonie. La différence la plus notable était un âge plus élevé dans le groupe ayant une radiographie normale (55). Il ne faut néanmoins pas prêter à la radiographie des capacités de discrimination qu'elle n'a pas, en particulier pour la différenciation entre des infections dites « typiques » qui feraient apparaître des condensations lobaires et des infections virales et « atypiques » habituellement associées à des lésions interstitielles. Il n'en est rien (53).

❖ Echographie

Les appareils d'échographie sont largement disponibles en réanimation et aux urgences. Bien que structurellement non échogène lorsqu'il est sain, le poumon pathologique peut être reconnu au cours d'un examen systématique, par un opérateur entraîné (53).

L'un des intérêts de l'échographie est de visualiser en trois dimensions cet organe intra-thoracique dont les zones postéro-inférieures sont mal explorées par la radiographie. De plus, c'est un examen dynamique qui permet une localisation et une description précises. L'échographie permet également de détecter des épanchements pleuraux et d'évaluer leur volume. Elle peut aussi rattraper des diagnostics non faits par la radiographie (56).

Néanmoins, des lésions profondes peuvent passer inaperçues et l'éloignement de la plèvre augmente le risque d'échec de la détection. La performance globale serait une sensibilité et une spécificité de plus de 90 %. La limite principale de l'utilisation de l'échographie tient au degré d'expertise des investigateurs pour un examen que l'on sait opérateur dépendant. L'avantage principal est la diminution de la consommation d'examen radiologiques et une répétabilité aisée dans la journée (53).

☞ Cas particulier des légionelloses :

La première épidémie de légionellose a été décrite parmi les légionnaires américains en 1976 qui ont donné son nom à la maladie et au genre bactérien en cause : *Legionella* (57).

Legionella est une bactérie à gram négatif, aérobie strict, intracellulaire qui compte 53 espèces comprenant 70 sérogroupes. L'espèce *pneumophila* est associée à plus de 90 % des cas dans le monde et le sérotype 1 de *Legionella pneumophila* à 88 % des cas en France (58). Son réservoir est environnemental, essentiellement au niveau des réseaux d'eau avec 2 réservoirs : les protozoaires aquatiques (amibes) et le biofilm. La transmission à l'homme est directe, par inhalation d'aérosols contenant des *Legionella*. Les cas peuvent être sporadiques ou groupés, 91 % des infections sont communautaires et 9 % nosocomiales (59).

En France, *Legionella* est le premier agent bactérien intracellulaire responsable de pneumonie aiguë communautaire. 98 % des cas confirmés sont hospitalisés parmi lesquels 40 % admis en réanimation. La létalité moyenne est de 13 % (22 % en 1998 versus 11 % en 2008) (58).

Les facteurs favorisant l'infection sont le tabac, l'âge avancé et toute situation d'immunodépression (cancer, hémopathie, diabète, infection par le VIH, corticothérapie et traitement immunosuppresseur) (59).

Cliniquement, la légionellose se manifeste par une pneumonie d'évolution progressive et sévère, sans atteinte ORL, associée dans 30 % des cas à des signes extra-respiratoires : céphalées, confusion, diarrhée, myalgies ou encore insuffisance rénale aiguë. En comparaison avec le tableau clinique d'une pneumopathie à pneumocoque, la fièvre élevée supérieure à 39 °C et l'échec d'un traitement probabiliste par les bêta-lactamines sont des facteurs orientant vers la légionellose (59).

Les examens d'imagerie pulmonaire retrouvent souvent une atteinte bilatérale, systématisé ou non, asymétrique et alvéolo-interstitielle (59).

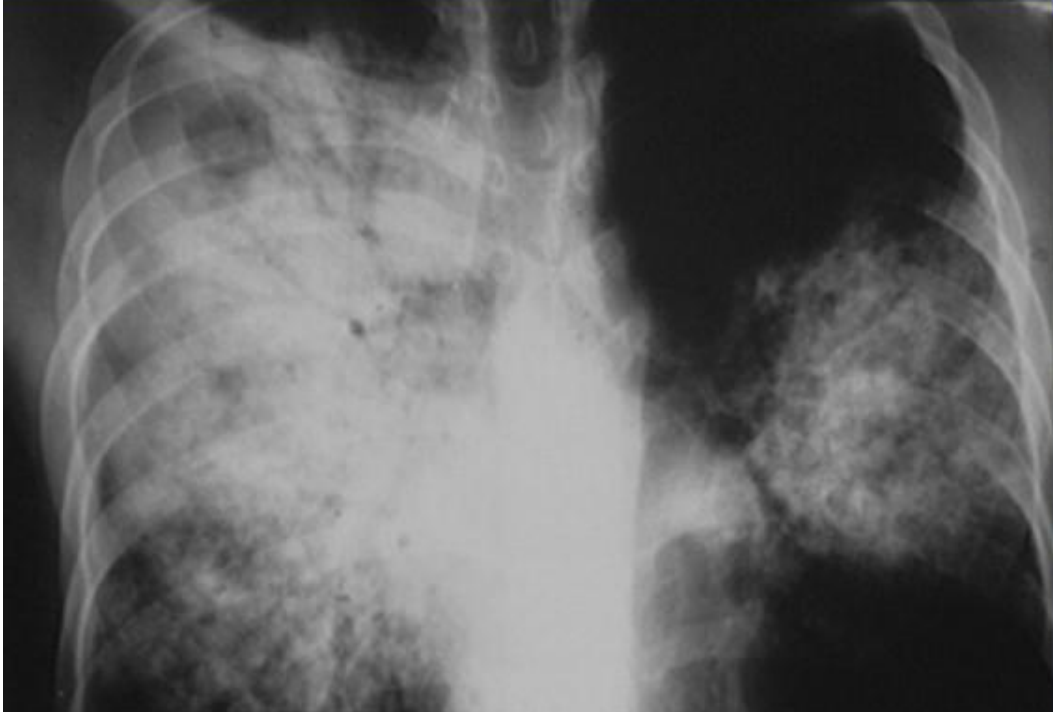


Figure 3 Radiographie thoracique de face : légionellose pulmonaire : pneumonie aiguë bilatérale. Syndrome de comblement alvéolaire avec bronchogramme aérien caractéristique (60).

Au niveau biologique, on retrouve une hyponatrémie dans la moitié des cas, une cytolysse hépatique et une augmentation des CPK. L'hypophosphorémie est évocatrice du diagnostic (57).

La certitude diagnostique est apportée par les examens microbiologiques : recherche d'antigènes solubles urinaires par les tests de détection rapide (TDR), la culture des prélèvements respiratoires sur milieux spécifiques (comme le BCYE), la PCR sur prélèvements respiratoires et la sérologie (59).

En effet, le cas confirmé de légionellose se définit par l'association de signes cliniques et/ou radiologiques de pneumonies avec au moins un des critères biologiques suivant :

- isolement de bactéries du genre *Legionella* par culture de prélèvements broncho-pulmonaires,
- augmentation de quatre fois du titre d'anticorps avec un deuxième titre minimum de 128,
- présence d'antigène soluble urinaire. Le cas probable se définit par l'association de signes cliniques et/ou radiologiques de pneumonies avec un titre unique d'anticorps élevé (supérieur ou égal à 256) et/ou un résultat de PCR positif (57).

Sopena et al. (61) ont comparé les facteurs de risques et les caractéristiques cliniques des pneumopathies à *Legionella pneumophila* chez des sujets âgés de plus de 65 ans et chez des sujets plus jeunes. De 1994 à 2004, 158 patients ont été hospitalisés dans un hôpital de Barcelone : 104 avaient moins de 65 ans et 54 avaient plus de 65 ans.

Les maladies sous-jacentes, en particulier les pathologies pulmonaires chroniques, le diabète sucré, les maladies neuromusculaires et l'insuffisance cardiaque; le risque d'aspiration; et le traitement par les cortico-stéroïdes étaient significativement plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les patients de moins de 65 ans étaient plus souvent des hommes et avaient davantage d'habitudes à risque (consommation tabagique voire alcoolisme) et d'infection à VIH que les sujets âgés.

La fièvre, la toux, les symptômes non respiratoires (diarrhée et céphalées), certaines anomalies de laboratoire (hyponatrémies (définies par une natrémie < 130 mmol/l) et une élévation des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et

créatinine kinase)) étaient significativement moins fréquents chez les patients de plus de 65 ans. Cependant, les patients âgés avaient des taux d'urée plasmatique plus élevés.

Enfin, aucune différence significative n'a été constaté sur le plan radiologique, concernant l'extension bilatérale (14 (13,5%) vs 4 (7,7%)) et la présence d'épanchement pleural (12 (11,7%) vs 9 (16,7%)) entre les patients de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans et plus, respectivement.

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur la fréquence des formes sévères et sur le taux d'admission en soins intensifs, ni non plus sur le taux de complications et de mortalité (2).

Ainsi, les sujets âgés ayant une légionellose pulmonaire avaient une fréquence plus élevée de comorbidités sous-jacentes et présentaient moins souvent de la fièvre, des symptômes non respiratoires et des anomalies biologiques classiques de la légionellose que les sujets plus jeunes. La sévérité de la maladie et le taux de mortalité n'étaient pas différents entre les deux groupes (2).

❖ **Microbiologie**

➤ **Hémocultures**

C'est un examen faiblement sensible, 10 à 30 % en réanimation, qui diminue en cas de traitement préalable. La spécificité en est excellente, cet examen est à réserver aux patients les plus graves (53).

➤ **Prélèvement d'un épanchement pleural**

Lorsqu'il est facilement disponible, l'épanchement pleural doit être systématiquement prélevé pour analyse biochimique, cytologique et bactériologique (53).

➤ **Prélèvements des voies aériennes**

L'expectoration ou examen cytobactériologique des crachats (ECBC) est au mieux réalisé avec l'aide d'un kinésithérapeute. Le recueil doit être envoyé au laboratoire dans les deux heures (53).

Des critères de qualité ont été établis pour permettre l'interprétation bactériologique. La présence de moins de 10 ou éventuellement de moins de 25 cellules épithéliales, de plus de 25 leucocytes par champ et d'une flore monomorphe assure que le prélèvement est exploitable avec une bonne valeur prédictive positive. Le seuil de significativité est de 10^7 UFC/ml (53).

L'aspiration endotrachéale se rapproche de l'ECBC, le seuil de significativité retenu est de 10^5 UFC/ml, il a l'avantage de pouvoir être réalisé facilement et rapidement chez un patient récemment intubé (53).

Les autres techniques plus invasives comme le lavage bronchoalvéolaire (LBA), le prélèvement distal protégé (PDP) et le brossage distal protégé (BDP) peuvent être utiles dans les pneumonies communautaires. Les seuils de significativité retenus sont 10^4 UFC/ml pour le LBA et 10^3 UFC/ml pour BDP et PDP (53).

➤ **Antigènes urinaires du pneumocoque**

L'étiologie pneumococcique, représente 20 à 30 % des pneumonies communautaires, prouver sa présence revient à attendre 70 à 80 % de réponses négatives qui seront non informatives pour la prise en charge du patient (53).

La sensibilité du test est comprise entre 77 % et 89 % pour les pneumonies avec une bactériémie associée et pour les pneumonies non bactériémiques elle est comprise entre 44 % et 64 % (53).

La durée de positivité est prolongée de 6 semaines à trois mois après l'apparition des symptômes. Ainsi une infection pneumococcique antérieure peut positiver faussement l'examen pour une période prolongée. L'intérêt principal de l'antigénurie serait la désescalade thérapeutique des patients vers l'amoxicilline pour une épargne des céphalosporines de troisième génération (53).

Les études prospectives randomisées évaluant un protocole antibiotique basé sur l'antigénurie du *pneumocoque* ne semblent pas en faveur de son utilisation (62). En réanimation, sur une étude rétrospective de 140 patients, dont 108 pneumonies communautaires, 23 antigénuries étaient positives pour 32 étiologies pneumococciques et 11 positives pour 76 étiologies non pneumococciques, avec au final, une sensibilité de 72 % et une spécificité de 90 %. Il reste à noter que sur les 11 patients faussement positifs, certains germes retrouvés étaient résistants à l'amoxicilline (63).

➤ **Antigénurie des légionelles**

La recherche d'antigène de *Legionella pneumophila* dans les urines par une technique rapide immunochromatographique est associée à une sensibilité de 74% et une spécificité de 99 % (64). Il faut néanmoins rappeler que l'antigénurie ne permet le diagnostic que du sérotype 1, le plus fréquemment retrouvé (53).

Les antigènes urinaires sont détectables précocement, dans les premiers jours suivant l'apparition de la symptomatologie. L'excrétion peut être prolongée, de 2 mois jusqu'à un an après l'épisode infectieux (53).

La négativité du test ne permet pas d'affirmer l'absence de légionnelle. Une PCR doit être réalisée sur les prélèvements respiratoires en cas de forte suspicion clinique d'infection et d'antigénurie négative. Elle permet une identification rapide en particulier des sérogroupes non 1 (53).

La stratégie de diagnostic microbiologique des PAC recommandée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) est fonction du résultat du score de Fine (Pneumonia Severity Index (PSI)), score de gravité prenant en compte des facteurs démographiques, des comorbidités, des données de l'examen physique et des données radiologiques et biologiques. En fonction du nombre de points, les patients sont catégorisés en 5 classes (de I à V) de probabilité croissante de mortalité (0 % pour la classe I, jusqu'à 30 % pour la classe V). Ce score a été secondairement validé pour identifier les patients pouvant relever d'une prise en charge ambulatoire (59).

La détection d'antigènes urinaires pneumococcique et *Legionella* est recommandée uniquement pour les patients hospitalisés en réanimation (PSI V). Pour les patients hospitalisés en dehors de la réanimation (PSI III et IV), les détections d'antigènes urinaires de *pneumocoque* et/ou *Legionella* ne sont pas recommandées d'emblée, la recherche des antigènes urinaires de *Legionella* peut se justifier chez les malades présentant des symptômes évocateurs de légionellose, ou en situation épidémique chez toutes les PAC. Enfin, pour les patients ayant des critères de faible gravité (PSI I et II), il n'est pas recommandé d'effectuer un bilan microbiologique (59).

Ces propositions prennent en considération le fait que la réalisation d'explorations microbiologiques et la connaissance de l'agent causal ont peu d'impact pronostique significatif démontré actuellement et que l'impact d'une donnée microbiologique sur la prise en charge des patients apparaît faible pour les patients ambulatoires et l'ensemble des patients hospitalisés, mais nettement supérieur pour les patients admis en réanimation. Ces recommandations sont établies uniquement pour la prise en charge des infections respiratoires basses (IRB) de l'adulte immunocompétent (59).

Tableau 2 Scores proposés pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires (65-67)

Score Pneumonia Severity Index (Fine)				Score de l'American Thoracic Society) (Mandell)	
Classe I Aucun des critères suivant				Critères mineurs	
<u>Terrain</u>		<u>Clinique</u>		Fréquence Respiratoire > 30 /min	
Plus de 50 ans		Confusion, coma, stupeur		PaO ₂ /FIO ₂ < 250 mmHg	
Néoplasie		FC ≥ 125 b/min		Pneumopathie bilatérale ou multilobaires	
Insuffisance cardiaque congestive		FR ≥ 30 c/min		Confusion/désorientation	
Atteinte vasculaire cérébrale		PAS < 90 mmHg		Urémie > 7 mmol/l	
Maladie rénale		Température < 35 °C ou ≥ 40 °C		Leucopénie (< 4000/mm ³)	
Maladie hépatique				Thrombopénie (< 100 000/mm ³)	
Critères	Points	Critères	Points	Hypothermie (< 36 °C)	
Age		Tr. Conscience	+20	Hypotension nécessitant un remplissage agressif	
Homme	Age	Polypnée > 30 /min	+20	Critères majeurs	
Femme	Age-10	PAS < 90 mm Hg	+20	Ventilation mécanique invasive	
Vie en communauté	+10	T° > 40 ou < 35 °C	+15	Choc septique	
		Pouls > 125/min	+10	Admission en Réanimation	
Cancer	+30	Ph < 7.35	+30	3 critères mineurs	
Maladie Hépatique	+20	Urée > 0.3 g/l	+20	Ou 1 critère majeur	
Insuffisance Cardiaque	+10	Na+ < 130mEq/l	+20		
Atteinte vasc. cérébrale	+10	Glycémie > 2.5 g/l	+10		
Insuffisance Rénale	+10	Hématocrite < 30 %	+10		
		PaO ₂ < 60 mmHg	+10		
		Épanchement pleural	+10		
<70 = Risk Class II		I/II : Ambulatoire			
71-90 = Risk Class III		III : Brève hospitalisation			
91-130 = Risk Class IV		IV : Hospitalisation			
>130 = Risk Class V		V : Réanimation			
Critères du score		CURB 65		CRB 65	
C : Confusion U : urée > 7 mmol/l R : FR ≥ 30 c/min B : PAS < 90 mmHg Ou PAD ≤ 60 mmHg 65 : Age ≥ 65 ans (âge physiologique)		0 ou 1 critère : traitement ambulatoire adapté 2 critères : nécessité d'une évaluation aux urgences probable voire une hospitalisation de courte durée pour observation 3 critères et plus : hospitalisation nécessaire 4 ou 5 critères : considérer l'admission en réanimation		0 critère : traitement ambulatoire adapté 1 ou 2 critère(s) : nécessité d'une évaluation aux urgences voire une hospitalisation pour observation 3 ou 4 critères : hospitalisation urgente.	

FC : fréquence cardiaque ; *FR* : fréquence respiratoire ; *PAS* : pression artérielle systolique ; *PaO₂* : pression partielle d'oxygène artériel ; *FiO₂* : fraction inspirée en oxygène ; *PAD* : pression artérielle diastolique

❖ Evaluation et pronostic

Plusieurs sociétés savantes ont proposé des scores d'évaluation de la gravité de patients atteints par une pneumonie communautaire (*Tableau 2*). Le score le plus simple est le score britannique CRB65 : il est idéal pour la prise en charge en ville (65). Ce score a été complété par le dosage de l'urée pour devenir le score CURB65. Le PSI est un score plus complexe associant 20 items : démographiques, comorbidités, cliniques, biologiques, radiologiques (68).

Le PSI permet de classer les patients en cinq classes. Les patients des classes I et II peuvent être pris en charge en ambulatoire, les scores supérieurs doivent être hospitalisés (53). Ce score, qui n'a pas été spécifiquement conçu pour la population âgée, ne tient pas compte des facteurs psychosociaux qui interviennent dans la décision d'hospitalisation (69).

Il semble que le score américain de l'American Thoracic Society (ATS) (*Tableau 2*) soit le plus simple et le plus efficace pour orienter les patients. Les 3 critères mineurs à réunir sont à déterminer dans une liste de 9 items, les critères majeurs étant triviaux (53).

Dans une méta-analyse récente, les scores CRB65, CURB65, ATS et PSI (*Tableau 2*) n'étaient pas capables de correctement distinguer les patients nécessitant une prise en charge en réanimation (66). Ces scores ont été comparés avec des scores considérés comme plus spécifiques à la réanimation. La performance de ces derniers pour prédire la nécessité d'une ventilation mécanique ou de traitements vasopresseurs était peu différente des scores généraux. L'utilisation des 3 critères mineurs de l'ATS restait la méthode la plus performante, sa force principale étant sa simplicité et sa validation sur plusieurs cohortes (53).

La caractéristique commune de tous ces scores est une excellente valeur prédictive négative (supérieure à 90 %). A l'inverse leurs valeurs prédictives positives sont médiocres, de 20 % à 50 % (70). De façon pragmatique, réunir quelques-uns des différents critères choisis dans la plupart des scores revient à décrire un patient objectivement et évidemment grave et qui mérite une attention particulière. La conclusion de cette approche par les scores peut être résumée par la conférence de consensus française sur la prise en charge des infections respiratoires basses : « Aucun score n'est assez robuste pour guider avec suffisamment de fiabilité l'orientation clinique initiale » (71).

Les pneumopathies infectieuses sont fréquemment la cause d'hospitalisation et de décès. En effet, Jackson et al. rapportent un taux d'hospitalisation pour PAC de 40 % en moyenne et de 62 % chez les plus de 90 ans. Dans cette même étude, la proportion des décès parmi les hospitalisés était de 12,5 % à 30 jours (72).

Selon Ewig et al., l'incidence de l'hospitalisation pour PAC est entre 2,75 et 2,96 pour 1000 habitants par an et cette incidence est de 7,65 pour 1000 habitants par an chez les plus de 60 ans (73) .

L'âge et le fait de vivre en SLD ou en institution sont des facteurs de risque indépendants de mortalité (40,41,74). La mortalité liée aux pneumopathies infectieuses est plus élevée (de trois à cinq fois) chez la personne âgée que chez le jeune adulte et, selon le Center for disease control (CDC), les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 89 % des décès pour pneumopathie ou grippe entre 1979 et 1994 aux États-Unis (75, 76).

b- Pneumopathies virales

Le *VRS* est une cause reconnue de morbidité chez les adultes. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie et des effets cliniques de ce virus dans la population des sujets âgés et à risque pourrait aider à l'évaluation des besoins pour le développement d'un vaccin dans ces populations (2).

Pendant quatre hivers successifs, Falsey et al.(77) ont évalué la responsabilité du *VRS* dans les infections respiratoires basses de sujets âgés de plus de 65 ans et de sujets à haut risque (ayant des pathologies chroniques pulmonaires ou cardiaques). Les infections à *VRS* et *influenza A* étaient diagnostiquées par la culture virale, par la biologie moléculaire (reverse-transcriptase polymérase chain reaction(rt-PCR)) et la sérologie. Un total de 608 sujets âgés en bonne santé et de 540 sujets à haut risque ont été inclus.

Les infections à *VRS* touchaient annuellement 3 à 7% des sujets âgés en bonne santé et 4 à 10 % des adultes à haut risque. Le taux d'hospitalisation des infections à *VRS* était similaire à celui des infections à *influenza*. Chez les sujets hospitalisés, les infections à *VRS* et à *Influenza A* étaient associées à un taux de mortalité semblable (8% versus 7 %, respectivement). Les infections à *VRS* étaient responsables de 10,6 % des hospitalisations pour pneumopathies ; 11,4 % des hospitalisations pour bronchopneumopathie chronique obstructive ; 5,4 % des insuffisances cardiaques aiguës et 7,2 % des décompensations asthmatiques (2).

Ces résultats suggèrent que les infections à *VRS* sont une pathologie fréquente chez les sujets âgés et les adultes à haut risque, avec une utilisation du système de soin similaire à celle d'une épidémie à *Influenza A* dans une population où la prévalence de la vaccination pour la grippe était élevée. Un vaccin efficace contre le *VRS* pourrait apporter un bénéfice important dans ces populations (2).

c- Pleurésies infectieuses

Les pleurésies purulentes se traduisent par la présence de pus dans la plèvre. Dans la majorité des cas il s'agit d'une complication des infections broncho-pulmonaires et oto-rhino-laryngologiques (ORL) (78). Parfois elles sont d'origine nosocomiale après intervention chirurgicale sur le thorax. Rarement il s'agit d'une localisation secondaire d'un foyer septique par diffusion hématogène. Ainsi, l'écologie bactérienne est variable en fonction de l'infection initiale (79).

Pour connaître les spécificités cliniques et microbiologiques des pleurésies infectieuses, Tsai et al. (80) ont mené une étude rétrospective chez 132 sujets ayant une pleurésie infectieuse communautaire. Parmi les patients, 46 avaient plus de 65 ans (35 %) et 86 moins de 65 ans (65 %).

Chez les sujets âgés, la dyspnée était plus fréquente ; la fièvre et la douleur thoracique étaient en revanche moins fréquentes ($p < 0,5$). Les micro-organismes responsables de la pleurésie étaient similaires dans les deux groupes ; les anaérobies et les streptocoques étaient les germes les plus fréquents. La durée de séjour était plus élevée chez les sujets âgés (médiane 29,5 versus 20 jours ; $p < 0,001$), mais la mortalité intra-hospitalière n'était pas différente entre les deux groupes (13 % versus 8 % ; $p = 0,37$) (2).

En analyse multivariée, le cancer (OR = 10,33 ; $p = 0,01$), l'absence de fièvre (OR = 17,97 ; $p = 0,03$) et l'isolement d'une levure dans le liquide pleural (OR = 32,66 ; $p = 0,1$) étaient des facteurs de mauvais pronostic (2).

Cette étude suggère que, avec une prise en charge appropriée, la mortalité intra-hospitalière des sujets âgés ayant une pleurésie infectieuse peut être limitée et le pronostic généralement favorable (2).

El Sohl et al. (81) ont comparé la présentation clinique, microbiologique et l'évolution des pleurésies infectieuses chez des sujets âgés selon qu'il s'agissait d'une pleurésie communautaire ou acquise en maison de retraite, pendant un an, 114 patients vivant en communauté et 55 patients venant de maison de retraite ont été hospitalisés pour pleurésie infectieuse. L'index de comorbidité de Charlson et les données microbiologiques et socio-démographiques ont été recueillis lors de l'admission. La mortalité était mesurée six mois après la sortie de l'hôpital. Les patients venant des maisons de retraite avaient une prise en charge plus tardive.

Les manifestations les plus fréquentes étaient la dyspnée, la perte de poids et l'anémie. Les patients venant du domicile avaient une présentation clinique plus typique avec de la fièvre, de la toux et des douleurs thoraciques. Les germes anaérobies étaient les germes le plus souvent isolés en maison de retraite. La mortalité intra-hospitalière n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (18 % en maison de retraite versus 8 % venant du domicile ; $p = 0,09$).

Après ajustement sur les comorbidités et la sévérité de la maladie, l'autonomie avant l'admission ($HR = 1,26$; $IC\ 95\ \% = 1,19—1,4$; $p < 0,001$) et une intervention chirurgicale ($HR = 0,47$, $IC\ 95\ \% = 0,24—0,92$; $p = 0,03$) étaient les seules variables significativement associées à la mortalité à six mois.

Ainsi, la présentation des pleurésies infectieuses acquises en maison de retraite est moins typique que celle des sujets âgés vivant à domicile. Le traitement chirurgical étant associé à une diminution de la mortalité dans les deux groupes, il convient de l'envisager également chez les sujets âgés, spécialement chez ceux qui sont autonomes (2).

d- Pneumopathies en maison de retraite

Chez le sujet âgé vivant en institution, la distinction classique entre pneumopathie, bronchite aiguë, surinfection de bronchite chronique ou syndrome grippal, est souvent difficile. En dehors de l'hôpital, les signes et symptômes pour établir une telle classification sont peu sensibles et peu spécifiques (82). Le diagnostic d'infection respiratoire en maison de retraite se heurte à l'absence habituelle de plateau technique. De plus, en institution, l'épidémiologie bactérienne en cause dans ces différentes infections respiratoires est comparable. On regroupe donc souvent ces différentes entités sous le vocable d'infection respiratoire basse (IRB) (83).

❖ Facteurs de risque :

Le **Tableau 3** détaille les facteurs de risque étudiés dans les services de soins de longue durée ou dans les maisons de retraite d'Amérique du Nord (84). Le tabagisme est rarement incriminé. Si certains facteurs de risque sont liés à la polyopathie et sont peu maîtrisables, il devrait être possible de réduire l'incidence des pneumopathies en contrôlant les facteurs favorisant les troubles de la déglutition (sondes de nutrition entérale, installation incorrecte du patient pour le repas) ou en limitant certaines prescriptions médicamenteuses (85).

Tableau 3 Facteurs de risque de pneumopathie en institution (84)

— Très grand âge
— Broncho-pneumopathie chronique obstructive et autres pathologies respiratoires
— Troubles de la déglutition : démences, séquelles d'accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson, sonde de nutrition entérale, alitement et mauvaise installation pour repas
— Parodontopathies et mauvais état bucco-dentaire
— Diabète, dénutrition
— Autonomie réduite, escarres
— Médicaments : anticholinergiques, psychotropes, antibiotiques au cours du mois précédent, anti-sécrétoires gastriques, corticoïdes
— Absence de vaccination antipneumococcique

❖ **Présentation clinique:**

La présentation des infections respiratoires du sujet âgé est fréquemment inhabituelle du fait de la polyopathie et des atypies sémiologiques (86). Les tableaux complets de pneumopathie comprenant fièvre, toux et expectoration ne représenteraient que 1/3 des cas (87).

Dans les autres situations, les signes habituels de pneumopathie sont retardés, absents, ou non reconnus en particulier lorsque des signes extra-respiratoires (confusion, chute, douleurs abdominales ou vomissements) sont au premier plan (85).

La tachypnée supérieure à 25 cycles/min est le meilleur signe, précédant de 2 à 3 jours les signes auscultatoires. Le classique foyer de râles crépitants est le plus souvent difficile à mettre en évidence du fait de l'épuisement ou du manque de collaboration du patient, empêchant l'inspiration profonde. Ce signe est de plus peu spécifique, du fait de la fréquence des anomalies auscultatoires préexistantes ou de décompensation cardiaque gauche surajoutée (85).

❖ **Examens paracliniques :**

Il est communément admis que tout résident atteint d'infection respiratoire devrait pouvoir bénéficier d'une radiographie pulmonaire, d'un examen cytobactériologique des crachats et de quelques examens biologiques (83). Quand la réalisation du cliché pulmonaire est possible et que l'on dispose de radiographies comparatives antérieures, l'apparition d'un infiltrat, majoritairement alvéolaire, est identifiable dans 75 à 90 % des cas (88). Trente-six à 57 % des pneumopathies bactériennes se compliquent d'un épanchement pleural (89).

La réalisation d'un électrocardiogramme et de quelques examens biologiques (**Tableau 4**) est indispensable à la fois pour évaluer le retentissement éventuel sur les co-morbidités, et pour avoir des marqueurs évolutifs objectifs. Par exemple, l'ascension de la CRP malgré le traitement antibiotique incite à modifier celui-ci (90).

L'association d'une leucocytose $\geq 14\ 000/\text{mm}^3$ et d'une polynucléose $\geq 90\%$ est un critère d'infection bactérienne, et la normalisation de cette hyperleucocytose autorise le relais oral de l'antibiothérapie intraveineuse (91). Un taux d'urée initialement élevé est corrélé avec un moins bon pronostic (88).

Tableau 4 Tests biologiques indispensables en cas de pneumopathie chez le sujet âgé (83, 85)

Numération Formule Sanguine
Vitesse de Sédimentation, C-Réactive Protéine, fibrinogène
Ionogramme, urée, créatininémie, transaminases, phosphatases alcalines, γ GT, bilirubine
Bandelette urinaire et ECBU

Les hémocultures sont indispensables même si elles ne sont positives que dans seulement 10 % à 15 % des pneumopathies (92). L'oxymétrie de pouls $< 90\%$ (*Annexe I*) est un critère de sévérité (93).

Les prélèvements de crachats sont peu réalisables en maison de retraite, du fait de l'éloignement des plateaux techniques, de l'absence de formation du personnel médical et paramédical, ou du manque de collaboration du patient (88). De plus, le résultat du prélèvement ne peut être exploitable que si l'on est certain de la bonne qualité du prélèvement (expectoration obtenue avec l'aide du kinésithérapeute et en absence de salive), et si le laboratoire en assure une lecture très critique (moins de 10 cellules épithéliales et plus de 25 polynucléaires par champ). Enfin, la ponction pleurale ramène du pus dans 5 % des pleuro-pneumopathies (89).

❖ Bactériologie :

➤ Difficultés méthodologiques :

L'écologie bactérienne en cause dans les pneumopathies du sujet âgé institutionnalisé est mal connue (94). Cela s'explique en partie par les difficultés matérielles, techniques ou éthiques à obtenir des séries de prélèvements bronchiques protégés chez les sujets très âgés. De plus, les séries existantes sont très différentes en terme de population (âge, lieu de vie, morbidités, couverture vaccinale et antibiothérapie antérieure), du type d'infection (infection respiratoire basse ou pneumopathie), des circonstances des prélèvements (ville, hôpital, réanimation), du type de prélèvement (crachat, aspiration, brosse bronchique, ponction trans-trachéale), ce qui rend les comparaisons difficiles (85) (*Tableau 5*).

Tableau 5 Epidémiologie bactérienne des pneumopathies en institution (40, 85, 95-99)

Auteur Année	Lieu de vie des patients	Effectif	Antibiothérapie antérieure	Type prélèvement (pourcentage de patients)	Pneumocoque	Bacilles à Gram négatif	Staphylocoques	Absence de documentation bactériologique	Autre
Garb 1978	NH	n = 35	47 %	Crachats, hémoculture, aspirations transtrachéale	43 %	57 %	14 %	0 %	
Marrie 1986	NH	n = 74	74 %	Crachat (35 %) hémoculture, sérologie	4 %	1 %	4 %	64 %	Virus 15 %
Peterson 1988	NH	n = 123	Non précisé	Crachats (47 %)	20 %	5 %	45 %	26 %	
Daguts 1993	Long Séjour	n = 39	Non précisé	Brosses bronchiques	28 %	44 %	8 %	21 %	
Fauchais 1999	Communautaire et institutions	n = 86	Non précisé	Aspiration endotrachéale	9 %	33 %	15 %	30 %	
El-Sohl 2001	Communautaire et institutions	n = 104	97 %	LBA, brosse bronchique, aspiration trans-thoracique post-mortem, hémocultures, liquide pleural, sérologie, antigénurie	12 %	21 %	29 %	38 %	Virus 1 %

Les sommes de pourcentages supérieures à 100 traduisent des infections plurimicrobiennes. NH : nursing home
LBA : lavage broncho-alvéolaire.

➤ **Epidémiologie bactérienne :**

Les *pneumocoques*, les bacilles à Gram négatif et les *staphylocoques* représenteraient les 2/3 des documentations bactériologiques (95,96, 99). En Europe les *pneumocoques* de sensibilité diminuée ou résistant à la pénicilline représentent 35 à 45 % des souches isolées. Après 70 ans, l'existence d'une bronchopathie chronique et la prescription d'une β -lactamine dans les 3 mois précédents sont des facteurs favorisant l'infection à pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline (100).

Les *staphylocoques dorés* sont retrouvés en cas de grippe récente, de diabète, de coma, d'insuffisance rénale ou d'antibiothérapie préalable. Les bacilles à Gram négatif se rencontrent principalement en cas de reflux gastro-œsophagien ou en présence d'une sonde naso-gastrique. Les anaérobies seraient en cause dans plus de 45 % des pneumopathies d'aspiration, mais leur identification est difficile. Les bactéries intracellulaires (*Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*) (101, 102) ou les virus (grippe, virus *parainfluenzae*, virus *respiratoire syncytial*) (103, 104) sont principalement retrouvés dans les situations épidémiques. Les infections plurimicrobiennes sont fréquentes (85).

❖ **Pronostic :**

➤ **Facteurs pronostiques**

Les facteurs pronostiques des pneumopathies en institution sont peu différents des pneumopathies communautaires. Ils sont de trois types, liés à la comorbidité, au statut fonctionnel du patient, ou à la sémiologie de la pneumopathie (**Tableau 6**). Ils sont particulièrement importants à connaître, car ils déterminent le choix du traitement (85).

Pour certains, la présence d'une fièvre serait un facteur de bon pronostic, soit parce qu'elle permet une détection plus précoce de l'infection, soit parce qu'elle traduit une conservation relative des fonctions immunitaires (105).

Tableau 6 Facteurs pronostiques des pneumopathies liés à la comorbidité, au statut fonctionnel ou à la sémiologie de la pneumopathie (28,68,106)

Comorbidité	Statut fonctionnel	Sémiologie
Insuffisance cardiaque	Perte de poids > ou = à 3 kg	Temp < 35 °C ou > 40 °C
AVC	Troubles de la déglutition	PA < 90 mmHg
Syndrome démentiel	Supplément nutritionnel	Pouls > 125 battements/mn
Insuffisance rénale	Altération de la vigilance	Fréquence respiratoire > 30/mn
Hépatopathie	Recours à une aide pour les actes de la vie quotidienne	Glycémie > 2,5g/l
Cancer		Urée > 11 mmol/l pH < 7,35
Bronchopneumopathie sous-jacente et oxygénothérapie	Recours à une aide aux repas	PO ₂ < 60 mmHg
Escarres		Leucopénie < 5 000/mm ³ ou > 20 000/mm ³
Antibiotique dans le mois précédent		Hématocrite < 30 %
Infection pulmonaire dans l'année précédente		Thrombopénie < 75 000/mm ³
		Natrémie < 130 mmol/l
		Antibiothérapie initiale inadaptée
		Epanchement pleural

Temp : température ; **PA** : pression artérielle ; **Fr** : fréquence respiratoire ; **PO₂** : pression partielle d'oxygène

➤ Mortalité

Le taux de létalité à un mois des pneumopathies contractées en institution est de 20 à 44 % (88,94). Cette mortalité est deux fois plus importante chez les patients institutionnalisés que chez les patients ambulatoires du fait des caractéristiques différentes des patients et des infections: âge, polyopathie, antibiothérapie antérieure, prédominance des bacilles à Gram négatif (94, 95, 107).

Bien qu'il soit difficile de préciser l'influence des pathologies sous-jacentes sur le taux de décès, il semble que ces derniers puissent être divisés en 2 catégories : les décès précoces survenant dans les 15 premiers jours secondaires à la pneumopathie elle-même et à ses complications et les décès tardifs après 15 jours, en rapport avec les pathologies sous-jacentes (85).

À un an, le taux de mortalité semble lié essentiellement à 2 variables : le degré d'autonomie au moment de l'épisode infectieux et la survenue d'une ou plusieurs complications durant l'hospitalisation (74).

III-2-4 Traitement

III-2-4-1 Bronchites aiguës

Dans les bronchites aiguës, l'évolution est toujours bénigne et l'étiologie virale : une antibiothérapie n'est pas justifiée. Seule la décompensation d'une comorbidité associée ou la persistance d'une expectoration purulente au-delà du septième jour peut faire discuter un traitement antibiotique. On utilise alors, préférentiellement, un macrolide ou une cycline qui sont actifs sur *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Bordetella pertussis* (108).

Un traitement symptomatique peut être proposé : antitussifs ou mucorégulateurs pour le traitement de la toux, associés éventuellement à un antipyrétique. Les bêtamimétiques ou les corticoïdes inhalés peuvent être proposés en cas de toux rebelle ou de bronchospasme. L'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticoïdes par voie générale n'est pas documentée dans la littérature bien qu'ils soient souvent utilisés (108).

Le traitement des bronchites aiguës sur un terrain à risque avec comorbidité n'est pas codifié dans la littérature ou les recommandations d'experts. Il associe au traitement symptomatique (en évitant les antitussifs) le traitement d'une décompensation de la pathologie associée (le plus souvent le traitement d'une insuffisance cardiaque). L'indication de l'antibiothérapie pourrait tenir compte, par analogie avec l'attitude proposée dans les exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de la probabilité de l'origine bactérienne et de la gravité de la comorbidité (108).

III-2-4-2 Exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

S'agissant d'une pathologie inflammatoire des bronches dont l'origine n'est pas toujours infectieuse (et notamment bactérienne), il convient de ne pas traiter toute exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive par des antibiotiques (109).

L'argument clinique prépondérant en faveur de l'étiologie bactérienne d'une exacerbation de BPCO est la mise en évidence d'une purulence verdâtre franche des crachats. L'indication d'une antibiothérapie repose également sur le stade de la BPCO apprécié, en l'absence de résultats d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), sur l'existence et l'importance d'une dyspnée, toujours évaluée en dehors de toute exacerbation (*Tableau 7*) (109). En l'absence de signe de gravité, seuls les patients présentant une expectoration franche et verdâtre doivent être traités par antibiotiques. Un traitement par amoxicilline est proposé en première intention en cas de BPCO modérée à sévère (BPCO avec dyspnée d'effort) (110).

L'association amoxicilline/acide clavulanique est à privilégier en cas de BPCO très sévère (BPCO au moindre effort ou dyspnée de repos). Les alternatives à ces traitements (en cas d'allergie à la pénicilline notamment) sont les macrolides ou la pristinamycine dans le premier cas, et la lévofloxacine dans le second (110).

Tableau 7 Antibiothérapie probabiliste des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (109)

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
<i>En absence d'EFR connus</i>	Résultats EFR connus		
<i>Absence de dyspnée</i>	VEMS > 50%	Pas d'antibiotique	
<i>Dyspnée d'effort</i>	VEMS < 50%	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou cefpodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinamycine ou télichromycine 1
<i>Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos</i>	VEMS < 30%	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline/acide clavulanique ou céphalosporine de 3 ^e génération injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine)

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

La survenue d'un échec thérapeutique d'une antibiothérapie bien conduite impose d'éliminer une infection parenchymateuse par la radiographie de thorax, et de rechercher une infection due à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients présentant une BPCO évoluée (109).

Outre l'antibiothérapie, la prise en charge de la BPCO est basée sur d'autres mesures associées : arrêt du tabac, broncho-dilatateur en aérosol-doseur, courte corticothérapie par voie générale en cas de bronchospasme, kinésithérapie respiratoire, contre-indication des antitussifs, vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique (109).

Le choix de l'antibiotique et de la voie d'administration dépendent de la gravité de la maladie et du terrain. En dehors des durées précisées dans les tableaux, la durée du traitement des exacerbations est classiquement de 7 à 14 jours (10 jours en moyenne) (109).

III-2-4-3 Pneumonie aiguë communautaire

a- Antibiothérapie

Dans le contexte d'une pneumonie aiguë, la mise en place rapide d'un traitement antibiotique adapté est associée à une meilleure évolution (111). L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) étant un examen à la fois peu sensible et peu spécifique, il n'est pas recommandé en pratique courante de ville. L'antibiothérapie de la PAC, en l'absence de signes de gravité, est donc probabiliste (112). Les guides de bonnes pratiques américains et britanniques recommandent en première intention, chez la personne âgée de plus de 65 ans, l'utilisation soit de l'association bêta lactamine et macrolide, soit d'une fluoroquinolone à activité antipneumococcique. En l'absence de bénéfice prouvé et compte tenu du risque écologique entraîné par une surconsommation d'antibiotiques, l'association d'antibiotiques en première intention n'est pas indiquée en France en dehors du traitement des PAC sévères (112).

Pour le traitement probabiliste en ambulatoire, il est recommandé d'utiliser l'amoxicilline—acide clavulanique per os à la posologie de 1 g trois fois par jour. Chez le patient institutionnalisé, le choix est élargi à la ceftriaxone et aux fluoroquinolones à activité anti-pneumococcique. Cette stratégie impose une réévaluation clinique et un contrôle de l'efficacité thérapeutique après 48 à 72 heures. En cas d'absence de défervescence thermique, sans aggravation clinique, une substitution de la bêta-lactamine par une fluoroquinolone à activité antipneumococcique est recommandée et des explorations doivent être entreprises

(radiographie de thorax, ECBC si persistance d'expectorations purulentes, hémocultures et recherche d'antigènes urinaires de *pneumocoque* et de *L. pneumophila*) (22).

Lorsqu'une hospitalisation est nécessaire, les molécules pouvant être utilisées en première intention sont l'amoxicilline—acide clavulanique ou la ceftriaxone ou le céfotaxime ou une fluoroquinolone à activité antipneumococcique. S'il y a des arguments en faveur d'une infection pneumococcique, l'amoxicilline doit être utilisée en première intention. En l'absence de documentation bactériologique et en l'absence d'amélioration clinique à 48 heures, il faut associer un macrolide ou substituer l'antibiotique de première intention par la pristinamycine ou la télichromycine (22).

En cas d'infection grippale, la co-infection bactérienne est préférentiellement due à *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les pneumonies à *Staphylocoques dorés méthicilline-résistant*, sécrétant la toxine de Panton-Valentine, sont rarissimes en France contrairement aux États-Unis, mais les conséquences d'une telle infection restent catastrophiques (**Tableau 9**). Pour les patients devant être hospitalisés en réanimation, le traitement initial prend en compte d'une part l'âge et la présence de comorbidités et d'autre part les facteurs de risque de *Pseudomonas* (**Tableau 8**) (53).

Les patients pris en charge en réanimation pour PAC sévère sont traités en première intention par l'association d'une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) et d'une fluoroquinolone à activité anti-pneumococcique (112). Les doses administrées aux patients de réanimation seront maximalisées en fonction de la morphologie du patient et des défaillances d'organes, les concentrations plasmatiques retrouvées chez ces patients, en particulier en cas de choc, étant souvent insuffisantes en raison de l'augmentation des volumes de distribution et de l'augmentation des clairances (**Tableau 10**) (53).

Le choix des antibiotiques doit tenir compte des écologies actuelles du patient et de son lieu de vie mais aussi tenir compte du rôle joué par les antibiotiques sur l'émergence de résistance. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas utiliser de façon répétée les fluoroquinolones car cela conduit à la sélection de souches moins sensibles (22).

Tableau 8 Antibiothérapie probabiliste (65)

Ambulatoire	Hospitalisation	Réanimation
Sujet présumé sain, sans signe de gravité		
<u>Suspicion de pneumocoque</u> Amoxicilline		<u>Sans risque d'infection à <i>Pseudomonas</i></u> C3G + macrolide ou FQAP
<u>Doute étiologique</u> Amoxicilline ou pristinamycine ou télichromycine	<u>Pas d'argument pour un pneumocoque</u> Amoxicilline ou pristinamycine ou télichromycine	
<u>Suspicion de bactéries atypiques</u> Macrolide		
Sujet âgé avec comorbidité(s)		Risque d'infection à <i>Pseudomonas</i> bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>Pseudomonas</i>
Amoxicilline / acideclavulanique ou FQAP (Levofloxacine) ou ceftriaxone	<u>Suspicion de pneumocoque</u> Amoxicilline	
	<u>Pas d'argument pour un pneumocoque</u> Amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine)	<u>β-lactamine anti-<i>Pseudomonas</i></u> pipéracilline/tazobactam ou céfépime ou carbapénème (sauf ertapénème) + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires macrolide ou FQAP

FQAP : fluoroquinolone anti streptococcique

Tableau 9 Antibiothérapie probabiliste des pneumonies de réanimation en contexte grippal. D'après (65)

Cas général	céfotaxime ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)
Pneumonie gravissime Pneumonie nécrosante, Forte présomption de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline sécréteur de la toxine de Panton Valentine	Céfotaxime + glycopeptide ± clindamycine ou rifampicine ou céfotaxime + linézolide

Tableau 10 Mode d'administration et posologie des antibiotiques dans les pneumonies communautaires (65)

Pénicillines A	Amoxicilline PO/IV : 1 g x 3/j Amoxicilline/acide clavulanique PO / IV : 1 g x 3/j
Céphalosporines de 3 ^e génération	Ceftriaxone IV/IM/SC : 1 à 2 g x 1 /j Céfotaxime IV : 1 à 2 g x 3 /j
β-lactamines anti- <i>Pseudomonas</i>	Pipéracilline/tazobactam IV : 4 g / 500 mg x 4/j Céfépime IV : 2 g x 2/j à 2 g X 3/j Imipénème/cilastatine IV : 1 g / 1 g x 3/j Méropénème IV : 1 à 2 g / 8 h Doripénème IV : 500 mg / 8 h
Macrolides	Clarithromycine PO (standard) : 500 mg x 2/j Josamycine PO : 1 g x 2/j Roxithromycine PO : 150 mg x 2/j Spiramycine IV : 3 MUI x 3/j ; PO : 9 MUI /j en 2 ou 3 prises
Fluoroquinolone anti-pneumococcique	Lévofloxacine PO/IV : 500 mg x 1 à 2/j Moxifloxacine PO/IV : 400 mg x 1/j
Synergistine	Pristinamycine PO : 3 g /j en 2 ou 3 prises; à prendre au
Kétolide	Télithromycine PO : 800 mg x 1/j
Aminosides	Amikacine IV, 15 à 20 mg/kg/j en dose unique journalière, pouvant être portée à 25 à 30 mg/kg/j, maximum 5 jours. Tobramycine IV, 3 à 5 mg/kg/j, en dose unique journalière, pouvant être portée à 7 à 8 mg/kg/j, maximum 5 jours

☞ Cas particulier des légionelloses :

La mise au point de 2011 sur l'antibiothérapie des infections respiratoires basses recommande une bi-antibiothérapie associant une fluoroquinolone, préférentiellement antistreptococcique et un macrolide (**Tableau 11**) suivi par un traitement oral par macrolide (113). La durée du traitement est de 8 à 14 jours pour les formes non graves, allongée à 21 jours dans les formes graves et/ou chez l'immunodéprimé (53).

Tableau 11 Schéma thérapeutique des légionelloses chez l'adulte d'après (113)

Gravité de la légionellose / terrain sous-jacent		Choix antibiotique
Légionellose non grave : Patient ambulatoire/hospitalisé		Monothérapie par Macrolide
Légionellose grave : Soins intensifs ou de réanimation, et/ou Patient immunodéprimé		Soit monothérapie par Fluoroquinolone* Soit association de 2 antibiotiques parmi - Macrolide disponible par voie IV : spiramycine ou érythromycine - Fluoroquinolone * - Rifampicine **
MACROLIDES*	Azithromycine***	Voie orale : 500 mg x 1/jour
	Clarithromycine	Voie orale (standard) : 500 mg x 2/j
	Roxithromycine	Voie orale : 150 mg x 2/jour
	Josamycine	Voie orale : 1 g x 2/jour
	Spiramycine	Voie injectable (IV) : 3 M UI x 3/j Voie orale : 9 M UI /jour en 2 ou 3 prises
	Érythromycine	Voie injectable (IV) : 1 g x 3 à 4/jour (en cas d'indisponibilité de la spiramycine IV) Voie orale : 1 g x 3/jour
FLUOROQUINOLONES*	Lévofoxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 500 mg x 1 à 2/j
	Ofloxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 400 à 800 mg x 2 à 3/j
	Ciprofloxacine	Voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour Voie orale : 500 à 750 mg x 2/jour
RIFAMPICINE**	Rifampicine	Voies injectable (IV) ou orale : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 prises

IV : intraveineux ; M UI : Millions d'Unités Internationales

* dans l'ordre de préférence. ** les associations avec la rifampicine doivent être évitées

*** hors AMM

b- Particularité du traitement des pneumonies graves

❖ Traitement anti-infectieux

En dehors de l'intérêt de l'élargissement du spectre d'action aux germes dits « atypiques », l'association d'une β -lactamine à un macrolide ou à une fluoroquinolone à activité antistreptococcique semble bénéfique au patient de réanimation souffrant d'une pneumonie infectieuse communautaire sévère. Dans une étude de 200 patients reprenant une cohorte prospective, on ne retrouvait pas de supériorité de l'utilisation d'une combinaison d'antibiotiques sur la monothérapie en l'absence de choc. Par contre en cas de choc, la mortalité en réanimation à 28 jours diminuait. Cette observation restait vraie y compris quand la monothérapie seule couvrait le germe responsable (114).

Les macrolides auraient de nombreux effets immunomodulateurs observés in vitro et in vivo, notamment des effets modérateurs sur la sécrétion de cytokines en agissant sur les cellules du système immunitaire mais aussi sur les cellules épithéliales, endothéliales et sur la structure histologique pulmonaire en elle-même (53).

Dans le cas particulier de *Streptococcus pneumoniae*, les macrolides atténueraient à la fois la production de molécules pro-inflammatoires de la bactérie et activeraient la réponse anti-inflammatoire de l'hôte. Les résultats de cohortes observationnelles semblent en faveur de l'utilisation des macrolides : dans une méta-analyse de 28 études réunissant 9850 patients, on observait chez les patients de réanimation une diminution significative de mortalité absolue (à 30 jours) de 3 % et de mortalité relative de 18 % lorsqu'un macrolide était utilisé (115). En association avec une β -lactamine, une tendance positive mais faible était observée à l'avantage des macrolides par rapport aux fluoroquinolones. Cette différence n'était plus significative chez les patients intubés et l'on ne la retrouvait pas chez les patients choqués. Compte tenu des effets observés, il semblerait illusoire d'attendre des résultats d'une étude

prospective qui nécessiterait une cohorte de plus de 6000 patients. Le message principal de cette méta-analyse était que l'utilisation des fluoroquinolones, compte tenu de leurs effets sur l'écologie bactérienne, pourrait être écartée au bénéfice des macrolides (53).

Toutefois dans le cas très particulier des pneumonies communautaires à *Pseudomonas*, l'effet supposé bénéfique des macrolides n'a pas été retrouvé dans une étude rétrospective de plus de 400 patients recevant un traitement par un macrolide dans les 48 premières heures d'hospitalisation (116).

❖ **Durée de traitement**

Les durées de traitement des pneumonies communautaires recommandées, de 7 à 14 jours, sont probablement trop longues (65, 71). Le dosage de la procalcitonine permettrait de diminuer la durée de traitement antibiotique. Ainsi les travaux les plus récents, menés selon une méthodologie de bonne qualité, retrouvent un intérêt certain de la mesure de la procalcitonine pour la gestion des anti-infectieux, et ce, quelle que soit la gravité du patient à la prise en charge. Dans une étude sur 300 patients, la durée de traitement était significativement diminuée dans le groupe guidé par la procalcitonine (5 vs 12 jours) et après ajustement sur la gravité, la chance d'arrêter le traitement était toujours supérieure dans le groupe procalcitonine, alors que le devenir des patients n'était pas différent dans chaque groupe (17). Il faut tout de même relativiser ces résultats. Réduire la durée d'exposition des patients aux antibiotiques ne semble pas délétère quelle que soit la sévérité de la pneumonie (117).

Dans une étude sur les pneumonies de gravité faible à modérée, réduire le traitement à trois jours n'avait pas d'effet sur la morbidité (118). De même, une étude Avant/Après sur plus de 500 patients, basée sur un protocole utilisant le CURB65 pour déterminer la durée de l'antibiothérapie en fonction du score obtenu (0-1: 5 j, 2-5 :7 j) ne retrouvait de différence ni sur la durée d'hospitalisation ni sur la mortalité (119).

c -Traitements associés

❖ Ventilation non invasive

L'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) n'est pas recommandée en dehors du patient immunodéprimé chez qui l'intubation et la ventilation mécanique sont associées à une mortalité élevée (120).

Ainsi, en dehors du patient immunodéprimé, le choix d'une ventilation non invasive doit tenir compte d'un côté, du bénéfice attendu de cette technique pour des situations particulières (hypercapnie de la BPCO, œdème aigu cardiogénique), et de l'autre, des risques d'échec à l'admission chez le patient hypoxémique sans antécédents cardio-pulmonaires. Dans ce dernier cas, un âge supérieur à 40 ans, une fréquence respiratoire supérieure à 38 cycles par minute, une pneumonie communautaire et un sepsis à l'admission sont associés à un échec de la VNI, de même que la persistance d'une hypoxémie après une heure d'un traitement bien mené. Par conséquent, pour assumer le risque d'une intubation retardée, le choix de la VNI exige le suivi rapproché du patient pour évaluer la bonne administration de la ventilation et pour s'assurer de l'efficacité de l'oxygénation. La VNI peut garder un intérêt pour la pré-oxygénation avant intubation (53).

De façon simple, en cas de pneumonie hypoxémiante, la VNI n'est pas recommandée en première intention pour des critères d'entrée en réanimation comme : une défaillance extra-respiratoire, un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg (*Annexe I*) et des troubles de la conscience (Glasgow score < 11 , agitation). De plus et surtout, il ne faut pas que cette VNI retarde l'intubation (53).

❖ **Oxygénothérapie à haut débit**

L'apport d'oxygène par les méthodes habituelles peut s'avérer insuffisant par rapport aux besoins accrus des patients, dans des débits qui varient de 30 à 120 L/min pour les cas les plus sévères (121). De plus, réchauffer et humidifier l'oxygène administré améliore la tolérance (53).

Peu de travaux sont disponibles pour évaluer l'utilisation de l'oxygénation à haut débit dans le cadre des pneumonies communautaires. De petites cohortes, comprenant une majorité de pneumonies infectieuses, montrent un effet positif sur la fréquence respiratoire, sur la saturation et le rapport PaO₂/FiO₂ (122). L'évaluation de l'efficacité pourrait se faire assez rapidement, dès la 30^e minute (53).

❖ **Corticoïdes**

Si l'effet bénéfique attendu des macrolides est une action anti-inflammatoire, l'utilisation spécifique des corticoïdes n'a prouvé son efficacité ni au cours des pneumonies graves (123) ni même au cours des états moins sévères (124).

III-2-4-4 Pneumopathies virales

Concernant les pneumopathies virales, le traitement est avant tout symptomatique. La place de l'oseltamivir dans la prise en charge de la grippe reste mal définie. Le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 20 novembre 2012 recommande son utilisation chez les personnes jugées à risque de complication, nécessitant une hospitalisation et/ ou présentant une forme grave (125). L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible, sans attendre le résultat du test de confirmation virologique du diagnostic s'il a été réalisé (110).

Cependant une méta-analyse récente n'a retrouvé aucun bénéfice à l'utilisation de l'oseltamivir pour le traitement de la grippe chez le sujet âgé (126). Des études complémentaires sont donc à l'évidence nécessaires pour préciser encore la place des inhibiteurs de la neuraminidase dans cette indication (110).

III-2-4-5 Pneumopathies en maison de retraite

a-Choix de l'antibiotique

Les consensus français et les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française ne distinguent pas les pneumopathies en institution des autres pneumopathies communautaires (83,127,128) : le choix de l'antibiotique est finalement dicté plus par l'âge et les facteurs pronostiques que par le lieu de vie.

En première intention, les particularités de l'épidémiologie bactérienne en institution incitent au recours à l'amoxicilline-acide clavulanique ou aux céphalosporines de troisième génération (C3G) parentérales et anti-pneumococciques. Le choix de l'un ou l'autre de ces produits se fera en fonction du nombre de facteurs pronostiques et de la crainte de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline. En cas de pneumopathies de déglutition, le recours à l'amoxicilline-acide clavulanique est recommandé (85).

L'ajout d'une fluoroquinolone ou d'un macrolide est justifié en cas de risque d'infection à germe intracellulaire, le plus souvent dans un contexte épidémique au sein de l'institution. Par ailleurs, l'ajout d'une fluoroquinolone est justifié en cas de risque d'infection à bacille à Gram négatif (85).

Les céphalosporines orales de première et deuxième génération, les tétracyclines et le cotrimoxazole ne sont pas utilisés en première intention, en raison de leur activité insuffisante sur le *pneumocoque*. La pristnamycine possède un spectre très intéressant mais son utilisation est limitée par les effets indésirables digestifs (85).

La réévaluation à la 48^e heure à l'aide d'indicateurs objectifs (la température, la leucocytose, la protéine C réactive (CRP) et éventuellement la pression partielle d'oxygène (pO₂)) est indispensable. En cas d'échec de l'amoxicilline-acide clavulanique administré en première intention, le spectre devra être élargi vers les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et les bacilles à Gram négatifs, par l'utilisation de la ceftriaxone. En cas d'échec d'une céphalosporine de troisième génération (C3G) administrée en première intention, le spectre devra être élargi vers les *staphylocoques*. Les nouvelles fluoroquinolones dont le spectre est élargi vers les *streptocoques* pourraient être particulièrement intéressantes (85).

b- Posologie

L'amoxicilline ou l'amoxicilline-acide clavulanique doivent être utilisés à la posologie de 3 g/j en trois prises (83), en intraveineux ou per os. La ceftriaxone est administrée à la dose de 1g en une seule fois/j sans modification de posologie quel que soit l'âge, le poids ou les fonctions d'élimination. La posologie de la levofloxaciné peut être diminuée en cas d'insuffisance rénale avérée (85).

c- Durée de traitement

Il n'existe pas de consensus ni d'évaluation scientifique de la durée de traitement des pneumopathies en institution. Les recommandations usuelles vont de 7 à 14 jours dans les formes non compliquées (83).

d- Traitement non antibiotique

Le traitement antibiotique s'accompagne dans tous les cas d'une bonne hydratation (par voie orale ou sous-cutanée (129)), d'une renutrition par des suppléments oraux, et de la prévention obligatoire des complications de décubitus : mise au fauteuil précoce et mobilisation, prévention de la maladie veineuse thromboembolique, des escarres, et de la constipation. Les antalgiques, l'oxygène, les aérosols et la kinésithérapie respiratoire sont souvent nécessaires (85).

e- Transfert en milieu hospitalier

L'identification des patients justifiant d'un transfert à l'hôpital repose sur la recherche et l'analyse des critères de gravité et des facteurs de risque de mortalité (128). Selon ces critères, 10 à 31 % des patients atteints de pneumonie nécessitent d'être transférés, avec un taux de mortalité élevé (19 à 40 % à un mois) (130-132).

III-2-5 Prévention

Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque restent les principaux moyens de prévention des infections respiratoires chez le sujet âgé.

III-2-5-1 Vaccination antigrippale :

Malgré une immunogénicité réduite du vaccin antigrippal chez la personne âgée, plusieurs auteurs rapportent un effet protecteur de cette vaccination, avec une diminution des hospitalisations et de la mortalité (133-135).

Une vaccination antigrippale annuelle est ainsi recommandée chez les personnes de 65 ans et plus ainsi que chez le personnel soignant (69). En effet, la vaccination du personnel soignant dans les collectivités de personnes âgées entraîne une diminution de la mortalité parmi les résidents (136).

III-2-5-2 Vaccination anti-pneumococcique

Chez les personnes âgées, il a été démontré que la combinaison séquentielle du vaccin polysidique conjugué 13 valent (PCV13) puis du vaccin polysidique non conjugué 23 valent (PPV23) était capable d'augmenter la réponse immune contre les 13 sérotypes contenus dans le vaccin polysidique conjugué 13 valent (PCV13) (137, 138).

Cette stratégie est maintenant recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et en France pour la vaccination des personnes immunodéprimées (139, 140). Depuis 2014, les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) recommandent aussi la vaccination généralisée des personnes âgées contre le pneumocoque par cette stratégie de primo-vaccination : vaccin polyosidique conjugué 13 valent (PCV13) suivie d'un vaccin polyosidique non conjugué 23 valent (PPV23) (141) (*Figure 4*). Cependant, cette recommandation diffère de la stratégie vaccinale en France (140).

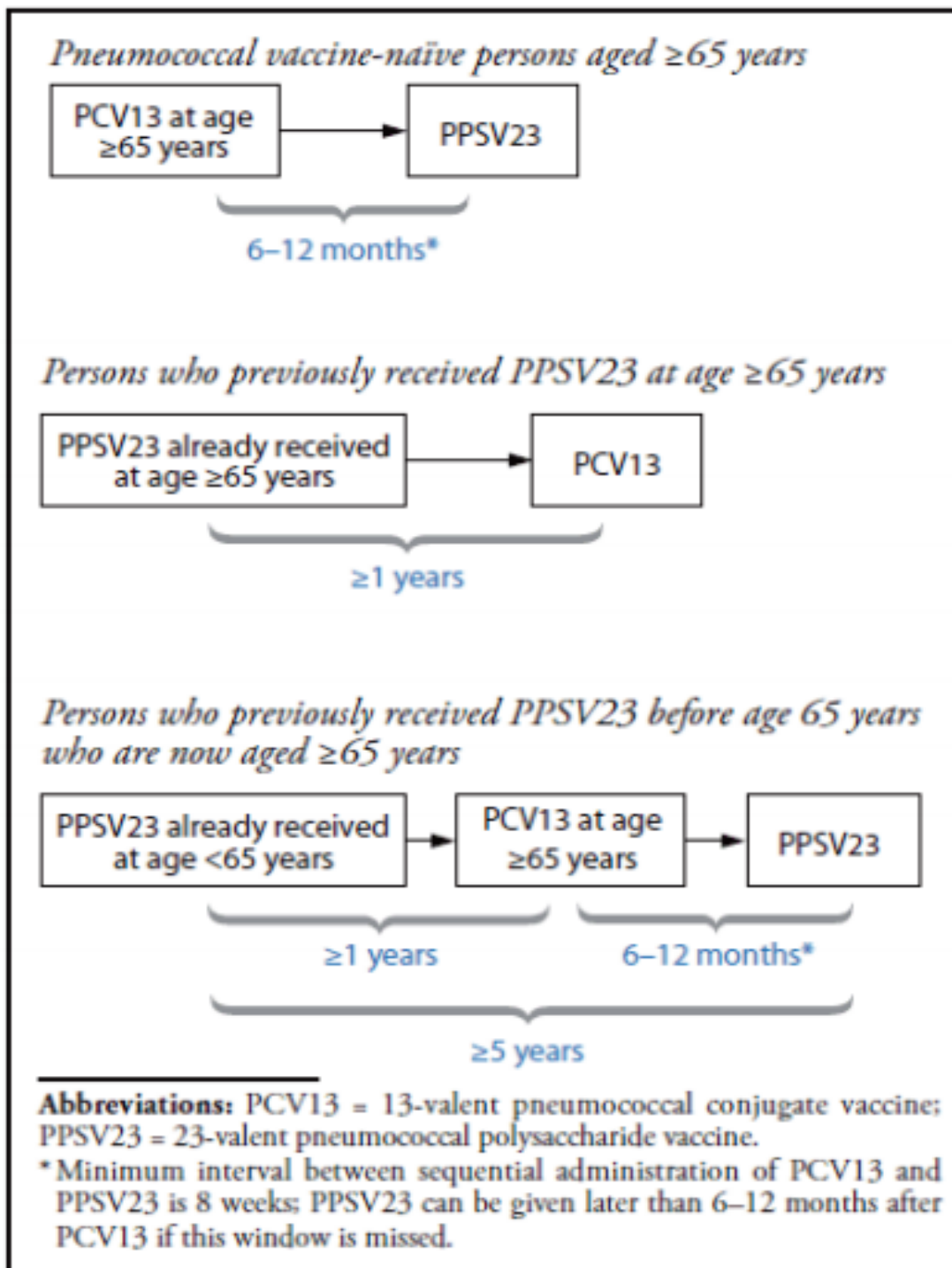


Figure 4 Recommandations américaines concernant la vaccination anti-pneumococcique chez l'adulte > 65 ans (141).

a- Populations cibles

Chez les adultes, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est recommandée chez les personnes :

- Immunodéprimées : déficits immunitaires héréditaires ou secondaires (personnes infectées par le VIH, personnes sous chimiothérapie ou sous immunosuppresseurs, personnes transplantées, personnes atteintes d'un syndrome néphrotique).
- Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures).
- Non-immunodéprimées porteuses d'une maladie sous-jacente prédisposant

à la survenue d'infections invasives à pneumocoque : cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, broncho-pneumopathie chronique, insuffisance rénale, hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non, diabète non équilibré, porteuses d'une brèche ostéo-méningée ou d'implants cochléaires (142).

➤ Schémas vaccinaux recommandés

- Chez les personnes à risque non immunodéprimées, et celles ne présentant pas de brèche ostéo-méningée ou d'implant cochléaire, le schéma vaccinal est l'administration d'une dose de vaccin polyosidique non conjugué 23 valent (PPV23);

- Chez les personnes immunodéprimées, celles atteintes de syndrome néphrotique, et les personnes non immunodéprimées (avec brèche ostéo-méningée, porteuses d'un implant cochléaire ou candidates à l'implantation), le schéma vaccinal repose sur l'administration d'une dose de vaccin polyosidique conjugué 13 valent (PCV13) puis d'une dose de vaccin polyosidique non conjugué 23 valent (PPV23) chez celles non vaccinées antérieurement. Pour les personnes ayant été vaccinées depuis plus de trois ans avec le vaccin polyosidique non conjugué 23 valent (PPV23), le schéma est également d'une dose de vaccin polyosidique conjugué 13 valent (PCV13) puis d'une dose de vaccin polyosidique non conjugué 23 valent (PPV23) (142).

Tableau 12 Vaccins anti-pneumococciques recommandés pour les personnes âgées de 65 ans et plus (140)

Personnes âgées de 65 ans et plus	Vaccins contre	Schéma vaccinal
	<i>Pneumocoque</i>	<p>Pour les personnes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunocompétentes : PPV23 une dose unique • Immunodéprimées, syndrome néphrotique, brèche ostéo-méningée, implants cochléaires ou candidat à l'implantation : Non vaccinées antérieurement : VPC13 puis PPV23 (S8) Vaccinées depuis plus de 3 ans avec le PPP23 : VPC13 puis PPV23 (S8) VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent PPV23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent

* **a.** Immunodéprimés (aspléniques ou hypospléniques incluant les drépanocytoses majeures ; atteints de déficits immunitaires héréditaires ; infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), quel que soit le statut immunologique ; sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ; transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; greffés de cellules souches hématopoïétiques ; traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; atteints de syndrome néphrotique) ; **b.** non immunodéprimées (porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infections invasives à pneumocoque (IIP) (cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ; insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthme sévère sous traitement continu ; insuffisance rénale ; hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; diabète non équilibré par le simple régime ; patients présentant une brèche ostéo-méningée, porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire).

III-2-5-3 Mesures de prévention non vaccinales

Peu de mesures de prévention non vaccinales sont proposées dans les recommandations européennes (110).

On peut surtout retenir l'importance des soins de bouche chez les patients en unités de soins de longue durée (USLD) afin de prévenir le risque de pneumonie. L'utilisation de l'oseltamivir en préventif ne se justifie qu'en cas d'épidémie de grippe en institution (110).

La prescription d'une antibioprofylaxie (notamment par macrolides), de stéroïdes et de bêta-2-agonistes inhalés, et de kinésithérapie en préventif des surinfections de BPCO n'est pas indiquée. De même, les traitements homéopathiques ne sont pas recommandés en prévention de la grippe (110).

La prévention des pleurésies purulentes consisterait à une bonne prise en charge des infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) et broncho-pulmonaires et à la vaccination contre le pneumocoque des sujets à risques (79).

III-3 Tuberculose chez les personnes âgées en institution

III-3-1 Epidémiologie

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, endémo-épidémique dans nos régions, à transmission essentiellement inter-humaine due à *Mycobacterium tuberculosis*. Elle tue deux à trois millions de personnes chaque année de par le monde (143).

La pandémie de l'infection à VIH, l'émergence de bacilles multirésistants et le retard apporté dans le diagnostic, ont contribué à aggraver l'impact de cette maladie considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme responsable d'une épidémie mondiale de plus en plus dangereuse (144). En effet, l'OMS estime qu'entre

2000 et 2020, près d'un milliard de personnes seront nouvellement infectées et que 200 millions développeront la maladie, dont 35 millions en mourront si aucune amélioration n'est apportée dans le contrôle de cette infection. En 1993, elle a proclamé la lutte contre la tuberculose une «urgence mondiale» et a recommandé en 1994, la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short course) qui vise à mettre en place dans chaque pays, un programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) efficient (145).

Les données concernant la surveillance de la tuberculose en Europe en 1999 mettent en évidence que dans les pays où le taux de déclaration est inférieur à 20 pour 100 000 (globalement l'Europe de l'Ouest), les taux les plus élevés sont également notés chez les patients âgés de 65 ans et plus (146). La tuberculose reste donc un problème d'actualité chez la personne âgée dont l'espérance de vie s'allonge (147). Les autres

populations particulièrement touchées sont les sujets infectés par le VIH, les sujets en situation de précarité et les « migrants » de pays à forte endémie (148).

La plupart des tuberculoses survenant au-delà de 65 ans sont liées à une réinfection endogène, mais la possibilité d'infection exogène existe surtout chez les sujets institutionnalisés, la tuberculose pouvant alors être considérée comme une infection nosocomiale (147,149,150). Les défaillances du système immunitaire liées à l'âge et aux co-morbidités favorisent l'émergence du bacille chez ces patients fréquemment contaminés avant l'âge de 30 ans et non vaccinés (147, 150). De mauvaises conditions socio-économiques se surajoutent souvent, favorisant l'infection (149). En communauté, ces patients sont source de dissémination de la maladie ; certains auteurs soulignant le rôle potentiellement contaminant des repas pris en collectivité (149, 151).

III-3-2 Présentation clinique

Toutes les formes et toutes les localisations de la tuberculose se voient chez les personnes âgées : les évolutions lentes comme les plus rapides, les formes diffuses à type de miliaire comme les formes focalisées, les localisations pulmonaires, pleurales mais aussi toutes les autres sans exception de site (152).

III-3-2-1 Tuberculose pulmonaire

Bien qu'il y ait quelques résultats contradictoires selon les études, la tuberculose pulmonaire du sujet âgé semble avoir quelques particularités cliniques. Certains auteurs soulignent un délai diagnostique ou de prise en charge thérapeutique plus long (153-155).

La méta-analyse de Pérez-Gusman et coll. regroupe les données des principales études sur le sujet (156). La tuberculose est plus fréquente chez l'homme que chez la femme, comme c'est le cas pour la population plus jeune (148, 156).

La fièvre, les sueurs nocturnes et les épisodes d'hémoptysie sont moins souvent notés chez les patients âgés que chez les patients jeunes, alors que la dyspnée est plus fréquemment rencontrée probablement du fait du vieillissement pulmonaire, des pathologies pulmonaires sous-jacentes et/ou cardiologiques associées (153, 156, 157). Il faut rappeler qu'en gériatrie et notamment chez les sujets institutionnalisés aux fonctions cognitives altérées, la symptomatologie peut être fruste, dominée par des plaintes non spécifiques, une toux chronique, une perte d'autonomie, des chutes et des troubles neuro-psychiques (150,153,158).

Les comorbidités telles que, la pathologie cardio-vasculaire, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, le diabète, la néoplasie, les antécédents de gastrectomie sont plus fréquemment retrouvées chez les patients âgés (156,159).

III-3-2-2 Tuberculose extra-pulmonaire

L'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire augmente chez les patients âgés et représente environ 15 % des cas (149).

Tous les sites peuvent être atteints avec une prépondérance pour les localisations ganglionnaires cervicales et le tractus urogénital (160).

Par ordre décroissant nous trouvons ensuite : les localisations osseuses et articulaires (notamment vertébrales), l'atteinte digestive, péritonéale et méningée (149).

L'incidence de la méningite tuberculeuse est actuellement très faible dans les pays industrialisés. En France, durant l'année 2000, 112 méningites tuberculeuses ont été déclarées (1,6 % des cas) (148). La méningite tuberculeuse reste toutefois redoutable car, malgré l'existence d'antibiotiques antituberculeux efficaces, elle a encore un taux de létalité élevé et est fréquemment à l'origine de séquelles neurologiques.

La forme miliaire peut être particulièrement trompeuse chez le sujet âgé du fait de l'apparente normalité de la radiographie thoracique. Elle peut se manifester cliniquement par une hépatomégalie, une splénomégalie et entraîner différentes anomalies hématologiques par infiltration de la moelle osseuse (150,161,162).

Comme dans l'atteinte pulmonaire, les symptômes caractéristiques de la tuberculose extra-pulmonaire apparaissent progressivement, et la maladie progresse en général insidieusement. C'est au clinicien d'y penser presque systématiquement et de ne pas omettre de prescrire les examens adéquats (160).

III-3-3 Confirmation diagnostique

III-3-3-1 Radiographie thoracique

Il faut savoir évoquer le diagnostic de tuberculose alors même que la radiographie thoracique ne montre pas d'image typique d'infiltrat lobaire supérieur (158). Cette dernière est d'interprétation souvent difficile : mauvaise coopération au moment du cliché, déformation thoracique, modification de la statique vertébrale, comorbidité cardiaque et/ou pulmonaire. Un cliché thoracique ancien est d'une grande importance car il permet une comparaison des images (160).

L'atteinte des lobes moyens et inférieurs est plus fréquente que chez le sujet jeune (149,150,154,159). Il faut également se méfier des formes pneumoniques ; toute pneumopathie qui ne réagit pas au traitement antibiotique classique devant faire rechercher le bacille de Koch (BK) (150, 161).

L'atteinte pleurale est également plus fréquente (150, 154). Elle est consécutive à la rupture dans l'espace pleural, d'une petite lésion parenchymateuse périphérique et ne doit pas être confondue avec une poussée d'insuffisance cardiaque gauche.

Les formes miliaires par rupture d'une lésion caséuse dans la circulation sanguine sont plus fréquentes chez la personne âgée pouvant même entraîner un syndrome de détresse respiratoire aiguë (150,157,161). Dans l'étude de Korzeniewska et coll.(157), 6,7 % des sujets âgés versus 0,7 % des sujets jeunes présentaient une forme miliaire.

Les images de cavitation semblent à l'inverse moins fréquentes chez le sujet âgé, probablement du fait du déficit immunitaire associé (154, 156).

Mais la radiographie peut également être normale : dans l'étude d'Alvarez et coll. (153), 14 % des patients de plus de 65 ans avaient une radiographie considérée comme normale contre 8 % chez les 16-64 ans.

III-3-3-2 Biologie

Différentes particularités biologiques ont été notées chez les patients âgés : anémie plus fréquente, leucopénie, lymphopénie, neutropénie, hyponatrémie, hypoalbuminémie, élévation initiale des enzymes hépatiques (155,158,159,163). Il ressort de la méta-analyse que seuls le taux d'albumine et le nombre de lymphocytes totaux sont retrouvés significativement plus bas chez les patients âgés (156).

a- Bactériologie et microbiologie

Le diagnostic direct de la tuberculose repose sur la mise en évidence du bacille, mycobactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, par l'examen microscopique et/ou la culture ; l'analyse histologique d'un fragment biopsique peut donner un fort élément d'orientation en faveur du diagnostic mais il ne faut pas oublier de mettre également un prélèvement tissulaire en culture (164).

Les produits pathologiques examinés, en cas d'atteinte pulmonaire, sont les expectorations ou plus fréquemment en gériatrie, les tubages gastriques en raison des difficultés à obtenir une expectoration des patients. Il est parfois nécessaire de recourir à la fibroscopie bronchique avec fibro-aspiration, lavage alvéolaire, biopsies ; 2 ou 3 recherches de BK crachats post-fibroscopie augmentent la sensibilité de l'examen (160).

En cas d'atteinte pleurale, on peut réaliser une biopsie pleurale à l'aiguille ou sous thoracoscopie avec prélèvement d'un nombre suffisant d'échantillons à envoyer aux laboratoires d'anatomopathologie et de microbiologie (160).

Lorsqu'une atteinte extra-pulmonaire est suspectée, il faut réaliser les prélèvements appropriés pour analyse histologique et/ou microbiologique : recherche de BK dans les urines, ponction ganglionnaire, ponction lombaire, ponction sternale, biopsie osseuse voire biopsie hépatique (164).

La mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen microscopique de frottis de produits pathologiques est le moyen le plus rapide et le moins coûteux de faire le diagnostic de tuberculose (164) (**Figure 5**). La sensibilité de l'examen est augmentée par l'examen d'échantillons successifs, en règle générale 3, bien que certains auteurs suggèrent que 2 échantillons soient suffisants (165). La culture du bacille tuberculeux selon les méthodes conventionnelles, son identification et la réalisation de l'antibiogramme exigent des délais importants ; les résultats sont rarement disponibles avant environ 8 semaines. L'emploi de milieux de culture biphasique et la pratique de l'antibiogramme direct lorsque le produit pathologique est positif à l'examen direct permettent de raccourcir un peu les délais (164). Le système radiométrique BACTEC (*Annexe I*) permet un raccourcissement de la durée de la culture, entre 9 et 16 jours, mais il faut un laboratoire homologué pour traiter les déchets radioactifs et le coût est élevé (164).

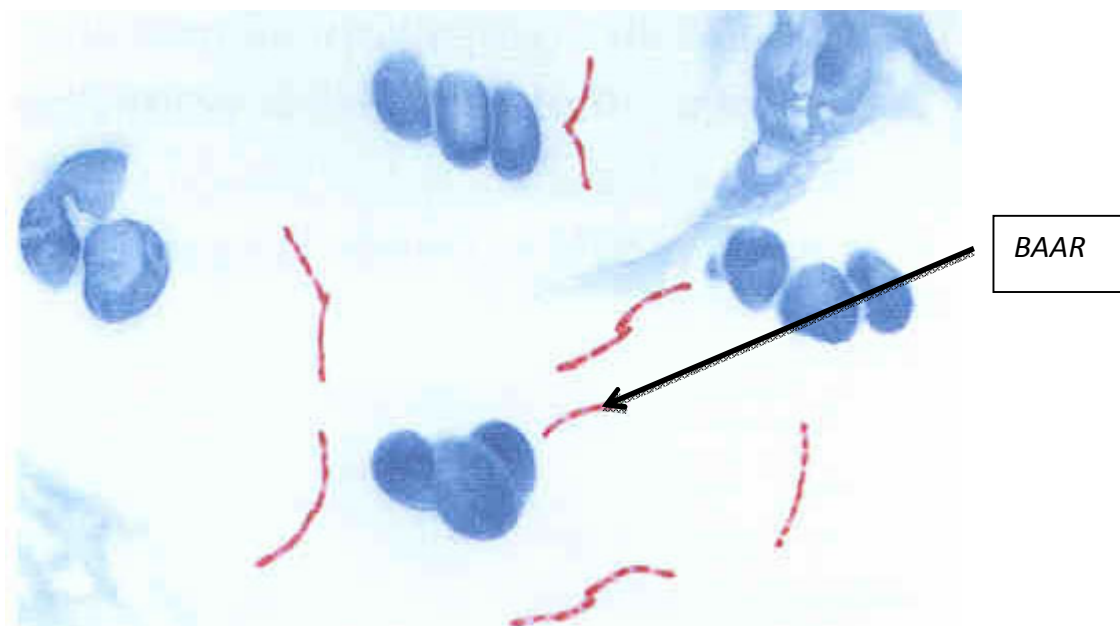


Figure 5 *Mycobacterium tuberculosis* vu à l'examen direct (coloration de Ziehl Neelsen) :
bacille acido-alcoolo-résistant (BAAR) (166)

b- Sérodiagnostic et amplification génomique

Le diagnostic indirect de la tuberculose repose sur le sérodiagnostic et la détection de séquences nucléiques spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* par amplification génomique. Le sérodiagnostic n'a pas encore prouvé son intérêt en pratique quotidienne par manque de spécificité (164,167,168).

L'amplification génomique par polymérisation en chaîne (PCR) est une méthode séduisante mais qui manque encore de sensibilité et de spécificité lorsque l'examen direct est négatif (160).

Elle peut permettre l'identification rapide de la mycobactérie lorsque l'examen direct est positif et qu'une mycobactérie atypique est suspectée et peut être utile lorsque le milieu de culture est pauvre en bacilles (164,167,169,170).

c- Intradermo réaction à la tuberculine (IDRT)

L'immunosénescence explique que l'anergie tuberculique soit plus fréquente chez le sujet âgé atteint de tuberculose, le test étant négatif dans environ 20 % des cas (150, 153, 156, 157).

Une IDRT ≥ 15 mm et/ou phlycténulaire chez un patient suspect de tuberculose sans preuve bactériologique disponible, peut être un argument de présomption supplémentaire mais n'affirme pas une tuberculose maladie (171).

L'IDRT peut avoir un intérêt en cas de positivation récente (voir plus loin).

III-3-4 Dépistage en institution

La fréquence particulière de la tuberculose en institution, sa présentation clinique parfois fruste et les difficultés de la confirmation diagnostique expliquent l'intérêt suscité par le dépistage des sujets malades, l'identification précoce des sujets à risque et le dépistage des sujets contaminés après contact clairement identifié (160).

Le dépistage d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire et donc potentiellement contaminant est particulièrement important en institution. Cela a encore été récemment illustré, en Arkansas, grâce à l'apport de la biologie moléculaire, par l'exemple d'une patiente institutionnalisée atteinte d'une tuberculose pulmonaire non diagnostiquée qui a été la source de contamination de 80 personnes (172). D'après l'étude de Stead et coll. (173), les sujets institutionnalisés à intradermo réaction à la tuberculine (IDRT) initialement négative ont 5 % de risque chaque année de la positiver lorsqu'il y a eu un cas de tuberculose dans les 3 années précédentes et ce risque annuel est de 3,5 % dans les institutions sans cas identifié. Ces données sont confirmées par d'autres auteurs qui retrouvent un taux de conversion tuberculitique de 4,7 % dans l'année qui suit l'admission en institution (174).

Cependant, une étude anglaise avec une méthodologie différente, n'a pas montré d'augmentation du taux d'intradermo réaction à la tuberculine (IDRT) positive en fonction de la durée de séjour en institution (175).

Sur la base des études disponibles, certes peu nombreuses, il paraît légitime de proposer une intradermo réaction à la tuberculine (IDRT) à tout sujet lors de l'entrée en institution (150, 176). Lorsque l'intradermo réaction à la tuberculine (IDRT) est négative, il faut sensibiliser le test par la technique dite « booster » en répétant l'examen entre 8 jours et 3 semaines plus tard. Cette technique peut restaurer la réaction d'hypersensibilité retardée chez les sujets anciennement sensibilisés, particulièrement chez la personne âgée (176-180). La répétition précoce de

l'intradermo réaction à la tuberculine (IDRT) permet d'éviter la confusion possible avec une tuberculose-infection récente (164).

Chez les sujets positifs d'emblée ou après l'effet « booster », le médecin doit procéder à un interrogatoire et un examen clinique soigneux afin de préciser les antécédents tuberculeux et d'éventuels signes cliniques évocateurs de maladie tuberculeuse. Le sujet doit avoir une radiographie thoracique pour vérifier l'absence d'image compatible avec une tuberculose active. L'ensemble des données doit être noté et les sujets doivent être contrôlés chaque année avec une nouvelle radiographie thoracique (150). Ces sujets ont effectivement un risque de développer une maladie tuberculeuse 150 fois supérieur aux sujets à intradermo réaction à la tuberculine (IDRT) négative (181).

Tous les sujets à intradermo réaction à la tuberculine (IDRT) négative doivent être testés à nouveau lorsqu'un cas de tuberculose dans l'institution a été diagnostiqué (150).

Lorsqu'il y a conversion du test (différence de taille de l'induration entre le dernier test négatif et le test positif ≥ 12 mm) (181), une radiographie thoracique doit être réalisée. S'il existe des arguments en faveur d'une tuberculose active, il faut faire les recherches du bacille. Si la radiographie est normale, le sujet peut recevoir une chimioprophylaxie (150, 182).

L'étude de Stead, en institution, a montré que chez les sujets IDRT positifs, il a été observé 1 cas de tuberculose maladie (0,8 %) sur 547 sujets traités systématiquement par INH au seul vu du résultat de l'IDRT contre 69 cas (2,4 %) sur 3257 sujets IDRT positifs mais non traités ($P < 0,001$). De même, il a été observé 1 cas de tuberculose maladie (0,16 %) sur 605 virages des réactions cutanées tuberculiques traités et 45 (5,9 %) sur 757 virages non traités ($P < 0,001$) (173).

III-3-5 Traitement

III-3-5-1 Traitement de la tuberculose confirmée

Les patients âgés doivent être traités de la même façon que les sujets jeunes [36]. Mais, plus encore que chez le sujet jeune, il existe des problèmes liés à la tolérance du traitement, à la compliance et à la présence de comorbidités.

Il est bien entendu indispensable d'évaluer la fonction rénale et hépatique avant de débiter le traitement. L'estimation de la fonction rénale par la formule de Cockroft (*Annexe I*) est en général admise en gériatrie. Un bilan ophtalmologique de départ avec test de vision des couleurs est indispensable lorsque l'on veut utiliser l'éthambutol (EMB) (183).

Tableau 13 Principaux antituberculeux utilisés (160)

Molécule	Nom	Présentation	Posologie
Isoniazide	Rimifon®	Cp 50, 150 mg A 500 mg	3-5 mg/kg Max 300 mg
Rifampicine	Rifadine® Rimactan®	gel 300 mg Sirop 100 mg/cm 5 ml A 600 mg	10 mg/kg Max 600 mg
Pyrazinamide	Pirilène®	Cp 500 mg	15-25 mg/kg Max 2 g
Ethambutol	Myambutol® Dexambutol®	Cp 400 mg Cp 250, 500 mg A 1 000 mg	20 mg/kg
Streptomycine	Streptomycine®	A 1 000 mg	15 mg/kg Max 1 g
Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide	Rifater®	Cp RIF 120 mg ; INH 50 mg ; PZA 300 mg	
Isoniazide + rifampicine	Rifinah®	Cp INH 150 mg ; RIF 300 mg	

A : ampoule ; cp : comprimé ; gel : gélule ; RIF : rifampicine ; INH : isoniazide ; PZA : pyrazinamide ; g : gramme ; Max : maximum.

Il faut faire l'inventaire de toutes les autres prises médicamenteuses et ne garder que l'indispensable. La rifampicine (RIF) étant inducteur enzymatique, la demi-vie de nombreux médicaments est diminuée ; l'attention devra se porter en particulier sur les antivitamines K, les stéroïdes, les hypoglycémifiants oraux, les digitaliques, les bloqueurs et la théophylline. Dans certains cas, la mesure des taux sériques des médicaments peut s'avérer utile (160).

Chez le patient âgé la compliance au traitement est peut-être meilleure en institution car les prises médicamenteuses sont surveillées ; il faut néanmoins s'assurer que les médicaments soient pris et non posés sur la table de nuit (160)!

Dans la mesure où les réactivations endogènes prédominent, la contamination a eu lieu chez ces patients âgés avant l'ère des antituberculeux et les résistances aux antibiotiques sont exceptionnelles. Si une bithérapie par isoniazide (INH) et rifampicine (RIF) pendant 9 mois devrait être en théorie efficace (150) , cette attitude n'est toutefois autorisée que pour les tuberculoses pauci-bacillaires. L'adjonction du pyrazinamide (PZA) permet de raccourcir le traitement, de limiter l'apparition de mutant résistant et d'améliorer l'efficacité thérapeutique chez les patients très bacillifères ou présentant une atteinte sévère (183, 184) .

Chez les patients bacillifères, les mesures d'isolement doivent être mises en œuvre selon les recommandations officielles pendant les 15 premiers jours de traitement, ce qui peut nécessiter le transfert dans un autre établissement (183). Ceci n'est pas sans poser certains problèmes chez ces patients institutionnalisés fragiles, aux nombreuses comorbidités et aux fonctions cognitives souvent altérées (160).

En première intention, on peut proposer le traitement suivant :

INH 3 à 5mg/kg + RIF 10 mg/kg + PZA 15-25 mg/kg pendant 2 mois puis INH + RIF pendant les 4 mois qui suivent.

On peut adjoindre de la pyridoxine (vit B6), en prévention du risque de neuropathie.

Si le pyrazinamide (PZA) est contre-indiqué, le traitement est de 9 mois avec INH+RIF+EMB pendant les 2 premiers mois puis isoniazide (INH)+ rifampicine (RIF) ensuite (160).

Les spécialités regroupant 2 ou 3 des médicaments peuvent avoir un intérêt en réduisant le nombre de comprimés mais elles ne permettent pas une adaptation fine des posologies. Il y a risque de surdosage en gériatrie et cette mauvaise maniabilité n'est pas sans inconvénient en cas d'intolérance. Il faut néanmoins mettre en balance l'observance thérapeutique et le risque iatrogénique (160).

Un traitement plus long de 12 mois est recommandé en cas de méningite tuberculeuse ou d'atteinte du système nerveux central ; aux 3 drogues déjà citées, il faut adjoindre l'éthambutol (EMB) pendant les 2 premiers mois. Dans tous les autres cas un traitement de 6 mois semble suffisant (183, 184).

Tableau 14 Schéma thérapeutique (160)

Indication	Première phase	Deuxième phase
Traitement standard : formes pulmonaires et extra-pulmonaires	RIF + INH + PZA (EMB) 2 mois	RIF + INH 4 mois RIF + INH 10 mois si méningite
PZA contre-indiqué	RIF + INH + EMB 2 mois	RIF + INH 7 mois
Tuberculose pulmonaire présumée mais ED et culture négative Faible risque de résistance	RIF + INH 4 mois	

RIF : rifampicine ; **INH** : isoniazide ; **PZA** : pyrazinamide ; **EMB** : éthambutol ; **ED** : examen direct.

Le traitement peut probablement être raccourci à 4 mois en cas de tuberculose pulmonaire lorsque le patient n'est pas bacillifère : 2 mois de trithérapie par isoniazide (INH), rifampicine (RIF), pyrazinamide (PZA), 2 mois de bithérapie par isoniazide (INH), rifampicine (RIF). Cette attitude n'est défendable que si les recherches ont été correctement effectuées (150, 183).

Les corticoïdes sont indiqués en cas de péricardite tuberculeuse et d'atteinte méningée sévère (183, 184). Ils peuvent s'avérer utiles, en gériatrie, au début du traitement en cas d'altération profonde de l'état général.

III-3-5-2 Traitement d'épreuve

Dans certains cas où l'urgence prime, devant un syndrome inflammatoire inexplicé, une fièvre au long cours, une altération progressive de l'état général, il reste légitime chez la personne âgée, si l'on a par ailleurs des arguments cliniques ou iconographiques évocateurs, les prélèvements essentiels étant faits ou prévus dans un délai court, de commencer un traitement antituberculeux d'épreuve à titre de test thérapeutique (160).

III-3-5-3 Traitement des formes latentes

Le traitement recommandé repose sur l'isoniazide (INH) pendant 9 mois plutôt que 6 mois surtout si des lésions d'aspect fibrotique sont présentes sur la radiographie thoracique (185). Quatre mois de RIF semble une alternative acceptable. L'association rifampicine (RIF) + pyrazinamide (PZA) pendant 2 mois a plus récemment été proposée, mais plusieurs cas d'hépatotoxicité sévère ont conduit à réviser cette attitude (186).

Tableau 15 Traitement des formes latentes (160)

Médicaments	Durée
Isoniazide	6 mois
Isoniazide	9 mois
Rifampicine	4 mois
Rifampicine + Pyrazinamide	2 mois

Le bénéfice en terme de survie de la chimioprophylaxie par l'isoniazide (INH) paraît réduite chez le sujet de plus de 80 ans mais ce traitement préventif contribue à prévenir l'extension de la maladie au sein des institutions (187).

III-3-6 Suivi

Il semble que l'âge, de même qu'un antécédent d'hépatite, soit un facteur de risque indépendant de mauvaise tolérance au traitement antituberculeux « classique », avec un risque d'hépatotoxicité accrue, des éruptions cutanées plus fréquentes et des arthralgies (188, 189). Dans l'étude de Korzeniewska et coll.(157), la tolérance du traitement antituberculeux associant isoniazide (INH), rifampicine (RIF), pyrazinamide (PZA) était cependant identique dans les groupes de patients jeunes et âgés. Selon les recommandations, la surveillance du bilan hépatique ne doit pas être systématique en l'absence de symptôme évocateur de mauvaise tolérance (malaise, ictère, nausées, vomissements, altération inexplicée de l'état général) en l'absence d'affection hépatique préexistante et si le bilan hépatique initial est normal (150, 183, 184, 189).

Dans les autres cas, la surveillance doit être hebdomadaire pendant les 15 premiers jours puis tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois. Dans le très grand âge et chez les patients polymédiqués ou avec de nombreuses comorbidités, on peut proposer une surveillance analogue. Il importe que l'entourage du patient soit vigilant sur l'apparition de signes cliniques inhabituels, le patient lui-même n'étant pas toujours en mesure de formuler les plaintes (160).

Enfin, une élévation modérée des transaminases est fréquemment observée sans retentissement clinique et elle régresse dans la plupart des cas spontanément malgré la poursuite du traitement (150,183,189). Si le taux d'ASAT est supérieur à 5 fois la normale (5N) ou supérieur à 3N en présence de symptômes, les médicaments hépatotoxiques doivent être interrompus immédiatement et remplacés par d'autres antituberculeux non toxiques pour le foie en attendant les résultats de l'enquête étiologique. Quand le bilan hépatique s'est normalisé ($ASAT < 2N$), les médicaments antituberculeux suspects peuvent être repris, un à un, à une semaine d'intervalle, en commençant par la RIF et en terminant par le PZA si la tolérance est bonne (183).

L'apparition d'un purpura thrombocytopénique, d'une insuffisance rénale aiguë ou d'un état de choc contre-indiquent définitivement l'utilisation de la RIF (183, 190).

On observe toujours une augmentation de l'uricémie avec le pyrazinamide (PZA), asymptomatique dans la plupart des cas et ne justifiant pas la surveillance régulière de l'uricémie sauf pour vérifier l'observance du traitement. Les crises de gouttes doivent être traitées de manière habituelle par de l'allopurinol associé ou non à de la colchicine (183, 190).

En cas d'insuffisance rénale, il faut adapter les doses d'éthambutol (EMB) et de pyrazinamide (PZA) : pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn, la posologie d'éthambutol (EMB) recommandée est de 15 à 25mg/Kg par prise à la fréquence de 3 par semaine et pour le pyrazinamide (PZA), 25-35mg/Kg par prise 3 fois par semaine. Les doses de streptomycine, antituberculeux de deuxième ligne, doivent également être adaptées en cas d'insuffisance rénale pour avoir une concentration plasmatique ≤ 4 mg/l afin de limiter les risques d'ototoxicité et de néphrotoxicité (183).

III-3-7 Mortalité

La mortalité chez les personnes âgées atteintes de tuberculose est globalement élevée, 30 % chez les sujets de plus de 70 ans, même lorsque la prise en charge est correcte (149).

Pour Humphries et coll.(191), un âge avancé, une atteinte radiologique étendue et une expectoration positive à l'examen direct sont significativement corrélés au taux de décès.

D'autres auteurs se sont intéressés à déterminer des critères de gravité pour optimiser la prise en charge des patients atteints de tuberculose pulmonaire. Un âge avancé, l'existence d'une lymphopénie ou d'un pourcentage élevé de polynucléaires neutrophiles sur la numération formule sanguine, la notion d'alcoolisme chronique et l'absence d'image de cavitation sur la radiographie de thorax sont des facteurs de mauvais pronostic à court terme (192).

Quelles que soient les études, et malgré l'existence d'un traitement efficace, la tuberculose est pourvoyeuse de décès, particulièrement chez la personne âgée (160).

III-4 Infections urinaires

Les infections urinaires sont considérées comme les infections les plus fréquentes du sujet âgé (193, 194). L'infection urinaire se définit par l'association de signes et de symptômes cliniques et plus accessoirement morphologiques avec un critère bactériologique. Les signes cliniques les plus fréquents rencontrés dans les infections urinaires varient avec l'âge et le sexe des patients, avec la présence ou non d'un sondage urinaire, la durée de celui-ci et avec la localisation anatomique (cystite, pyélonéphrite ou prostatite) ou la gravité de l'infection (195). Les infections urinaires associées aux soins surviennent souvent chez des patients âgés et comportent fréquemment la présence d'un dispositif endo-urinaire.

III-4-1 Epidémiologie

Les infections urinaires sont la seconde cause d'infections communautaires. Il a été estimé en 2012 aux Etats-Unis que 13,5% (3,1 millions de visites) des passages aux urgences des personnes âgées étaient liés aux pathologies infectieuses. Le taux de visites est de 7231/100 000 adultes âgés. Les diagnostics les plus fréquents étaient dans 26,2 % des infections des voies respiratoires inférieures, 25,3 % des infections des voies urinaires (196). L'incidence rapportée dans la communauté est de 0,9 à 2,4 cas pour 1 000 hommes parmi les moins de 55 ans et 7,7 cas pour 1 000 hommes parmi les plus de 85 ans (197).

Les entérobactéries sont impliquées dans les infections urinaires du sujet âgé avec une diversité plus importante que chez le sujet jeune. *Escherichia coli* n'est en effet retrouvé que dans un cas sur deux, les autres entérobactéries (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) étant beaucoup plus fréquentes (110).

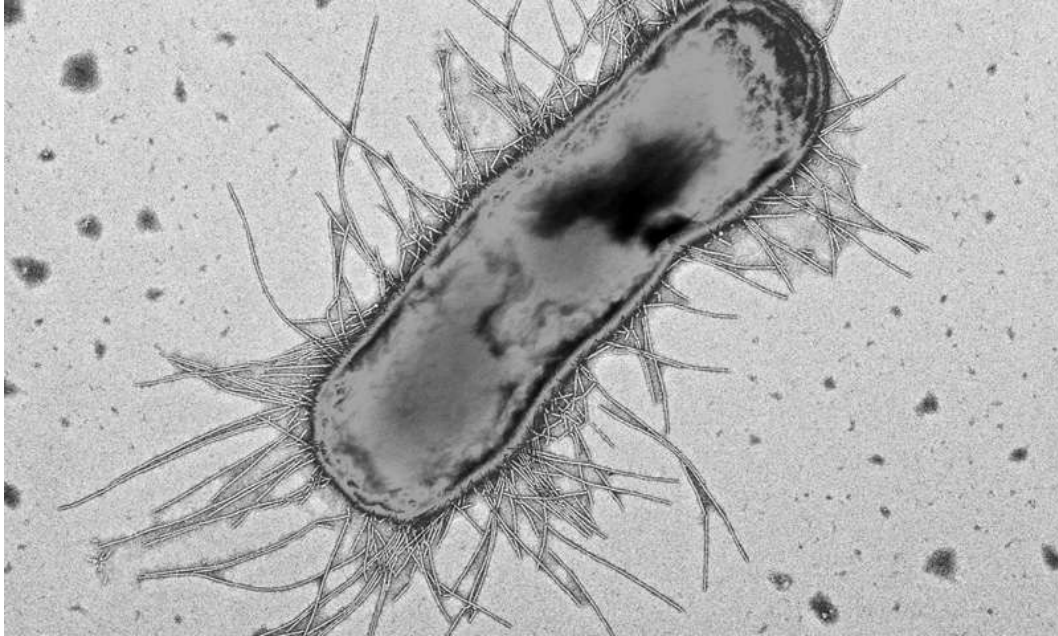


Figure 6 *Escherichia coli* vue au microscope électronique (198).

La prévalence des bactériuries asymptomatiques atteint 10 % chez l'homme et 20 % chez la femme de plus de 80 ans hors institution, avec malheureusement une utilisation souvent non justifiée d'antibiotiques (142).

L'élément marquant de ces dernières années est l'augmentation de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques. Ainsi, en 2011 en France, le taux de résistance aux fluoroquinolones était de 17,1 % pour *Escherichia coli* et 28 % pour *Klebsiella pneumoniae* (199). Le principal facteur de risque d'infection par une souche résistante aux fluoroquinolones est le fait d'avoir été traité par cette classe d'antibiotiques dans les six mois précédents.

Surtout, la diffusion d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) est particulièrement préoccupante. Ainsi, 8,2 % des *Escherichia coli* et 25,3 % des *Klebsiella pneumoniae* étaient résistants aux C3G en 2011 en France, contre 0,8 % des *E. coli* en 2002 et 4,1 % des *K. pneumoniae* en 2005 (199). Le principal mécanisme de résistance impliqué est l'expression de BLSE (200).

La diffusion rapide des EBLSE s'explique par la prescription excessive d'antibiotiques, notamment de C3G, et par leur capacité à être transmises de façon manuportée aussi bien au sein de la communauté qu'en établissement de santé. Les personnes âgées y sont donc fréquemment exposées, à l'occasion d'hospitalisations, de soins à domicile, ou en cas d'hébergement en unité de soins de longue durée (USLD) (201-203).

Plusieurs facteurs de risque de portage de bactéries multirésistantes ont pu être identifiés : des hospitalisations à répétition, le port chronique d'une sonde urinaire à demeure, et un haut niveau de dépendance (204).

Enfin, l'apparition depuis quelques années de bactéries résistantes aux carbapénèmes laisse entrevoir l'hypothèse sombre d'un avenir sans antibiotique efficace sur certaines entérobactéries (205-207).

III-4-2 Diagnostic

Le diagnostic d'infection urinaire peut être difficile chez le sujet âgé puisque la symptomatologie est souvent fruste et atypique (confusion, chutes, décompensation d'une comorbidité). Il n'existe pas de définition consensuelle (110).

En effet, chez les patients âgés, la difficulté diagnostique réside d'une part dans la forte prévalence de la colonisation urinaire allant de 20 à 50 % selon le niveau de dépendance fonctionnelle, le sexe et les pathologies associées et d'autre part dans le caractère souvent torpide, fruste ou aspécifique des symptômes d'infection urinaire (208).

En 2013, il n'existe pas de définition claire de l'infection urinaire chez le sujet très âgé, dépendant ou polymorbide. La symptomatologie typique peut être présente mais elle peut aussi se traduire par une apparition ou une aggravation de troubles cognitifs (confusion essentiellement) ou de la dépendance, l'apparition et/ou l'aggravation d'une incontinence urinaire, le tout sans autre cause retrouvée (208-211).

Chez des patients âgés en long séjour, la présence d'une fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ et d'une bactériurie $\geq 10^5$ UFC/mL n'est associée que chez 10% des patients à une infection de l'appareil urinaire, les autres sujets ayant une infection d'un autre organe associée à une simple colonisation de l'appareil urinaire (212).

Une étude menée dans un établissement de long séjour chez des patients âgés de plus de 65 ans non sondés et comprenant 81% de femmes montrait qu'une miction douloureuse, un changement d'aspect de l'urine (hématurie, changement de couleur) et une altération du statut mental, seuls ou associés, étaient les symptômes les plus fortement prédictifs d'une infection urinaire. La négativité de la bandelette urinaire présentait une excellente valeur prédictive négative (209).

Cependant une étude française récente montre que la difficulté diagnostique réside dans la prise en compte à la fois de la symptomatologie aiguë, de la symptomatologie aspécifique et de l'absence d'autre diagnostic associé; en effet dans cette étude près de 27 % des bactériuries étaient associées à une infection non urinaire (notamment pulmonaire) (213).

La conduite à tenir diagnostique suivante est donc proposée dans les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) :

- sujet âgé de moins de 75 ans non fragile ($<$ trois critères de Fried) : mêmes critères diagnostiques que le sujet jeune.

Chez la femme, une miction douloureuse, une impériosité mictionnelle, une pollakiurie, une brûlure mictionnelle, une hématurie macroscopique ou une douleur sus-pubienne provoquée à l'examen clinique, isolées ou associées, en l'absence de signes généraux et d'autre cause infectieuse (en particulier génitale) sont évocatrices d'une cystite aiguë, sans préjuger d'une atteinte associée des voies urinaires hautes (214-217). La présence d'un seul de ces symptômes est associée à une probabilité de cystite d'environ 50% et un tableau complet de symptômes de plus de 90% (214).

La présence d'une fièvre, d'une douleur lombaire unilatérale spontanée ou provoquée, associées ou non aux signes locaux urinaires décrits ci-dessus doit faire rechercher la présence d'une pyélonéphrite (218). On peut retrouver à la palpation une douleur ou une défense dans l'angle costo-vertébral.

Chez les hommes, le diagnostic d'infection urinaire non parenchymateuse est moins bien défini, même nosologiquement (uréthro-cystite) devant un tableau clinique proche de celui de la femme où l'urétrite peut être prédominante. Les cystites isolées sont en fait rares chez l'homme et devant des signes cliniques évocateurs d'infection urinaire, il est important de prendre en compte l'atteinte infectieuse de la prostate aussi bien que celle de la vessie, des uretères ou des reins. Un syndrome infectieux (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mais souvent entre 39°C et 40°C) associé à des frissons, à une sensation de malaise et de façon variable à des signes locaux comme une pesanteur ou des douleurs pelviennes ou sus pubiennes, à des signes urinaires comme une pollakiurie diurne ou nocturne, une urgenterie, une miction douloureuse doivent faire évoquer une prostatite aiguë (219, 220).

Une rétention fébrile des urines doit systématiquement faire évoquer une prostatite aiguë. En cas de prostatite aiguë, une douleur d'intensité très variable peut être retrouvée au toucher rectal, associée à une augmentation de volume à l'échographie (221).

Le diagnostic différentiel entre prostatite et pyélonéphrite est difficile chez l'homme sur le plan clinique, même avec l'aide des examens morphologiques comme la tomodensitométrie. Il est de règle de retenir systématiquement le diagnostic de prostatite dont le traitement antibiotique d'au moins deux semaines guérira en principe sans difficulté une pyélonéphrite non abcédée.

•sujet âgé de 75 ans, ou plus ou plus de 65 ans et fragile (\geq trois critères de Fried)
: en présence d'une bactériurie, sans signe clinique d'infection urinaire mais avec symptômes aspécifiques (confusion, chutes...), une infection urinaire est possible, mais il faut éliminer en premier lieu les autres étiologies potentiellement en cause (110).

Par ailleurs, on différencie les infections urinaires simples des infections urinaires à risque de complication. Ces dernières sont définies par le sexe masculin, la présence d'une anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire, la présence de trois critères de fragilité selon Fried ou plus chez un sujet de plus de 65 ans, un âge supérieur à 75 ans, la présence d'une insuffisance rénale chronique sévère (clairance $<$ 30 ml/min) et une immunodépression grave. Le diabète, même insulino-requérant, n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication (110).

Pour terminer, la bandelette urinaire a une excellente valeur prédictive négative chez la femme en cas de leucocytes et de nitrites négatifs. Sa valeur prédictive positive est excellente chez l'homme si au moins un de ces deux paramètres est positif (110).

En dehors des cas de cystite simple, un ECBU est indiqué pour confirmer le diagnostic d'infection urinaire. Les seuils de leucocyturie ($\geq 10^4$ /ml) et de bactériurie sont les mêmes chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (10^3 ou 10^4 UFC/ml selon le germe et le sexe) (110).

Il n'y a pas d'indication à réaliser un ECBU de contrôle si l'évolution clinique est favorable, quels que soient le sexe et la situation clinique. Enfin, le dosage du PSA n'est pas recommandé en cas de suspicion d'infection urinaire chez l'homme (110).

III-4-3 Traitement

Dans le contexte d'émergence de bactéries multirésistantes, le bon usage de l'antibiothérapie et l'application rigoureuse des recommandations thérapeutiques récentes sont indispensables.

De plus, le bon usage des carbapénèmes a fait l'objet d'une circulaire ministérielle en décembre 2010. Plusieurs guides ont été réalisés afin d'aider les prescripteurs d'antibiotiques pour les patients hébergés en USLD (222).

L'existence d'une bactériurie sans signe fonctionnel urinaire ni signes généraux d'infection ne justifie aucun traitement chez la femme comme chez l'homme, que le patient soit sondé ou non, et ce quel que soit l'âge et les comorbidités (110).

Il en est de même en cas de pyurie isolée ou d'urine malodorante chez un patient porteur d'une sonde urinaire à demeure. En cas d'infection nécessitant un traitement, l'utilisation des C3G et des fluoroquinolones est à limiter en raison de leur impact sur l'écologie bactérienne (110).

En cas de cystite simple, hors contexte d'infections urinaires récidivantes, l'utilisation de la fosfomycine-trométamol est à privilégier en probabiliste. Il faut préciser qu'il s'agit de la seule indication de cet antibiotique en traitement curatif. L'alternative de premier choix est le pivmécillinam 400 mg x 2/j pendant cinq jours (110).

En cas de cystite à risque de complication, le traitement doit être dans la mesure du possible différé en attendant les résultats de l'antibiogramme sur l'ECBU, pour choisir alors l'antibiotique à spectre le plus étroit. En probabiliste, l'antibiothérapie repose en première intention sur la nitrofurantoïne (contre-indiquée en cas de clairance de la créatinine < 40 ml/min), et en alternative sur les fluoroquinolones (ofloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacine) ou le céfixime. Dans ce cas, un relais par un

antibiotique à spectre plus étroit est fortement conseillé, s'il est possible, après réception de l'antibiogramme (110).

Concernant les pyélonéphrites et prostatites, l'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée. Elle se justifie principalement en présence de signe de gravité (sepsis sévère, choc septique et/ou indication de drainage chirurgical des voies urinaires), de forme hyperalgique, de vomissements répétés, ou en cas de doute diagnostique (110).

L'évolution de la résistance aux fluoroquinolones incite à privilégier l'utilisation de la ceftriaxone en probabiliste s'il existe des signes de gravité, une nécessité d'hospitalisation, et/ou chez les patients ayant été traités dans les six mois par fluoroquinolones. Une antibiothérapie de sept jours est recommandée en cas de pyélonéphrite aiguë simple traitée par fluoroquinolones ou bêtalactamine injectable. Cette durée raccourcie est particulièrement intéressante chez le sujet âgé afin de limiter le risque d'effet indésirable. Il faut cependant rester vigilant sur le risque d'effet indésirable des fluoroquinolones (tendinopathies, troubles neuropsychiques plus fréquents chez les sujets âgés, allongement de l'espace QT) (110).

Pour les prostatites, la durée de traitement est dans la plupart des cas de 14 jours. Elle peut être prolongée à 21 jours en présence de facteurs de risque de complication, et/ou en cas d'utilisation d'un antibiotique autre que les fluoroquinolones ou le cotrimoxazole. L'utilisation de ce dernier est à privilégier s'il est testé comme sensible pour des raisons d'écologie bactérienne. Il est cependant à manier avec prudence chez le sujet âgé en raison du risque de toxicité hématologique et d'hyperkaliémie (110).

L'échographie des voies urinaires n'est pas systématique lors d'un premier épisode de pyélonéphrite aiguë ou de prostatite non hyperalgique, sans élément de gravité ni facteur de risque de complication, et si l'évolution est favorable après 72 heures d'antibiothérapie (110).

En cas d'infections urinaires récidivantes à *Escherichia coli*, la canneberge peut être proposée à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine. Une antibioprophylaxie ne se justifie que chez les patients faisant au moins une infection urinaire par mois malgré des mesures prophylactiques non antibiotiques bien conduites. Le cotrimoxazole (400/80 mg une fois par jour) ou la fosfomycine-trométamol (3 g une fois par semaine) sont à utiliser en priorité. La nitrofurantoïne est formellement contre-indiquée dans cette indication (110).

La problématique des infections urinaires à entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) est spécifiquement abordée dans les dernières recommandations de la SPILF. Pour l'antibiothérapie probabiliste, il est recommandé :

- en cas d'infection urinaire sans signe de gravité : de ne pas prendre en compte la possibilité d'une EBLSE ;
- en cas d'infection urinaire grave, hors choc septique : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE, uniquement chez les patients ayant présenté une colonisation urinaire ou une infection urinaire à EBLSE dans les six mois précédents ;
- en cas d'infection urinaire avec choc septique : de prendre en compte la possibilité d'une EBLSE dans les cas suivants :
 - colonisation urinaire ou infection urinaire à EBLSE dans les six mois précédents ;
 - antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur, céphalosporine de 2^e ou 3^e génération, ou fluoroquinolone dans les six mois précédents ;
 - voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE ;
 - hospitalisation dans les trois mois précédents ;
 - hébergement en USLD.

Lorsque la nitrofurantoïne (en cas de cystite uniquement), le cotrimoxazole et les fluoroquinolones sont actifs, leur utilisation est à privilégier afin d'épargner l'usage des carbapénèmes. Les bêtalactamines + inhibiteurs de bêtalactamases et

les C3G parentérales peuvent être utilisés uniquement si elles sont testées comme sensibles sur l'antibiogramme (110).

Les aminosides (l'amikacine étant la molécule la plus souvent active) peuvent éventuellement être utilisés en monothérapie, avec un risque de toxicité rénale et otologique important. Ils doivent être administrés en une seule injection quotidienne, par voie intraveineuse, ou à défaut intramusculaire (voie sous-cutanée formellement contre-indiquée) (110).

L'estimation de la clairance de la créatinine est indispensable pour déterminer l'espacement des doses. Il est par ailleurs nécessaire de surveiller les taux sériques (taux de pic pour l'efficacité, taux résiduel pour le risque de toxicité), et de limiter au maximum les autres facteurs néphrotoxiques concomitants. La durée du traitement ne doit pas dépasser 3 à 5 jours (1).

En l'absence d'alternative aux carbapénèmes, l'imipénème et le méropénem sont les molécules à utiliser en priorité. La principale contrainte de ces traitements est liée au mode d'administration qui doit se faire en trois à quatre injections quotidiennes par voie intraveineuse. Il faut se méfier du risque de toxicité neurologique (confusion, convulsion) avec l'imipénem chez le sujet âgé (110).

L'ertapénem, qui a l'avantage d'être utilisable en une injection par jour, a été validé pour le traitement des infections urinaires, mais n'a pas l'AMM dans cette indication en France. Il peut toutefois être envisagé en relais des autres carbapénèmes,

une fois que l'infection est bien contrôlée, en particulier pour faciliter le retour à domicile. Comme pour l'imipénem, il existe un risque de toxicité neurologique (110).

Pour terminer, le traitement de ces infections à bactéries multirésistantes doit s'accompagner d'une information du patient et de son entourage, et de conseils d'hygiène simples à appliquer au domicile en cas de prise en charge ambulatoire.

En cas d'hospitalisation ou d'hébergement en USLD, l'application de précautions complémentaires de type contact est nécessaire (110).

III-5 Autres infections

III-5-1 Zona

Comme cela a été bien montré par Hope-Simpson et al. (**Figure 7**), les personnes âgées représentent une population à haut risque de récurrence du *virus de la varicelle-zona* (VZV) et de survenue de ses complications (223).

À l'échelle d'une vie, entre 10 et 20 % de population générale développent un zona (224). En France, l'incidence annuelle a été estimée entre 3,2-4,8 cas/1 000 personnes dans la population générale, selon les données issues d'études épidémiologiques réalisées auprès de médecins généralistes et les médecins du réseau «Sentinelles» (225, 226).

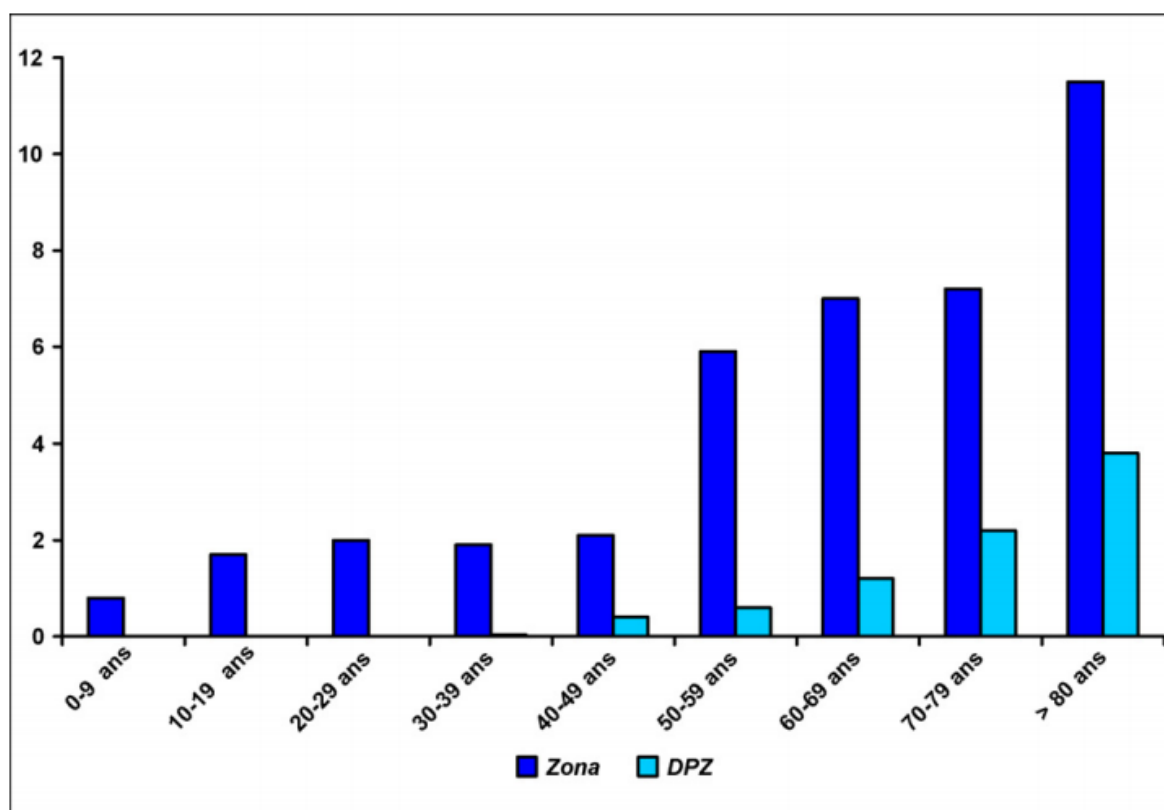


Figure 7 Incidence (pour 1000 personnes) du zona et des douleurs post-zostériennes en fonction de l'âge (Hope-Simpson RE (223))

Après 60 ans, l'incidence du zona est multipliée par un facteur 8 à 10 (224, 227, 228). Ceci est expliqué à la fois par :

- l'immunosénescence ;
- la diminution de l'immunité spécifique contre le *VZV* ;
- l'augmentation de la susceptibilité à développer avec l'âge des maladies infectieuses, tumorales et auto-immunes ;
- l'augmentation du recours aux thérapeutiques immunosuppressives (229).

Si l'avancée en âge est un facteur de risque bien établi, le sexe, l'origine ethnique, certaines susceptibilités génétiques, les traumatismes physiques et/ou psychologiques en sont d'autres encore controversés (224, 230, 231).

Le *VZV* est un virus exclusivement humain, de la famille des *herpes viridae* (*human herpes virus de type 3*). Il est responsable de 2 entités cliniques distinctes : la varicelle et le zona (232).

La varicelle, infection ubiquitaire extrêmement contagieuse, est dans la majorité des cas une maladie bénigne de l'enfance. Le zona est une maladie sporadique le plus souvent de l'adulte d'âge moyen ou âgé, caractérisée par une éruption cutanée vésiculeuse, douloureuse, localisée à un ou plusieurs dermatomes dont l'évolution est le plus souvent spontanément favorable (227).

L'aspect caractéristique des lésions cutanées suffit dans la grande majorité des cas au diagnostic ; le recours aux examens de laboratoire se limite exclusivement aux formes atypiques et aux patients immunodéprimés (229). Parmi les multiples complications décrites la plus fréquente et la plus invalidante, et ce, quel que soit le statut immunitaire des patients, est la douleur (224, 229). Aiguë, elle est secondaire à une névrite induite directement par le *VZV*. Elle peut débuter avant l'apparition des vésicules caractéristiques (jusqu'à 15 jours) et perdurer jusqu'à un mois après (230). Chronique, elle constitue un syndrome d'intensité variable persistant plus de 30 jours après l'éruption et pouvant persister des années.

Une étude rétrospective, entre 1996 et 2003, de 112 cas de zona chez des sujets âgés hospitalisés (âge moyen 85 ans ; 25 % \geq 90 ans) a montré un taux d'incidence dans cette population de 4,9 cas pour 1 000 admissions chez les femmes et de 3,0 chez les hommes ($p = 0,03$) (233). Une douleur post-zostérienne était le motif d'hospitalisation chez 12 % ($n = 13$). Un tiers des éruptions étaient survenues durant le séjour et 92 % des patients déclaraient avoir des douleurs.

Le zona et les douleurs qu'il entraîne ont un retentissement significatif sur l'autonomie fonctionnelle et la qualité de vie des sujets âgés (230). Alors qu'un vaccin contre le *VZV* permet de réduire la morbidité liée au zona et à ses complications il nous paraissait important de faire une mise au point sur les aspects cliniques et les spécificités thérapeutiques du zona et de ses complications chez la personne âgée (232).

III-5-1-1 Pathogénie

Le zona résulte de la réactivation du *VZV*, resté latent, pendant plusieurs années, après la résolution d'une primo-infection, au sein des ganglions sensitifs latéraux vertébraux des nerfs crâniens ou spinaux. Suite à la diminution de l'immunité spécifique et/ou à un déficit immunitaire acquis, le virus est transporté le long du nerf périphérique, produisant une mono-névrite aiguë (224, 229).

Au niveau cellulaire, l'infection aiguë est caractérisée par une intense inflammation s'étendant du ganglion rachidien aux nerfs sensitifs et aux zones cutanées (234). La répartition des lésions vésiculeuses correspond aux dermatomes sensitifs des neurones dépendants d'un même ganglion rachidien (234). Plus rarement, et notamment en cas d'immunodépression sévère, la réactivation concerne plusieurs ganglions et correspond alors à un zona généralisé. Une extension au système nerveux central via le cordon postérieur de la moelle épinière et les leptoméninges a également été décrite.

Après la résolution de la phase aiguë, les phénomènes de cicatrisation aboutissent au niveau de la corne postérieure de la moelle à une atrophie cellulaire, axonale et myélinique et à une fibrose du ganglion et/ou de la racine postérieure qu'il y ait ou non douleurs post-zostériennes (229).

La douleur neurogène présente à la phase aiguë, apparaît ainsi consécutive à la fois de :

- l'inflammation associée à la migration des particules virales le long des racines nerveuses jusqu'à la peau ;
- la destruction des structures nerveuses.

En réponse aux destructions tissulaires, le seuil de sensibilité du premier neurone afférent de la corne dorsale peut être modifié et conduire à une stimulation nerveuse en l'absence de dommages tissulaires. Ce phénomène de «re-sensing » pourrait expliquer les douleurs post-zostériennes (229).

III-5-1-2 Histoire naturelle

Les premiers symptômes cliniques du zona sont une sensation de malaise, la douleur et une hypo- ou une hyperesthésie cutanée dans le dermatome concerné. Certains patients décrivent des sensations de brûlure, démangeaisons, douleurs lancinantes ou dysesthésies. Près de 75 % des patients décrivent des douleurs prodromales dans le(s) dermatome(s) concerné(s), si bien que ces sujets sont souvent traités pour d'autres affections avant l'apparition des lésions cutanées (234).

Bien que les douleurs aiguës soient plus fréquemment décrites dans la population âgée, elles peuvent être totalement absentes (224).

L'éruption apparaît dans les 3 à 4 jours suivant cette phase prodromique et a les mêmes caractéristiques que celle observée dans la population plus jeune. Classiquement, les lésions initialement vésiculeuses ou bulleuses apparaissent dans les zones douloureuses selon la topographie d'un dermatome et se transforment en pustules puis prennent un aspect hémorragique en 3 à 4 jours. Lorsque les lésions deviennent croûteuses (7 à 10 jours), la contagiosité par contact disparaît. Les croûtes persistent de 3 à 4 semaines et cicatrisent prenant parfois un aspect hypo- ou hyperpigmenté, qui peut persister très longtemps (224). Comme c'est le cas pour la varicelle, plusieurs vagues d'éruption peuvent se suivre et donner lieu à des éruptions d'âges différents.

Les douleurs, à la fois aiguës et chroniques, sont souvent décrites comme des expériences très pénibles par les patients entraînant troubles du sommeil, anorexie, perte de l'autonomie fonctionnelle et/ou confusion notamment chez les patients âgés, comme cela est illustré par les données présentées dans le **Tableau 16** (225, 230). Les dermatomes thoraciques (particulièrement Th4 à Th6), cervicaux et trigéminés sont le plus souvent concernés.

Tableau 16 Impact du zona sur la qualité de vie des patients, d'après une enquête menée auprès des médecins généralistes en France sur une période de 1 an (Chidiac C et al. (225).

Symptômes et plaintes associés au zona	Total = 7 595 n (%) ^a
Douleur liée au zona	6 759 (89)
Douleurs caractérisées par des sensations de brûlure	4 557 (60)
Douleur sévère à très sévère	3 417 (45)
Diminution marquée de l'activité physique	2 734 (36)
Diminution marquée de la durée de marche	2 202 (29)
Retentissement marqué sur la vie sociale	1 519 (20)
Retentissement sur le sommeil	4 481 (59)
Anxiété	2 278 (30)

^a Plusieurs réponses possibles.

La douleur associée à l'éruption est le plus souvent décrite comme aiguë ou en «coup de poignard», alors qu'une sensation de brûlures est le plus souvent associée aux douleurs post-zostériennes. L'allodynie, définie comme une sensation douloureuse pour un stimulus habituellement non douloureux, est décrite chez plus de 90 % des patients avec douleurs post-zostériennes (235). Une hypo ou anesthésie, touchant aussi bien la sensibilité thermique, tactile épicrotique, ou vibratoire sur le(s) dermatome(s) concerné(s) a également été décrite. Le déficit sensitif pouvant également s'étendre au-delà des limites métamériques. Il a été décrit que l'allodynie était plus souvent présente en l'absence de déficit sensitif alors que les douleurs spontanées sont le plus souvent associées à une hypo ou une anesthésie dans la zone de l'éruption (227). La douleur post-zostérienne est décrite comme un symptôme douloureux suivant immédiatement l'épisode aigu et persistant plus de 30 jours.

Les formes atypiques de zona sont décrites chez des sujets immunodéprimés. Ainsi, des lésions cutanées d'évolution prolongée, intermittentes et/ou récurrentes, affectant plusieurs dermatomes, des formes croûteuses ou verruqueuses, paucivésiculaires ont été décrites (232).

Les formes extensives avec atteinte viscérale ont surtout été décrites chez les patients transplantés médullaires et/ou d'organe(s), traités par chimiothérapie ou infectés par le VIH ; l'incidence du zona chez les sujets séropositifs pour le VIH augmentant avec la chute des CD4 (232).

Si la littérature souligne parfois les liens étroits entre le zona et l'immunodépression liée aux néoplasies, aux hémopathies et à l'infection par le VIH, le zona ne doit pas pour autant être considéré comme :

- le marqueur d'une néoplasie occulte (236);
- la recherche d'une sérologie positive pour le VIH n'est recommandée que chez les sujets à risque (237).

Dans les formes atypiques notamment peu douloureuses et/ou avec une éruption très limitée, une infection à *Herpes simplex virus (HSV)* ou une dermite de contact, notamment toxique liées aux plantes, doit être évoquée (234).

III-5-1-3 Douleurs post-zostériennes et autres complications communes

Les complications les plus fréquemment décrites sont les douleurs post-zostériennes, les atteintes oculaires, neurologiques et les surinfections cutanées. Dans une revue de 859 patients atteints de zona, 100 (12 %) ont eu 123 complications dans les 60 jours suivant la phase éruptive : 83 % ont eu 1 complication, 12 % 2 et 5 % 3 ou plus. La prévalence à 60 jours des douleurs post-zostériennes, des surinfections, des complications oculaires et des atteintes neurologiques quelles qu'elles soient, était respectivement de 8 %, 2 %, 2 % et 1 %. Les complications étaient bien plus fréquentes après 65 ans, puisque le risque relatif de survenue était 8 fois supérieur à celui observé chez les moins de 25 ans (OR = 8,3, intervalle de confiance, IC 95 % : 2,5–29,3) (238).

a- Douleurs post-zostériennes

Les douleurs zostériennes sont généralement classées en 2 catégories selon :

- leur date d'apparition ;
- leur durée depuis l'éruption.

Les douleurs aiguës sont définies comme celles précédant et/ou accompagnant les vésicules et dont la durée n'excède pas 30 jours. Au-delà, toute douleur persistante doit être considérée comme une douleur post-zostérienne (239). Ces dernières compliquent 10 à 15 % des zonas dans la population générale et plus de 50 % chez les patients de 60 ans ou plus (240).

Les principaux facteurs de risque de survenue de douleurs post-zostériennes sont, hormis l'âge, l'importance des symptômes douloureux à la phase aiguë, la sévérité de l'éruption et des prodromes douloureux dans le(s) dermatome(s) concerné(s). Ces patients ont alors, dans 50 à 75 % des cas, des douleurs plus de 6 mois après le début du zona (241).

Les douleurs post-zostériennes se caractérisent le plus souvent par la persistance de symptômes sensitifs : douleurs, engourdissement, dysesthésies, allodynies (239).

b- Zona ophtalmique



Figure 8 Zona ophtalmique (242)

Le zona ophtalmique complice de 10 à 15 % des zones avec un âge moyen de survenue supérieur à 50 ans. Mettant en jeu le pronostic visuel, il est consécutif à la réactivation du *VZV* dans le ganglion de Gasser. La branche frontale du nerf ophtalmique, est parmi les 3 branches de division la plus fréquemment concernée ; 50 à 71 % des zones ophtalmiques se compliquent d'une atteinte oculaire (234).

Les lésions cutanées sont classiquement, unilatérales, présentes sur le front, la région périorbitaire et le nez correspondant au dermatome de la racine frontale de la première branche de division du nerf trijumeau (243). La douleur est, elle aussi, unilatérale (227).

Deux tiers des sujets ont des lésions cornéennes ponctiformes et/ou dendritiques. Un diagnostic rapide est impératif afin de limiter l'atteinte cornéenne et préserver la fonction visuelle. L'approche habituellement recommandée est l'initiation d'un traitement antiviral afin de limiter la réplication virale. Des corticostéroïdes topiques sont conseillés en association afin de limiter la réponse inflammatoire et de contrôler la kératite et l'iritis. Cette approche permet de réduire la fréquence des complications ophtalmologiques de 50 à 20 % (244).

c- Nécrose rétinienne

La nécrose rétinienne aiguë (ARN) est une rétinite nécrotique rare, mais dévastatrice. Elle est associée au *VZV* principalement chez la personne âgée (245). Une atteinte cutanée associée n'a été décrite que dans 73 % des cas et est rarement concomitante.

Les patients présentent le plus souvent, en quelques jours, des troubles visuels sévères associés à des douleurs ; plus rarement le début est insidieux, marqué par des symptômes visuels légers (corps flottants). Uvéite granulomateuse, inflammation du vitré et vascularite rétinienne occlusive conduisent à une perte de l'acuité visuelle et éventuellement à un décollement rétinien en l'absence de traitement. À moins que le patient n'ait reçu un traitement approprié, le second oeil est atteint dans un délai de 2 mois dans 33 à 50 % des cas (246). Dix jours d'aciclovir intraveineux (30 mg/kg/jour),

avec relais oral pendant 6-12 semaines, permettent d'accélérer la disparition des lésions et de réduire le risque d'atteinte du second œil (245).

Dans les formes sévères et notamment en cas de neuropathie optique, une corticothérapie intraveineuse, dans les 24 heures suivant l'initiation des antiviraux, est recommandée (247).

Si les lésions aiguës disparaissent généralement en 6-12 semaines, le pronostic visuel reste très médiocre, puisque dans 75 à 85 % des cas une cécité est décrite (246).

d- Complications neurologiques

❖ Syndrome de Ramsay-Hunt

Le syndrome de Ramsay-Hunt (*Figure 9*) est caractérisé par la triade :

- paralysie faciale périphérique homolatérale ;
- douleurs auriculaires ;
- éruption vésiculeuse dans le conduit auditif externe et sur le pavillon de l'oreille.



Figure 9 Syndrome de Ramsay-Hunt (248)

Des troubles gustatifs, digestifs, oculaires, de l'équilibre (nausées, vomissements, nystagmus), de l'audition (acouphènes, hyperacousie) et du larmoiement sont parfois associés. Il est consécutif à la réactivation du *VZV* dans le ganglion géniculé puis à une atteinte du nerf vestibulocochléaire avec extension aux V^e, VII^e, IX^e et X^e paires de nerfs crâniens. Dans 14 % des cas, les vésicules peuvent apparaître après l'installation de la paralysie faciale périphérique ce qui rend le diagnostic plus difficile. Le pronostic fonctionnel peut être sombre en rapport avec un risque de dénervation (249).

❖ **Accident vasculaire cérébral**

Le zona ophtalmique peut se compliquer dans de rares cas d'un accident vasculaire cérébral ischémique, dans les semaines voire les mois suivant l'éruption cutanée.

Cette complication dramatique est généralement précédée de céphalées intenses d'apparition brutale et se présente sous la forme d'un hémisyndrome moteur controlatéral à l'éruption cutanée. Des embolies multifocales sur les branches des artères cérébrales antérieures et moyennes ont été observées à l'angiographie (229, 250). Une vascularite granulomateuse des artères cérébrales en rapport avec des dépôts d'antigènes viraux dans les cellules musculaires lisses de la média vasculaire. Ces données d'autopsies ont suggéré l'hypothèse d'une invasion artérielle directe par les particules virales à partir des petits vaisseaux méningés entourant le ganglion de Gasser (232).

Le taux de mortalité de cette complication avoisine 20 % et les survivants ont généralement de lourdes séquelles neurologiques (250).

❖ **Autres complications neurologiques**

Une réaction méningée à type de pléiocytose est trouvée dans 40 à 50 % des zones quelle que soit la localisation. D'authentiques syndromes méningés ont été rapportés (232).

L'encéphalite associée au *VZV* est rare chez le sujet immunocompétent. Elle peut survenir avant ou jusqu'à 6 mois après l'éruption. Elle complique généralement l'atteinte d'un dermatome crânien ou cervical et se manifeste typiquement par un syndrome confusionnel dans les jours suivant l'éclosion vésiculeuse (232).

La diffusion médullaire du *VZV* atteignant la corne antérieure, peut se traduire par une parésie segmentaire. Contemporaine de l'éruption, elle est observée dans environ 3 % des cas et peut se compliquer d'une atrophie secondaire dans 25 % des cas (250). Une myélite transverse peut être une complication rare, lors d'atteintes de dermatomes thoraciques, par diffusion dans le cordon postérieur (250).

III-5-1-4 Diagnostic

L'aspect des lésions cutanées et la localisation sont le plus souvent suffisants pour faire le diagnostic de zona. Ainsi, une sensation douloureuse ou un prodrome sensitif (pas toujours présent) ; respectant un dermatome ; suivi d'une éruption de vésicules groupées (cependant, dans certains cas, seule une papule peut être observée) ; en l'absence d'éruption identique dans le(s) même(s) dermatome(s) (pour exclure une récurrence d'un *HSV*) ; associées à une douleur et/ou une allodynie dans le territoire de l'éruption, sont les caractéristiques pathognomoniques de l'éruption associée au zona (234).

Cependant, selon les données issues de l'étude de prévention du zona par la vaccination, et de séries de confrontation clinico-biologiques, il apparaît respectivement que 20 % des suspicions diagnostiques n'ont pas été confirmées par la biologie moléculaire (228) et que, d'une façon générale, sur 10 % des prélèvements effectués sur des cas présumés de zona étaient en réalité isolés de l'*HSV* (234).

Ainsi en présence de lésions atypiques, quel que soit le statut immunitaire du patient, ou en cas de doute entre une infection à *HSV* ou à *VZV* (notamment en cas d'atteinte sacrée), le recours aux tests diagnostiques de laboratoire peut être nécessaire. La PCR est l'examen de référence, mais également le plus coûteux. L'analyse de l'ADN qui nécessite au moins une journée est cependant très utile pour analyser également des lésions anciennes et/ou croûteuses (232).

L'immunohistochimie a l'avantage du coût et d'un résultat en moins de 3 heures. C'est une technique très spécifique (95 %) mais relativement peu sensible (90 %) qui dépend fortement de la qualité du prélèvement. La culture virale est quant à elle très sensible, mais son résultat est tardif (1-2 semaines) et le rendement médiocre en raison de l'instabilité du *VZV* (détection sur 60 % à 75 % des échantillons). Alors que la sensibilité de l'immunohistochimie s'effondre avec le vieillissement des lésions, elle est inutile, tout comme la culture virale, à la phase croûteuse (232).

De façon comparable, la culture et l'immunohistochimie permettent de distinguer les infections à *VZV* des autres *herpes virus* (251, 252).

III-5-1-5 Traitement

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- d'accélérer la cicatrisation des lésions cutanées ;
- de contrôler la douleur associée à la névrite aiguë ;
- de réduire, quand c'est possible, le risque de complications (227).

La prescription dans les 72 premières heures d'un traitement antiviral permet d'accélérer la cicatrisation, de réduire la sévérité de l'éruption et la survenue des complications (232).

Si l'administration conjointe de corticostéroïdes, selon les résultats de 2 études bien construites, n'apportait aucun bénéfice supplémentaire sur les douleurs chroniques comparativement à l'aciclovir seul, cette association permettait à la fois un meilleur contrôle des douleurs aiguës et une accélération de la cicatrisation des lésions (253, 254) . Whitley et al. avaient également observé une réduction significative du délai à la fois de retour à un sommeil de qualité, la reprise des activités quotidiennes et l'arrêt des traitements antalgiques (253).

Cependant, en dépit de l'exclusion des patients ayant des contre-indications au traitement par corticoïde, ces 2 études ont rapporté de nombreux effets indésirables graves, si bien que le rapport bénéfice risque de cette thérapeutique est faible. En l'absence de preuve dans cette population et au vu de ses nombreux effets indésirables, il n'est pas recommandé d'associer, chez la personne âgée, de corticostéroïdes au traitement antiviral à la phase aiguë excepté dans les rares cas de nécrose rétinienne (255, 256).

a- Traitement antiviral

Les 3 antiviraux disponibles (aciclovir [Zovirax® et génériques], valaciclovir [Zelitrex®] famciclovir [Oravir®]) ont montré leur efficacité chez les sujets immunocompétents âgés de plus de 50 ans (227). Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, est la molécule recommandée. Pour des raisons de biodisponibilité, le nombre de prises quotidiennes est moindre qu'avec les autres antiviraux. Le valaciclovir a été comparé aux autres antiviraux, et a été associé à une diminution significative de la durée de la névrite aiguë et des douleurs post-zostériennes lorsqu'elles surviennent, ainsi qu'à une meilleure observance (255).

Plusieurs méta-analyses et études contrôlées ont montré que les traitements antiviraux systémiques réduisent de façon significative la durée et l'incidence des douleurs aiguës et chroniques (234).

Dans une méta-analyse de 4 études randomisées contre placebo, l'aciclovir débuté à la phase aiguë était associé à une antalgie plus rapide des douleurs relatives à la névrite aiguë (63 vs 119 jours) ; le bénéfice observé était plus important chez les patients de plus de 50 ans (257). Le valaciclovir semble avoir une efficacité supérieure à celle observée avec l'aciclovir (38 vs 51 jours)(258). Dans une seconde méta-analyse comprenant une étude randomisée supplémentaire, Jackson et al. ont montré que le traitement par aciclovir réduisait de 46 % l'incidence des douleurs post-zostériennes à 6 mois (259).

Les antiviraux doivent être administrés par voie orale dans les 72 premières heures de l'éruption ; les formes intraveineuses n'ont pas montré de supériorité (227, 258). Au-delà, de ce délai, l'utilité clinique des traitements n'a pas été démontrée mais peut être considérée notamment en présence de nouvelles lésions vésiculaires (255).

Aucune étude n'a démontré l'efficacité d'une corticothérapie associée à la fois sur l'incidence et la durée des douleurs post-zostériennes [35]. En l'absence d'étude spécifique chez la personne âgée, la précaution de prescription, en raison du risque de néphrotoxicité, est l'adaptation de la dose à la clairance de la créatinine (*Tableau 17*).

Tableau 17 Adaptation posologique des antiviraux et des molécules antalgiques à la clairance de la créatinine, estimée par la formule de Cockcroft et Gault (232).

Classe thérapeutique	Clairance de la créatinine (mL/min) selon Cockcroft et Gault ^a					Dose en mg/jour
Antiviraux						
	< 10 mL/min	10-25 mL/min	> 25 mL/min			
Aciclovir	1 600 mg/jour	2 400 mg/jour	4 000 mg/jour			
Valaciclovir (Zelitrex [®])	1 000 mg/jour	2 000 mg/jour	3 000 mg/jour			
Famciclovir (Oravir [®])	250 mg/jour	500 mg/jour	750 mg/jour			
Antidépresseurs						
	< 10 mL/min	10-70 mL/min				
Duloxétine (Cymbalta [®])	Contre-indication	18,75-37,5 mg en dose initiale, en privilégiant une monoprise				
Venlafaxine (Effexor [®])	Contre-indication	15-30 mg en dose initiale, en privilégiant une monoprise				
Agonistes des canaux calciques $\alpha 2-\delta$						
	< 15 mL/min	15-29 mL/min	30-49 mL/min	50-79 mL/min	≥ 80 mL/min	
Gabapentine	150-300 mg/jour	150-600 mg/jour	300-900 mg/jour	600-1 800 mg/jour	900-3 600 mg/jour	
	< 30 mL/min	31-60 mL/min		> 60 mL/min		
Prégabaline (Lyrica [®])	Contre-indication	75-300 mg/jour		150-600 mg/jour		
Agonistes opioïdes						
	< 15 mL/min				≥ 15 mL/min	
Tramadol	non recommandé				100-200 mg/jour	
Oxycodone (Oxycontin [®] , Oxynorm [®])	petite dose initiale et adaptation progressive			petite dose initiale et adaptation progressive		
Morphine	petite dose initiale et adaptation progressive			petite dose initiale et adaptation progressive		
Hydromorphone (Sophidone [®])	petite dose initiale et adaptation progressive			petite dose initiale et adaptation progressive		

b- Traitement des douleurs post-zostériennes

Les recommandations concernant la prise en charge thérapeutique des douleurs post-zostériennes, sont fondées principalement sur les résultats d'essais cliniques, le plus souvent contrôlés, réalisés chez des patients ayant des douleurs post-zostériennes mais aussi des neuropathies périphériques douloureuses, le plus souvent d'origine diabétique (234, 260).

Bien que certains types de neuropathie puissent répondre différemment aux thérapeutiques antalgiques, l'extrapolation de l'efficacité des traitements d'une neuropathie à l'autre est apparue raisonnable et même cliniquement pertinente (261). De plus, l'efficacité des antalgiques est très variable d'un individu à l'autre et son caractère imprévisible incite ainsi à une approche globale du traitement des douleurs post-zostériennes dont la démarche en étape est présentée dans l'*Encadré 1*.

Encadré 1 Schéma de prise en charge pharmacologique des douleurs post-zostériennes (d'après de Dworkin HD et al.(260)).

Étape 1

- **Évaluer** l'intensité des douleurs post-zostériennes
- **Identifier** les comorbidités significatives (cardiovasculaire, rénale, hépatique, psychiatrique, troubles de la marche, etc.) :
 - que les douleurs post-zostériennes peuvent réactiver et/ou exacerber ;
 - pour lesquelles des adaptations de dosage pourraient être nécessaires ;
 - pour lesquelles une surveillance thérapeutique particulière serait nécessaire.
- **Expliquer** le diagnostic au patient.
- **Établir** avec le patient un objectif thérapeutique raisonnable.

Étape 2

- **Instaurer** un traitement médicamenteux de **première intention** :
 - un **antidépresseur** : duloxétine (Cymbalta[®]) ou venlafaxine (Effexor[®]) ;
 - un **agoniste des canaux calciques $\alpha 2$ - δ** : gabapentine ou prégabaline (Lyrica[®]) ;
 - en cas de douleurs post-zostériennes **localisées**, proposer un **topique anesthésique**, seul ou en association avec une molécule de première intention.
- En cas de **d'exacerbation des douleurs** ou de **nécessité d'une titration longue** d'une des médications de première intention :
 - proposer un **agoniste opioïde**, seul ou en association avec une molécule de première intention ;
 - proposer du **tramadol**, seul ou en association avec une molécule de première intention.
- Une prise en charge **non pharmacologique** complémentaire, peut être envisagée.

Étape 3

- **Réévaluer régulièrement** les douleurs et la qualité de vie liée à la maladie.
- **Si les douleurs sont :**
 - **significativement améliorées** ($\leq 3/10^*$) et **effets secondaires acceptables**, continuer le même traitement ;
 - **partiellement améliorées** ($\geq 4/10^*$) avec un traitement à doses adéquates, associer un autre traitement de première intention ;
 - **non ou trop partiellement améliorées** ($< 30\%$ de réduction^{*}) à doses cibles, remplacer par une autre molécule de première intention.

Étape 4

- **En cas d'échec après l'étape 3 :**
 - a. considérer les molécules proposées en seconde et troisième intention
 - b. adresser le patient à un spécialiste de la douleur

^{*} Évaluation par Échelle visuelle analogique : 0 = pas de douleur – 10 = pire douleur imaginable.

Cette procédure a pour objectif d'identifier le traitement ou l'association qui devrait apporter le plus grand soulagement avec le minimum d'effets secondaires, en prenant en considération : le(s) bénéfice(s) attendu(s), les effets indésirables potentiels, le risque d'interaction médicamenteuse en rapport avec la polymédication des patients âgés, ou les effets délétères sur les comorbidités, et si nécessaire, la rapidité de soulagement de la douleur (234).

Une attention particulière doit être portée sur l'identification d'une dépression, d'une anxiété ou de troubles du sommeil associés et sur tout autre facteur associé aux douleurs post-zostériennes qui pourrait avoir un effet négatif sur la qualité de vie. À la fois, la douleur et les effets négatifs associés doivent être régulièrement réévalués (262).

La prise en charge thérapeutique des douleurs post-zostériennes est le plus souvent un défi difficile à relever. Il l'est d'autant plus, chez les sujets âgés où polymédication et comorbidités réduisent fortement les options thérapeutiques (232).

Si la première mesure à prendre pour réduire l'intensité et la durée des douleurs associées au zona et prévenir la survenue des complications est l'initiation précoce d'un antiviral, les molécules actuellement disponibles ont une efficacité encore trop limitée sur la douleur (263). Ainsi, des combinaisons de divers analgésiques sont le plus souvent nécessaires (234, 264).

Les traitements généralement recommandés en première ligne incluent :

- des antidépresseurs dont principalement les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine [Effexor®], duloxétine [Cymbalta®]) ;
- les agonistes des canaux calciques $\alpha 2$ - δ (gabapentine [Neurontin® et génériques] ; prégabaline [Lyrica®]) ;

- des topiques anesthésiques (lidocaïne patch 5 %), dont l'utilisation peut cependant être limitée par le risque de surinfection cutanée et l'étendue anatomique des zones à couvrir (260).

Certains auteurs insistent également sur les bénéfices de la gabapentine, de la prégabaline et de la duloxétine sur les troubles du sommeil, l'anxiété et les symptômes dépressifs (264). L'efficacité d'antidépresseurs tels que la mirtazapine (non imipraminique/non IMAO) et la reboxétine (inhibiteur sélectif de la noradrénaline) n'a pas été suffisamment démontrée. Si les antidépresseurs tricycliques restent, pour certains, le traitement de référence, leur prescription, seuls ou en association, est fortement limitée chez les sujets âgés en raison des effets potentiels cardiaques et de leur activité anticholinergique (260, 265).

Il est habituel de commencer le traitement par un médicament de première ligne, et de recourir à une association de 2 médicaments de première ligne en cas d'effet insuffisant. En cas d'inefficacité des traitements de première ligne, seuls ou en association, le paracétamol, les agonistes opioïdes (tramadol, oxycodone [Oxycontin®, Oxynorm®], buprénorphine ; morphine ; hydromorphone [Sophidone®]) peuvent être proposés, en monothérapie ou combinés à une molécule de première ligne (234, 264). Cependant, le paracétamol ou les agonistes opioïdes peuvent être proposés en première intention : durant la phase de titration des médications de première ligne et/ou en cas d'exacerbation des douleurs (260).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être proposés en association aux agonistes opioïdes ou au paracétamol, mais leur prescription est fortement limitée chez les sujets âgés au regard des effets indésirables digestifs, cardiaques et rénaux (266). Les règles de prescription des médicaments de première intention et des agonistes opioïdes chez les sujets âgés sont proposées dans le *Tableau 18*.

Tableau 18 Initiation, doses d'entretien, métabolisme, principaux effets indésirables et précaution d'emploi des traitements pharmacologiques recommandés dans les douleurs associées au zona chez les sujets âgés (Inspiré de Dworkin HD et al.(260))

Classe médicamenteuse	Adaptation de la dose totale			Substrat des cytochromes P450 ^b	Index thérapeutique ^c	Principaux effets secondaires	Précautions d'emploi	Autres bénéfices
	initiale	titration ^a	maximale					
Antidépresseurs								
Duloxétine ^d (Cymbalta [®])	15 mg/24 h	15 mg/sem	30 mg/12 h	1A2, 2D6 ⁽⁻⁾	++	nausées, hypertension, tachycardie	hépatopathie, insuffisance rénale ^e , alcoolisme, association avec tramadol syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal	effet antidépresseur
Venlafaxine (Effexor [®])	37,5 mg/24 h	37,5 mg/sem	75 mg/12	2D6 ^{(-)*} , 3A4/5	+		insuffisance rénale ^e , alcoolisme, association avec tramadol, syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal	
Agonistes des canaux calciques $\alpha 2$-δ								
Gabapentine	100 mg/8 h	100 mg/8 h	1 200 mg/8 h	-	++	sédation, vertiges, œdèmes périphériques	insuffisance rénale ^e	antiépileptique, pas d'interaction médicamenteuse reconnue
Prégabaline (Lyrica [®])	50 mg/8-12 heures	chaque 1-7 jours 50 mg/8-12 h chaque 3-7 jours	200-300 mg/8-12 h	-	++	sédation, vertiges, œdèmes périphériques, tachycardie	insuffisance rénale ^e	<i>idem</i> , anxiolytique
Lidocaïne topique								
Lidocaïne patch 5 %	3/jour maximum 12 h	pas nécessaire	3/jour maximum 12-18 h	-	++	érythème localisé, rash	aucune	pas d'effet systémique

Agonistes opioïdes^f

Tramadol	25 mg/6 h	50–100 mg chaque 3-7 jours	50 mg/6 h	2B6, 3A4/5, 2D6*	+	nausée/vomissement, constipation, somnolence, vertiges épilepsie	insuffisance rénale ^e toxicomanie ^h , épilepsie, association avec SSRI, SSNRI	vitesse de l'effet antalgique
Oxycodone (Oxycontin [®] , Oxynorm [®])	1 mg/4–6 h	titration lente et prudente	pas de dose maximale	2D6*, 3A4	+	nausée/vomissement, constipation, somnolence, vertiges	insuffisance rénale ^e , toxicomanie ^h	
Buprénorphine	0,1 mg/8 h	titration lente et prudente	dose plafond ^g 4 mg/24 h	3A4/5	+		toxicomanie ^h	
Morphine	2,5 mg/4 h	titration lente et prudente	pas de dose maximale	–	+		insuffisance rénale ^e , toxicomanie ^h	
Hydromorphone (Sophidone [®])	0,5 mg/4 h	titration lente et prudente	pas de dose maximale	–	+			

SSRI : inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ; SSNRI : inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

^aTitration : dose supplémentaire à chaque palier/durée des paliers.

^bPrincipaux cytochromes P450 impliqués dans la voie métabolique présentés avec : (–) ou (+) selon effet inhibiteur ou inducteur, gras si voie métabolique principale et * si conduit à un métabolite actif.

^cRapport bénéfice/risque (effet antalgique/effet(s) indésirable(s)), « ++ » étant le rapport le plus favorable.

^dLe manque d'information relative aux effets cliniques et à la sécurité d'emploi à long terme est expliqué à une mise sur le marché récente.

^eImplique un ajustement de la dose initiale à la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault

^fPeuvent être proposés en première intention dans certaines conditions

^gDose plafond actuellement remise en question.

^hÊtre prudent si dépendance aux benzodiazépines connue par exemple, troubles de la personnalité...

En cas d'insuffisance rénale une attention particulière doit être portée sur l'utilisation de la buprénorphine dont le métabolisme est hépatique. Pour les autres analgésiques, les recommandations sur l'adaptation des doses à la clairance de la créatinine sont présentées dans le **Tableau 17** (232).

En cas de réponse insuffisante à ces molécules ou en cas de contre-indication, il faut faire appel à des molécules de troisième ligne (260). Elles incluent d'autres antiépileptiques (carbamazépine ; lamotrigine, oxcarbazépine ; topiramate; acide valproïque), d'autres antidépresseurs (bupropion ; citalopram ; paroxétine), des antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (dextrométhorphanne ; mémantine), la capsaïcine topique Zostrix® ou des injections intraveineuses de kétamine. D'efficacité non démontrée, ces molécules sont de plus d'emploi très limité dans la population âgée, où la polymédication est très fréquente (267). À noter que le clonazépam (Rivotril®) n'a jamais fait l'objet d'études contrôlées dans les douleurs neuropathiques et qu'il ne devrait être utilisé que dans de situations particulières (troubles de la déglutition, effet sédatif recherché) (232).

La stratégie thérapeutique des douleurs post-zostériennes doit ainsi être prudente et raisonnée, aussi bien, en termes de choix de molécule que de dosage, d'autant que les névralgies peuvent perdurer sur plusieurs années. Ainsi à titre d'exemple, la carbamazépine, inducteur des cytochromes P450 (1A2, 2C6, 3A4, 3A5), ne devrait plus être prescrite dans cette indication en raison d'un risque majeur d'interactions médicamenteuses (232).

Enfin, en cas de douleurs post-zostériennes réfractaires aux traitements ou en complément des médicaments, il peut s'avérer souvent utile d'agir sur les facteurs cognitifs, psycho-sociaux et comportementaux. Certains auteurs ont également démontré les bénéfices de la gabapentine, de la prégabaline et de la duloxétine sur la

qualité de vie, les troubles du sommeil, l'anxiété et les symptômes dépressifs associés aux névralgies post-zostériennes (264).

Des approches non pharmacologiques peuvent également être considérées telles que par exemple des techniques de relaxation et/ou d'amélioration des troubles du sommeil (234, 260). En cas de douleurs réfractaires, il est conseillé d'adresser les patients vers un centre spécialisé dans la prise en charge de la douleur où des techniques spécialisées, telles que neurolyse, infiltrations intrathécales de lidocaïne et corticostéroïdes, peuvent être proposées (266).

La neurostimulation transcutanée grâce à des électrodes reliées à un stimulateur, générateur d'impulsions tactiles de fréquences variables (10–100 Hz), appliquées sur les zones où la sensibilité tactile est conservée en évitant les zones d'allodynies, permet également chez certains patients de masquer les dysesthésies localisées (234, 260).

III-5-1-6 Prévention

La diminution de l'immunité cellulaire spécifique du *VZV*, observée dans la population âgée, est le principal facteur explicatif de la réactivation virale (224). Il est ainsi apparu que le seul moyen pour une personne ayant déjà eu la varicelle de limiter le risque de récurrence était un renforcement de l'immunité spécifique par contact avec le *VZV* soit par contact avec des sujets atteints de varicelle ou dans une moindre mesure de zona (268).

Ainsi dans un objectif de réactivation de l'immunité spécifique anti-*VZV* chez les sujets âgés, plusieurs études ont été menées sur l'utilisation de vaccins à virus *VZV* atténué ou tué. Toutes ont observé un effet bénéfique sur la réponse immune et ce avec une très bonne tolérance (269).

Plus récemment, dans un essai randomisé contrôlé, réalisé chez des sujets âgés, Oxman et al. ont montré que l'immunité spécifique contre le *VZV* était relancée après une immunisation avec un vaccin vivant atténué (228). La souche Oka-Merk utilisée, souche vaccinale du vaccin contre la varicelle, a été administrée à une dose 14 fois plus élevée, en une seule injection. Plus de 38 000 sujets de 60 ans ou plus (50 % >69 ans ; 7 % >80 ans), rapportant un antécédent de varicelle et n'ayant pas d'immunodépression, ont été inclus. Avec un taux de suivi de 95 % à 3 ans, l'immunisation réduisait significativement l'incidence du zona. En cas d'éruption dans le groupe vacciné, la durée moyenne et l'intensité des douleurs étaient significativement réduites (21 vs 24 jours). L'incidence des douleurs post-zostériennes était réduite de 67 % dans le groupe vaccin (0,5 vs 1,4 cas pour 1 000 personnes année, $p < 0,001$) et le fardeau lié à la maladie était significativement diminué dans le groupe vacciné ($p < 0,001$) et notamment chez les plus de 70 ans.

Cette étude démontre ainsi qu'il est possible de réduire significativement l'incidence du zona et de ses complications chez des sujets âgés ayant eu la varicelle, en réactivant l'immunité cellulaire anti-*VZV* par l'injection d'un vaccin. Les principaux effets indésirables, observés dans 2 % des cas, sont minimes et apparaissent principalement au niveau du site d'injection (érythème : 36 % ; douleurs : 34 % ; gonflement : 26 % ; prurit : 7 %). Les contre-indications sont par ailleurs peu nombreuses (hypersensibilité à un excipient, immunodéficience primaire ou acquise).

Ainsi en 2006, le Zostavax® (**Figure 10**), un vaccin vivant atténué, a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Agence européenne du médicament dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les sujets immunocompétents de 60 ans ou plus (270). En janvier 2007, une extension d'AMM aux personnes de 50 ans ou plus a été accordée et des recommandations nationales sur l'utilisation du Zostavax® ont été élaborées dans différents pays européens dont l'Autriche et la Suisse pour les sujets de 50 ans ou plus, avec une tarification européenne incluant la vaccination antigrippale.



Figure 10 le Zostavax® (271)

Ce vaccin est enfin disponible en France depuis le 15 juin 2015, au prix de 127,24 € la dose. Le prix d'une dose de vaccin sera remboursé à 30 % par l'Assurance maladie. Dans son dernier rapport, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande cette vaccination chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal d'une seule dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal (soit jusqu'au 28 février 2017), les personnes âgées de 75 à 79 ans pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage (272). Ainsi, la population cible dans les indications remboursées est estimée à 690 000 personnes par an après la période de rattrapage.

Bien que le vaccin apparaisse moins immunogénique après l'âge de 70 ans (273, 274), pour le moment aucune dose de rappel n'a été préconisée. Une seule injection semble suffisante pour induire une protection de longue durée (275), bien que la durée exacte de protection induite par la vaccination ne soit pas formellement connue (276).

Compte tenu des conséquences de la réactivation du *VZV* en termes de souffrances physiques et psychiques mais également de coûts financiers considérables autant pour les patients que pour les prestataires de santé (277), il serait important de favoriser l'accès au vaccin au plus grand nombre d'individus (278). L'association de la vaccination contre le zona à un autre programme de vaccination tel celui contre la grippe ou le *pneumocoque*, serait probablement un moyen efficace à proposer compte tenu de la population cible. De telles associations sont actuellement en cours d'évaluation (232).

III-5-2 Méningites

III-5-2-1 Epidémiologie

Les méningites bactériennes restent une pathologie rare chez le sujet âgé. Leur incidence ne dépasse pas 0,01 cas pour 100 000 habitants après 64 ans (279).

Alors que les méningites bactériennes touchent essentiellement les âges extrêmes de la vie avec un maximum de fréquence avant l'âge de un an (280, 281) et une recrudescence après 65 ans, il en est tout autrement au cours des méningites virales pour lesquelles les sujets âgés semblent moins concernés (282).

En effet, Le Moal et al. (283) ont étudié les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des méningites chez les sujets âgés. Ils ont recueilli rétrospectivement des informations cliniques dans 152 dossiers de patients hospitalisés dans le service de maladies infectieuses pour une méningite infectieuse sur une période de dix ans. Ils comptait moins de 11% de méningites virales chez les sujets de plus de 65 ans, contre près de 90 % chez les sujets jeunes comme dans l'étude de Gorse et al. (97 sur 134, soit 72,4 %) (284).

Cela pourrait s'expliquer, pour Tunkel et al.(285), par le fait que les patients âgés ont déjà été en contact, notamment dans leur enfance, avec les virus habituellement responsables de méningite virale (entérovirus) et ont ainsi développé des anticorps neutralisant toute nouvelle infection.

En s'intéressant plus particulièrement aux méningoencéphalites herpétiques, on constate qu'elles représentent de 10 à 35 % des différentes séries d'encéphalites virales (286-288). Si les cas apparaissent tout au long de la vie, on note deux pics d'âge pour sa survenue : un entre cinq et 30 ans et l'autre après 50 ans [38], comme cela a été observé ici. Les patients immunodéprimés, notamment ceux avec un déficit de l'immunité cellulaire (comme les sujets âgés), sont plus fréquemment atteints et de manière plus sévère que la population générale (287).

Parmi les méningites bactériennes, les germes les plus fréquents par ordre décroissant sont le *pneumocoque* (60 à 70 % des cas), la *Listeria* (10 % des cas, mais 80 % des cas de méningites à *Listeria* surviennent après 50 ans), le *staphylocoque doré* et les *streptocoques*. Il faut noter que le *méningocoque* est rare chez le sujet âgé (< 7 % des cas), de même que l'*Haemophilus influenzae*. Les méningites tuberculeuses sont très rares (279).

La plupart des auteurs mettent en évidence, dans leurs travaux sur les méningites bactériennes, un terrain prédisposant : les pathologies infectieuses ORL sont le plus souvent citées (289-292), le diabète (289, 291, 292), l'immunodépression (289, 291-293), les traumatismes crâniens (289-292), la neurochirurgie surtout dans les méningites nosocomiales (289, 291), l'alcoolisme (289), les pathologies infectieuses (pneumonie, endocardite) (289-292), le déficit en complément (293) ainsi que les pathologies de l'hémoglobine (293).

III-5-2-2 Diagnostic positif

Chez les sujets âgés atteints de méningite, les symptômes méningés habituels sont inconstants (céphalées : 31 à 81 % des cas, fièvre : 79 à 95 %, raideur de la nuque : 54 à 92 %), alors que le syndrome confusionnel et les troubles de conscience sont plus fréquents (69 à 89 % des cas). Cette symptomatologie atypique explique que le diagnostic de méningite soit rarement retrouvé comme motif initial d'hospitalisation (283, 294). En effet, chez le sujet âgé, la présentation typique de la méningite bactérienne est une association de fièvre, de troubles de conscience (de la confusion au coma) et éventuellement d'irritation méningée mais sans syndrome méningé franc (293), contrastant avec la présentation classique de l'enfant ou de l'adulte jeune (285). La raideur de la nuque est un signe trop peu spécifique chez le sujet âgé, et trop peu sensible pour être pris en compte (282). La confusion est donc chez le sujet âgé le principal signe de la méningite et doit alerter le clinicien (295). Néanmoins, cette confusion peut révéler n'importe quel type d'infection comme le montre l'étude prospective de Rockmond (296). La présence d'un purpura doit faire évoquer d'emblée un *méningocoque* (279).

Dans une étude portant sur des méningo-encéphalites herpétiques du sujet âgé (plus de 60 ans), 100 % des patients présentaient des signes neurologiques (trouble de conscience neuf fois, convulsions trois fois et signes focaux une fois sur un total de 13 patients) (288). Dans les méningites virales, les troubles de conscience sont fortement associés à l'*HSV* et ce quel que soit l'âge (283).

L'existence de troubles de la conscience (score de Glasgow < 8) ou de signes neurologiques focaux (21 à 39 % des cas) doit faire pratiquer un scanner cérébral en urgence (après une hémoculture et sans retarder la mise en route du traitement), à la recherche en particulier d'un abcès cérébral (285).

Enfin, l'examen clinique doit rechercher une porte d'entrée (ORL, pulmonaire ou urinaire). Comme chez le sujet plus jeune, l'examen clé est bien sûr la ponction

lombaire, qui confirme le diagnostic et permet l'identification du micro-organisme responsable et la détermination de sa sensibilité aux antibiotiques. Les hémocultures sont positives dans 50 % des cas (279).

III-5-2-3 Mortalité

Weisfelt et al. (297) ont étudié les caractéristiques cliniques, microbiologiques et l'évolution des méningites communautaires selon l'âge dans une étude prospective multicentrique aux Pays-Bas de 1195 patients. Le taux de complication était significativement plus élevé chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (72 versus 57 % ; $p \leq 0,001$), avec en conséquence des taux de mortalité significativement plus élevés (34 versus 13 % ; $p \leq 0,001$). Parmi les causes de décès, les défaillances cardiorespiratoires étaient significativement plus fréquentes chez les sujets âgés (25 versus 11 % ; $p \leq 0,06$), alors que l'engagement cérébral était plus fréquent chez les sujets plus jeunes (23 versus 2 % ; $p \leq 0,004$).

D'autres facteurs semblent corrélés avec un mauvais pronostic, comme la nature du germe en cause : *Streptococcus pneumoniae* a le plus mauvais pronostic (298, 299), puis *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* (291, 300-302) ; l'âge (284, 300, 303, 304), le niveau de la glycorachie (305), le terrain (300, 305), les formes comateuses (284, 300, 301, 304), la protéinorachie élevée (284, 304) ou l'absence de raideur de la nuque (304, 306).

Ainsi, les sujets âgés ayant une méningite présentent le plus souvent des symptômes classiques de méningite bactérienne. Le principal germe pathogène responsable de méningites dans ce groupe d'âge est *Streptococcus pneumoniae* et il est associé à un fort taux de mortalité. Alors que la cause de décès la plus fréquente chez les sujets âgés est la défaillance cardiorespiratoire, la cause la plus fréquente de décès chez les sujets plus jeunes est l'engagement cérébral (2).

III-5-2-4 Stratégies thérapeutiques

Le traitement d'une méningite bactérienne est urgent et souvent probabiliste au début. Il fait appel à l'amoxicilline (200 mg/kg/j en 4 à 6 injections intraveineuses) ou sur une céphalosporine de 3^e génération (C3G). En cas de suspicion de *Listeria*, l'amoxicilline est indispensable (en raison d'une résistance naturelle à toutes les céphalosporines), en association avec un aminoside ou du cotrimoxazole. Après identification du germe, le traitement est adapté à l'antibiogramme. Pour la tuberculose, le traitement repose sur la triple ou quadruple antibiothérapie classique (279).

La mortalité (de 15 à 34 %) et les séquelles (surdité ou hémiparésie...) des méningites bactériennes sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez le sujet âgé (72 % de complications), en raison souvent du retard diagnostique (279).

En ce qui concerne la prévention, l'intérêt de la vaccination antipneumococcique est probable. En cas de méningite à méningocoque chez un sujet âgé ou dans son entourage, il faut bien sûr appliquer les mesures de chimioprophylaxie habituelles : rifampicine pendant 48 heures ou spiramycine pendant 5 jours (279).

III-5-3 Bactériémies et septicémies

III-5-3-1 Généralités

La bactériémie est définie par la présence d'une ou de plusieurs bactéries dans le sang. L'incidence des bactériémies augmente avec l'âge (307-310). En effet, Martin et al. ont montré que l'âge médian d'admission pour sepsis, y compris en présence d'une bactériémie, était passé de 67 à 71 ans en 24 ans ($p < 0,001$), et que le risque relatif de développer un sepsis à plus de 65 ans était de 13,1 par rapport à la population des moins de 65 ans (7). Concernant les bactériémies uniquement, l'incidence passe de 140/100 000 entre 40 et 59 ans, à 455/100 000 de 60 à 79 ans et   1455/100 000 au delà de 80 ans (310). La différence entre les sexes augmente aussi avec l'âge pour atteindre un rapport homme/femme de presque 2 après 80 ans (310).

De même, le sepsis et le choc septique sont des pathologies fréquentes dont l'incidence est en constante augmentation. Cette tendance à l'augmentation peut s'expliquer par le vieillissement de la population, la fréquence croissante des comorbidités associées, une sensibilisation à la détection et une prise en charge de plus en plus intensive de ces pathologies (311, 312). Ils constituent l'une des principales causes de décès dans le monde. La mortalité associée au sepsis peut atteindre 25-30 %, voire 40-50 % en cas de choc septique (313). Près de 30 % des patients admis en réanimation le sont pour un sepsis ou vont développer un sepsis au cours de leur hospitalisation (313).

De nombreuses études menées au début des années 2000 ont objectivé l'importance d'une prise en charge précoce et intensive pour réduire la morbidité associée au sepsis (314-316). La reconnaissance des états septiques constitue un préalable indispensable pour atteindre cet objectif. Les dernières décennies ont vu évoluer les définitions du sepsis et choc septique, tendant plus récemment vers une simplification des critères diagnostiques. On distingue désormais uniquement le sepsis et le choc septique. Ces nouvelles définitions mettent l'accent sur la notion de dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital. L'association entre mortalité et défaillance d'organe se retrouve dans le score SOFA (Sequential[Sepsis-Related]Organe Failure Assessment) et sa version simplifiée le qSOFA (quick SOFA)(312).

Le sepsis est alors défini comme une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'organisme à une infection. Cette notion de dysfonction d'organe repose sur le score SOFA .Il compte six défaillances d'organe cotées chacune de 0 à 4 (**Tableau 19**). Un score ≥ 2 est associé à un risque de mortalité de 10 % (317). Quant au choc septique, forme grave et continuum du sepsis, sa définition s'appuie sur plusieurs critères : sepsis avec hypotension persistante, malgré un remplissage vasculaire nécessitant le recours aux amines vasopressives, afin de maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et hyperlactatémie > 2 mmol/l.

La complexité du score SOFA et la nécessité de prélèvements biologiques limitent son application en dehors des services de réanimation, amenant à développer une version simplifiée le qSOFA. Il comporte trois variables (altération de la conscience, PAS \leq 100 mmHg et FR \geq 22/min) cotées chacune un point et pouvant être facilement mesurées notamment aux urgences. Le qSOFA ne constitue pas un critère diagnostique de sepsis mais un outil permettant une identification rapide des patients les plus graves ou susceptibles de s'aggraver. L'association de deux variables sur trois a en effet, démontré une valeur prédictive en termes de mortalité similaire à celle du score SOFA (317).

Tableau 19 Description des scores SOFA et qSOFA (312)

SOFA <i>Sequential</i> <i>(sepsis-related)</i> <i>organ failure</i> <i>assessment</i>	Six variables : <ul style="list-style-type: none"> • Fonction respiratoire : rapport PaO₂/FiO₂ • Coagulation : taux de plaquettes (/mm³) • Fonction hépatique : bilirubinémie (mg/dl ou μmol/l) • Fonction cardiovasculaire : pression artérielle moyenne (mmHg) et administration d'amines vasopressives (μg.kg⁻¹.min⁻¹) • Score de Glasgow (/15) • Fonction rénale : taux de créatinine plasmatique (mg/dl ou μmol/l) et diurèse (ml/24h)
qSOFA quick SOFA	Trois variables : <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence respiratoire \geq22/min • Altération de la conscience : oui /non • Pression artérielle systolique \leq100 mmHg

PaO₂: pression partielle en oxygène dans le sang artériel. **FiO₂**: fraction inspirée en oxygène

Tableau 20 Critères du score SOFA (318)

<h1 style="margin: 0;">SOFA Score</h1> <h2 style="margin: 0;">The European Society of Intensive Care Medicine</h2>					
SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FIO ₂ or SaO ₂ /FIO ₂ mmHg	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
Coagulation	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin(mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or any	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine (mg/dl) or urine output (ml/d)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <5.00	>5.0 or <200

QSOFA



Figure 11 Le qSOFA, version simplifiée du score SOFA (319)

III-5-3-2 Epidémiologie microbiologique

Comme pour la majorité des infections, l'épidémiologie microbiologique varie en fonction du lieu et du mode d'acquisition de l'infection (communautaire, nosocomiale et associée aux soins) (320).

Les bactéries responsables de bactériémies chez le sujet âgé sont différentes de celles rencontrées chez le sujet plus jeune, car : a) il existe une plus grande diversité de bactéries responsable de bactériémie ; b) les patients de plus de 65 ans sont plus souvent infectés par des bacilles Gram négatif et les sujets jeunes par des cocci Gram positif (7, 321).

Escherichia coli est le premier organisme retrouvé dans les bactériémies chez les patients de plus de 65 ans suivi par *Staphylococcus aureus* et ces données microbiologiques sont constantes dans le temps depuis les années 1980 jusqu'à nos jours (7, 309, 310, 322-331).

Il existe cependant des différences selon les tranches d'âge considérées : l'épidémiologie bactérienne change après 65 ans mais le groupe d'âge le plus jeune (entre 65 et 75 ans) présente une épidémiologie plus proche de l'adulte jeune alors que le groupe le plus âgé (supérieur à 85 ans) a des incidences et prévalences de bactériémies à entérobactéries très élevées (310, 327). Si l'incidence des bactériémies à cocci Gram positif en particulier *Staphylococcus aureus* est multipliée par dix chez l'homme entre 40 et 80 ans, celle des bactériémies à *Escherichia coli* est multipliée par 20 pour les mêmes groupes d'âge (11,6 à 249,9/100 000/an) (310).

Pour les bactériémies nosocomiales ou associées aux soins, *Staphylococcus aureus* représenterait la bactérie la plus fréquemment isolée dont une moitié des isolats serait méticilline résistante jusqu'à ces dernières années en France. Les sujets âgés sont plus susceptibles d'être infectés par des souches résistantes à la méticilline que les sujets jeunes (332). Cependant, d'autres études retrouvent une prédominance de bacilles Gram négatif, même dans le cas de bactériémies nosocomiales (333).

Les autres bactéries cocci Gram positif fréquemment rencontrées sont *Streptococcus spp.* et *Enterococcus spp.*, quant aux bacilles Gram négatif, elles sont représentées en leur majorité par les *klebsielles*, *Proteus* et *Enterobacter*. La plus grande fréquence des bactériémies polymicrobiennes est controversée chez le sujet âgé (322-324,327,334).

De façon plus inquiétante, il existe depuis une décennie une émergence d'entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE) ; elle a incité la réalisation d'études spécifiques sur les bactériémies à EBLSE mais peu de données sont disponibles dans la population âgée (335). L'âge est un facteur de risque d'être infecté par des EBLSE, potentiellement du fait d'une exposition plus importante aux antibiotiques (336) mais aussi de façon indépendante : certains facteurs « gériatriques » tels que la dépendance fonctionnelle, le fait de vivre dans une unité de long séjour seraient d'ailleurs associés au risque de bactériémie à EBLSE, indépendamment de la durée de l'antibiothérapie préalable, d'une hospitalisation dans les trois derniers mois, d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure invasive dans l'année précédente (337).

Les bactéries rencontrées dans le sepsis des sujets âgés dépendent aussi de la porte d'entrée infectieuse, et la prédominance des bacilles Gram négatif en particulier *Escherichia coli* s'explique par la fréquence des infections urinaires (7, 320, 329, 335).

La fréquence des bactériémies d'origine urinaire est plus élevée chez le sujet âgé (7, 329), les modifications anatomiques et fonctionnelles, les prévalences élevées des colonisations urinaires, associées à l'âge mais aussi l'usage plus fréquent de sondes urinaires peuvent expliquer ce résultat (329), même si les bactériuries associées aux sondes urinaires semblent rarement se compliquer de bactériémies (338).

Par ailleurs, la proportion des pneumonies à bacilles Gram négatif est plus importante dans la population gériatrique (7). Ce taux élevé pourrait être expliqué essentiellement par une colonisation oropharyngée par des bacilles Gram négatif et des inhalations plus fréquentes (27). Les portes d'entrée digestives sont relativement négligées en dehors de franches infections intra-abdominales malgré un vieillissement digestif et colique net et un risque accru de translocation bactérienne ; seuls de nouveaux moyens diagnostiques nous permettront de mieux reconnaître l'origine réelle des bactéries en cause (320).

III-5-3-3 Diagnostic positif

Comme pour d'autres infections, la présentation clinique des bactériémies chez le sujet âgé est plus souvent atypique d'une part du fait de l'absence de certains signes infectieux comme la fièvre (339), les frissons ou les signes infectieux en rapport avec l'organe atteint (signes fonctionnels urinaires, toux ou signe de Murphy) (325, 340), d'autre part, par la présence de signes non infectieux comme la confusion, les chutes, l'anorexie ou l'altération de l'état général (325, 340). Ceci est d'autant plus vrai que le patient présente un syndrome démentiel préexistant (341).

Ce manque de spécificité se retrouve également au niveau biologique avec, par exemple, la présence inconstante d'une hyperleucocytose (339). En effet, le rendement des biomarqueurs dans le sepsis reste controversé (342). Ainsi l'hyperleucocytose comme marqueur d'infection est classique mais de valeur très limitée, la CRP montre des rendements très variables de même que la procalcitonine bien que cette dernière soit plus spécifique d'infection bactérienne; dans des études récentes, les valeurs prédictives négatives de la procalcitonine en cas de bactériémies étaient supérieures à 95 % (343, 344). Une étude réalisée dans une population âgée confirme ces résultats (345). Il semblerait donc possible d'éliminer une bactériémie en cas de procalcitonine <0,4 ng/l (320).

Savoir quand réaliser des hémocultures est une question primordiale. En effet la rentabilité de la réalisation d'hémoculture dépend du contexte clinique. La présence d'un sepsis et des frissons sont classiquement évocateurs de bactériémie. Une étude réalisée au Japon a montré que la présence de frissons était le meilleur facteur prédictif de bactériémie quel que soit l'âge mais l'effet était encore plus important dans la population très âgée (>80 ans) ; la présence d'une fièvre était également un bon indicateur de bactériémie dans le groupe des patients âgés (346). Des hémocultures (deux séries) doivent donc être réalisées devant un sepsis sans porte d'entrée évidente ou devant toute suspicion d'infection potentiellement bactériémique (320).

Devant un tableau évocateur de bactériémie, la recherche d'une porte d'entrée infectieuse est indispensable d'une part pour prescrire une antibiothérapie probabiliste adéquate mais également pour déterminer le traitement spécifique complémentaire nécessaire (par exemple, lever un obstacle sur les voies urinaires, discuter d'une prise en charge chirurgicale ou endoscopique en cas d'infection des voies biliaires). Les difficultés sémiologiques en gériatrie sont multiples. Une porte d'entrée urinaire est suspectée devant la présence d'un globe urinaire ou d'une incontinence récente, l'ancienneté d'un souffle cardiaque est une donnée à obtenir. La recherche d'une plaie chronique infectée suppose qu'on retourne le patient pour observer son sacrum (320).

Il n'est pas rare, chez le sujet âgé, que des hémocultures, réalisées devant un tableau évocateur de sepsis sans porte d'entrée infectieuse identifiée, reviennent positives. La recherche d'une porte d'entrée peut alors être réalisée en fonction du ou des germes identifiés (320).

III-5-3-4 Stratégie thérapeutique

La rapidité de mise en œuvre d'une antibiothérapie adaptée et la restauration d'une hémodynamique efficace sont des facteurs pronostiques déterminants et constituent la base de l'early goal directed therapy (EGDT) (*Annexe I*) (314).

En effet, reconnaître un sepsis voire un choc septique associé à un épisode bactériémique est important car la prise en charge sera spécifique selon les recommandations décrites dans «the Surviving sepsis campaign guidelines » (347) qui doivent en partie rester les mêmes chez le sujet âgé, en particulier la réalisation d'hémoculture avant le début de l'antibiothérapie (deux paires d'hémocultures en 30 minutes), l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre dans l'heure suivant le diagnostic de sepsis et l'adaptation secondaire en fonction des résultats microbiologiques. La voie sous-cutanée n'est pas recommandée dans ce cas, au moins initialement, car le temps pour atteindre une concentration plasmatique satisfaisante de l'antibiotique est plus long et l'absorption de l'antibiotique peut être réduite du fait de la vasoconstriction cutanée périphérique (320).

Pour le malade à domicile, l'hospitalisation est le plus souvent nécessaire. Pour le malade en institution, en fonction de la gravité du tableau clinique et du personnel disponible, le traitement peut parfois être envisagé sur place (279). Une prise en charge en réanimation doit être discutée en fonction de la gravité du sepsis sévère mais également du statut fonctionnel, de l'autonomie, des comorbidités et de la volonté du patient (320).

La première dose d'antibiotique doit être maximale, même en présence d'une insuffisance rénale, l'adaptation se fera secondairement (320). Les principaux antibiotiques utilisés figurent sur le **Tableau 21**. Le plus souvent, il faut utiliser une céphalosporine de 3^e génération (C3G), seule ou en association à une quinolone. L'association à un aminoglycoside doit être réservée à des situations cliniques graves (choc septique), pour obtenir un traitement rapidement bactéricide (le plus souvent en une injection par jour et pour une durée inférieure à 5 jours). Certaines associations

(ticarcilline+clavulanate ou imipénème + cilastatine) doivent être réservées à des services spécialisés. En cas de suspicion d'infection à staphylocoque résistant à la méticilline, le recours à la vancomycine est logique après avis spécialisé, mais nécessite une étroite surveillance avec adaptation à la clairance de la créatinine, dosages sanguins réguliers, tolérance clinique et auditive. Ce traitement doit être réévalué dès que les résultats bactériologiques sont connus. Les nouveaux antibiotiques efficaces sur le staphylocoque (linézolide, tigécycline, daptomycine) ne doivent pas être utilisés dans cette situation (279).

Pour les fluoroquinolones, elles sont aussi efficaces par voie orale que par voie parentérale, avec un coût beaucoup moins important dans le premier cas ; la ciprofloxacine existe en suspension buvable, ce qui peut être utile pour les malades ayant des difficultés à avaler ou porteurs d'une sonde nasogastrique (279).

Tableau 21 Exemples d'antibiothérapies probabilistes chez la personne âgée ayant une suspicion de septicémie (279).

Porte d'entrée suspectée	Antibiotiques
Absence d'orientation	C3G ou amoxicilline-acide clavulanique ± fluoroquinolone
Pulmonaire	C3G ou amoxicilline-acide clavulanique ± fluoroquinolone ou macrolide
Pneumopathie de déglutition	Amoxicilline-acide clavulanique ou C3G + imidazolé
Urinaire	Fluoroquinolones ou C3G

C3G : céphalosporine de troisième génération.

Le traitement hémodynamique repose sur un remplissage par du sérum physiologique pour corriger une éventuelle hypovolémie. Si cette première étape est inefficace ou mal tolérée, il est possible d'instaurer un traitement à base de substances inotropes positives (dopamine ou dobutamine), mais il faut alors impérativement transférer le malade en réanimation (279).

En gériatrie, la prise en charge des décompensations des autres comorbidités est indispensable (320).

III-5-3-5 Pronostic

Les infections sont plus sévères et le taux de mortalité lié au sepsis plus élevé dans la population des sujets âgés. Après ajustement au sexe, à l'origine de l'infection, aux comorbidités et à la sévérité de la maladie, l'âge supérieur à 65 ans a été identifié comme facteur de risque de mortalité dans les sepsis (OR 2,26 [2,17-2,36], p <0,001) (7). D'autres études retrouvent également un taux de mortalité lié au sepsis plus élevé chez les patients âgés (308, 348). Le risque de présenter un sepsis sévère était sept fois plus important parmi les patients de plus de 65 ans dans une étude de cohorte comprenant 342 épisodes de bactériémies par rapport aux sujets plus jeunes (349).

Le taux de mortalité lié aux bactériémies toutes bactéries confondues communautaires ou nosocomiales se situe entre 11 % et 30 % dans le premier mois qui suit l'épisode infectieux (322, 323, 325-327, 329, 333).

L'effet de l'âge sur le taux de mortalité est discuté. La plupart des études retrouvent un taux de mortalité (J7-J30) plus élevé dans la population âgée (322-325, 340, 349, 350), indépendamment du taux de comorbidités (324, 325).

Les facteurs de risque associés à la mortalité consécutive à des bactériémies chez le sujet âgé, en dehors de l'âge, comprennent l'hypoalbuminémie (331), le nombre de comorbidités (322, 324), la CRP élevée (331), la fièvre modérée (331), le statut fonctionnel (333, 351), l'acquisition d'infection nosocomiale (327, 333), l'insuffisance

rénale (322, 329, 334), la porte d'entrée infectieuse autre qu'urinaire (322, 326) et la gravité de l'épisode infectieux (326, 335).

La porte d'entrée urinaire est associée à un meilleur pronostic (330,334,335, 352). Les facteurs de risque de mortalité des bactériémies liés à l'hôte, en particulier les comorbidités, semblent avoir plus d'influence que les facteurs de risque liés à la bactérie (facteurs de virulence) (334).

Le délai de mise en route d'une antibiothérapie adaptée est un élément pronostique majeur (322, 326, 335) ; ce délai dépend du profil de résistance de la bactérie et en particulier du risque d'infection par des EBLSE (353, 354).

La réalisation de prélèvements microbiologiques avant l'initiation de l'antibiothérapie, la connaissance des antécédents microbiologiques du patient et des traitements antibiotiques administrés dans les six derniers mois sont des éléments importants. L'écologie bactérienne du lieu de vie du patient participe également au choix de l'antibiothérapie (320).

III-5-4 Infections de prothèse articulaire

L'arthroplastie totale représente l'une des interventions chirurgicales électives les plus fréquemment pratiquées chez les sujets âgés. On estime qu'environ 1 à 3% de la population âgée (65 ans et plus) subira une arthroplastie totale de hanche à un moment donné (355). L'arthroplastie totale s'est révélée être l'une des procédures les plus réussies en chirurgie orthopédique, améliorant significativement la qualité de vie des patients, leur mobilité et leur indépendance. Cependant, l'infection de prothèse articulaire (IPA) reste l'une des complications les plus graves en chirurgie orthopédique. Bien qu'il s'agisse d'une complication rare (1-2%), elles mettent en jeu le pronostic fonctionnel avec un taux de mortalité approchant 8% chez les personnes âgées (356).

III-5-4-1 Etiologies

L'IPA est égalitaire entre adultes jeunes et sujets âgés. L'implant peut être contaminé pendant la chirurgie, par des agents pathogènes véhiculés par l'air dans la salle d'opération ou par des bactéries sur la peau des patients ou du personnel opérant, ou après le geste opératoire, par contiguïté à partir d'un foyer infectieux cutané et des tissus mous ou par voie hématogène (357).

Les implants peuvent être couverts par la fibronectine et le fibrinogène, ce qui facilite l'adhésion des bactéries à la surface de l'implant aboutissant à la formation de biofilm (357).

Staphylococcus spp et *Pseudomonas* sont les bactéries productrices de biofilm les plus incriminées dans la pathogenèse de l'IPA. Dans une étude de cohorte portant sur 38 patients âgés de plus de 60 ans ayant un diagnostic d'IPA dans deux hôpitaux américains entre 1977 et 1987 (358), les *staphylocoques* à coagulase négative, les *Staphylocoques dorés* et les *entérocoques du groupe D* étaient les microorganismes les plus isolés respectivement (33%, 27% et 24% des épisodes).

Comme décrit chez les patients adultes, *Staphylococcus aureus* est habituellement isolé au cours des infections précoces dans les trois premiers mois après la chirurgie, alors que les staphylocoques à coagulase négative sont plutôt isolés au cours des infections tardives (plus de 2 ans après la chirurgie) (359) de même que les *streptocoques* (9-10%), les *entérocoques* (3-7%) et les *anaérobies* (2-4%) (360).

Dans une étude récente (361), les micro-organismes gram-négatifs étaient impliqués dans 15% des épisodes d'IPA. Les patients présentant une IPA due à une bactérie gram-négative étaient plus âgés et avaient développé une infection plus précocément que ceux avec une IPA due à une bactérie gram-positive. *Pseudomonas aeruginosa* était l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (40% des épisodes), suivi par *Escherichia coli* (19%) et *Klebsiella pneumoniae* (15%).

Par ailleurs, une préoccupation majeure au cours des dernières années a été l'augmentation des cas d'infections dues au *Staphylococcus aureus* résistant à la *méticilline* (SARM) et aux bactéries gram-négatives multirésistantes, en particulier les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes et à la colistine de dans plusieurs établissements de soins de santé dans le monde (362-365).

III-5-4-2 Facteurs de risque

L'âge avancé a souvent été décrit comme un facteur de risque important d'IPA, en plus de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis, de l'immunosuppression, de la corticothérapie, du mauvais état nutritionnel, de l'obésité et du diabète sucré (366-369). Des facteurs chirurgicaux tels que la stérilité, la prolongation du temps opératoire, l'utilisation de ciment imprégné d'antibiotiques sont également des éléments déterminants dans le risque d'infection chez les adultes et les patients âgés (370-372).

III-5-4-3 Diagnostic :

Le diagnostic d'IPA repose sur la clinique, la microbiologie, l'anatomopathologie et l'imagerie. Réalisé de façon précoce, il permet, grâce à une antibiothérapie et un traitement chirurgical adaptés, de sauver la prothèse et la fonction articulaire (357).

a- Clinique :

La douleur est le symptôme prédominant et est souvent exacerbée par le mouvement. La chaleur locale, la sensibilité, l'écoulement de pus et l'épanchement sont utiles pour diagnostiquer l'infection (373).



Figure 12 Aspect clinique évocateur d'infection sur prothèse totale du genou (374).

Il est admis que les personnes âgées peuvent avoir des infections graves en l'absence de signes ou de symptômes typiques. La fièvre, par exemple, est absente chez 30-50% des personnes âgées même dans le cadre d'infections graves (375).

b- Biologie :

Au cours du vieillissement, l'impact des marqueurs biologiques sur le diagnostic d'infection reste discutable, en raison de l'apparition d'un état inflammatoire chronique qui peut limiter la spécificité des tests (376, 377). Le rôle de la procalcitonine (PCT) a récemment été évalué chez les patients ayant subi une révision de prothèse totale du genou ou de la hanche, elle est spécifique (98%) mais peu sensible (33%) (378).

Comme pour les adultes, l'identification de l'étiologie de l'IPA est toujours problématique chez les personnes âgées. Des échantillons profonds de liquide synovial et de cultures de tissus péri-prothétiques sont plus spécifiques et plus précis

pour la détection de l'agent étiologique. Malheureusement, des cultures profondes sont rarement réalisées avant le début des antibiotiques, donc des cultures faussement négatives sont possibles. La culture d'une plaie superficielle peut être faite, mais elle représente souvent une colonisation bactérienne de la peau. L'utilisation de la biologie moléculaire peut être utile pour un diagnostic microbiologique rapide et plus sensible bien que des études ad hoc aient donné des résultats controversés (379-384).

Dans une étude comparant la biologie moléculaire et les techniques de culture conventionnelle dans le diagnostic des IPA, une sensibilité, une précision et des valeurs prédictives négatives significativement plus élevées ont été rapportées pour la première, avec une concordance de 83% entre les résultats émanant des deux techniques (380).

La numération des leucocytes dans le liquide synovial et le taux des neutrophiles peuvent être un moyen rapide de différencier l'IPA du descellement aseptique (*Annexe I*) (385). Les limites majeures de ces méthodes sont liées à l'absence de seuils applicables à tous les types de prothèses articulaires ou aux patients atteints d'une maladie articulaire inflammatoire sous-jacente (357).

L'histopathologie pourrait ajouter des informations importantes pour aider au diagnostic de l'inflammation aiguë. Récemment, une technique de sonication (*Annexe I*), utilisée pour échantillonner des bactéries du biofilm à la surface des implants de hanche et de genou enlevés et placés dans des récipients solides, a été cliniquement validée (386).

Un essai prospectif a comparé la culture d'échantillons obtenus par sonication de prothèses de hanche et de genou explantées pour déloger les bactéries adhérentes de la prothèse avec une culture classique de tissu péri-prothétique pour le diagnostic microbiologique d'IPA. Les sensibilités des tissus péri-prothétiques et des cultures de fluides soniques différaient significativement (respectivement 60,8 et 78,5%) alors que les spécificités étaient de valeur similaire (respectivement 99,2 et 98,8%). Les

sensibilités des tissus péri-prothétiques et de la culture des fluides soniques différaient également significativement chez les patients recevant une thérapie antimicrobienne dans les 14 jours précédant la chirurgie (respectivement 45 et 75%) (386). La principale limitation de cette technique est la difficulté à identifier les espèces bactériennes en raison de leurs variations dans l'apparence phénotypique et la réaction biochimique (387).

c- Imagerie :

Les radiographies standards ont une faible sensibilité et une faible spécificité pour la détection des IPA, en particulier dans les infections précoces. Des radiographies en série (*Annexe I*) peuvent être utiles pour surveiller les remaniements osseux et pour écarter les luxations et les fractures péri-prothétiques.

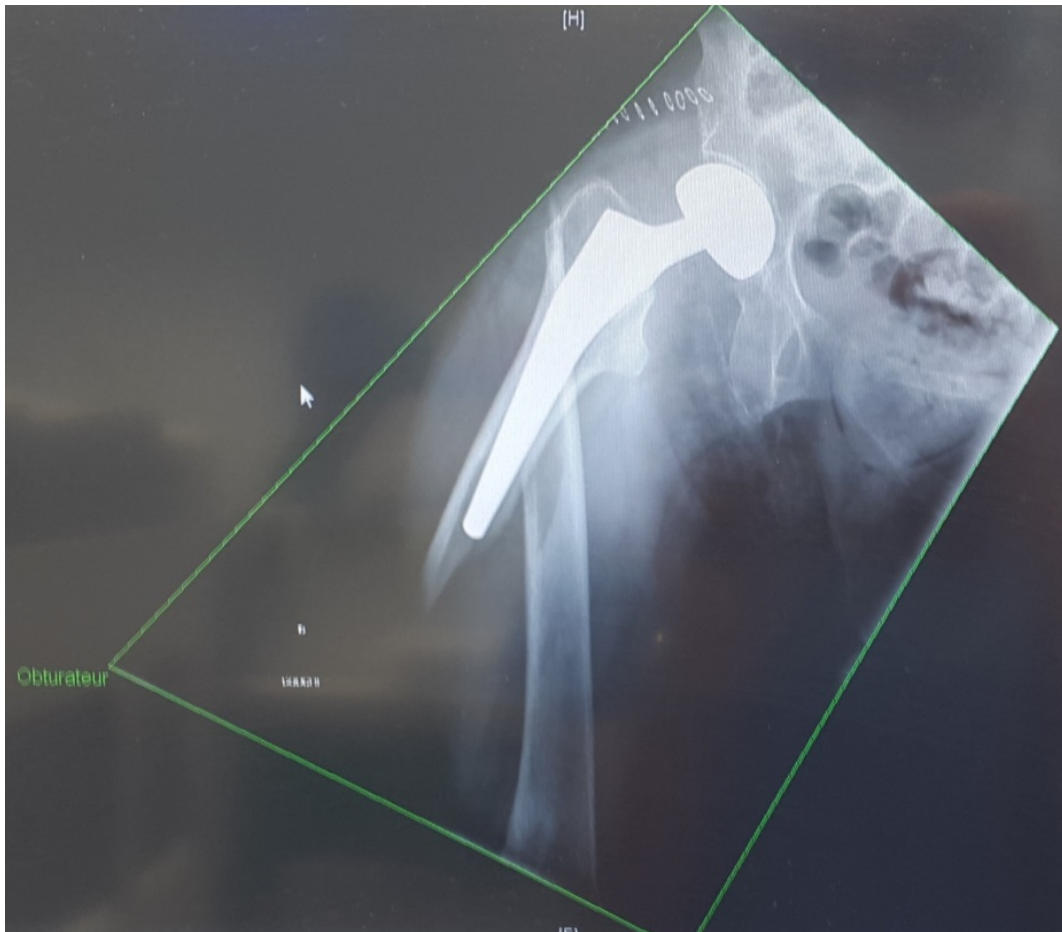


Figure 13 *Patiente âgée de 80 ans, Antécédents: ostéoporose, arthroplastie par prothèse intermédiaire de hanche (PIH) droite le 03/07/2016, victime d'une chute mécanique de sa hauteur en marchant dans la salle de bain, Signes fonctionnels: douleur+ déformation de la hanche droite.*

Radio de la hanche droite: fracture péri-prothétique du fémur droit.

(Service de chirurgie orthopédique et de la colonne vertébrale [Professeur Patrick Tropicano], Hôpital La Timone, Marseille (France))

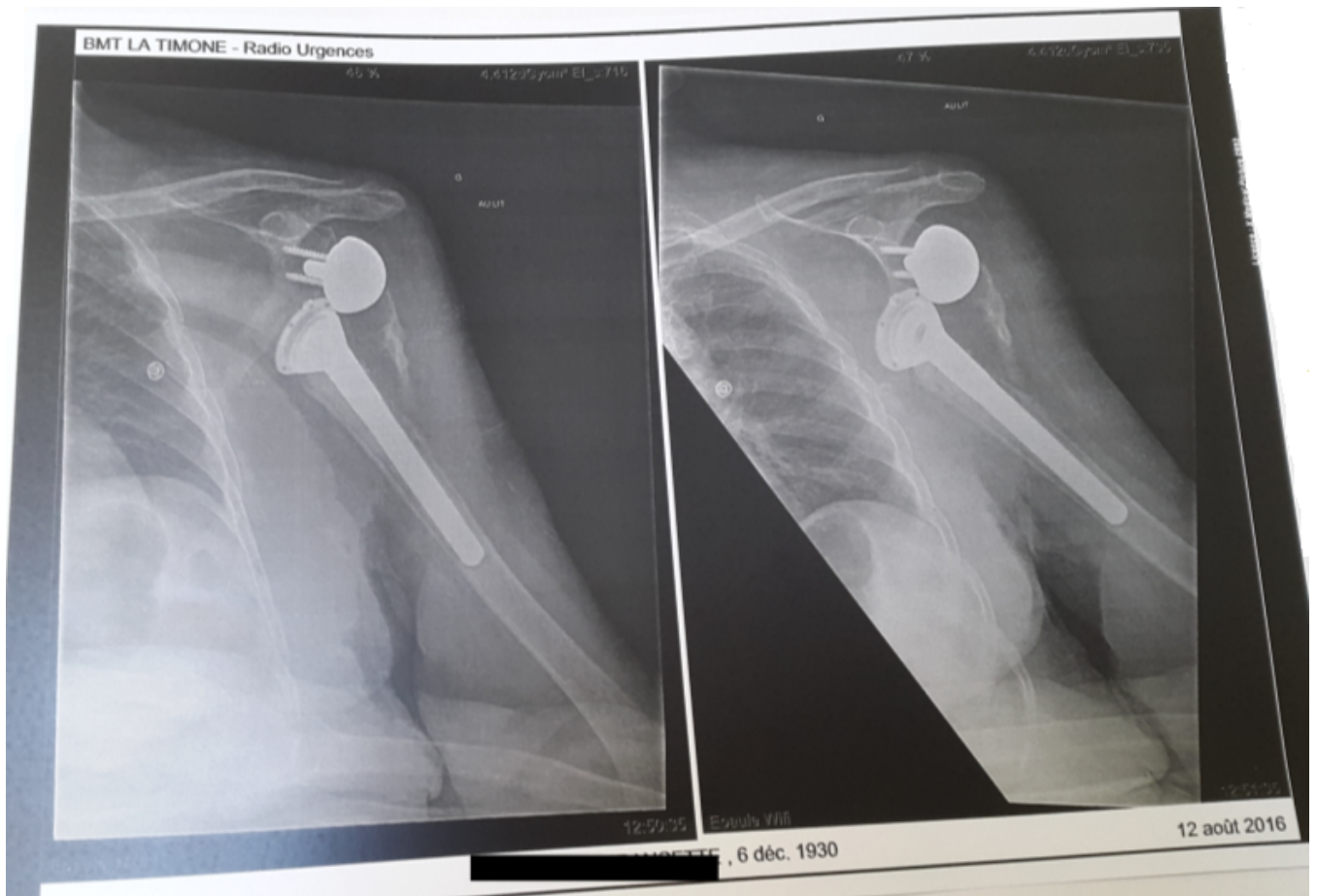


Figure 14 *Patiente âgée de 86 ans, Signes fonctionnels: douleur+ impotence fonctionnelle totale (IFT) du membre supérieur gauche.*

Radio de l'épaule gauche: luxation sur prothèse inversée de l'épaule gauche.

(Service des Urgences adultes [Professeur Pierre Michelet], Hôpital La Timone, Marseille (France))

L'échographie peut détecter une collection purulente et peut être utile pour guider le drainage. La tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique fournissent des informations plus précises sur les tissus normaux et anormaux mais sont associées à des artefacts produits par les prothèses (357).

La scintigraphie osseuse avec le méthylène diphosphonate marqué au technétium 99m (^{99m}Tc) (*Annexe I*) n'est pas spécifique à l'infection et reste anormale depuis plus d'un an après l'implantation de la prothèse (388). L'adjonction de gallium-67 améliore la spécificité jusqu'à 70-80%. L'introduction de leucocytes autologues marqués in vitro a considérablement amélioré la précision du diagnostic d'IPA par les radioisotopes (389). L'imagerie des leucocytes marqués combinée à l'imagerie de la moelle osseuse en utilisant du soufre colloïdal marqué par le technétium 99m est actuellement le test d'imagerie le plus précis (390).

D'autres études d'imagerie telles que la scintigraphie avec des anticorps monoclonaux anti-granulocytes et l'imagerie combinant la tomographie par émission de positons (Positron Emission Tomography) (PET) et la tomодensitométrie (Computed Tomography) (CT) sont en cours d'évaluation (357).

III-5-4-4 Traitement :

Les objectifs du traitement de l'IPA s'articulent autour des éléments suivants :

- éradiquer l'infection
- prévenir sa récurrence
- et préserver la fonction articulaire mécanique.

Les infectiologues, les microbiologistes et les chirurgiens sont des acteurs essentiels d'une approche pluridisciplinaire visant à assurer la meilleure gestion possible de la population âgée avec une IPA. Les interventions en deux étapes avec retrait de la prothèse, administration prolongée d'antibiotiques et réimplantation

ultérieure du dispositif sont habituellement considérées comme le « gold standard » (**Figure 15**). Cette approche nécessite de longues périodes d'immobilisation et une réhabilitation prolongée, ainsi que deux interventions chirurgicales majeures (357).

L'explantation complète de la prothèse peut être relativement contre-indiquée chez de nombreux patients plus âgés en raison de l'existence de comorbidités ou d'activité physique réduite (357).



Figure 15 Réimplantation en deux étapes (391).

A : infection de prothèse du genou à *Streptococcus viridans* un an après arthroplastie.

B : 1^{ère} étape : mise en place d'un spacer temporaire avec antibiotique après explantation de la prothèse

C : 2^{ème} étape : réimplantation d'une prothèse contrainte du genou trois mois après le débridement initial.

Une approche alternative, moins agressive, est le débridement chirurgical avec maintien de la prothèse, suivie d'une antibiothérapie prolongée. Conformément aux guidelines les plus récentes de la Société de Maladies Infectieuses de l'Amérique (IDSA) (392), cette approche devrait exclusivement être consacrée aux patients avec

une prothèse bien fixée en l'absence de tractus sinusal et dans les 30 jours suivant l'implantation ou moins de 3 semaines de l'apparition des symptômes. Les patients qui ne répondent pas à ces critères présentent un risque élevé de rechute, mais le maintien de la prothèse est accepté, si des stratégies alternatives sont impossibles en raison d'un risque trop élevé de complications ou de mortalité, ce qui est le cas chez de nombreux patients âgés (357).

Une étude de modélisation a comparé l'efficacité et le coût de l'intervention en deux étapes au débridement avec maintien de la prothèse et antibiothérapie suppressive dans les cohortes de patients âgés de 65 et 80 ans. Le débridement initial avec maintien de la prothèse ont permis l'augmentation de l'espérance de vie de 2,2 à 2,6 ans par année de vie pondérée par la qualité par rapport à l'intervention en deux étapes. En outre, cette approche moins agressive était rentable dans toutes les cohortes (357).

Une étude plus récente a cependant démontré que le traitement conservateur était associé à un taux d'échec très élevé chez les patients âgés ayant une longue durée de symptômes avant le diagnostic (plus de six mois) (393).

Le choix de l'antibiotique dépendra du type de bactérie et de son profil de sensibilité, de l'efficacité des antibiotiques vis-à-vis des biofilms et des microorganismes intracellulaires, des caractéristiques du patient et des objectifs à long terme. Les médicaments administrés pour traiter les IPA devraient avoir une activité bactéricide contre les organismes à croissance lente dans le biofilm et atteindre une concentration élevée dans l'os. Parmi les antibiotiques les plus «anciens», il faut envisager la céfazoline, la rifampicine, la minocycline et le cotrimoxazole. Le choix de l'antibiotique adéquat et la durée de traitement idéale des IPA ne sont toujours pas définis et très peu d'essais ont comparé l'efficacité de différents antibiotiques (357).

Après débridement et maintien de la prothèse, les guidelines de l'IDSA (392) proposent l'administration d'une antibiothérapie parentérale adaptée au germe en association avec la rifampicine par voie orale à la dose de 300 à 450 mg deux fois par jour pendant 2 à 6 semaines, suivie de l'administration de la rifampicine plus un antibiotique par voie orale pendant 3 ou 6 mois en cas de d'infection de PTH ou PTG, respectivement. En cas de résection d'arthroplastie et de réimplantation planifiée, il est recommandé d'administrer une antibiothérapie parentérale spécifique au germe ou hautement biodisponible par voie orale pendant 4 à 6 semaines.

Une méta-analyse portant sur l'efficacité clinique des antibiotiques contre les infections osseuses et articulaires chez l'adulte a montré une tendance vers une meilleure maîtrise de l'infection en faveur d'une association rifampicine/ciprofloxacine versus la ciprofloxacine en monothérapie pour le traitement des infections staphylococciques liées aux dispositifs orthopédiques (différence de risque absolu de 29%) (394).

Pour les IPA causées par le *Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline*, une association d'une bêta-lactamine avec de la rifampicine pendant 2 à 6 semaines après débridement et maintien de prothèse est indiquée. Cette association permet de prévenir le risque élevé d'émergence de résistance à la rifampicine. La nafcilline ou la céfazoline sont des molécules de choix si les staphylocoques sont sensibles à l'oxacilline. Pour les staphylocoques résistants à l'oxacilline, la vancomycine est encore considérée comme l'antibiotique de choix (392, 395, 396). L'association aux quinolones est la plus utilisée et son efficacité a été documentée dans plusieurs études (397, 398).

Pour les infections dues au *Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM)*, des doses élevées de triméthoprime / sulfaméthoxazole ont été utilisées avec un taux de guérison global à 6 ans de 67% (399). Le cotrimoxazole et la minocycline ont tous deux été utilisés en association avec la rifampicine (399, 400).

Les nouveaux antibiotiques tels que le linézolide et la daptomycine, bien que non approuvés pour les infections osseuses, sont de plus en plus utilisés chez les patients présentant une IPA causée par le *SARM* (392, 401, 402).

Le linézolide est un antibiotique bactériostatique, avec une excellente biodisponibilité par voie orale, capable de tuer environ la moitié des isolats cliniques de cellules *SARM* dans les biofilms. La daptomycine exerce une activité contre le *SARM* et les *entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)*, et est capable de tuer également les bactéries en phase stationnaire dans le biofilm. Son utilisation a été étudiée dans les infections orthopédiques et a montré un taux de guérison cumulatif de 81% (403). La dose optimale de daptomycine pour les infections osseuses et articulaires est toujours en cours d'étude, bien que les données publiées aient montré un taux d'échec plus élevé chez les patients recevant 4 mg/kg/jour ou moins (357).

Des essais cliniques randomisés prospectifs sont de ce fait nécessaires pour confirmer davantage le rôle de ces nouveaux médicaments dans le traitement des IPA chez les personnes âgées, en mettant particulièrement l'accent sur la posologie, la durée et les aspects pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (357).

III-5-4-5 Prévention :

L'antibioprophylaxie précédant l'intervention d'implantation de la prothèse permet de réduire le risque d'infection ultérieure. Les céphalosporines de première ou de deuxième génération sont généralement recommandées en chirurgie orthopédique (396). Dans les milieux à forte prévalence de *SARM*, les glycopeptides sont proposés (357).

Une antibioprophylaxie est recommandée avant tout geste invasif pouvant entraîner une bactériémie (dentaire, urologique et autres interventions chirurgicales et médicales) chez les patients porteurs d'une prothèse articulaire, en particulier si un ou plusieurs des facteurs de risque suivants sont présents: l'immunodépression, les arthropathies inflammatoires, le diabète insulino-dépendant, l'obésité, le tabagisme, des infections antérieures de prothèse articulaire, la dénutrition, l'hémophilie, l'infection à VIH et la néoplasie (404).

III-5-5 Infections à *Helicobacter pylori*

L'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est une infection gastrique chronique à bacille Gram négatif dont la prévalence augmente avec l'âge. Acquisée dans l'enfance, l'infection à *H. pylori* peut induire toute une cascade d'évènements menant aux pathologies gastriques de type ulcères gastroduodénaux, lésions précancéreuses gastriques, et lymphomes gastriques de type MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) (405). Les particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette infection en gériatrie sont donc importantes à prendre en compte.

III-5-5-1 Epidémiologie

a- La bactérie

C'est en 1982 que deux médecins australiens, Robin Warren et Barry Marshall, ont isolé et cultivé les premières souches de *Campylobacter pyloridis*, rebaptisé par la suite *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (406).

Le genre *Helicobacter*, regroupe plus d'une vingtaine d'espèces. Il s'agit d'un bacille à Gram négatif spiralé incurvé, de 2,5 à 5 µm de long et de 0,5 à 1 µm de large qui présente une affinité pour l'épithélium de l'estomac. Il possède quatre à six flagelles engagés unipolaires. Il est acidotolérant et croît de manière optimale à pH neutre, mais ne peut survivre à des pH inférieurs à 4 en présence d'urée. Il a la caractéristique de

résister à l'acidité gastrique, de se mouvoir dans le mucus gastrique visqueux et d'échapper au système immunitaire de l'hôte (405).

Toutes les souches isolées en clinique produisent une uréase en quantité abondante. Cette enzyme hydrolyse l'urée présente dans l'environnement gastrique, pour aboutir à une libération de dioxyde de carbone et d'ammoniac. L'ammoniac ainsi produit va neutraliser l'acide gastrique à proximité de la bactérie favorisant ainsi sa survie dans l'acidité gastrique. L'uréase est un déterminant essentiel à sa survie, des souches de *H. pylori* dépourvues de protéines structurales ou auxiliaires étant incapables de résister à des pH acides ou de coloniser l'estomac (407).

b- Modes de transmission

Le réservoir exclusif de *H. pylori* est l'estomac humain (408), et sa transmission est essentiellement interhumaine. À partir de l'estomac, *H. pylori* peut être éliminé dans les vomissements, la salive lors de reflux gastro-œsophagien ou dans les selles lors d'une accélération du transit intestinal.

Les modalités de transmission semblent différentes entre les pays développés et les pays en développement. Dans ces derniers, la voie oro-fécale et la voie oro-orale coexistent du fait de mauvaises conditions socio-économiques et hygiéniques (409). Dans les pays développés, la transmission oro-fécale a progressivement disparu, laissant la place à la voie orale-orale, secondaire aux vomissements et au reflux gastro-œsophagien (408).

c- Prévalence de l'infection à *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* évolue decrescendo ces dernières années surtout chez les populations jeunes et d'âge moyen en raison de l'amélioration de la qualité des soins de santé et des options thérapeutiques devenues plus efficaces (410). Cependant, le taux d'infection par *H. pylori* et ses complications continuent de croître avec l'âge dans le monde entier (411).

Des études épidémiologiques rapportent une prévalence plus élevée de l'infection à *H. pylori* chez les personnes âgées avec un ratio de plus de 70% chez les patients atteints de maladies gastro-intestinales et environ 60% chez les patients asymptomatiques (412, 413).

Bien que la majorité des patients infectés restent asymptomatiques tout au long de la vie, environ 10% à 20% des patients développeront un ulcère gastroduodénal et 1% développeront un cancer gastrique et un lymphome du MALT (du tissu lymphoïde associé aux muqueuses) en plus des complications extra-digestives possibles (414, 415). Les patients âgés souffrent particulièrement de complications plus graves entraînant des taux d'hospitalisation et de mortalité plus élevés (416, 417).

Cette différence dans la population gériatrique peut être illustrée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, chez un patient âgé, la présentation de l'infection à *H. pylori* peut être fruste ou atypique, ce qui peut retarder le diagnostic. Avec l'âge avancé, la fréquence des comorbidités et la polymédication, en particulier les médicaments causant des lésions de la muqueuse gastrique et des saignements (par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les bisphosphonates, les antiplaquettaires, la warfarine) peuvent conduire à des complications accrues et sévères de l'infection à *H. pylori* (418). En particulier, les AINS et *H. pylori* sont indépendamment les deux principales causes d'ulcère gastro-duodénal dans la population adulte (419).

En effet, malgré la synergie peu claire et assez complexe entre l'infection à *H. pylori* et les AINS, il est bien connu que les deux détériorent considérablement les mécanismes de défense de la muqueuse. En outre, la diminution de la sécrétion des prostaglandines protectrices, ainsi que celle de l'acide gastrique (éventuellement due à une gastrite atrophique fundique) associée à l'âge avancé peuvent détruire la barrière muqueuse (420, 421). Des études cliniques réalisées aux États-Unis ont montré que le pourcentage de dépistage de *H. pylori* chez les patients âgés hospitalisés atteints d'ulcère est de seulement 40% à 56%, avec un taux d'amélioration sous traitement de 50% à 73% après un test respiratoire positif (422).

Ces résultats indiquent que même si les caractéristiques cliniques et la distribution épidémiologique de l'infection à *H. pylori* chez les personnes âgées ont été largement rapportées, l'attention médicale pour l'infection à *H. pylori* dans cette population reste faible (411).

III-5-5-2 Complications de l'infection à *H. pylori*

a- Ulcères gastroduodénaux

L'incidence des ulcères gastroduodénaux augmente avec l'âge, avec de manière concomitante, une augmentation des complications et de la mortalité dans cette population (423-426). L'ulcère gastroduodéal hémorragique représente le problème le plus difficile à prendre en charge chez la personne très âgée, les taux de resaignement et les taux de mortalité étant particulièrement élevés chez les personnes de plus de 80 ans (405).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce constat. Tout d'abord, il faut souligner les difficultés de la prise en charge de la maladie ulcéreuse au sein de la population très âgée chez qui le diagnostic de la maladie ulcéreuse est encore réalisé tardivement, l'ulcère n'étant souvent mis en évidence que devant des signes de complications à type d'hémorragie ou de perforation gastrique (427). Les signes typiques à type d'épigastrie sont souvent absents, seulement un tiers des personnes de plus de 60 ans ayant des symptômes douloureux (428). Dans la pratique gériatrique, l'anorexie et la malnutrition protéino-énergétique représentent très souvent des signes d'alerte amenant la réalisation d'une endoscopie digestive haute. L'exploration endoscopique, par ailleurs bien tolérée par les patients très âgés, permet alors d'apporter un diagnostic dans plus de 50 % des cas (429).

Le deuxième facteur de gravité des ulcères chez la personne âgée est la plus forte consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou d'aspirine. Pilotto et al.(430) ont montré qu'un âge avancé (supérieur à 60 ans) était un facteur de risque indépendant dans la survenue des lésions hémorragiques chez les malades recevant des

AINS. Ce risque augmente de manière linéaire avec l'âge, et est accru en cas de comorbidités ou de polymédications, fréquentes. L'avancée en âge peut, en effet, être responsable d'une insuffisance rénale ou d'une hypoalbuminémie dont la conséquence est une augmentation de la fraction libre des AINS et par là, une augmentation de leurs effets iatrogènes (405).

La plupart des études réalisées chez les personnes âgées montrent une prévalence plus élevée de l'infection à *H. pylori* chez les malades souffrant d'ulcères gastroduodénaux, que chez ceux n'ayant pas d'ulcères, avec des taux allant de 65 à 75 % (425, 431). En ce qui concerne la responsabilité respective des deux facteurs de risque mentionnés (AINS, *H. pylori*) dans la survenue des ulcères gastroduodénaux, il existe une augmentation du risque de complications hémorragiques en cas de prise d'AINS isolée, d'infection à *H. pylori* isolée, mais l'infection à *H. pylori* ne semble pas avoir de rôle pathogène additif à celui des AINS (405).

b- Cancer gastrique

En Europe, l'incidence du cancer gastrique augmente avec l'avancée en âge, notamment à partir de 60 ans. En France, dans le registre de la Côte D'or, les résultats ont montré que l'incidence du cancer de l'estomac passe de 14,4 pour 100.000 pour la tranche d'âge comprise entre 45 et 54 ans à 146 pour 100.000 après 75 ans (432).

Des études épidémiologiques ont montré que l'infection à *H.pylori* multipliait le risque de cancer gastrique d'un facteur compris entre deux et six (433). Plus récemment, Ekström et al. (434) ont montré qu'en tenant compte de la recherche de marqueurs sérologiques plus sensibles, tels que les anticorps anti-CagA, le risque relatif de cancer gastrique devenait supérieur à 20. Le calcul du risque individuel chez un patient infecté par *H. pylori*, montre qu'un patient infecté sur 100 développera un cancer comparé à seulement un patient non infecté sur 750. En considérant la topographie du cancer, le risque de cancer distal (diffus ou intestinal) est le seul augmenté alors que celui du cancer du cardia n'est pas associé à l'infection à *H. pylori* (405).

Les processus biologiques de carcinogenèse sont différents entre les cancers gastriques de type intestinal et de type diffus. Le cancer gastrique de type intestinal est le résultat d'un long processus de transformation de la muqueuse gastrique. D'après Correa, il existe la séquence suivante : gastrite chronique ; atrophie ; métaplasie intestinale et dysplasie avant la survenue du cancer gastrique (435). L'infection à *H. pylori* joue un rôle majeur dans la survenue de ces lésions précancéreuses, notamment par le biais de la gastrite chronique et de l'atrophie gastrique (436). Selon l'hypothèse de Correa, *H. pylori* conduirait à une altération des propriétés physiques et chimiques du mucus gastrique, le rendant plus sensible aux facteurs carcinogènes (405).

L'hypochlorhydrie, secondaire à l'infection à *H. pylori*, favoriserait la survenue d'une prolifération bactérienne intestinale qui par une nitrate réductase, transformerait les nitrates en nitrosamine, substance carcinogène. L'hypochlorhydrie peut également induire une hypergastrinémie qui a pour conséquence une augmentation de la prolifération cellulaire épithéliale gastrique (437). Dans les adénocarcinomes gastriques de type diffus, la relative rareté des lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale témoigne de la possibilité d'une transformation maligne directement à partir des lésions de gastrite (438).

H. pylori joue également un rôle dans la survenue du cancer gastrique, par l'intermédiaire de certains facteurs de virulence, comme l'îlot de pathogénicité cag. Des études génotypiques réalisées à partir des souches de *H. pylori* isolées chez des cancéreux gastriques, ont confirmé l'implication de CagA dans la survenue des cancers gastriques, notamment en Europe (439).

Des facteurs environnementaux, tels que le tabac, la forte consommation en sel, et la faible consommation de fruits et légumes, peuvent également exposer les patients au risque de cancer gastrique. Correa et al. (440), ont réalisé une étude dans une région de Colombie à fort risque de cancer gastrique, et ont montré qu'une supplémentation en anti-oxydants de type β -carotène ou acide ascorbique, permettait d'obtenir une régression

de l'atrophie et de la métaplasie intestinale dans les mêmes proportions qu'un traitement d'éradication de l'infection à *H. pylori*.

Enfin, la spécificité génétique de l'hôte influence aussi le risque de survenue du cancer. La prévalence de l'infection à *H. pylori* est plus importante chez les patients avec antécédent familial de cancer gastrique. L'atrophie gastrique et l'hypochlorhydrie sont plus fréquentes chez les personnes apparentées au premier degré de patients atteints d'un cancer de l'estomac que chez les témoins, malgré une incidence similaire de l'infection à *H. pylori* (441). Cette susceptibilité génétique au cancer qui concerne le polymorphisme de certaines cytokines comme l'interleukine 1 β se surajoute au rôle de l'infection à *H. pylori* (442).

III-5-5-3 Diagnostic

Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* est difficile à réaliser dans la population très âgée, en raison de la perte de l'autonomie, des troubles cognitifs et de la constipation fréquents (405).

a- Méthodes indirectes

Ces méthodes diagnostiques présentent l'avantage d'être « non invasives » c'est-à-dire n'ayant pas recours à l'examen endoscopique de l'estomac. Elles présentent également l'avantage de ne pas induire de biais d'échantillonnage contrairement aux méthodes réalisées à partir de prélèvements gastriques (405).

❖ Sérologie

L'infection à *H. pylori* induit l'apparition d'anticorps spécifiques de type IgG. Ces anticorps apparaissent au bout de deux à trois semaines après le début de l'infection, et diminuent lentement pour descendre sous le seuil de positivité après plusieurs mois ou années, suite à l'éradication de l'infection à *H. pylori*. Chez l'adulte, les techniques immunoenzymatiques (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)) ont globalement une sensibilité de 85 à 95 % et une spécificité de 80 à 95 % (405).

Même si la plupart des études épidémiologiques utilisent la sérologie comme test diagnostique chez la personne âgée, les données de la littérature restent contradictoires en ce qui concerne les performances diagnostiques de ce test dans cette population. La sérologie a permis à certains auteurs d'obtenir des résultats plus fiables qu'en utilisant l'histologie dans le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez des personnes âgées présentant des lésions de gastrite chronique atrophique. Ainsi, Safe et al.(443), ont montré une excellente corrélation entre la sérologie (mesures quantitatives) et la sévérité de la gastrite chez la personne âgée. Karnes et al.(444), ont réalisé une étude chez des patients présentant des lésions de gastrite chronique atrophique, et ont montré que la sérologie permettait le diagnostic de l'infection dans 86 % des cas contre seulement 33 % quand l'histologie était utilisée (444).

D'autres auteurs considèrent, au contraire, que chez la personne âgée, ce test soit surestime, soit sous-estime le diagnostic de l'infection. Il peut exister un risque de surestimation du diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez la personne âgée, une sérologie positive étant fréquemment retrouvée. Ainsi, Liston et al. (445), ont montré que près d'un tiers des patients âgés avait une sérologie positive sans signe d'infection active de type *H. pylori*. Par ailleurs, des auteurs ont montré que le suivi sérologique post-éradication de l'infection présentait des inconvénients dans la population âgée, en raison d'une grande hétérogénéité de la réponse IgG anti-*H. pylori* et en raison d'une grande variabilité des délais de disparition des anticorps après éradication de l'infection (six mois ou plus) (446).

Il peut également exister un risque de sous-estimer le diagnostic de l'infection à *H. pylori* dans la population âgée. Cela peut s'expliquer par la plus forte prévalence de la dénutrition protéino-énergétique pouvant induire un risque d'immunodépression humorale et cellulaire (447).

Cependant, la sérologie est utile chez les patients avec une faible charge bactérienne (par exemple, en cas d'utilisation récente des antimicrobiens et des antisécroires, d'ulcère hémorragique ou de présence de lésions malignes) et reste donc le seul test qui n'est pas affecté par des changements locaux dans l'estomac. En outre, pour tous les examens invasifs et non invasifs, sauf pour la sérologie, l'interruption de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) deux semaines avant l'examen est nécessaire (448).

Une autre méthode est celle de l'immunoempreinte ou immunoblot, de développement plus récent (449). Elle permet de mettre en évidence des anticorps dirigés contre des protéines antigéniques particulières de *H. pylori* (CagA, VacA, urease A et B). L'antigène CagA est le marqueur de virulence le plus étudié, il existe une association entre la présence de souches CagA positif et l'ulcère duodéal, mais également avec le cancer gastrique et la gastrite atrophique. Pilotto et al.(450), ont ainsi montré que la présence de souches CagA positif était un facteur de risque indépendant dans la survenue de lésions d'atrophie gastrique et de métaplasie intestinale.

❖ Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 (^{13}C) repose sur l'ingestion d'urée marquée au ^{13}C associée à de l'acide citrique afin de retarder la vidange gastrique. Quand *H. pylori* est présent, l'urée est hydrolysée en dioxyde de carbone et en ammoniac par l'uréase bactérienne. Le CO_2 marqué au ^{13}C est alors absorbé, et éliminé dans l'air expiré. Le carbone marqué est ensuite détecté par spectrométrie de masse dans l'air expiré collecté (405).

Le test respiratoire constitue une méthode diagnostique très performante, notamment dans le suivi post-éradication de l'infection à *H. pylori*. Le principal inconvénient de cette méthode est la nécessité d'un équipement lourd et coûteux qui associe la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse. Cependant, ce désavantage est éliminé par l'envoi des prélèvements respiratoires sans conditions particulières aux laboratoires possédant cet équipement (405).

Dans la population âgée, le test respiratoire présente l'avantage d'être non invasif et bien toléré et demande un minimum de coopération. Pilotto et al.(451), ont montré d'excellentes performances diagnostiques chez les personnes âgées, ce test étant de réalisation simple même chez celles ayant des troubles cognitifs sévères. Dans une étude récente réalisée chez la personne très âgée et hospitalisée, il a été démontré que sans la réalisation de ce test diagnostique, un tiers des patients inclus n'auraient pas été détectés comme infectés par *H. pylori* (447).

Là encore, les données de la littérature sont contradictoires. Certains auteurs rapportent un risque de surestimation du diagnostic de l'infection à *H. pylori* en utilisant ce test chez la personne âgée. En effet, en raison d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, et/ou de l'hypochlorhydrie gastrique responsable d'une pullulation bactérienne d'origine intestinale, des bactéries uréase positive peuvent coloniser l'estomac et diminuer la spécificité du test (452). Certaines situations peuvent, au contraire, entraîner une sous-estimation du diagnostic de l'infection chez la personne âgée. Parmi ces situations, il faut noter les antécédents de résection gastrique, la quantité d'urée retenue dans le moignon gastrique étant alors insuffisante pour la détection de l'infection à *H. pylori*. Le concept de fragilité des personnes très âgées peut également induire une sous-estimation du diagnostic de l'infection pour les raisons citées précédemment (405).

❖ **Détection des antigènes de *H. pylori* dans les selles**

Bien que la présence de *H. pylori* viable dans les selles soit rarement vérifiée, il est en revanche habituel d'y rencontrer des antigènes de cette bactérie. Un test appelé Premier Platinum HpSA a été développé (453). Il consiste en un test Elisa permettant la détection des antigènes de *H. pylori* dans les selles. Ce test utilise des anticorps polyclonaux anti-*H. pylori* adsorbés sur les cupules d'une microplaque afin de capturer les antigènes de *H. Pylori* présents dans un échantillon de selles diluées. Ce test a de bonnes performances diagnostiques, est non invasif, et peut être facilement réalisé dans un laboratoire de routine.

Ce test a en fait été peu utilisé chez la personne âgée à ce jour. La constipation plus fréquente chez la personne âgée peut en altérer la sensibilité. En effet, le temps de passage de la bactérie dans le côlon risque d'être prolongé conduisant à la dégradation des antigènes de *H. pylori* et diminuant leur chance de détection (454). Le test HpSA présente aussi l'inconvénient d'être de réalisation difficile chez la personne âgée pour des raisons pratiques de difficultés de recueil des selles, notamment dans les cas de constipation terminale, de troubles cognitifs et de perte d'autonomie (447). Par ailleurs, comme pour les autres tests (sauf la sérologie), la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons diminue les performances de ce test en raison de l'augmentation du pH gastrique (405).

b- Méthodes directes

Le diagnostic initial de l'infection à *H. pylori* est réalisé dans la grande majorité des cas lors d'une endoscopie digestive haute motivée par des symptômes compatibles avec une maladie ulcéreuse ou une tumeur gastroduodénale. Plusieurs tests peuvent être utilisés, dont le test rapide à l'uréase, l'histologie, la culture et la biologie moléculaire à partir de prélèvements biopsiques gastriques (405).

❖ Test rapide à l'uréase

Il existe plusieurs tests disponibles basés sur la mise en évidence de l'activité uréasique d'une biopsie contaminée par *H. pylori*, parmi lesquels le CLO-test® et le PyloriTek®. Le test le plus couramment utilisé en France est le CLO-test®. Il consiste en une gélose contenue dans une cupule avec de l'urée dans un milieu faiblement tamponné à pH 5. La production d'ammoniac par l'uréase bactérienne a pour résultat le virage au rouge de la phénolphtaléine utilisée comme indicateur coloré (405).

Dans la population âgée, ce test perd de sa sensibilité, pour n'atteindre que 55 % après 60 ans (455). Cela peut s'expliquer par les deux raisons déjà évoquées, à savoir des antécédents récents de prises médicamenteuses (antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons IPP) et la présence fréquente de lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale ou peu colonisées par la bactérie. En effet, une étude a montré qu'en cas de lésion d'atrophie chronique gastrique 50 % des patients âgés de plus de 60 ans avaient des résultats faussement négatifs (455). La faible densité de la bactérie sur ces biopsies peut expliquer ce résultat (405).

❖ **Histologie**

L'examen anatomopathologique est la méthode diagnostique la plus couramment pratiquée. Elle permet à la fois de mettre en évidence *H. pylori* et d'évaluer les éventuelles lésions histologiques de la muqueuse gastrique (**Figures 16 et 17**).

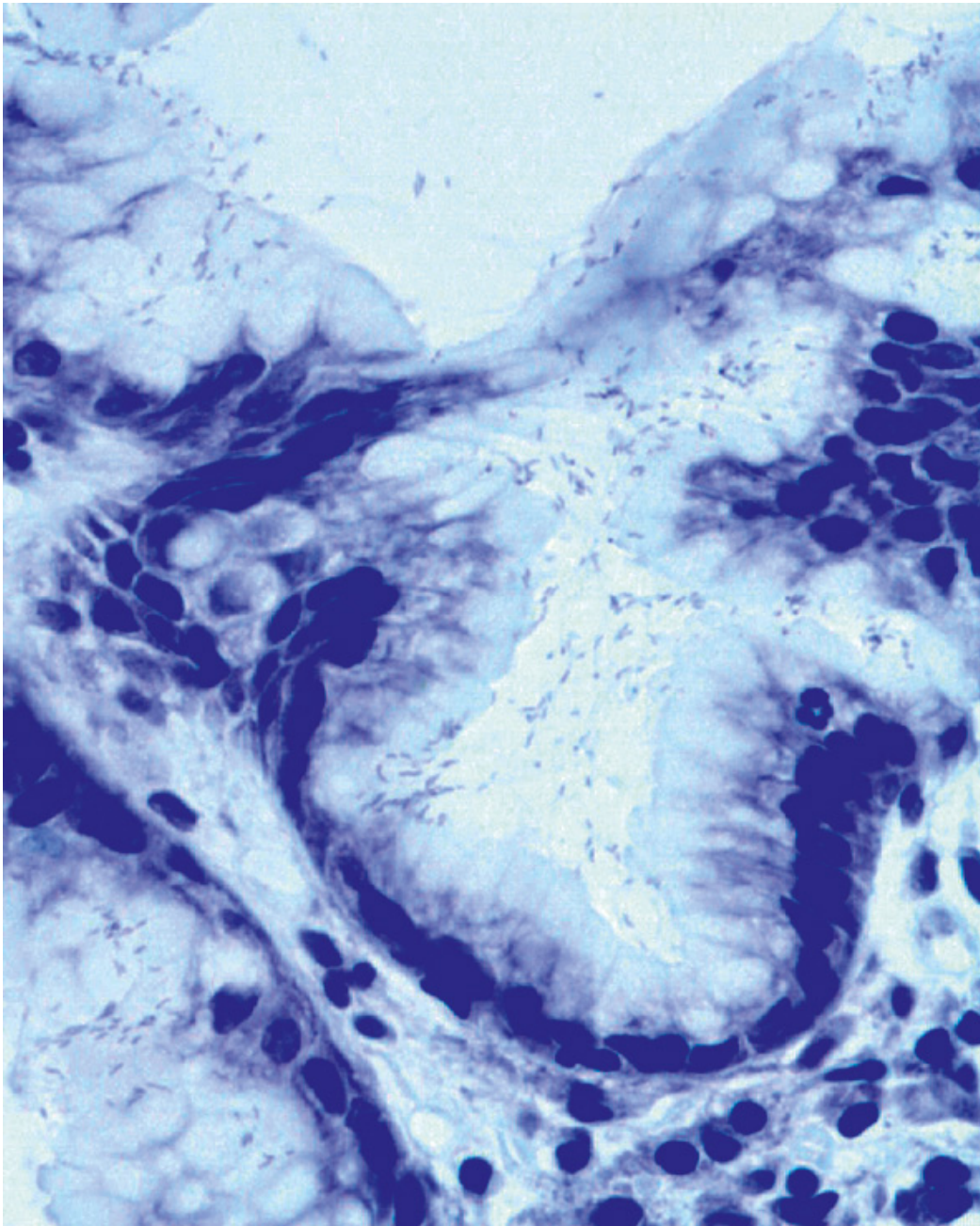


Figure 16 *Nombreux Helicobacter pylori dans le mucus des surfaces*
(coloration spéciale de Cresyl violet) (456)

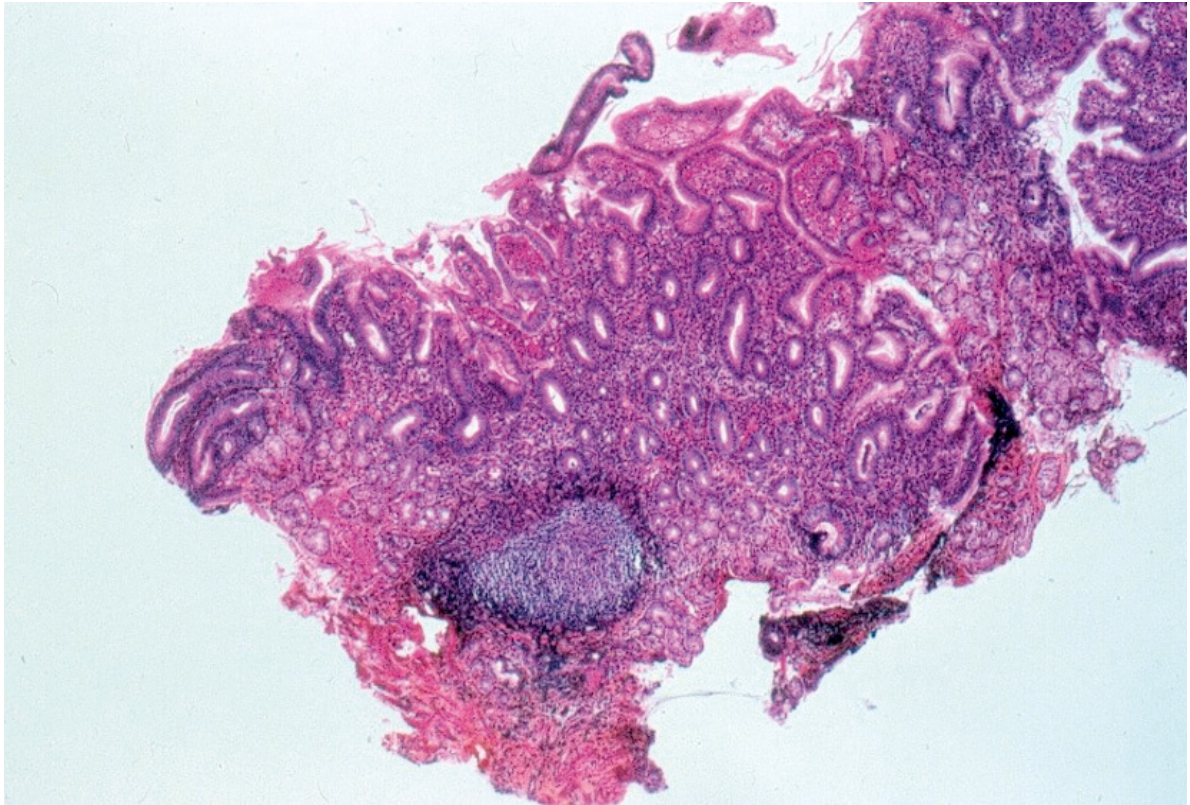


Figure 17 Aspect microscopique d'une gastrite chronique atrophique antrale avec présence d'un follicule lymphoïde dans la muqueuse et diminution du volume glandulaire antral (456)

Les performances de ce test sont augmentées lorsque les prélèvements sont effectués à la fois dans la région antrale et fundique, notamment chez la personne âgée. En effet, en cas d'hypochlorhydrie, les bactéries sont abondantes au niveau du fundus. Dans la population âgée, les difficultés diagnostiques proviennent de la présence fréquente de lésions d'atrophie glandulaire et de métaplasie intestinale. Ces lésions entraînent en effet, l'apparition d'un milieu inhospitalier pour *H. pylori* avec une augmentation de la sécrétion d'IgA et du pH gastrique (457).

L'augmentation de la sécrétion d'IgA inhibe l'adhérence des bactéries sur l'épithélium gastrique de surface. L'augmentation du pH gastrique inhibe, quant à elle, la multiplication des bacilles. Dans la population âgée, l'histologie ne doit donc pas être la seule méthode diagnostique (405).

L'examen anatomopathologique possède en revanche l'avantage d'évaluer les paramètres morphologiques de la muqueuse gastrique. La classification dite « Sydney System » a été initialement proposée en 1990 par Price et al. à la suite du Congrès mondial de gastroentérologie de Sydney (458). Cette classification a été réactualisée en 1994 lors d'un « Workshop » tenu à Houston (459). Dans le « Sydney System », six critères sont étudiés et quantifiés à chacun des sites en intensité légère, modérée, ou sévère : l'activité (polynucléaires neutrophiles), l'inflammation (cellules mononucléées), l'atrophie, la métaplasie intestinale, les follicules lymphoïdes et la présence de *H. pylori*. Cependant ces classifications disponibles de gastrite sont utilisées de manière incohérente, probablement parce qu'aucune ne fournit des informations pronostiques ou thérapeutiques immédiates aux cliniciens.

Étant donné que l'histologie de l'hépatite en termes de stade est cliniquement utile et largement acceptée, un groupe international de gastro-entérologues et d'anatomopathologistes (OLGA) (Operative Link on Gastritis Assessment) a mis au point un système histologique de classification des gastrites qui répondrait aux mêmes objectifs que le système de classification de l'hépatite (460, 461). Le système OLGA utilise le protocole d'échantillonnage de la biopsie et les échelles visuelles analogiques recommandées par le système de Sydney mis à jour par Houston (462). Dans le système de classification OLGA, l'atrophie gastrique est considérée comme la lésion histologique représentative de la progression de la maladie. Le stade de la gastrite résulte de la combinaison de l'étendue de l'atrophie marquée histologiquement et de la topographie de l'atrophie identifiée par cartographie de la biopsie (463). Cette classification permet d'établir un score global de 1 à 4 : les scores 3 et 4 sont prédictifs de la survenue de dysplasie et cancer (**Tableau 22**).

Tableau 22 Classification OLGA des lésions d'atrophie pré-néoplasique (464)

	Score d'atrophie	CORPS			
		Pas d'atrophie (score 0)	Atrophie légère (score 1)	Atrophie modérée (score 2)	Atrophie sévère (score 3)
A N T R E	Pas d'atrophie* (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie légère* (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée* (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère* (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

* Score incluant l'angle gastrique.

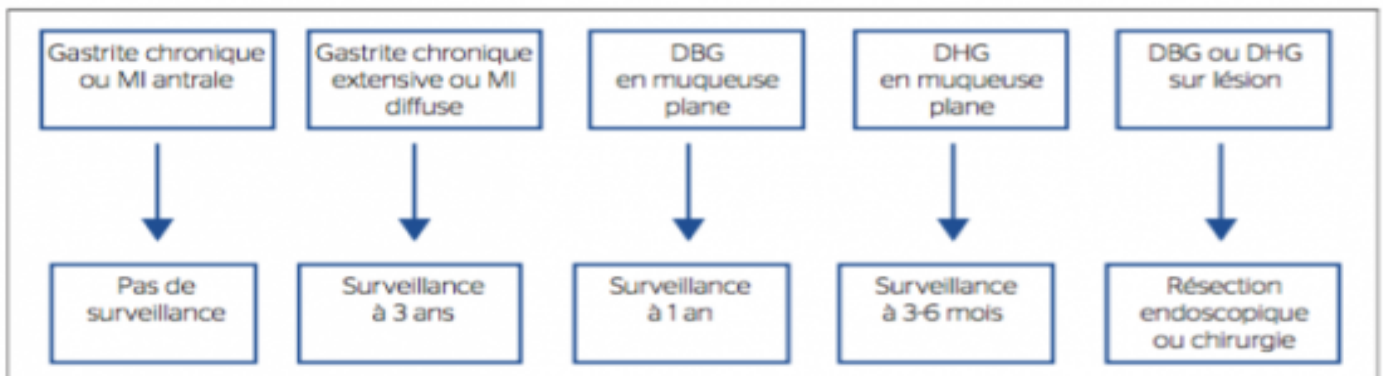


Figure 18 Surveillance de la gastrite chronique atrophique et de ses lésions (465)

MI : métaplasie intestinale ; *DBG* : dysplasie de bas grade ; *DHG* : dysplasie de haut grade.

❖ Culture

La culture est la méthode de référence pour la mise en évidence de la bactérie. Elle présente l'avantage de permettre l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (466). En revanche, il s'agit d'une technique longue et soumise aux aléas du transport des échantillons. Les biopsies peuvent cependant être transportées au moyen de milieux de transport spécifiques en maintenant la température basse. Comme pour les autres méthodes (sauf la sérologie), elle présente l'inconvénient de sous-estimer l'infection chez la personne âgée, en raison de la prise fréquente de traitements antibiotiques et/ou IPP, et de la plus grande fréquence des lésions d'atrophie chronique.

❖ Méthodes moléculaires

Bien que la culture soit considérée comme la méthode standard, elle a ses contraintes comme le long délai d'obtention des résultats et le besoin de respecter des conditions strictes de transport pour que cette bactérie fragile reste viable. Ces limites n'existent pas avec la biologie moléculaire. Il s'agit d'une méthode sensible et spécifique, qui permet l'obtention de résultats rapides sans passer par des conditions particulières de transport des biopsies. Son principe est l'amplification de séquences d'ADN de *H. pylori* en utilisant des amorces spécifiques (405).

Des études ont montré que parmi les séquences nucléotidiques hautement conservées de l'ADN ribosomal 16S, il existait des séquences spécifiques de genre mais aussi d'espèce. L'amplification de ces séquences suivie ou non du séquençage des amplicons permet ainsi le diagnostic de *H. pylori*. D'autres cibles ont été proposées parmi les gènes spécifiques de *H. pylori* et présents dans toutes les souches, notamment ceux de l'uréase (*ureA*, *ureB*), *gluM*, *tsaA*, *vacA*. La PCR a également été proposée pour détecter les souches plus virulentes en recherchant le gène *cagA* (405).

Une méthode de PCR en temps réel utilisant le principe FRET-MCA (Fluorescence Resonance Energy Transfer-Melting Curve Analysis) permet de détecter *H. pylori* et son éventuelle résistance aux macrolides directement à partir des biopsies en moins de deux heures (467). Cette technique utilise des amorces spécifiques de l'ARN ribosomal 23S de *H. pylori* et des sondes s'hybridant dans la zone où surviennent les mutations responsables de la résistance aux macrolides. Le signal est mesuré sur un thermocycleur particulier, le LightCycler®(405).

III-5-5-4 Indications du traitement d'éradication de l'*H. pylori* en gériatrie

a- Ulcère gastroduodénal

Il a été montré que l'éradication de l'infection à *H. pylori* induisait une rémission de plus de 95 % des ulcères et améliorait les symptômes chez plus de 85 % des patients âgés (468, 469). À la lumière de ces informations, il est fortement recommandé de tester et de traiter l'infection à *H. pylori* chez les patients âgés présentant un ulcère peptique. La réponse au traitement d'éradication de l'infection à *H. pylori* est identique à celle observée chez l'adulte plus jeune. Dans une étude réalisée chez la personne âgée, Pilotto et al. ont montré que le taux de récurrence des ulcères gastroduodénaux à un an était de 2 % comparé à 42 % chez les patients non éradiqués (468).

b- Gastrite chronique atrophique

L'éradication de *H. pylori* entraîne une diminution des scores de sévérité de l'inflammation, de l'atrophie et de la métaplasie intestinale (470). La conférence de Maastricht, 2000 recommande le traitement de l'infection à *H. pylori* chez les patients présentant des lésions d'atrophie gastrique (471).

c- Dyspepsie non ulcéreuse

Une étude effectuée au sein d'une population gériatrique a montré une amélioration des symptômes de dyspepsie chez 70 % des patients deux mois après l'éradication (472). Par ailleurs, le soulagement à long terme de la dyspepsie a été démontré chez un des 12 patients atteints d'infection à *H. pylori* et de dyspepsie fonctionnelle après l'éradication de *H. pylori*, ce qui est mieux que tout autre traitement (473).

d- Reflux gastro-œsophagien

Des études ont montré que la présence d'une infection à *H. pylori* ne prévenait pas le risque de survenue d'un reflux gastro-œsophagien, l'éradication de l'infection induirait une amélioration des symptômes de reflux (474, 475). Aucune association n'a été établie entre l'infection à *H. pylori* et le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les personnes âgées (405).

Dans une étude réalisée au sein de la population âgée, Pilotto et al., ont rapporté que le délai de cicatrisation de l'œsophagite post-reflux après deux mois de traitement IPP était identique quel que soit le statut *H. pylori* (476). De plus, l'éradication de *H. pylori* ne permettait pas d'accélérer la cicatrisation de l'œsophagite chez ces patients. L'éradication de *H. pylori* n'est donc pas recommandée d'emblée chez la personne âgée avec RGO (405).

e- Cancer gastrique

L'éradication de *H. pylori* peut prévenir le cancer gastrique (477); cependant, ses effets dépendent du stade histologique et de la localisation gastrique. La progression des lésions précancéreuses peut être prévenue par l'éradication (440), alors que si la métaplasie intestinale est établie, l'éradication ne prévient pas complètement le cancer gastrique, bien qu'elle puisse ralentir sa progression (478, 479). Une méta-analyse a montré que l'éradication améliore significativement l'atrophie fundique, mais pas antrale,

et ni la métaplasie intestinale (480). Par conséquent, le diagnostic précoce par endoscopie et le traitement sont importants chez les patients âgés. Pour les lymphomes du MALT de bas grade, l'éradication de *H. pylori* est le traitement de première ligne, mais les patients doivent être suivis après le traitement au cas où le lymphome ne répond pas à l'éradication (481).

f- Traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Chez les patients âgés traités par AINS, il a été montré que la prise concomitante d'IPP réduisait le risque de survenue d'ulcères gastroduodénaux de manière plus importante que l'éradication de *H. pylori* (482-484). Ces résultats étaient les mêmes que les patients soient traités ponctuellement ou au long cours par AINS (485). En ce qui concerne les complications à type d'hémorragies post-ulcéreuses, il ne semble pas non plus y avoir d'indication à éradiquer *H. pylori* chez les patients traités par AINS, seuls les patients ayant une infection à *H. pylori* isolée tireraient un bénéfice du traitement de l'infection (405).

En ce qui concerne les traitements à base d'aspirine à faible dose utilisés dans la prévention des maladies cardiovasculaires, Chan et al. ont montré que l'éradication de l'infection à *H. pylori* réduisait le risque de complications hémorragiques de la même manière que le traitement par IPP dans une étude réalisée auprès de patients traités par faibles doses d'aspirine, *H. pylori* positifs avec des ATCD d'ulcères hémorragiques (486). Ainsi, il n'y a pas de preuve claire qui supporte l'éradication systématique de *H. pylori* chez les personnes âgées qui prennent de l'aspirine et/ou un AINS à court ou à long terme (405).

g- Maladies extradigestives

Les travaux de ces 15 dernières années ont impliqué *H. pylori* dans certaines maladies extradigestives, mais avec un niveau de preuve variable (448, 487-489). Les mécanismes supposés sont l'inflammation chronique et l'atrophie fundique gastrique (achlorhydrie favorisant la malabsorption du fer et de la vitamine B12 (490, 491) et de certains médicaments comme la L-Dopa (492)), ou une réaction à distance à préciser impliquant des processus inflammatoires et dysimmunitaires (mimétisme moléculaire...) dans le purpura thrombopénique immunologique (493), l'athérombose coronarienne et cérébrale, des affections dermatologiques (urticaire chronique, rosacée), la dénutrition et les démences (**Tableau 23**) (488, 489).

De nombreuses études ont rapporté une prévalence plus élevée de l'infection à *H. pylori* chez les patients atteints de diabète de type 2 (DM), avec une étude analysant les personnes âgées de plus de 60 ans (488, 494).

Tableau 23 Infection à *H. pylori* et maladies en cours d'évaluation, sans recommandation actuelle de recherche et d'éradication de l'infection (495).

Maladies favorisées par <i>H. pylori</i>	Niveau de preuve	Mécanismes supposés
Athérombose : - Syndromes coronariens aigus - AVC ischémiques	Moyen Moyen	Inflammation ? Inflammation ?
Insulino-résistance, diabète type 2, syndrome métabolique, stéatohépatite	Faible	Inflammation ? Voies métaboliques ?
Maladies neurodégénératives : - Démences (Alzheimer) - Maladie de Parkinson (absorption L-dopa)	Faible Moyen	Inflammation ? Hypochlorhydrie
Bronchite chronique (BPCO)	Faible	?
Dermatoses : - Urticaire chronique - Rosacée - Vitiligo	Moyen Faible Faible	Inflammation/Immunité ? ?
Adénome et adénocarcinome coliques	Faible	?
Maladies auto-immunes	Faible	?
Maladies prévenues par <i>H. pylori</i>	Niveau de preuve	Mécanismes supposés
Asthme, maladies allergiques	Faible	Inflammation/immunité
MICI (Crohn)	Faible	Inflammation/immunité

L'éradication est indiquée chez les patients atteints d'anémie ferriprive inexplicée, de purpura thrombopénique idiopathique et de carence en vitamine B12 avec des preuves significativement évidentes (493, 496-499).

h- Lieu de vie

Même si la prévalence de l'infection à *H. pylori* augmente chez les sujets âgés en institution, aucune conduite spéciale n'est encore recommandée dans ce type de population âgée (405).

III-5-5-5 Traitement d'éradication

a- Protocoles de traitement

❖ La bithérapie

La bithérapie est l'association d'un IPP et de l'amoxicilline. Elle fait un retour remarqué ces dernières années, après son abandon dans les années 90 au profit des trithérapies. La nouveauté réside dans une meilleure efficacité, probablement en raison de l'optimisation du traitement par la durée de 14 jours, l'augmentation des doses d'IPP et la répartition des doses d'amoxicilline, plus en accord avec sa pharmacocinétique (500).

Un essai randomisé multicentrique chinois chez des patients naïfs a montré qu'une bithérapie à fortes doses (rabéprazole 20 mg et amoxicilline 750 mg, 4 fois par jour, pendant 14 jours), avait une efficacité supérieure (95,3 % en ITT), par rapport au traitement séquentiel de 10 jours (85,3 %) et à la trithérapie standard de 7 jours (80,7 %) (501). Cette bithérapie était également plus efficace chez les patients ayant déjà eu un traitement d'éradication (501).

Un essai randomisé avec l'amoxicilline (3 fois 1000 mg/j) montre la supériorité du doublement de la dose d'IPP (rabéprazole 20 mg versus 10 mg, matin et soir, 89,8 %/75,9 % en ITT, $p < 0,05$) (502).

Dans la dernière étude randomisée, réalisée en Turquie avec le rabéprazole (20 mgX2/j) et l'amoxicilline (3 fois 750 mg/j), la bithérapie n'était pas inférieure (84,9 %/87,8 %) à la quadrithérapie (bismuth-tétracycline-métronidazole avec la même dose d'IPP) (503). De plus, les effets secondaires étaient significativement plus nombreux avec la quadrithérapie bismuthée (nausées, dysgueusie, diarrhée, selles noires, céphalées et douleurs abdominales) (503).

❖ Les trithérapies

La trithérapie standard de 7 jours (IPP, clarithromycine, amoxicilline) est moins efficace depuis les années 2000 particulièrement en Europe ($\leq 70\%$), l'allongement de la durée à 14 jours apportant un gain d'environ 10 %. Son efficacité dépend de la résistance aux macrolides, avec des variations importantes selon les pays et l'usage des antibiotiques toutes infections confondues (487, 500, 504, 505). En France, le taux de résistance étant élevé (20-30 %), cette trithérapie (y compris en cas de remplacement de l'amoxicilline par le métronidazole), ne doit plus être employée qu'après vérification de la sensibilité à la clarithromycine, qui garantit une bonne efficacité, notamment dans une étude multicentrique française en cours de publication (traitement guidé par la PCR plus efficace que trithérapie empirique) (504, 506).

L'adjonction de probiotiques (Lacto bacillus, Bifidobacterium...) semble optimiser les trithérapies de 10 ou 14 jours et réduire les effets secondaires digestifs (500, 505, 507, 508).

Les trithérapies utilisant la lévofloxacine à la place de la clarithromycine ont une efficacité variable en première ligne, probablement en fonction des résistances aux quinolones (500). Il paraît préférable de réserver cet antibiotique, de même que la rifabutine, aux traitements de recours en cas d'échec des quadrithérapies, après réalisation de l'antibiogramme (487, 504). En traitement de recours en Chine, après échec de la trithérapie standard, la trithérapie avec lévofloxacine (500 mg/j) était significativement plus efficace en combinaison avec l'amoxicilline (1gX2/j) et l'ésoméprazole (40 mgX2/j) pendant une durée de 14 jours (84,8 % en ITT) par rapport à 10 jours (67,1 %) (509).

❖ Les quadrithérapies

Ces traitements probabilistes de 10 à 14 jours combinent, soit un IPP avec 3 antibiotiques (habituellement amoxicilline, clarithromycine, et métronidazole), soit un

IPP avec le subcitrate de Bismuth et 2 antibiotiques (tétracycline et métronidazole) (448, 487, 504).

La **quadrithérapie « séquentielle »** habituelle comporte 5 jours d'amoxicilline (1 gx2/j), puis 5 jours de clarithromycine (500 mgx2/j) et de métronidazole (500 mgx2/j) en association avec l'IPP pendant la durée du traitement (500, 507, 510) . Deux méta-analyses récentes indiquent une efficacité globale de 84 % du traitement séquentiel de 10 jours, actuellement recommandé en France et en Europe, supérieure à celle de la trithérapie standard de 7 jours (gain de 20 %) et 10 jours (gain de 10 %) mais pas de 14 jours (507, 510). En cas de souches résistantes à la clarithromycine, le taux d'éradication était de 72,8 % (510).

Le **traitement « concomitant »** combine les 3 antibiotiques et l'IPP pendant toute la durée du traitement de 10 ou 14 jours (502, 507). Sa supériorité par rapport aux 2 autres quadrithérapies séquentielle ou hybride, n'est pas démontrée, et il a l'inconvénient d'être plus onéreux (500). En Espagne, a été testé le traitement « optimisé » consistant à doubler la dose d'ésoméprazole (40 mgX2/j). Il a permis d'améliorer le taux d'éradication, en maintenant un avantage à la quadrithérapie concomitante par rapport à la trithérapie (90,4 %/81,3 % en ITT, $p < 0,001$) (511).

Dans le **traitement « hybride »**, l'amoxicilline est continuée pendant la deuxième phase du traitement séquentiel en combinaison avec la clarithromycine et le métronidazole. C'est une alternative au traitement « concomitant », permettant de réduire la durée des antibiotiques. Une méta-analyse comparant le traitement hybride au traitement séquentiel ou au traitement concomitant n'a pas montré de différence (512). Deux essais randomisés montrent une supériorité du traitement hybride (14 jours) par rapport au traitement séquentiel de 10 jours, avec des taux d'éradication voisins de 90 %, et des arguments pour une meilleure efficacité en cas de souches résistantes à la clarithromycine (513, 514).

Globalement, les essais randomisés et les méta-analyses publiés ces 3 dernières années confirment la meilleure efficacité des quadrithérapies sans bismuth (80-95 % d'éradication) que la trithérapie standard de 7 jours en traitement probabiliste, les 2 modalités nouvelles « concomitante » ou « hybride » montrant un petit avantage sur le traitement « séquentiel » avec une durée de 14 jours et le doublement de la dose d'IPP (traitement concomitant), tout en ayant une tolérance similaire dans les essais cliniques (505).

Les **quadrithérapies avec le bismuth** sont difficiles à évaluer en raison de posologies différentes du bismuth, de la tétracycline et du métronidazole et de durée de traitement variant de 7 jours (insuffisante) à 14 jours (500). Seule une spécialité « tout en un » est disponible en France, PYLERA® (sous-citrate de bismuth potassique 140 mg, métronidazole 125 mg et chlorhydrate de tétracycline 125 mg), mais nécessitant la prise de 3 gélules 4 fois par jour, pendant 10 jours, en plus des 2 gélules quotidiennes d'oméprazole (448, 487, 504). Sa supériorité a été démontrée en première ligne par rapport à la trithérapie standard de 10 jours, avec un taux d'éradication supérieur à 90 % (en per protocole), lui permettant d'obtenir une AMM spécifique en Europe et aux USA (448,487,504). La tolérance était similaire avec la trithérapie dans les essais randomisés, mais les effets secondaires semblent plus fréquents bien que sans gravité, affectant 67 % des patients dans un essai multicentrique européen non contrôlé avec PYLERA®, après échec de la trithérapie standard (éradication de plus de 90 % en 2e ligne) (515).

b- Traitements empiriques de 1^{ère} et 2^e ligne

Pour garantir des taux d'éradication supérieurs à 80 %, sont recommandées, depuis la fin des années 2000, les quadrithérapies (448, 487). Une méta-analyse récente ne retient pas les quadrithérapies de 10 à 14 jours avec le bismuth, bien que plus efficaces que la trithérapie de 7 jours, en raison d'un profil d'efficacité/tolérance moins bon que les autres combinaisons recommandées : quadrithérapies séquentielle

ou concomitante de 10 ou 14 jours ou hybride (14 jours), trithérapie associée à un probiotique (10 ou 14 jours) (505). Cette attitude est probablement à nuancer, les protocoles de traitements avec bismuth étant hétérogènes (doses, antibiotiques, nombre de prises par jour).

La tendance actuelle est d'allonger la durée de traitement à 14 jours en augmentant la dose d'IPP, pour garantir un taux d'éradication d'au moins 90 % (traitement concomitant). Les schémas d'éradication de *H. pylori* recommandés en France conservent 2 lignes de traitement probabilistes, les quadrithérapies avec ou sans bismuth, en remplaçant l'une par l'autre en cas d'échec d'éradication (487, 504). La tendance actuelle est de privilégier le traitement concomitant de 14 jours « optimisé », qui semble garantir une efficacité de 90 % (étude OPTRICON (511)) (**Figure 19**). Cette stratégie de 2 lignes interchangeable permet des combinaisons d'antibiotiques différents, peu inducteurs de résistance comme l'amoxicilline et la tétracycline, et d'éviter le réemploi de la clarithromycine (résistance fréquente, mais dont l'effet est réduit en quadrithérapie) (487, 504, 510). La reprise du métronidazole est moins gênante, sa résistance in vitro favorisant moins l'échec du traitement qu'avec les autres antibiotiques (516). À Hong Kong, un essai randomisé en cross over avec ce type de schéma a permis d'obtenir 100 % d'éradication au final (517).

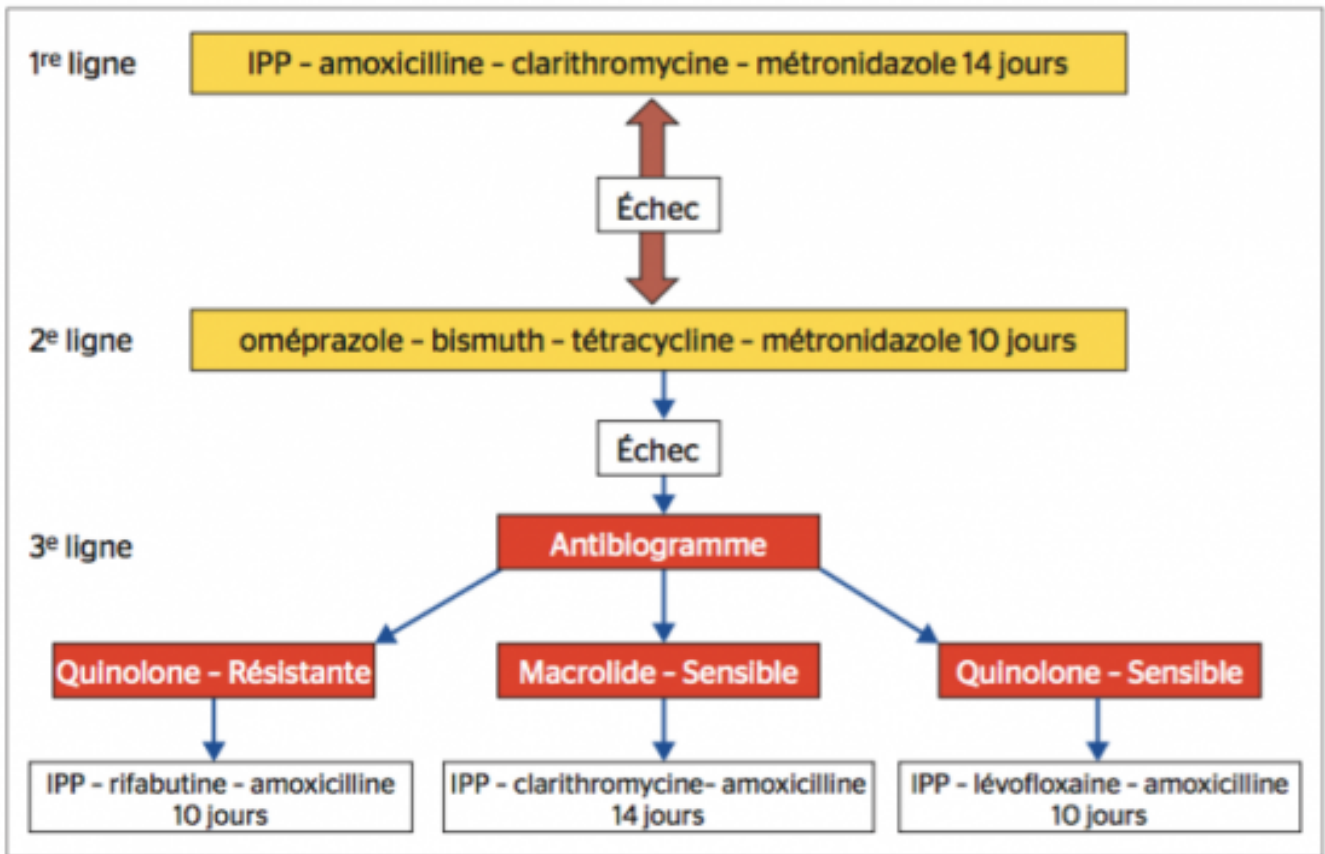


Figure 19 Algorithme de traitement de l'infection à *H. pylori* : 2 quadrithérapies interchangeables en 1^{ère} et 2^e lignes, avec le traitement concomitant ou la quadrithérapie avec bismuth (495).

En cas d'allergie ou d'intolérance à l'amoxicilline, on peut la remplacer par la lévofloxacine ou privilégier la quadrithérapie bismuthée. Le remplacement de la clarithromycine par la moxifloxacine semble également intéressant, mais expose aussi à un risque de résistance de *H. pylori*, comme avec les autres quinolones (518).

Le débat n'est pas tranché concernant le choix de première ligne entre les 2 quadrithérapies avec ou sans bismuth. L'une ou l'autre peuvent être privilégiées suivant leurs avantages et leurs inconvénients, sachant que l'on ne dispose pas d'essais contrôlés les comparant directement en ce qui concerne le PYLERA®. L'essai randomisé de Liu et al. (517) ne montrait pas de différence d'efficacité entre ces 2

quadrithérapies de 10 jours (ésoméprazole comme IPP) en première ligne avec des taux d'éradication élevés : 92,4 % avec bismuth-tétracycline-métronidazole et 89,4 % pour le traitement séquentiel (résistance à la clarithromycine non évaluée). Les effets secondaires étaient plus nombreux avec la quadrithérapie bismuthée (16,7 % versus 8,1 %, $p = 0,032$).

PYLERA® possède l'avantage d'associer des antibiotiques peu ou pas utilisés en France, mais impose la prise d'un grand nombre de gélules plusieurs fois par jour (140 gélules en 10 jours!), avec un coût plus élevé que la quadrithérapie sans bismuth. Les tenants de l'écologie microbienne, soucieux d'éviter la pression de sélection induite par des antibiotiques fréquemment prescrits (clarithromycine et amoxicilline), choisiront la quadrithérapie bismuthée en première ligne, à l'instar de La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (519). À l'inverse, ceux qui craignent le développement d'une encéphalopathie au bismuth, dont le risque actuel semble faible en égard à la durée de traitement (10 jours non renouvelables) et à la faible quantité de bismuth ingérée, préféreront prescrire la quadrithérapie sans bismuth en première intention.

Dans les 2 cas, il importe d'obtenir la pleine adhésion des patients et de bien les motiver en les informant du risque d'effets secondaires fréquents mais mineurs, pour limiter le défaut d'observance qui est l'autre facteur important d'échec.

c- Traitements de 3e ligne

Après 2 échecs successifs, la détection de la résistance aux antibiotiques (clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, métronidazole, rifabutine) reste fortement recommandée pour guider la thérapie de recours (trithérapies de 14 jours en remplaçant les antibiotiques inducteurs de résistance) (**Figure 19**) (487, 504). Il reste à préciser la place des bithérapies avec fortes doses d'amoxicilline et d'IPP, qui sont en cours d'évaluation, et pourraient constituer une troisième ligne probabiliste intéressante, la résistance à l'amoxicilline étant exceptionnelle en France (501).

Il n'est donc pas utopique, en 2015, de pouvoir éradiquer *H. pylori* dans pratiquement tous les cas, mais au prix parfois de plusieurs lignes de traitement avec un coût et des contraintes nombreuses (effets secondaires et polyantibiothérapie). La recherche de traitements plus simples et efficaces, avec de nouveaux anti-infectieux reste d'actualité, de même que la mise au point d'un vaccin qui, malgré les difficultés rencontrées, paraît envisageable à moyen terme (520).

d- Particularités thérapeutiques chez le sujet âgé

A la lumière des guidelines mentionnées ci-dessus sur la l'éradication de *H. pylori*, plusieurs points doivent être mis en relief chez la population âgée. Tout d'abord, la résistance aux antibiotiques est particulièrement importante chez les personnes âgées en raison d'une prévalence croissante de la consommation médicamenteuse et d'un défaut d'observance thérapeutique dans cette population (521, 522). Les prestataires de soins de santé devraient être particulièrement prudents quant à l'émergence de la résistance à la lévofloxacine, principalement chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique, car ils auraient déjà reçu des fluororoquinolones (448).

Le conseil et le suivi structurés des patients pourraient améliorer l'efficacité et l'observance du traitement (523) et, par conséquent, aider à prévenir la résistance aux antibiotiques. Deuxièmement, l'interaction médicamenteuse est d'une importance significative chez la population âgée chez qui la polymédication est un phénomène courant. Bien que le choix de l'IPP dans l'éradication de *H. pylori* n'affecte pas le succès du traitement lorsqu'il est utilisé en doses standard (524), différents IPP pourraient avoir des interactions médicamenteuses différentes.

L'oméprazole est l'IPP le plus susceptible d'avoir des interactions médicamenteuses en particulier avec des médicaments cardiovasculaires et le clopidogrel, tous deux couramment utilisés chez les personnes âgées. D'autre part, le pantoprazole est l'IPP le moins susceptible d'interagir avec le clopidogrel (525). De même, les antibiotiques fréquemment utilisés pour l'éradication tels que la clarithromycine, l'amoxicilline, le

métronidazole et la tétracycline pourraient également avoir d'importantes interactions médicamenteuses avec des médicaments couramment utilisés chez les personnes âgées (526). Bien qu'il ne soit pas facile de déterminer les effets de l'interaction d'un médicament particulier dans le grand nombre de variables, les médicaments cardiovasculaires tels que les statines, les antiarythmiques et la warfarine figurent parmi les médicaments bien établis qui pourraient interagir avec ces antibiotiques (526).

Si le risque d'interaction dépasse le bénéfice, le traitement d'éradication devrait être évité ou suspendu. En outre, certaines comorbidités chez les personnes âgées pourraient nécessiter des modifications supplémentaires dans la stratégie thérapeutique. Par exemple, alors que le métronidazole pourrait être utilisé sans modification de la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'amoxicilline et la clarithromycine nécessitent une adaptation de dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Ces antibiotiques pourraient entraîner une élévation transitoire et légère des enzymes hépatiques, mais une hépatotoxicité sévère est inhabituelle en particulier à court terme. Les ajustements posologiques pour les IPP ne sont pas nécessaires chez les patients âgés ou chez ceux souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère (526).

Enfin, comme les complications de l'infection à *H. pylori* s'accroissent avec l'âge, les tests de suivi appropriés doivent être effectués après le traitement d'éradication afin de prévenir la progression de la maladie. Alors que les patients atteints d'ulcère gastrique ou de lymphome du MALT ou de gastrite sévère devraient être évalués par endoscopie après traitement, les autres situations pourraient être suivies avec des méthodes non invasives (test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 ou la détection des antigènes de *H. pylori* dans les selles) (448, 526).

III-5-6 Arthrites septiques

L'arthrite septique est définie comme une infection articulaire due à l'invasion de la synoviale par des germes pathogènes, inoculés soit directement soit par voie hémotogène. C'est une urgence médicale car elle engage le pronostic fonctionnel articulaire mais parfois également le pronostic vital en cas de bactériémie associée et de choc septique (527). Un diagnostic rapide et une prise en charge appropriée de la suspicion de sepsis sont essentiels à un bon pronostic.

Chez les personnes âgées, le diagnostic de sepsis est rendu difficile en raison des présentations cliniques atypiques. En outre, l'antibiothérapie constitue un enjeu majeur du fait de multiples facteurs qui contribuent à l'augmentation de l'incidence des effets indésirables du traitement antibiotique (528).

III-5-6-1 Epidémiologie :

Les agents pathogènes les plus courants dans l'arthrite septique, chez tous les groupes d'âge et de patients, sont le *staphylocoque doré* et le *streptocoque*. Ceux-ci représentent jusqu'à 91% de tous les cas (529). Chez les personnes âgées, cependant, l'infection par les bacilles Gram négatif est plus fréquente (530, 531). Les facteurs de risque supplémentaires d'infection à Gram négatif incluent l'infection urinaire récente, le sondage urinaire et l'immunodépression.

L'étiologie de l'arthrite septique est en train de changer et la capacité des microorganismes à développer une résistance aux antibiotiques est une préoccupation majeure. Le *Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline acquis en milieu hospitalier (SARM-H)* constitue un problème majeur chez les patients âgés (532). Il a été démontré que cette bactérie était plus fréquente chez les patients avec des séjours plus longs à l'hôpital, ayant plusieurs comorbidités et une exposition antérieure aux antibiotiques (533), qui pourraient tous être considérés comme plus fréquents chez la population âgée.

Plus récemment, des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline acquies en communauté (*SARM-AC*) ont émergé chez des patients qui n'ont pas les facteurs de risque habituels associés au *SARM-H*. Il a été démontré que le *SARM-AC* était en cause en cas de septicémie musculo-squelettique au Royaume-Uni et en Amérique du Nord et nécessitait des stratégies antimicrobiennes différentes des *SARM-H* les plus courants (534, 535).

III-5-6-2 Diagnostic :

a- Circonstances diagnostiques :

Le diagnostic d'arthrite septique repose principalement sur le niveau de suspicion clinique d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la pathologie musculo-squelettique. Une récente revue systématique de la littérature a montré que, bien que les examens de laboratoire devraient être utilisés pour aider à l'évaluation, le gold standard du diagnostic demeure clinique (536). L'arthrite septique se présente généralement par une courte période de 1 à 2 semaines de douleur, d'œdème et de limitation de l'amplitude de l'articulation ou des articulations touchées. La fièvre n'est pas toujours présente et son absence ne devrait pas être invoquée pour exclure le diagnostic d'arthrite septique (528).

Les affections articulaires dégénératives, comme l'arthrose et la chondrocalcinose, sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Dans le contexte d'une maladie polyarticulaire sous-jacente (inflammatoire et dégénérative), une articulation infectée présente habituellement des symptômes qui sont hors de proportion avec l'activité de maladie de fond détectée dans d'autres articulations aseptiques. Il est communément admis que l'arthrite septique affecte une seule articulation, mais il a été démontré qu'une atteinte polyarticulaire peut s'observer dans 22% des cas (537). Dans 60% des cas, le genou ou la hanche sont atteints ; et les grosses articulations sont plus souvent atteintes que les petites articulations.

L'avancement en âge est en soi un facteur de risque pour le développement de l'arthrite septique (531,538, 539). Le diagnostic d'infection chez les personnes âgées est rendu plus difficile par l'absence fréquente des symptômes typiques qui dénoteraient habituellement le sepsis (540). Même chez les patients plus jeunes, la fièvre est souvent absente dans la présentation de l'arthrite septique, mais chez les personnes âgées, le corps tend à faire moins de réactions thermiques face aux agressions de pathogènes et même de faibles élévations de la température pourraient indiquer une bactériémie importante (541).

Les signes cliniques d'infection chez les personnes âgées sont souvent frustes et non spécifiques. Les signes évocateurs de sepsis comprennent les changements de l'état mental, l'altération cognitive et la détérioration fonctionnelle, ainsi que des signes généraux tels que l'anorexie, la perte de poids et les chutes (542). Une étude sur l'arthrite septique chez des patients âgés de plus de 80 ans a confirmé que ces caractéristiques cliniques généralisées peuvent être calquées sur l'infection musculo-squelettique. Gavet et al. ont montré que dans une cohorte de 335 patients, dont 206 étaient âgés de plus de 60 ans et 42 avaient plus de 80 ans, 23% étaient apyrétiques et la moitié des patients n'avaient pas de leucocytose (539).

D'autres facteurs de risque d'arthrite septique sont présentés dans l'*Encadré 2* (529, 530, 543-545). La présence de tous ces facteurs devrait augmenter la suspicion du diagnostic d'infection articulaire. Toute articulation structurellement anormale, que ce soit par une maladie inflammatoire ou dégénérative, sera plus à risque d'être infectée. Les personnes âgées sont plus susceptibles d'avoir une maladie articulaire préexistante, d'avoir des comorbidités, comme l'ulcération cutanée ou le diabète, ce qui aggravera leur vulnérabilité aux infections. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, sont plus sujets à développer un sepsis dû à la fois au processus de la maladie elle-même et au traitement immunosuppresseur destiné à contrôler le processus auto-immun (528).

Encadré 2 Facteurs de risque d'arthrite septique (536)

- **Polyarthrite rhumatoïde ou arthrose**
- **Prothèse articulaire**
- **Bas niveau socio-économique**
- **Abus de drogues par voie intra-veineuse**
- **Alcoolisme**
- **Diabète**
- **Injection intra-articulaire antérieure de corticostéroïde**
- **Ulcère cutané**

b- Démarche diagnostique

Si une arthrite septique est suspectée, il est impératif de réaliser rapidement une ponction articulaire suivie d'un examen direct et d'une culture du liquide synovial avant l'initiation de toute antibiothérapie. L'examen direct du liquide synovial ne révélera la présence de micro-organismes que dans jusqu'à 50% des cas d'arthrite septique (530).

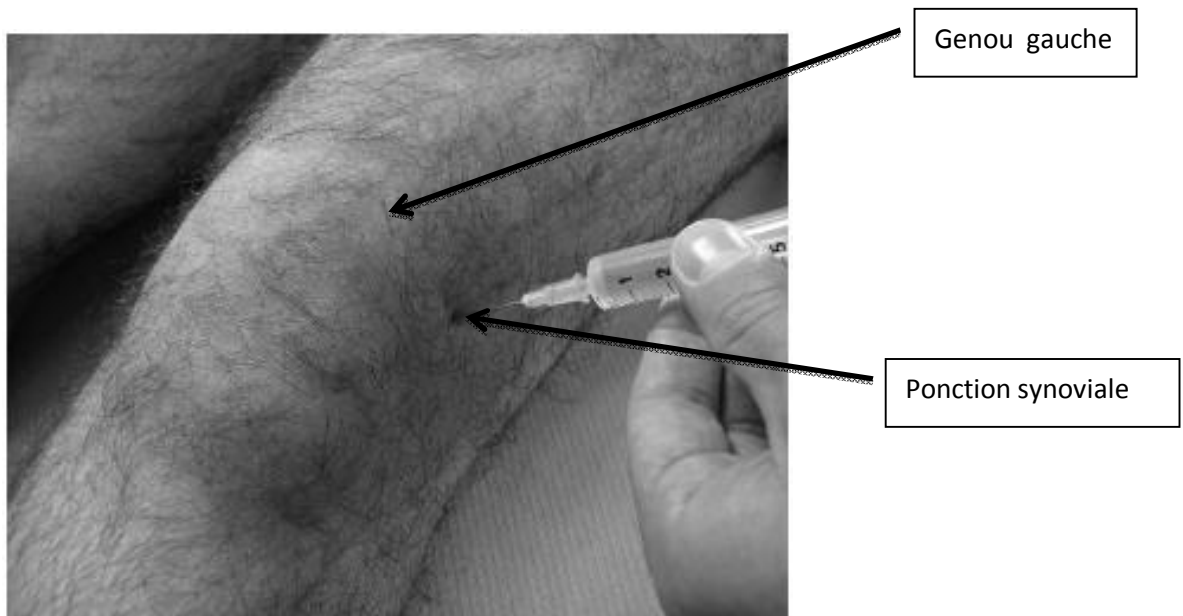


Figure 20 Ponction articulaire du genou. Le plus souvent, l'aiguille est introduite dans la cavité articulaire au coin supérieur et latéral de la rotule (546).

La culture du liquide synovial et les hémocultures concomitantes augmenteront le rendement diagnostique, mais il reste encore une proportion de cas d'arthrite septique où aucune preuve microbiologique positive n'est obtenue. En effet, la morbidité associée à l'arthrite septique avec une culture négative n'est pas différente de la morbidité associée aux cas où les bactéries sont identifiées (547).

Tout liquide aspiré doit également être examiné en lumière polarisée à la recherche de cristaux d'urate ou de pyrophosphate ; l'arthrite microcristalline étant une autre cause d'arthrite aiguë. En particulier, la chondrocalcinose articulaire due à l'accumulation de cristaux de pyrophosphate de calcium, devient de plus en plus fréquente avec l'âge. Il est important de noter, cependant, que l'arthrite septique et l'arthrite microcristalline peuvent coexister. La présence de l'une n'exclut pas l'autre (548).

La seule contre-indication absolue acceptée à la ponction d'une articulation gonflée est la présence d'une prothèse articulaire (549). Dans ce cas, il est recommandé de faire appel à un chirurgien orthopédiste afin que l'arthrocentèse (*Annexe I*) puisse être réalisée dans des conditions aseptiques dans une salle opératoire. Le traitement par les anti-vitamines K (AVK) et la présence d'une cellulite sus-jacente sont deux circonstances dans lesquelles des cliniciens inexpérimentés pourraient s'inquiéter quant à la sécurité de la ponction articulaire. Aucun de ces facteurs n'est considéré par les spécialistes comme une contre-indication absolue à l'arthrocentèse à l'aiguille, mais un clinicien plus expérimenté pourrait se sentir plus à l'aise à réaliser cette procédure (549).

Bien qu'il n'y ait aucun doute sur l'utilisation du liquide synovial pour identifier les germes pathogènes, il existe toujours une controverse sur la pertinence diagnostique de la numération des globules blancs (NGB) du liquide synovial. La question demeure de savoir si la numération des globules blancs (NGB) peut faire la distinction entre l'arthrite septique et d'autres causes d'arthrite (528).

La littérature sur le sujet a été systématiquement revue en 2007 par Margaretten et al. (550). Les auteurs ont inclus 14 études avec un total de 653 patients présentant une monoarthrite périphérique qui peut avoir été septique. Ils ont confirmé qu'il existe peu de preuves pour proposer un signe clinique significativement spécifique pour le diagnostic d'arthrite septique. Ils ont également conclu qu'une numération des globules blancs (NGB) dans le sang, une vitesse de sédimentation (VS) ou un taux de protéine C-Réactive (CRP) normaux ne peuvent exclure de façon fiable le diagnostic d'arthrite septique chez tout groupe de patients. Chez les personnes âgées, cependant, l'hyperleucocytose se présente encore moins fréquemment comme un signe de sepsis (541, 551). Ils ont montré toutefois que les numérations des globules blancs (NGB) dans le liquide synovial de moins de 25 000/mm³, plus de 25 000/mm³, plus de 50 000/mm³ et plus de 100 000/mm³ donnaient des rapports de vraisemblance de l'arthrite

septique de 0,32 ; 2,9 ; 7,7 et 28,0 respectivement. Ils ont toutefois présenté ces résultats avec la mise en garde que la numération des globules blancs (NGB) dans le liquide synovial ne pouvait être invoquée pour confirmer ou réfuter le diagnostic et devrait être utilisée conjointement avec le niveau de suspicion clinique du clinicien (528).

III-5-6-4 Traitement

a- Traitement pharmacologique

Le drainage articulaire rapide associé à une antibiothérapie appropriée constitue le pilier du traitement de l'arthrite septique suspectée ou prouvée (549). Cependant, dans la littérature, il existe un manque flagrant de données probantes pour guider le choix de l'antibiothérapie, sa voie d'administration ou la durée recommandée de traitement (536). Une méta-analyse d'études portant sur l'antibiothérapie dans l'arthrite septique n'a pas permis de tirer de conclusions définitives quant à la supériorité clinique ou bactériologique d'un traitement par rapport à l'autre (394).

Chez la population âgée, de nombreux facteurs supplémentaires compliquent encore plus la décision thérapeutique. La sélection des antibiotiques doit être faite avec prudence, en tenant compte de la polymédication potentielle avec les interactions médicamenteuses associées, de la diminution de la fonction rénale et des changements à la fois pharmacodynamiques et pharmacocinétiques liés à l'âge (552). Tous ces facteurs contribuent à l'augmentation de l'incidence des effets indésirables des médicaments et de leur toxicité chez les personnes âgées (553). Plusieurs études ont démontré qu'une proportion significative des admissions à l'hôpital chez les personnes âgées était liée aux médicaments (554-556). Une méta-analyse a montré que la proportion d'admissions liées à la toxicité médicamenteuse était quatre fois plus élevée chez les seniors que chez les plus jeunes et que 88% de ces admissions étaient évitables (557).

Les comorbidités multiples chez les personnes âgées les exposent à un plus grand risque d'interactions médicamenteuses (558). En outre, cette population est vulnérable à la soi-disant «cascade de prescription», lorsqu'un nouveau médicament est prescrit pour contrer les effets secondaires d'une prescription initiale (559).

Le déclin de la fonction rénale avec l'âge, même en l'absence de maladie rénale, a été bien confirmé (560), ce qui pourrait conduire à une diminution de la clairance des médicaments et à la nécessité de modifier leurs doses en conséquence (561). La clairance de la créatinine est une mesure utile de la fonction rénale et a été traditionnellement estimée à partir de la créatinine sérique en utilisant l'équation de Cockcroft-Gault (562). Plusieurs laboratoires rapportent maintenant couramment le taux de filtration glomérulaire estimé en utilisant l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) qui ne requiert pas le poids du patient et est donc plus pratique dans un milieu hospitalier (563). Cela a été validé en termes de stratification des niveaux d'insuffisance rénale dans la maladie rénale chronique, mais les études suggèrent que cette équation ne pourrait pas toujours être fiable dans le guidage des ajustements de la posologie dans le contexte d'une clairance de la créatinine réduite (564). Des équations plus récentes sont en cours de développement, mais il reste à voir si elles seront systématiquement utilisées en pratique clinique (565).

Comme règle pratique générale, étant donné que de nombreux événements indésirables sont dose-dépendants, il est judicieux d'initier un traitement médicamenteux à la dose minimale requise pour obtenir un bénéfice clinique. Dans la mesure du possible, la pharmacothérapie actuelle devrait être revue et tous les médicaments inutiles devraient être interrompus ou remplacés par des alternatives plus sûres (528).

En ce qui concerne l'antibiothérapie chez les personnes âgées, les conseils doivent toujours être demandés auprès du service local de microbiologie. Les médicaments à clairance rénale prédominante, comme la vancomycine et les aminoglycosides, peuvent être surveillés en utilisant les taux plasmatiques des médicaments (566).

Un résumé des recommandations actuelles du Royaume-Uni pour le traitement empirique de l'arthrite septique présumée est présenté dans le **Tableau 24** (549). Il est cependant toujours judicieux de discuter les choix des antibiotiques avec des experts locaux en microbiologie qui peuvent offrir des conseils basés sur la démographie locale. Les posologies des antibiotiques seront également ajustées en fonction des résultats des hémocultures et de la culture du liquide synovial qui pourraient être disponibles dans les quelques jours suivant le tableau clinique.

Tableau 24 Les recommandations actuelles du Royaume-Uni pour le traitement empirique de l'arthrite septique présumée (528).

Groupes de patients	Choix d'antibiotiques
Pas de FDR de germes atypiques	Flucloxacilline 2g/j par voie IV. La stratégie locale pourrait être d'ajouter de l'acide fusidique 500 mg trois fois par jour par voie orale ou de la gentamicine par voie IV. En cas d'allergie à la pénicilline, la clindamycine 450-600 mg par jour, ou une C2G ou C3G
Risque élevé de sepsis à bacilles Gram négatif (par ex.: patients âgés, patients fragiles et patients présentant des infections urinaires récurrentes ou ayant subi une chirurgie abdominale récente)	C2G ou C3G (ex. céfuroxime 1.5 g trois fois par jour). La stratégie locale pourrait être d'ajouter la flucloxacilline. Discuter les patients allergiques avec le microbiologiste, puisque la coloration de Gram pourrait influencer le choix des antibiotiques
Risque de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM) (SARM connu, patient récemment hospitalisé, résident de maison de retraite, ulcères de jambe ou cathéters, ou d'autres FDR déterminés localement)	Vancomycine plus C2G ou C3G
Suspicion de <i>gonocoque</i> ou <i>méningocoque</i>	Ceftriaxone ou similaires, en fonction de la politique/résistance locale
Utilisateurs de drogues intraveineuses	Discuter avec le microbiologiste
Patients des unités de soins intensifs ou avec une colonisation d'autres organes (par ex. la fibrose kystique)	Discuter avec le microbiologiste

FDR : facteurs de risque ; C2G : céphalosporines de 2^e génération ; C3G : céphalosporines de 3^e génération

b- Traitement non pharmacologique

Le drainage articulaire est considéré comme une étape essentielle de la gestion optimale de l'arthrite septique. Ce conseil repose cependant sur l'avis des experts plutôt que sur une base de preuves (536, 549). L'arthrocentèse peut être réalisée soit chirurgicalement via une arthroscopie ou une arthrotomie (*Annexe I*), ou médicalement par ponction à l'aiguille. Une revue de la littérature n'a révélé aucune preuve qui aborde la question de savoir quelle méthode est la meilleure (536).

III-5-7 Gastro-entérites en unités de soins de longue durée

Les épidémies de gastro-entérites sont fréquentes dans les unités de soins de longue durée (USLD) pour personnes âgées. En raison de la susceptibilité et de la vulnérabilité accrues des résidents, elles peuvent être associées à une morbidité et une mortalité significatives (567-569). Leur détection et leur contrôle peuvent être difficiles. L'identification rapide, les enquêtes épidémiologiques et microbiologiques approfondies et la mise en œuvre rapide des mesures de contrôle sont des éléments clés pour contrôler ces épidémies (570).

En France, les unités de soins de longue durée (USLD) pour personnes âgées ont été identifiées comme le cadre où sont survenues le plus d'épidémies de gastro-entérites entre 2006 et 2009 (571). En 2010, un système spécifique de surveillance de ces épidémies a été implanté en France métropolitaine dans le cadre d'un plan national visant à réduire le risque d'infection dans les établissements de santé (572). Les objectifs du système de surveillance étaient de favoriser la notification précoce des foyers, de faciliter la mise en œuvre des mesures de contrôle et de décrire l'épidémiologie de ces épidémies (570). Ce système de surveillance est en activité depuis novembre 2010 (570).

La gastro-entérite aiguë est définie comme l'apparition brutale de diarrhée (c'est-à-dire au moins deux selles plus que d'habitude, molle ou aqueuse) dans les 24 heures ou l'apparition brutale d'au moins deux épisodes de vomissements dans les 24 heures, en l'absence d'étiologie non infectieuse (par exemple la prise de laxatifs ou dans le cadre de maladies chroniques). Une épidémie est définie comme au moins cinq cas de gastro-entérite dans les quatre jours chez les résidents ou le personnel des unités de soins de longue durée (USLD) pour personnes âgées. Un total de 1072 épidémies de gastro-entérites en France métropolitaine ont été ainsi rapporté dans la période du 1^{er} novembre 2010 au 31 mai 2012 (570).

Le coordonnateur de ces unités informe les autorités sanitaires et transmet un formulaire de notification standardisé par courrier électronique ou par fax. Ces autorités peuvent donner des directives pour la gestion des épidémies, aider à effectuer des enquêtes microbiologiques et épidémiologiques plus poussées et vérifier que des mesures de contrôle appropriées ont été mises en œuvre. Les échantillons de selles sont envoyés aux laboratoires locaux ou hospitaliers et/ou directement au Centre national de référence (CNR) des virus entériques (570).

Cette étude montre que les épidémies de gastro-entérites dans les unités de soins de longue durée (USLD) pour personnes âgées sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes en France (570).

III-5-7-1 Epidémiologie

Les gastro-entérites aiguës infectieuses sont dues à de multiples agents (**Tableau 25**) dont les plus fréquents sont :

- des bactéries : *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, et des toxines bactériennes des bactéries suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*;
- des virus : *norovirus*, *sapovirus*, *rotavirus*, *adénovirus entériques* et *astrovirus* ;
- des protozoaires : *giardia* et *cryptosporidium*

Tableau 25 : Principaux agents infectieux responsables de gastro-entérites en unités de soins de longue durée (USLD) et principales caractéristiques (573)

AGENT	DUREE INCUBATION	SYMPTOMES	DUREE DES SYMPTOMES	TRANSMISSION SOURCE/MODE	PERIODE DE TRANSMISSIBILITE/CONTAGIOSITE
Virus					
<i>Adénovirus entérique</i>	7-8 jours	Apparition brutale de vomissements et de diarrhées, déshydratation rapide, fièvre modérée	8-12 jours	personne-à-personne (p-à-p)	Pendant la phase symptomatique et jusqu'à 14 jours après la fin des symptômes
<i>Astrovirus</i>	1-4 jours	Diarrhée ± vomissements ou fièvre dans 50% des cas	2-3 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p 	Données non disponibles
<i>Norovirus Sapovirus</i>	1-3 jours	Apparition brutale de vomissements en jet et de diarrhées, fièvre absente ou modérée Prédominance fréquente des vomissements	2-3 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p • air- gouttelettes 	Pendant la phase symptomatique, maximum entre le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} jour et environ 48 h après la fin des symptômes
<i>Rotavirus</i>	1-3 jours	Apparition rapide de vomissements et de diarrhées, déshydratation rapide, fièvre modérée	3-7 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p 	Pendant la phase symptomatique et jusqu'à 8 jours après la fin des symptômes
Bactéries					
<i>Campylobacter</i>	3-5 jours	Diarrhée, diarrhée sanglante, douleurs abdominales, ± fièvre et vomissements	1-4 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p • animaux 	Pendant la phase symptomatique et de plusieurs jours à plusieurs mois après la fin des symptômes en l'absence de traitement
<i>Escherichia coli entéro-hémorragique</i>	3-8 jours	Variable : diarrhée modérée, diarrhée sanglante, syndrome hémolytique et urémique (2 à 7% des cas)	7-10 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p • animaux 	Pendant la phase symptomatique et jusqu'à 8 jours après la fin des symptômes
<i>Salmonella</i>	8-48 heures	Fièvre, diarrhée, douleurs abdominales, vomissements	3-5 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p 	Pendant la phase symptomatique et de plusieurs jours à plusieurs semaines après la fin des symptômes

AGENT	DUREE INCUBATION	SYMPTOMES	DUREE DES SYMPTOMES	TRANSMISSION SOURCE/MODE	PERIODE DE TRANSMISSIBILITE/CONTAGIOSITE
<i>Shigella</i>	1-7 jours	Fièvre, diarrhée glairo-sanglante, pus	4-7 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p 	Pendant la phase symptomatique et jusqu'à 4 semaines après la fin des symptômes
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2-7 jours	Céphalées, fièvre, diarrhée (parfois tableau d'appendicite aigüe)	1-21 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments • eau • p-à-p • animaux 	Pendant la phase symptomatique
Toxines bactériennes					
<i>Bacillus cereus</i>	1 à 6 heures 8 à 16 heures	Syndrôme digestif brutal dominé par des signes digestifs hauts (nausées, vomissements abondants, douleurs abdominales) ± diarrhées ou fièvre Syndrôme gastro-intestinal brutal dominé par des douleurs abdominales et de la diarrhée ± fièvre ou vomissements	1 jour	aliments surtout si laissés à température ambiante après cuisson	Non transmissible
<i>Clostridium perfringens</i>	8 à 16 heures	Douleurs abdominales, diarrhées ± fièvre ou vomissements	1 jour ou moins	Aliments surtout si laissés à température ambiante après cuisson	Non transmissible
<i>Clostridium difficile</i>	mal connue	Diarrhée simple caractérisée par une diarrhée modérée et des signes généraux souvent absents ; Colite pseudomembraneuse caractérisée par une diarrhée liquide abondante non sanglante ± fièvre (75%) ou douleurs abdominales (70%)	2 à 3 jours après arrêt des antibiotiques pour diarrhée simple	p-à-p	Pendant la phase symptomatique et jusqu'à 72 h après la fin des symptômes
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 à 6 heures	Apparition brutale de nausées, vomissements abondants, douleurs abdominales, ± diarrhée ou fièvre	1 à 2 jours	<ul style="list-style-type: none"> • aliments manipulés par un porteur • produits au lait cru 	Non transmissible
Parasites					
<i>Cryptosporidium</i>	1-12 jours	Diarrhée, douleurs abdominales ± fièvre et vomissements	4-21 jours	<ul style="list-style-type: none"> • eau • aliments • p-à-p • animaux 	Pendant la phase symptomatique: plusieurs semaines après (période d'excrétion des oocystes)
<i>Giardia lamblia</i>	5-25 jours	Symptômes intestinaux variables : diarrhée chronique, stéatorrhée, douleurs abdominales.	1-2 semaines, voire un mois	<ul style="list-style-type: none"> • eau • aliments • p-à-p 	Plusieurs mois

La cause la plus fréquente des épidémies de gastro-entérites dans les unités de soins de longue durée (USLD) pour personnes âgées reste cependant la présence de virus entériques (et en particulier le *norovirus*) qui se transmettent d'une personne à l'autre, ce qui entraîne un taux d'attaque (AR) (*Annexe I*) élevé parmi les résidents et les membres du personnel. Ces constatations ont été décrites dans d'autres pays (569, 574-579).

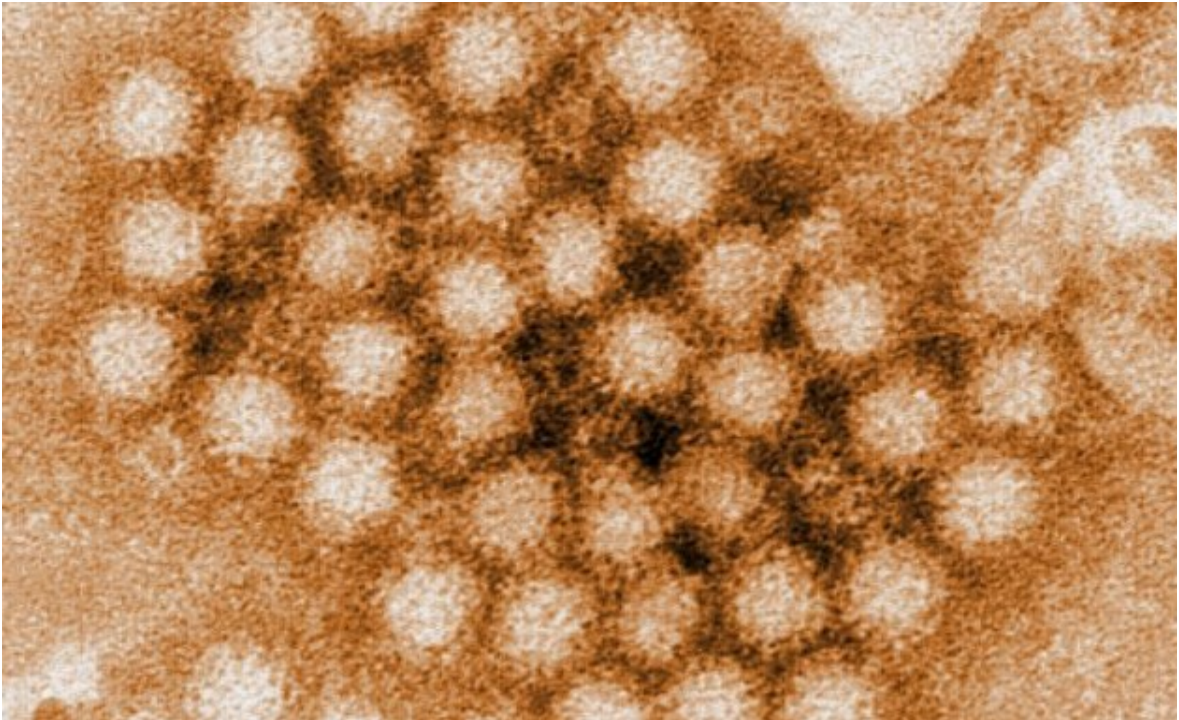


Figure 21 Les norovirus ou virus de Norwalk sont des virus non enveloppés, d'un diamètre allant de 27 à 40 nm, présentant en microscopie électronique un aspect plumeux. Ce sont les principaux agents viraux des gastro-entérites toutes classes d'âge confondues, en particulier chez les personnes âgées vivant en unités de soins de longue durée (USLD) (580-582).

III-5-7-3 Diagnostic d'une épidémie de gastro-entérite

En cas d'épidémie de gastro-entérite aiguë, des prélèvements de selles de patients malades doivent être réalisés et rapidement acheminés au laboratoire. Les analyses réalisées permettront d'identifier l'agent (bactéries, virus ou parasites) responsable de l'épidémie de gastro-entérite aiguë. La recherche peut être orientée, en tenant compte du tableau clinique, de la durée d'incubation de la maladie et du contexte épidémiologique. Les principaux agents pouvant être recherchés dans les échantillons de selles des patients sont listés dans le *Tableau 25* (573).

La probabilité d'identifier un agent pathogène augmente si le prélèvement est fait le plus tôt possible après le début des symptômes (moins de deux jours) et si le prélèvement est acheminé rapidement au laboratoire (573).

a- Recherche bactérienne

Pour la recherche bactérienne (*Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter spp* et *Escherichia coli* pathogène), des prélèvements, trois à cinq échantillons chez des patients différents, doivent être systématiquement effectués. Des examens microbiologiques sont réalisés avec :

- **examen direct** : qui permet parfois une forte présomption diagnostique en mettant en évidence des bactéries, des protozoaires flagellés ou des amibes. La présence de leucocytes fécaux témoigne d'une invasion de la muqueuse ;

- **recherche des toxines A et B de Clostridium difficile** : doit être demandée si le sujet a reçu un traitement antibiotique dans le mois précédent, et ce d'autant plus qu'il a été hospitalisé. Le diagnostic d'infection à *Clostridium difficile* repose en effet sur la mise en évidence dans les selles des toxines A et B par des techniques immunoenzymatiques. L'isolement de *Clostridium difficile* par culture de selles est recommandé en présence d'un cas sévère d'infection à *Clostridium difficile* ou de cas groupés. Elle permet le typage moléculaire des souches et la recherche du clone

épidémique 027. Ce typage est assuré en France par un réseau de laboratoires experts « *Clostridium difficile* » associés et organisés autour du CNR des bactéries anaérobies et du botulisme (Institut Pasteur).

- **coproculture** : réalisée sur des prélèvements frais ou conservés moins de 12 heures à 4°C. La recherche de *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter* est systématique. D'autres bactéries peuvent être recherchées sur demande spécifique, notamment :

- en cas de traitement antibiotique récent : *Clostridium difficile* ou *Klebsiella oxytoca*;
- en cas de douleurs abdominales fébriles inexplicables : *Yersinia enterocolitica* ;
- lors de diarrhées sanglantes: *Escherichia Coli entérohémorragique* (573).

b- Recherche virale

La majorité des épidémies de gastro-entérite aiguë sont d'origine virale. Cependant, seuls quelques laboratoires sont en mesure de rechercher l'ensemble des virus entériques. Les *norovirus*, les *rotavirus*, les *astrovirus*, les *adénovirus* et les *sapovirus* sont détectés par transcription inverse en temps réel suivie d'une réaction en chaîne (583-585). Aussi, si les résultats reçus du laboratoire de proximité pour recherche de bactéries, de virus voire de parasites sont négatifs, des échantillons de selles pourront être envoyés au centre national de référence (CNR) des virus entériques pour une recherche spécifique, réalisée gratuitement (573).

c- Recherche de parasites

L'examen parasitologique des selles peut être indiqué dans des circonstances particulières (ex. : *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*). Des éléments d'orientation seront alors à fournir au laboratoire pour le choix de la technique de

concentration (tableau clinique ou notion de voyage). En cas de résultat négatif, il est souhaitable de répéter l'analyse à quelques jours d'intervalle en raison des difficultés techniques de concentration et de l'excrétion parfois intermittente des parasites (573).

L'imputabilité d'une épidémie de gastro-entérite aiguë à un agent donné doit prendre en compte le nombre de malades pour lesquels un prélèvement a été réalisé et le nombre de malades prélevés pour lesquels l'agent a été retrouvé. Les caractéristiques cliniques des cas pour lesquels aucune recherche n'a été réalisée est également à considérer (573).

Dans l'étude de Barret et al. (570) des tests de laboratoire avaient été effectués pour confirmer l'agent étiologique dans environ la moitié des épidémies. La fréquence des examens de laboratoire était associée à la taille de l'unité de soins de longue durée (USLD) et au taux d'attaque (AR) parmi les résidents, avec une plus grande proportion de tests de laboratoire dans les plus grands établissements et dans les épidémies avec un plus grand taux d'attaque (AR). Il est important de continuer à effectuer des tests microbiologiques en utilisant des techniques de référence standardisées sur une proportion importante d'épidémies afin de documenter les souches et virus circulants et de les caractériser. Cependant, les examens microbiologiques ne devraient pas influencer la gestion des épidémies, car le délai d'obtention des résultats peut être long (et ceux-ci sont parfois disponibles une fois l'épidémie terminée). Les mesures de lutte contre les épidémies devraient être mises en œuvre dès que possible sur la base des premières informations cliniques et de l'agent étiologique suspecté (570).

Dans la moitié des épidémies avec des tests de laboratoire, l'agent étiologique n'a pas été signalé, peut-être parce que les résultats de laboratoire étaient négatifs ou parce qu'ils n'ont pas été mis à jour dans la base de données après leur réception (570).

III-5-7-4 Stratégie de prise en charge d'une épidémie de gastro-entérite en unité de soins de longue durée (USLD)

Les épidémies de *norovirus* dans les unités de soins de longue durée (USLD) peuvent être difficiles à contrôler en raison de l'infectiosité du virus, de sa persistance dans l'environnement et du risque de disparition à long terme des cas (586, 587). Les mesures de contrôle devraient donc tenir compte à la fois de l'excrétion à long terme et de l'excrétion prodromique de *norovirus*, et de la possibilité que les selles solides puissent contenir le *norovirus* (582).

a- Mesures de contrôle

Si la situation épidémique est confirmée par le médecin coordonnateur, l'établissement réunit la cellule de crise et met en place les mesures de gestion de l'épidémie. Chaque établissement devra adapter l'application des recommandations selon ses particularités ou ses contraintes (573).

Les mesures à mettre en œuvre consistent à :

- rappeler les précautions standard (*Annexe II*) qui doivent être appliquées en tout temps et pour tous les résidents accompagnées d'un renforcement de l'hygiène des mains pour l'ensemble des résidents.
- signaler tout nouveau cas au « référent épidémie » (*Annexe I*) de l'établissement qui doit tenir à jour une fiche de surveillance.
- appliquer des précautions complémentaires (*Annexe II*) sur prescription médicale autour des cas jusqu'à 48 heures après l'arrêt des symptômes.

Dans le cas d'épisodes de gastro-entérite aiguë à *Clostridium difficile* (*Annexe II*) des recommandations spécifiques ont été écrites (588).

Dans l'analyse étudiée (570), des mesures de lutte ont été mises en œuvre dans une grande proportion d'épidémies (98%), ce qui suggère que les recommandations sur la gestion des épidémies gastro-intestinales dans les unités de soins de longue durée (USLD) sont bien connues et appliquées. L'efficacité de chaque mesure de contrôle spécifique n'a pas été spécifiquement étudiée, mais la mise en œuvre des mesures de contrôle tend à être associée à un taux d'attaque (AR) plus faible et à une durée plus courte de l'épidémie dans les trois jours suivant le premier cas. Cela a également été observé dans une étude sur les épidémies de *norovirus* aux Pays-Bas (589).

Les mesures de contrôle mises en œuvre ont inclus le renforcement de l'hygiène des mains dans 1 015 épidémies (95%), des précautions de contact dans 934 épidémies (87%), le nettoyage ou la désinfection de l'environnement dans 927 épidémies (86%), la limitation des mouvements des patients dans 904 épidémies (84%), l'arrêt ou la limitation des activités de groupe dans 617 épidémies (58%), des mesures portant sur la préparation, la conservation et la distribution des aliments dans 468 épidémies (44%). Pour les 899 épidémies comprenant au moins un membre malade du personnel, l'exclusion du personnel symptomatique a été mise en œuvre dans 578 cas (64%)(570).

Il est à noter que dans cette étude, certaines mesures de contrôle ont été moins fréquemment mises en œuvre que d'autres (par exemple l'exclusion des membres du personnel symptomatiques, limitation des activités de groupe), bien qu'elles puissent contribuer à prévenir la transmission dans les épidémies de transmission interhumaine (574). Étant donné la grande proportion d'épidémies avec au moins un membre du personnel malade (88%) et leur rôle possible dans la transmission de l'infection aux résidents, exigeant que les membres du personnel cessent temporairement de travailler alors qu'ils sont symptomatiques constitue une mesure pertinente dans la gestion des épidémies. La constatation que cette mesure a été mise en œuvre dans seulement 64% des épidémies avec au moins un membre du personnel malade soulève des

inquiétudes. Cela pourrait être dû aux difficultés rencontrées en raison de la désorganisation qui en résulte du personnel et des services. Ceci démontre la nécessité de plans d'urgence afin de résoudre ces problèmes et identifier des solutions pour le remplacement du personnel (570).

Le système de surveillance des épidémies de gastro-entérite dans les unités de soins de longue durée (USLD) pour personnes âgées fournit des informations précieuses pour documenter l'épidémiologie de ces épidémies, suivre l'évolution de la morbidité et de la mortalité associées et évaluer l'impact des politiques nationales afin de guider les mesures de santé publique. Ces données peuvent également être utilisées pour estimer la mise en œuvre et l'efficacité des mesures recommandées de lutte contre les infections (570).

Les unités de soins de longue durée (USLD) pour personnes âgées sont incitées à continuer à élaborer des plans de prévention et de contrôle des infections et à notifier toute épidémie de gastro-entérite aux autorités sanitaires pour s'assurer qu'elles sont rapidement contrôlées. Les informations relatives à la surveillance et à la notification devraient être largement diffusées afin d'accroître la participation au système et d'améliorer la représentativité géographique des données de surveillance (570).

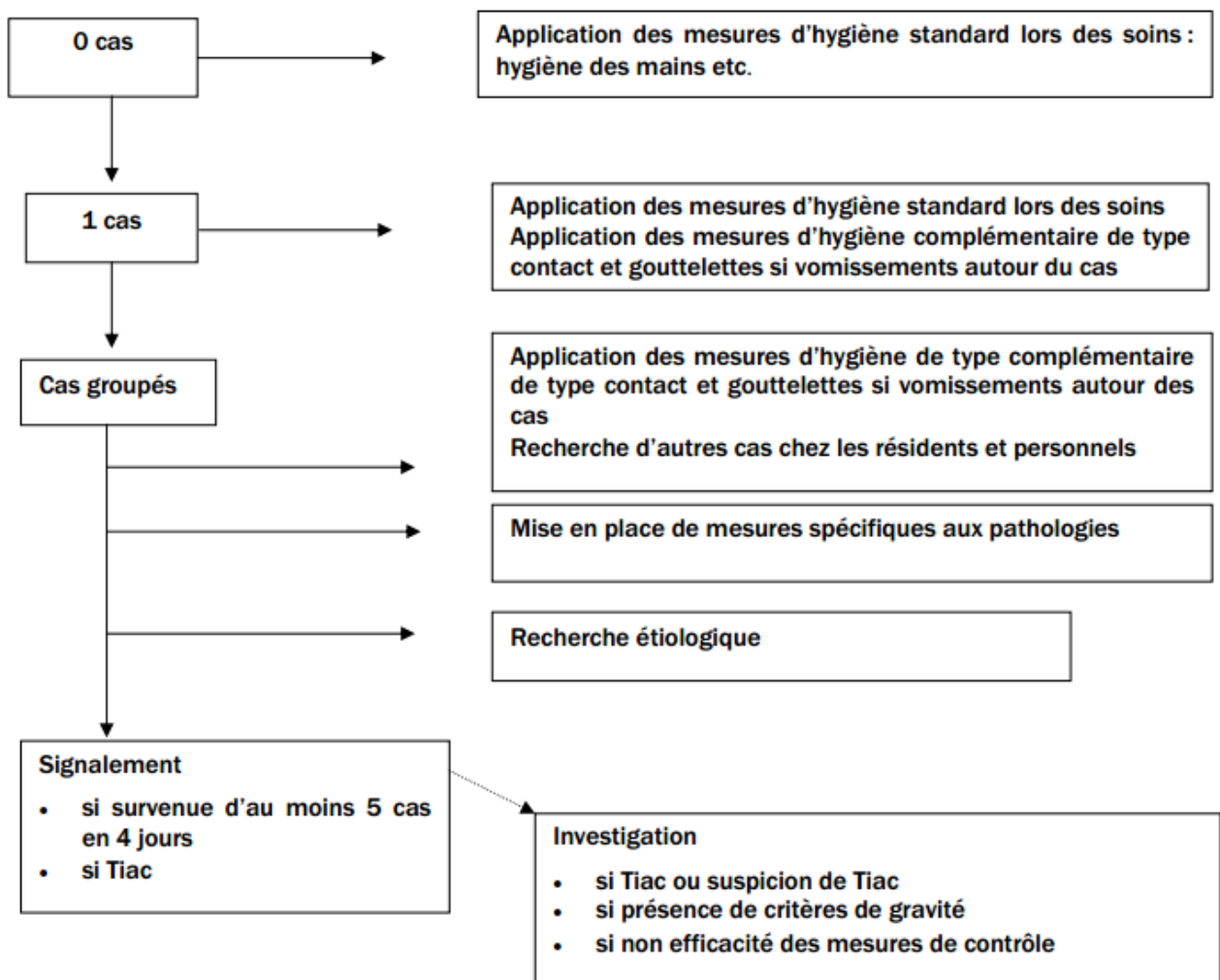


Figure 22 Algorithme applicable à la prévention et à la survenue d'un ou plusieurs cas de gastro-entérites aiguës dans une unité de soins de longue durée (573)

PRENONS SOINS DE NOS AÏEUX

**Soyons vigilants, les personnes âgées sont fragiles...
Ne leur faisons pas subir nos maladies infectieuses....**

Tout ne se partage pas !!!!

Merci de prendre conseil auprès d'un soignant avant de rendre visite à votre proche si vous êtes :

- **Malade** (rhume, grippe, gastro-entérite, ...)
- **Contagieux**, où penser l'être.

Une infection que vous, visiteurs, considérez comme banale, se révèle sérieuse, invalidante, voire dramatique pour une personne âgée.

PROTEGEONS les en :

- **Reportant**, au besoin, votre **visite**,
- Pratiquant une bonne **hygiène des mains** (un désinfectant est mis à votre disposition à l'entrée),
- **Portant un masque**.

En cas de doute, **consulter les soignants** qui sont à votre disposition pour vous guider dans la conduite à tenir face à la situation dans laquelle vous vous trouvez.

Figure 23 Exemple d'informations à mettre en début d'hiver au moment du début des épidémies (à adapter selon le contexte et les moyens mis à disposition)(573).

ATTENTION

À TOUS LES VISITEURS

PLUSIEURS RÉSIDENTS DE L'ÉTABLISSEMENT PRÉSENTENT ACTUELLEMENT DES SYMPTÔMES DE GASTRO-ENTÉRITE VIRALE (DIARRHÉE ET VOMISSEMENTS).

Les gastro-entérites virales sont habituellement bénignes mais des complications peuvent survenir chez les personnes âgées fragiles. Le virus responsable de ces gastro-entérites se transmet très facilement à partir d'une personne malade. **L'HYGIENE DES MAINS est essentiel pour prévenir la transmission de cette infection**

Nous vous demandons d'observer les précautions suivantes :

Lavez-vous ou désinfectez vous les mains

- après chaque contact avec la personne malade que vous visitez ;
- impérativement avant de sortir de sa chambre,

Du savon liquide et des essuie-mains ou de la solution hydro-alcoolique sont à votre disposition dans la chambre ;

N'utilisez pas les toilettes de la personne que vous visitez ;

Les membres de l'équipe soignante sont à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Nous vous remercions de votre compréhension et de votre coopération.

Figure 24 Exemple d'informations à mettre au moment d'une épidémie (à adapter selon le contexte et les moyens mis à disposition) (573).

**Veillez
Vous adresser au
personnel,
avant d'entrer dans la
chambre**

L'équipe soignante

**Veillez
Vous laver ou
désinfecter les
mains
En quittant la chambre**

L'équipe soignante

Figure 25 et 26 Exemple d'informations à mettre pour la chambre d'un résident infecté (des fiches plastifiées doivent être préparées et conservées en salle de soin pour les utiliser le moment venu)(573).

b- Prise en charge thérapeutique

L'hospitalisation s'impose en présence de signes de gravité clinique, en cas de complication ou lorsque les soins requis et une surveillance pluri-quotidienne du patient ne peuvent pas être assurés dans l'unité de soins de longue durée (USLD) ; secondairement, lorsque l'évolution n'est pas favorable (573).

Dans les autres cas, l'hospitalisation doit être discutée en tenant compte des facteurs de risque de mortalité liés aux comorbidités, des souhaits du patient et de sa famille, de l'espérance de vie du patient qui peut être réduite du fait de pathologies associées, des possibilités de l'unité de soins de longue durée (USLD) de bien le prendre en charge.

La prise en charge thérapeutique des gastro-entérites aiguës repose sur deux volets : le traitement symptomatique et le traitement anti-infectieux.

❖ Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique constitue l'essentiel de la prise en charge. Il a pour objectif principal de maintenir un bon état d'hydratation et un bon état nutritionnel. Il repose sur :

- la prévention et la correction des pertes hydro-électrolytiques :

Il s'agit de prévenir une déshydratation ou de corriger une déshydratation installée. La réhydratation peut se faire par voie orale sous-cutanée ou intraveineuse, selon l'importance de la déshydratation et la capacité du sujet de boire :

- la voie orale est préférable devant une déshydratation modérée et en l'absence de signes de gravité. Elle exige la coopération du patient et de l'entourage ainsi qu'une surveillance clinique quotidienne. Le recours aux solutions de réhydratation orale (SRO) est possible.

Ces solutés sont préférables aux boissons à base de cola qui ne sont pas adaptées car pauvres en sodium et potassium. Ces solutions se présentent sous la forme de sachets à diluer dans 200 ml d'eau. En pratique, elles sont administrées chez l'adulte sur la base de 1 à 2 litres le premier jour, en alternance avec de l'eau selon l'importance de la diarrhée, soit 5 à 10 sachets par jour. L'utilisation de ces solutés doit être adaptée à l'évolution de la diarrhée afin de prévenir le risque d'hyponatrémie iatrogène, plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées ;

- la perfusion sous-cutanée peut être une alternative à la voie orale pour corriger des déshydratations modérées. Elle ne nécessite pas la coopération du patient. L'apport maximal possible est de 1 litre en une nuit et 1,5 litre en 24 heures ;
- la perfusion intraveineuse s'impose en cas de signes de gravité, de nausées, de vomissements, ou de déshydratation sévère (définie par une quantité à perfuser de plus de 1,5 litre par 24 heures).

La quantité totale de liquides à administrer correspond au déficit installé, qui peut être apprécié par la perte de poids, souvent difficile à évaluer en pratique, additionné des besoins quotidiens. Ceux-ci doivent prendre en compte les pertes liées aux diarrhées, estimées à environ 200 ml par selle liquide. Les pertes sodées sont estimées sur une concentration sodée fécale de 40 à 70 mmol par litre de selles.

Il convient de réhydrater jusqu'à ce que les paramètres perturbés soient revenus à leur état normal : natrémie, créatininémie et urée, pression artérielle. Un rapport urée/créatinine élevé supérieur à 10 témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle donc de la gravité de la déshydratation.

Le déficit doit être compensé progressivement en 24 à 72 heures. Il ne faut pas faire varier la natrémie de plus de 10 mmol/l/24 heures (risque de myélinolyse centro-pontine quoique plus rare dans ce contexte de déshydratation sur diarrhée que dans le contexte d'une hyponatrémie). Il faut surveiller étroitement le patient afin d'éviter les accidents secondaires de surcharge notamment chez les patients insuffisants cardiaques ou rénaux.

Le choix de la solution de réhydratation est fonction de l'importance relative des déficits en eau et en sel. Une hypernatrémie signifie que la carence en eau est plus profonde que la carence en sel et implique des apports hypotoniques. Une hyponatrémie signifie que la carence en sel est plus profonde que la carence en eau et implique des apports isotoniques au sérum physiologique (573).

- la prise en charge des vomissements

Le traitement de première intention des vomissements est la métopimazine. L'utilisation du métoclopramide, quoique possible, doit être prudente chez le sujet âgé fragile. Des doses plus faibles et administrées de manière plus espacée que chez des adultes jeunes sont recommandées (573).

- la prise en charge diététique

La prise en charge diététique est essentielle pour éviter la dénutrition secondaire. Il faut maintenir les apports protéino-caloriques. A la phase aiguë, un régime sans résidus et sans lactose est préféré. Des repas fractionnés associés à des compléments alimentaires sont habituellement bien tolérés (573).

- autres traitements

Les traitements anti-diarrhéiques sont de principe déconseillés.

Les ralentisseurs du transit - lopéramide, diphénoxylate - sont contre-indiqués si un germe invasif est suspecté, notamment en cas de syndrome dysentérique. Leur utilisation doit toujours être limitée dans le temps (48 heures) et adaptée à l'évolution du syndrome diarrhéique afin d'éviter la survenue d'une constipation secondaire ou d'autres manifestations plus graves comme par exemple l'iléus paralytique ou la colectasie. Le lopéramide, bien qu'il diminue la durée des symptômes, n'empêche pas la survenue d'une déshydratation éventuelle.

Les antisécrétoires intestinaux purs tel que le racécadotril, n'induisant pas de ralentissement du transit peuvent être utilisés si la diarrhée est abondante, quoique des données spécifiques manquent chez le sujet âgé.

Les antispasmodiques peuvent contribuer à soulager les symptômes. Mais certains ont des effets anticholinergiques qui ne sont pas toujours bien tolérés chez le sujet âgé.

L'intérêt de la diosmectite a été démontré dans les gastro-entérites infantiles, diminution des douleurs et du nombre de selles, mais pas chez la personne âgée (573).

*** Traitement antibiotique et anti-infectieux**

La grande majorité des gastro-entérites survenant en unités de soins de longue durée (USLD) est d'origine virale et même en cas d'infection bactérienne, les antibiotiques ne sont indiqués que dans certaines situations cliniques. En conséquence, les indications de l'antibiothérapie doivent rester rares, et ce d'autant plus que les antibiotiques exposent à un risque écologique réel.

L'intérêt des antiseptiques intestinaux n'a pas été démontré.

Un traitement antibiotique n'est recommandé que si une infection bactérienne est suspectée et uniquement en cas de syndrome dysentérique, de signes de gravité, de fièvre élevée ou d'évolution supérieure à trois jours. Dans ce contexte, une coproculture doit être faite ainsi qu'une recherche des toxines de *Clostridium difficile*.

Dans les situations cliniques définies plus haut, le bénéfice du traitement antibiotique est dépendant de la précocité du traitement. En conséquence, l'antibiothérapie doit être débutée avant les résultats des examens bactériologiques (573).

Le choix de l'antibiothérapie de première intention dépend du contexte clinique de survenue de la diarrhée permettant de suspecter certains germes (**Tableau 25**). Cette antibiothérapie doit être efficace sur la majorité des germes responsables (*salmonelles*,

shigelles ou *Campylobacter jejuni*). Les fluoroquinolones - lévofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine - administrées par voie orale constituent donc le traitement de choix, avec comme alternative l'azithromycine (hors-AMM) en cas de contre-indication aux fluoroquinolones. Il faut noter cependant la résistance croissante de *Campylobacter jejuni* aux fluoroquinolones.

Les posologies recommandées pour un sujet adulte aux fonctions rénales normales sont les suivantes :

- lévofloxacin : 500 mg x 1/jour ;
- ofloxacin : 200 mg x 2/jour ;
- ciprofloxacine : 500 mg x 2/jour ;
- azithromycine (hors-AMM) : 500 mg/jour (le schéma d'administration de 500 mg/jour pendant trois jours est déterminé à partir de critères pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK/PD) : équivalence de l'aire sous la courbe (principal critère PK/PD prédictif de l'efficacité de l'azithromycine) entre le traitement de cinq jours à la posologie de 500 mg le 1^{er} jour puis 250 mg pendant quatre jours, et le traitement de trois jours à la posologie 500 mg/jour).

Pour les fluoroquinolones, des adaptations posologiques sont à prévoir en fonction de la clairance de la créatinine des patients.

La durée du traitement est de trois à cinq jours (573).

Trois situations particulières doivent être distinguées :

-Diarrhée à *Clostridium difficile*

Seule la présence de la toxine est une indication à la prescription d'antibiotique. Il ne faut pas traiter par antibiotique les porteurs sains. La prise en charge thérapeutique des diarrhées à *Clostridium difficile* a été définie dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français (20 juin 2008)(590)(*Annexe II*).

- Le traitement de première intention, en cas de sévérité légère à modérée, est le métronidazole administré par voie orale à la posologie de 500 mg x 3/jour.
- La vancomycine administrée par voie orale à la dose de 250 mg x 4/jour à 500 mg x 4/jour doit être réservée aux formes sévères, aux échecs ou aux contre-indications du métronidazole. En effet, un traitement par vancomycine expose à la sélection/l'émergence possible d'entérocoques résistants à la vancomycine.
- Aucune adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine des patients n'est à prévoir.
- La durée de traitement est de 10-14 jours (573).

-Toxi-infections alimentaires collectives (Tiac)

Le choix de l'antibiothérapie est fonction de l'agent pathogène suspecté. Elle sera adaptée aux résultats des analyses bactériologiques des selles et de l'aliment incriminé (573).

-Diarrhée aiguë du voyageur

Dans certaines collectivités, les personnes âgées peuvent voyager (591). Cette diarrhée du voyageur ou turista est due en majorité à des infections ou toxi-infections bactériennes, *Escherichia coli entérotoxigène* venant en tête des germes en cause.

Ces diarrhées, lorsqu'elles persistent au retour sont susceptibles d'être traitées par antibiothérapie. Celle-ci n'est indiquée que dans les formes moyennes ou sévères, fébriles avec ou sans selles glairo-sanglantes (592). Les fluoroquinolones – lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine- administrées par voie orale et l'azitromycine en cas de contre-indication constituent le traitement de choix (573).

*** Traitements parasitaires**

Dans le cas de gastro-entérites, le parasite le plus fréquemment retrouvé est *Giardia intestinalis*. Le traitement de référence est les 5-nitro-imidazolés :

- métronidazole, administré par voie orale, à la posologie de 250 mgx3/jour pendant 5 jours ;
- secnidazole ou tinidazole, administré par voie orale, à la posologie de 2g en une seule prise.

Dans la mesure où l'information contenue dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leurs prescriptions du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard sur les interactions médicamenteuses (573).

III-5-8 Maladie des griffes du chat

La maladie des griffes du chat est une maladie infectieuse due à un bacille Gram négatif du nom de *Bartonella henselae* (593). Elle touche principalement les enfants et les adultes jeunes (594-596). Elle est transmissible par griffure, morsure ou léchage d'une plaie par les chats domestiques, surtout un chaton dont le système immunitaire est relativement immature. Certains auteurs prétendent qu'il suffit de dormir ou de peigner le chat pour être contaminé (597).

Le tableau clinique typique comporte une lymphadénopathie régionale accompagnée de fièvre et d'autres symptômes systémiques (598), l'évolution est généralement favorable. Cependant, dans 10 % des cas, la maladie des griffes du chat peut se manifester par des complications diverses comme le syndrome oculoglandulaire de Parinaud (*Annexe I*), la neurorétinite, l'hépatite granulomateuse, la splénite, l'ostéomyélite et l'encéphalite (598). L'endocardite est une autre forme sévère d'infection par *Bartonella henselae* (598).

Ben-ami et al. (599) ont étudié les caractéristiques cliniques de la maladie des griffes du chat en fonction de l'âge. Ils ont recueilli rétrospectivement des informations cliniques dans 849 dossiers de patients ayant eu une maladie des griffes du chat entre 1991 et 2002. Cinquante-deux patients (6 %) avaient plus de 60 ans.

Les adénopathies étaient moins fréquentes chez les sujets âgés (76,5 versus 94,4 % ; $p \leq 0,001$) et les malaises plus fréquents (70,8 versus 51,4 % ; $p=0,009$) que chez les sujets plus jeunes. Les formes atypiques de maladie des griffes du chat étaient plus fréquentes chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (32,7 versus 13,6 %), notamment les endocardites (OR = 61,6 ; $p \leq 0,001$), les encéphalites (OR = 6,3 ; $p=0,013$) et les fièvres d'origines indéterminées (OR, = 7,3 ; $p \leq 0,001$)(599).

Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était supérieur ou égal à six semaines chez 29,5 % des sujets âgés, contre 13,3 % chez les sujets plus jeunes ($p= 0,003$). Par ailleurs, les sujets âgés étaient moins susceptibles de recevoir un traitement antibiotique que les sujets jeunes, ce qui indique qu'une maladie infectieuse était moins fréquemment considérée chez les patients âgés. Le retard dans le diagnostic pourrait s'expliquer par la proportion plus élevée de patients âgés présentant des formes atypiques et la plus grande attention portée par les médecins aux étiologies malignes lors de l'évaluation d'un patient âgé présentant une lymphadénopathie régionale (599).

Ainsi, la maladie des griffes du chat, bien que typiquement une maladie des enfants et des adultes jeunes, devrait être prise en compte lors de l'évaluation d'un patient âgé avec un tableau clinique compatible. La familiarisation avec les caractéristiques de la maladie dans ce groupe d'âge devrait aider les cliniciens qui s'occupent des patients âgés. En particulier, la proportion élevée de patients âgés atteints de la maladie des griffes du chat se manifestant par une endocardite ou une fièvre d'origine indéterminée exige que les cliniciens s'enquière de la notion de contact avec les chats et effectuent des tests sérologiques pour *Bartonella henselae* précocément devant ces syndromes (599).

III-5-9 Infection du site opératoire

Chaque année aux États-Unis, 5 opérations courantes sont effectuées pour plus de 11 millions de patients âgés de 65 ans et plus (600). De plus, le pourcentage d'interventions effectuées chez les patients âgés de 65 ans et plus a augmenté de 19% de toutes les interventions chirurgicales en 1980 à 43% en 1998 (600). Le nombre de patients âgés subissant des interventions chirurgicales aux États-Unis augmentera à l'avenir, vu l'augmentation prévue du nombre des personnes âgées de 65 ans et plus de 35 millions à 71 millions en 2030 (601, 602).

Bien que les interventions chirurgicales bénéficient souvent aux patients âgés, celles-ci pourraient se compliquer par une infection du site opératoire (603). Cette dernière représente 11% de toutes les infections nosocomiales chez les patients âgés de 65 ans et plus (604). La cause la plus fréquente d'infection du site opératoire est le *Staphylococcus aureus* (605, 606).

L'infection du site opératoire est une infection nosocomiale associée à une mortalité, une morbidité et des coûts considérables. Celle-ci impacte les professionnels de santé dans de nombreux domaines; par exemple, les chirurgiens la rencontrent

comme une complication post-opératoire, les infectiologues sont souvent impliqués dans son traitement, et les généralistes fournissent des soins en ce qui concerne les autres problèmes médicaux, psychosociaux et fonctionnels du patient (607).

Bien que les facteurs de risque de l'infection du site opératoire dans la population générale aient été bien étudiés, peu d'études ont abordé de manière adéquate ses facteurs de risque chez la population âgée. Kaye et al. (608) ont étudié la relation entre l'âge et le risque d'infection du site opératoire dans une étude prospective multicentrique chez 72 139 patients ayant subi une chirurgie générale ou orthopédique aux États-Unis. Il existait un lien significatif entre l'âge et le risque d'infection du site opératoire, même après ajustement sur les facteurs de confusion ($p= 0,006$). L'âge moyen des patients ayant eu une infection du site opératoire était significativement plus élevé que chez les patients n'ayant pas eu d'infection (57,1 versus 52,3 ans ; $p\leq 0,001$). Le risque d'infection du site opératoire augmentait de 1,1 % par an entre 17 et 65 ans ($p= 0,002$), mais diminuait de 1,2 % par an après 65 ans ($p= 0,008$). La diminution observée après 65 ans était probablement liée à un biais de sélection (les sujets très âgés en bonne santé étaient moins souvent récusés par l'anesthésiste).

D'autre part, l'analyse réalisée dans une étude cas témoins nichée mettait en évidence plusieurs facteurs de risques indépendants d'infection du site opératoire chez les sujets âgés, y compris les comorbidités (en particulier l'existence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive et l'obésité), les facteurs péri-opératoires (classe de la plaie chirurgicale) et les facteurs financiers (assurance privée, associée à un risque inférieur d'infection du site opératoire) (609).

Bien que l'âge chronologique ne puisse pas être modifié, il reste possible d'agir sur les autres facteurs de risque communément présents chez les patients âgés. L'altération physiologique de l'oxygénation et du flux sanguin cutanés peut être partiellement corrigée par l'apport de débits d'oxygène adéquats et le maintien de la normothermie tout au long de la procédure ; et une technique chirurgicale douce doit

être pratiquée pour contrebalancer la fragilité accrue du derme chez les patients âgés (607).

Si un temps suffisant existe avant qu'une intervention programmée soit exécutée, une préparation est péconisée avec une supplémentation nutritionnelle, un contrôle plus agressif de la glycémie et un arrêt du tabagisme (607).

De même, l'antibioprophylaxie pré-opératoire est un moyen efficace de prévention des infections du site opératoire. Pour maximiser l'effet protecteur, les antibiotiques devraient être dosés de manière appropriée, quel que soit l'âge des patients, et devraient être redosés pendant les interventions chirurgicales prolongées (607).

Par ailleurs, les patients âgés qui sont à risque d'infection du site opératoire (comme les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou ceux qui n'ont pas d'assurance privée) peuvent bénéficier d'une prise en charge ciblée pour améliorer les soins péri-opératoires et ainsi réduire le risque de ce type d'infection. Des études interventionnelles visant à réduire le risque d'infection du site opératoire chez les patients âgés sont nécessaires; si elles sont couronnées de succès, ces études pourraient réduire le risque de mortalité, les coûts des soins de santé, et améliorer la qualité de vie et l'état fonctionnel des patients âgés candidats à une chirurgie (609).

III-5-10 Infection péri-opératoire

Les soins de santé pour les personnes âgées sont restés une préoccupation majeure dans la littérature au cours des dernières décennies (610). Le vieillissement seul est associé à un déclin fonctionnel et à une diminution des réserves de l'organisme, et même les personnes âgées les plus en forme ne se remettent pas d'un stress important aussi rapidement que les jeunes.

En effet, il a été démontré qu'une proportion importante de patients avait une invalidité prolongée après des chirurgies abdominales lourdes et n'avaient pas retrouvé leur état pré-opératoire à 6 mois (611). Bien que les chirurgiens, puissent être satisfaits de réussir une intervention chez un patient âgé, une mauvaise récupération fonctionnelle peut être encore plus dévastatrice pour ce patient. Avec le nombre croissant de patients âgés subissant des interventions chirurgicales, l'attention portée à la qualité des soins chirurgicaux revêt une grande importance (612). Par ailleurs, il a été démontré que la comorbidité, l'état fonctionnel, la dépression, la déficience cognitive, l'état nutritionnel, et le soutien social insuffisant affectent tous la survie des patients âgés (613).

La chirurgie peut souvent être menée en toute sécurité, mais requiert des soins péri-opératoires méticuleux pour éviter les complications et est mieux réalisée avec une approche intégrée et multidisciplinaire. Afin de minimiser les événements indésirables post-opératoires chez les personnes âgées, les recommandations suivantes pour la prise en charge clinique ont été proposées (614) :

1. l'évaluation pré-opératoire pour déterminer les patients âgés à haut risque d'événements indésirables post-opératoires.
2. les examens pré-opératoires (invasifs ou non invasifs) uniquement lorsque les résultats de ces examens sont susceptibles de modifier la chirurgie ou l'intervention proposée, ou d'indiquer la nécessité d'un monitoring invasif comme le cathétérisme de l'artère pulmonaire.
3. un contrôle péri-opératoire efficace des maladies co-existantes.
4. le maintien d'un état hémodynamique péri-opératoire stable pour tous les patients âgés utilisant des médicaments vasopresseurs ou vasodilatateurs, ou des bêta-bloquants, ou une combinaison de traitements appropriés.
5. dans la mesure du possible, l'utilisation d'une procédure chirurgicale moins invasive, par exemple la laparoscopie en ambulatoire.
6. la surveillance pré-opératoire intensive des patients à haut risque.
7. la prévention de l'hypoxémie, de l'hypothermie et du délire.
8. le contrôle efficace de la douleur post-opératoire.

III-5-11 Endocardite infectieuse

L'endocardite infectieuse est une pathologie qui n'a cessé d'évoluer sur le plan diagnostique et thérapeutique depuis sa première description clinique par William Osler à la fin du XIX^e siècle. Le profil épidémiologique et microbiologique de l'endocardite infectieuse a été transformé ces dernières années par l'évolution des pratiques médicales et par les changements démographiques dans les pays du Nord. De plus, la prise en charge et le pronostic de cette maladie grave ont profondément évolué grâce aux traitements anti-infectieux et aux progrès de la chirurgie cardiaque. Enfin, la prophylaxie de l'endocardite infectieuse a récemment été reconsidérée, remettant en cause des pratiques largement acceptées jusqu'ici (615).

III-5-11-1 Epidémiologie

a- Facteurs de risque

Que ce soit aux États-Unis ou en Europe, tout le monde s'accorde pour dire que la fréquence de l'endocardite infectieuse a augmenté chez les personnes âgées (279, 616, 617). Actuellement, 25 à 50 % des cas surviennent chez des personnes de plus de 60 ans, 21 % ont plus de 70 ans et l'âge moyen d'apparition d'une endocardite est de 59 ans (279). Cela s'explique par le vieillissement de la population, l'augmentation de la prévalence des valvulopathies avec l'âge et du nombre d'implantations de prothèses valvulaires ainsi que par la réalisation de gestes de plus en plus invasifs (615). Un effet lié au meilleur diagnostic de cette affection est aussi probablement en cause, avec une plus grande facilité d'accès à l'échographie cardiaque et les progrès de cette technique (qualité de l'imagerie, échocardiographie transœsophagienne). Cependant, une des difficultés du diagnostic chez le sujet âgé est la grande fréquence des souffles systoliques et des épisodes fébriles (279).

L'endocardite infectieuse, quel que soit l'âge, est une maladie à forte prédominance masculine, avec un taux d'incidence 8 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. La mortalité est plus élevée chez le sujet âgé, variant de 25 à 45 % contre 10 % chez les malades plus jeunes (279).

Les cardiopathies prédisposant à la survenue d'une endocardite infectieuse sont les valvulopathies dégénératives (le plus souvent l'insuffisance mitrale et le rétrécissement aortique calcifié) et les prothèses valvulaires (mécaniques ou bioprothèses), les cardiopathies rhumatismales ayant quasiment disparu. Chez le sujet âgé, les endocardites du cœur droit sont rares, mais peuvent se voir chez les porteurs de pacemaker (0,68 % à 1 an). L'endocardite représente 10 % des cas d'infection de matériel implanté. Le risque d'endocardite serait 8,9 fois plus important avec les défibrillateurs automatiques implantables (DAI) (279).

b- Germes en cause

Chez le sujet âgé, les portes d'entrée les plus fréquentes sont dentaires (35 %) et digestives. Lorsque la bactérie est un *streptocoque* non groupable, il faut plutôt rechercher une porte d'entrée dentaire ; lorsqu'il s'agit d'un *streptocoque gallolyticus* (anciennement connu comme *Streptococcus bovis*), il faut rechercher une lésion colique, souvent cancéreuse. Dans les endocardites sur pacemaker ou sur DAI la porte d'entrée est le plus souvent la loge du boîtier (279).

Les *streptocoques* représentent les germes les plus fréquents, retrouvés dans 2/3 des cas, avec 1 fois sur 2 un *streptocoque D* ; les *staphylocoques* sont trouvés dans 15 à 20 % des cas, et les autres germes sont minoritaires (279).

III-5-11-2 Diagnostic

a- Circonstances de découverte

La clinique est souvent atypique, et l'endocardite infectieuse doit être systématiquement évoquée chez un patient porteur d'une valvulopathie connue ou d'une prothèse valvulaire (75 % des cas) et qui présente un ou plusieurs des signes suivants : fièvre (absente ou décuplée dans un quart des cas), sueurs nocturnes, confusion, insuffisance cardiaque (50 % des cas), douleurs dorsales, arthralgies ou pétéchies. Ce diagnostic doit aussi être évoqué lors d'une méningite aseptique ou d'un accident vasculaire cérébral fébrile. Dans certains cas, il n'existe qu'une altération de l'état général, un amaigrissement ou une anémie inexplicée. Dans près de 90 % des cas, un souffle est présent à l'auscultation cardiaque (615). Deux types d'examen clés doivent être alors pratiqués, les hémocultures et l'échographie cardiaque, de préférence transœsophagienne (279).

b- Démarche diagnostique

Les critères de Duke doivent être utilisés pour définir la probabilité du diagnostic d'endocardite infectieuse (*Annexe II*). Ils sont fondés sur un ensemble d'arguments cliniques, échographiques et microbiologiques et ont été modifiés, en 2000, pour s'adapter aux changements épidémiologiques de la maladie et aux nouvelles attitudes diagnostiques (618).

❖ Examens biologiques

Le diagnostic microbiologique des endocardites infectieuses repose encore aujourd'hui sur l'identification des micro-organismes à partir des hémocultures. Trois paires (aérobie et anaérobie) d'hémocultures, chacune contenant 10ml de sang et obtenues par ponction périphérique dans des conditions d'asepsie maximales, doivent être prélevées avant toute administration d'antibiotique, en prévenant le laboratoire de la suspicion d'endocardite. Comme la bactériémie est continue dans l'endocardite

infectieuse, il n'est habituellement pas nécessaire d'attendre les pics fébriles pour faire les hémocultures (279, 615).

Les endocardites infectieuses à hémocultures négatives sont peu fréquentes et représentent environ 10% de toutes les endocardites infectieuses (619) mais varient largement selon les séries. La négativité des hémocultures est le plus souvent la conséquence de l'administration d'antibiotiques avant les prélèvements, moins fréquemment les hémocultures peuvent rester négatives en cas d'endocardite infectieuse à bactéries de culture fastidieuse ou lente. L'identification fait alors appel à des outils diagnostiques spécialisés (620, 621). En cas d'hémocultures négatives, il est donc justifié de réaliser en première intention une batterie de sérologies à la recherche de *Coxiella burnetii* et *Bartonella spp.* et éventuellement *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.* et *Candida spp.* En cas de négativité de ces examens, certaines techniques de biologie moléculaire peuvent permettre d'identifier le micro-organisme responsable de l'endocardite infectieuse (622).

Par ailleurs, chez 20 à 40 % des sujets âgés ayant une endocardite, il n'y a pas d'hyperleucocytose ou de syndrome inflammatoire (279).

❖ Echographie cardiaque

L'échographie cardiaque est essentielle au diagnostic et au suivi des patients. Elle doit être réalisée rapidement, dès que le diagnostic d'endocardite infectieuse est suspecté. Trois aspects échographiques majeurs permettent d'évoquer le diagnostic d'endocardite infectieuse : la végétation, l'abcès et l'apparition d'une déhiscence sur une valve prothétique. Une échographie transthoracique (ETT) doit être proposée en première intention au patient et, en cas de négativité (l'ETT peut être normale dans 20 % des cas et n'objective des végétations que chez 45 % des malades âgés de plus de 70 ans ayant une endocardite) et si la suspicion d'endocardite infectieuse est forte, être complétée par une échographie transœsophagienne (ETO) qui a une meilleure sensibilité diagnostique (623) permettant de visualiser des végétations inférieures à 5

mm et d'avoir une meilleure définition en cas de prothèse valvulaire (**Figure 27**) (279). En cas de négativité de cet examen, l'ETO doit être répétée sept à dix jours plus tard si la suspicion clinique d'endocardite infectieuse reste élevée (615).

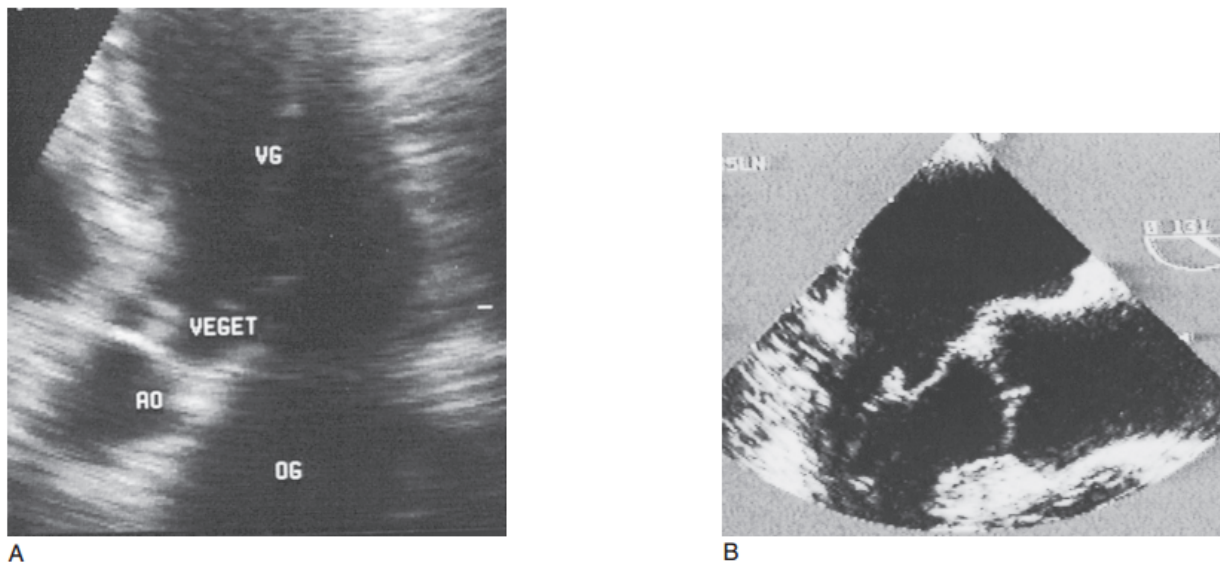


Figure 27 *Végétations infectieuses de la valve aortique en échocardiographie transthoracique (a) et de la valve mitrale en échocardiographie transœsophagienne (b). Noter la meilleure définition et précision des images avec cette dernière technique (clichés dus à l'obligeance du Dr Klimczak) (279).*

III-5-11-3 Traitement

La prise en charge de l'endocardite infectieuse repose essentiellement sur l'éradication des micro-organismes par un traitement anti-infectieux bactéricide. Une prise en charge chirurgicale complémentaire est souvent nécessaire pour exciser les tissus infectés, drainer les abcès ou éliminer un matériel étranger sur lequel un biofilm s'est formé (615).

a- Traitement anti-infectieux

Dès le diagnostic porté, le traitement anti-infectieux doit être commencé immédiatement, de façon empirique, sans attendre les résultats des hémocultures pour limiter les lésions valvulaires (279). Les différents régimes antibiotiques sont choisis en fonction du micro-organisme responsable de l'infection, de sa sensibilité aux antibiotiques et de caractéristiques liées au patient (endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique, insuffisance rénale ou hépatique...). Les anti-infectieux sont administrés par voie parentérale de façon prolongée, en particulier, pour les endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire (615).

Le traitement utilisé en première intention repose le plus souvent sur une association de pénicilline G par voie intraveineuse (10 à 20 millions d'unités par 24 heures) ou d'ampicilline (12 g/24 heures) à un aminoside comme la gentamicine (3 mg/kg/24 h). Cette association est notamment active sur les streptocoques sensibles à la pénicilline. En cas d'allergie à la pénicilline ou de streptocoque résistant à la pénicilline, l'anti-biothérapie est de type vancomycine (ou teicoplanine) associée à un aminoside. En cas de suspicion de staphylocoque, on remplacera la pénicilline par l'oxacilline (2 g toutes les 4 heures). En cas d'allergie à la pénicilline, on utilisera la ceftriaxone ou la vancomycine (279).

L'utilisation des aminosides ou de la vancomycine chez le sujet âgé demande les plus grandes précautions, avec un calcul initial de la clairance de la créatinine, par la formule de Cockcroft ou la méthode MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), pour adapter les posologies et une surveillance des taux sériques. La durée du traitement est en général de 4 à 6 semaines, avec 1 à 2 semaines de biantibiothérapie (279).

b- Traitement chirurgical

Presque la moitié des patients atteints d'endocardite infectieuse bénéficie d'une prise en charge chirurgicale associée au traitement anti-infectieux. La décision de traitement chirurgical prend en compte les facteurs de risque d'évolution défavorable et les comorbidités du patient (624).

L'indication et le délai de la chirurgie doivent être discutés dès le début de la prise en charge du patient avec les chirurgiens cardiaques car certaines situations peuvent nécessiter une prise en charge urgente (moins de 24heures) (615).

Trois indications majeures conduisent à une chirurgie : la défaillance cardiaque réfractaire au traitement médical, le non-contrôle de l'infection malgré un traitement anti-infectieux adapté et la prévention d'évènements emboliques (615).

En cas de matériel (pacemaker ou défibrillateur automatique implantable (DAI), l'extraction est la règle en cas d'endocardite survenant peu après la pose du dispositif (279).

c- Traitement anticoagulant

L'initiation d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire pendant la phase active de l'endocardite infectieuse n'est pas recommandée (615).

Chez les patients prenant déjà un anticoagulant, le risque de survenue d'une hémorragie intracrânienne existe, en particulier, chez les patients présentant une complication neurologique associée à l'endocardite infectieuse ou ceux ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique (EVP) à *Staphylococcus aureus*. Les recommandations concernant l'anticoagulation pendant une endocardite infectieuse reposent sur de faibles niveaux de preuves et sont résumés dans le **Tableau 26** (615).

Tableau 26 Gestion des traitements anticoagulant et antiagrégant-plaquettaire au cours de l'endocardite infectieuse (EI) (adapté de la conférence de consensus 2009 de la Société européenne de cardiologie (625))

L'interruption du traitement antiagrégant plaquettaire n'est indiquée qu'en cas d'hémorragie majeure

Lors des accidents vasculaires cérébraux ischémiques sans hémorragie intracrânienne, il est indiqué de remplacer les AVK par de l'héparine non fractionnée pendant deux semaines avec une surveillance de l'hémostase rapprochée

Lors d'une hémorragie intracrânienne, il est recommandé d'interrompre le traitement anticoagulant

Chez les patients porteurs d'une valve prothétique présentant une hémorragie intracrânienne, le traitement par héparine non fractionnée doit être réintroduit dès que possible (décision multidisciplinaire)

En l'absence de complication neurologique, la substitution des AVK par de l'héparine non fractionnée peut être envisagée chez les patients ayant une EI à *S. aureus*

d- Eradication de la porte d'entrée

L'éradication de la porte d'entrée infectieuse notamment l'extraction et les soins dentaires, le drainage d'une sinusite chronique ou l'ablation de polypes coliques, constituent une partie de la prise en charge à ne pas négliger.

III-5-11-4 Prophylaxie

Les recommandations concernant les mesures préventives des endocardites infectieuses ont largement été modifiées depuis quelques années (626). Les dernières recommandations françaises (627), européennes (625) et américaines (628) concernant la prévention des endocardites infectieuses réduisent les indications d'antibioprophylaxie aux seuls patients à haut risque d'endocardite infectieuse

(porteurs de valves prothétiques et patients ayant des antécédents d'endocardite infectieuse ou présentant certaines cardiopathies congénitales) (615).

La prophylaxie est recommandée chez ces patients lors des soins dentaires nécessitant une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale de la dent ou une incision de la muqueuse buccale (**Tableau 27**). Pour les autres procédures invasives notamment gastro-intestinales, urologiques ou les explorations respiratoires, une antibioprofylaxie n'est plus recommandée pour aucun groupe de patients (615).

Il faut rappeler que ces nouvelles propositions de prophylaxie sont l'expression d'un consensus d'experts et qu'elles peuvent être adaptées au cas par cas (615).

Tableau 27 Prophylaxie recommandée pour les procédures dentaires à risque (279, 629).

Type d'acte	Allergie à la pénicilline	Produit	Posologie et voie d'administration
Soins ambulatoires : prise unique dans l'heure précédant le geste	Non	Amoxicilline	3 g per os (2 g si poids < 60 kg)
	Oui	Clindamycine	600 mg per os
		Ou pristinamycine	1 g per os
Anesthésie générale : administration dans l'heure précédant le geste (suivie d'une 2 ^e dose 6 heures après pour l'amoxicilline)	Non	Amoxicilline	1 ^{ère} dose : 2 g en perfusion intraveineuse de 30min 2 ^{ème} dose : 1 g per os
	Oui	Vancomycine	1 g en perfusion intraveineuse de plus de 60 min
		Ou teicoplanine	400 mg en intraveineuse directe

IV- PREVENTION : VERS UN VIEILLISSEMENT REUSSI

Dans les conditions de base favorables, les différents organes assurent à l'organisme une fonction satisfaisante à un âge avancé.

La survenue de facteurs déstabilisants (maladie, choc psychologique ou modification de l'environnement) peut induire une situation de rupture lorsque les capacités d'adaptation/régulation du sujet âgé sont dépassées. Plus l'avance en âge est importante, plus l'équilibre de base est fragile, et une agression de plus en plus minime peut suffire à bouleverser cet équilibre, notamment l'infection.

Pour vieillir «en forme», il est donc important de préserver et renforcer cet équilibre d'une part et ne pas abandonner les habitudes et les activités qui mettent en jeu les capacités d'adaptation de l'organisme :

- en adoptant une alimentation saine et équilibrée
- en pratiquant une activité physique régulière
- en conservant une activité sociale, intellectuelle et culturelle
- en prévenant les maladies qui peuvent l'être notamment les maladies infectieuses grâce à la vaccination
- en utilisant les nouvelles technologies pour une assistance et un accompagnement dans sa vie quotidienne

IV-1 Apports nutritionnels

De nouvelles preuves démontrent que les personnes âgées ont besoin de plus d'apports en protéines alimentaires que les adultes plus jeunes pour rester en bonne santé, favoriser la guérison en cas de maladie et maintenir les fonctions de l'organisme (630).

En effet, les personnes âgées ont besoin de compenser les changements liés à l'âge dans le métabolisme des protéines, comme l'augmentation de l'extraction splanchnique des acides aminés (c'est-à-dire une rétention des acides aminés alimentaires par l'intestin et le foie pour leurs propres besoins) limitant ainsi la biodisponibilité post-prandiale des acides aminés chez la personne âgée et en conséquence la réponse anabolique aux protéines ingérées. Elles ont également besoin de plus d'apports protéiques pour contrebalancer les besoins accrus en protéines au cours des affections inflammatoires et des situations d'hypercatabolisme (comme les infections, les cancers et les rhumatismes) fréquemment observées avec le vieillissement (630).

Dans le but de développer des recommandations actualisées et fondées sur des données probantes pour des apports protéiques optimaux chez les personnes âgées, la Société de médecine gériatrique de l'Union européenne (EUGMS), en coopération avec d'autres organismes scientifiques, a désigné un groupe d'étude international pour analyser les besoins en protéines alimentaires avec l'âge (groupe d'étude PROT-AGE) (630).

Pour aider les personnes âgées (plus de 65 ans) à maintenir ou à retrouver une bonne forme et une masse maigre adéquate, le groupe d'étude PROT-AGE recommande une consommation quotidienne moyenne au moins comprise entre 1,0 à 1,2 g de protéines par kilogramme de poids corporel par jour. Une consommation plus importante de protéines (c'est-à-dire supérieure ou égale à 1,2 g par kg de poids corporel /jour) est recommandée pour les sujets pratiquant une activité physique (630).

La plupart des sujets âgés atteints de pathologies aiguës ou chroniques ont un besoin plus important en protéines alimentaires (c'est-à-dire entre 1,2 et 1,5 g par kilogramme de poids corporel par jour). Ceux atteints d'une insuffisance rénale chronique sévère (c'est-à-dire un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à moins de 30 mL par min par 1.73m²), mais qui ne sont pas sous dialyse, constituent une exception à cette règle; ces personnes peuvent avoir besoin de limiter leur apport en protéines (630).

La qualité des protéines, le moment de leur ingestion et l'apport d'autres compléments alimentaires peuvent être pertinents, mais les preuves ne suffisent pas encore pour développer des recommandations spécifiques. Les personnes âgées sont vulnérables au déclin de leurs fonctions physiques, et un tel déclin prédit la perte de l'autonomie, les chutes et même la mortalité. Ainsi, les futures études visant à déterminer l'apport optimal en protéines chez des populations spécifiques de personnes âgées devraient prendre en considération l'altération des fonctions physiques (630).

IV-2 Activité physique

L'activité physique permet non seulement de réduire le déclin lié à l'avancée en âge de l'aptitude physique mais également de diminuer l'incidence des pathologies vasculaires en prévenant et en réduisant l'effet des facteurs de risque vasculaires. L'activité physique réduit en outre la perte osseuse liée à l'âge et améliore la fonction d'équilibration, réduisant ainsi l'incidence des chutes et des fractures chez le sujet âgé (631).

Par ailleurs l'activité physique participe au maintien de l'équilibre nutritionnel et à la préservation du rapport masse maigre /masse grasse et réduit l'insulinorésistance accompagnant l'avancée en âge. Elle a de plus une influence bénéfique sur la fonction psychologique en améliorant les capacités cognitives et en réduisant l'incidence de la dépression chez le sujet âgé. Enfin, l'activité physique semble réduire l'incidence de certains cancers, colique et mammaire en particulier (631).

Une activité physique régulière est ainsi recommandée chez les sujets âgés à des niveaux individualisés qui sont sûrs et tolérés, en fonction de leur état de santé général. Des exercices structurés sont préconisés pour améliorer les différentes fonctions de l'organisme: la capacité cardiorespiratoire, la force musculaire et l'endurance, la composition corporelle, la flexibilité et l'équilibre (632).



Figure 28



Figure 29



Figure 30

Figures 28, 29, 30 Afin de prévenir le déclin de la force musculaire et des performances physiques et ée aux besoins et à l'âge des individus. Pour cela, on distingue deux types d'activités physiques liées au vieillissement, il est indispensable d'exercer une activité physique adaptatives physiques : les activités en aérobic (Figures 28 et 29) (633, 634) et celles en force contre résistance (Figure 30)(635).

L'American Heart Association (AHA) et l'American College of Sports Medicine (ACSM) encouragent les personnes âgées à faire 30 à 60 minutes d'exercice d'aérobic à intensité modérée (marche, natation ou course à pied) par jour (entre 150 et 300 minutes par semaine) ou 20 à 30 minutes d'exercice à intensité vigoureuse par jour (entre 75 et 150 minutes par semaine)(632).

En plus, pour contrebalancer la perte de la masse musculaire et renforcer le tissu musculaire, les exercices en force contre résistance sont fortement recommandés 2 jours non consécutifs par semaine ou plus. Pour les personnes âgées en bonne santé, un exercice de 10 à 15 minutes par séance avec 8 répétitions pour chaque groupe musculaire constitue un objectif raisonnable (630).

IV-3 Vie sociale

Le maintien des liens sociaux joue un rôle majeur dans le « bien-vieillir » et dans l'amélioration de la qualité de vie chez les personnes âgées.

En effet plusieurs études ont montré qu'un réseau de relations étendu, des interactions sociales positives, la participation à plusieurs activités sociales (activités culturelles, théâtre, lecture, discussions, sorties de cinéma, jeux de cartes et jardinage collectif), le fait d'être marié, et une vie en communauté non seulement protègent contre la dépression et les limitations fonctionnelles, mais sont aussi associés à une plus grande vitalité, une meilleure perception de la santé, un nombre réduit de symptômes dépressifs et de problèmes de santé chroniques et une plus faible probabilité de décéder (636, 637).

Par ailleurs, le maintien dans l'emploi des seniors constitue un enjeu essentiel car c'est un moyen de prévention du vieillissement précoce et les seniors représentent une réserve de productivité, de compétences et de savoirs pour les entreprises (638).

« Bien vieillir » suppose ainsi que l'individu demeure actif et bien intégré à la société, compte tenu de ses rôles passés et présents, mais aussi en fonction des normes sociales qui le classent comme un élément utile à la société. Il est donc indispensable de rompre l'isolement des personnes âgées en les réinsérant dans un réseau social, de voisinage et de solidarité.

IV-4 Vaccination

Le risque infectieux et plus encore le risque d'infections graves augmente avec l'âge (11, 639). Le vieillissement de la population mondiale impose donc d'améliorer les stratégies de prévention vaccinale des maladies infectieuses.

Les recommandations vaccinales en France chez les personnes âgées sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 28 Vaccinations recommandées pour les personnes âgées de 65 ans et plus (142)

Personnes âgées de 65 ans et plus	Vaccins contre	Schéma vaccinal
	Diphtérie (d) Tétanos (T) Poliomyélite (Polio)	Rappel à 65,75,85 ans
	Grippe	1 dose annuelle
	Zona	1 dose unique La vaccination est recommandée chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus. Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.
Rattrapage	Zona	Durant la première année de disponibilité du vaccin, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus peuvent être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.
	<i>Pneumocoque</i>	Pour les personnes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (1) <ul style="list-style-type: none"> • Immunocompétentes : PPV23 une dose unique • Immunodéprimées, syndrome néphrotique, brèche ostéo-méningée, implants cochléaires ou candidat à l'implantation : Non vaccinées antérieurement : VPC13 puis PPV23 (S8) Vaccinées depuis plus de 3 ans avec le PPP23 : VPC13 puis PPV23 (S8) VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent PPV23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent
	Coqueluche acellulaire (ca)	Pour les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte et à nouveau en situation de cocooning (2) 1 dose de dTcaPolio (3) revaccination si la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 10 ans (délai minimal de un mois entre 1 dose de dTPolio et 1 dose de dTcaPolio)
	Hépatite A	Pour les personnes exposées à un risque particulier (4) 2 doses selon le schéma : 0, 6 mois Si la personne est née avant 1945, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps témoins d'une immunité ancienne.

(1) a. Immunodéprimés (aspléniques ou hypospléniques incluant les drépanocytoses majeures ; atteints de déficits immunitaires héréditaires ; infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), quel que soit le statut immunologique ; sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ; transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; greffés de cellules souches hématopoïétiques ; traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; atteints de syndrome néphrotique) ; **b.** non immunodéprimées (porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infections invasives à pneumocoque (IIP) (cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ; insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthme sévère sous traitement continu ; insuffisance rénale ; hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; diabète non équilibré par le simple régime ; patients présentant une brèche ostéo-méningée, porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire).

(2) Toute personne susceptible d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois. Ceci concerne notamment les grands-parents.

(3) dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

(4) a. personnes exposées à des risques particuliers : patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dues au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; **b.** homosexuels masculins.

Il existe cependant un besoin important de nouveaux vaccins contre des infections pouvant s'avérer très sévères chez la personne âgée, parmi lesquelles les infections à *norovirus*, à *virus respiratoire syncytial (VRS)* et les infections à *Clostridium difficile* (142).

IV-5 Nouvelles technologies au service des personnes âgées

L'ampleur des enjeux qui pèsent aujourd'hui sur la question du vieillissement de la population et de l'augmentation du nombre de personnes âgées en perte d'autonomie suscite depuis quelques années une extraordinaire créativité dans le domaine des technologies au service de la santé et du bien-être des personnes âgées (la gérontechnologie) (640).

La gérontechnologie a pour objectif de développer des produits, des services et des technologies appliquées aux besoins de la vie quotidienne des personnes âgées. Il s'agit d'adapter pour ces dernières des solutions innovantes aux problèmes de santé, d'habitat, de mobilité et de communication qu'elles rencontrent. Bien entendu la gérontechnologie comprend des domaines complexes comme la télémédecine ou la robotique, mais également des solutions simples et pouvant faciliter la vie de tous les jours des aînés.

Ci-après trois produits permettant de faciliter le quotidien des seniors :

IV-5-1 Détecteur de clé avec bip sonore



Figure 31 Doro Memory plus 335 (640)

Ce détecteur de la société Doro, qui développe des produits et applications pour les personnes âgées, permet à celles souffrant de troubles mnésiques de retrouver facilement leurs clés. Cet appareil comprend quatre détecteurs.

Trois porte-clés, qui peuvent être fixés à des objets importants tels que les clés ou une sacoche. Le quatrième, au format d'une carte de crédit, pourrait par exemple se glisser dans un porte-monnaie. Le boîtier de recherche qui a l'apparence d'une télécommande est pourvu de quatre boutons. Lorsqu'un objet que l'on recherche est introuvable, il suffit d'appuyer sur la touche qui correspond pour provoquer un signal sonore et retrouver l'objet égaré. Lorsque la personne oublie de remettre le boîtier à sa place habituelle, ce dernier transmet un bip. La portée maximale entre les détecteurs et le boîtier de recherche est de 30 mètres (640).

IV-5-2 Ouvre-bocal



Figure 32 One Touch Ouvre-bocal mains libres (640)

Pour répondre à des troubles de la préhension musculaire, un manque de force même momentané ou encore aux personnes n'utilisant qu'une seule main, il existe actuellement plusieurs produits sur le marché dont l'ouvre-bocal *One Touch*. Le produit illustré sur l'image permet en le plaçant sur un bocal de l'ouvrir en appuyant sur le bouton vert. Son fonctionnement automatique facilite le quotidien et l'autonomie d'une personne âgée qui n'aura pas forcément besoin d'aide pour accomplir des actes simples de la vie quotidienne. Cet ouvre-bocal automatique s'utilise sur les bocaux ou bouchons ayant un couvercle de diamètre compris entre 3 et 10 cm (640).

IV-5- Roméo, le robot au service des séniors

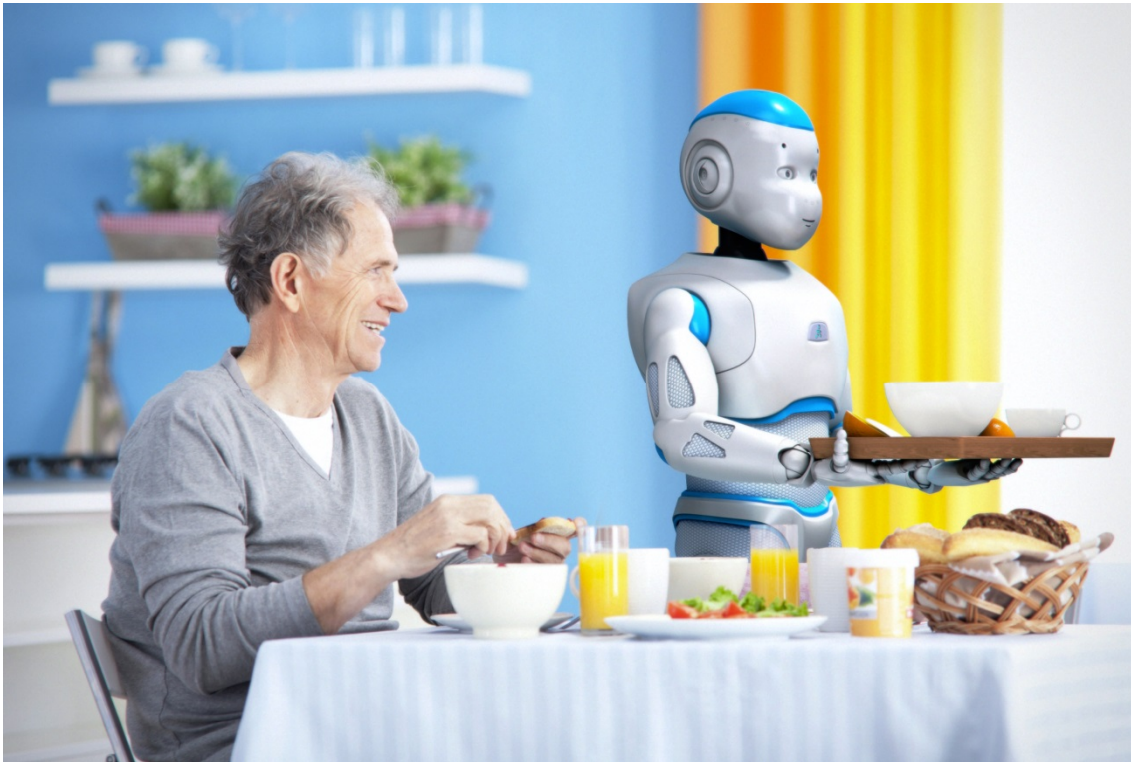


Figure 33 Roméo, le robot compagnon (641)

Ce robot humanoïde d'1m40, développé par la société de robotique française *Alderaban Robotics* est présenté comme un « véritable assistant et compagnon personnel ». Il permet d'accompagner les personnes âgées souffrant de perte d'autonomie.

Il peut marcher, voir et parler ; il est aussi capable d'ouvrir des portes et de poser des objets sur une table. Equipé d'un système vestibulaire, son regard est stabilisé, ce qui lui permet de reconnaître les objets.

En cas de trous de mémoire de son « patient », le robot peut puiser dans la biographie de l'individu, son agenda et ainsi prendre pour lui des rendez-vous ou encore lui rappeler d'acheter du pain. Si la personne âgée oublie ses médicaments, là encore, l'humanoïde va le lui signaler.

Directement mis en contact avec un centre de secours, le robot peut aussi contacter un médecin s'il est inquiet de l'état de santé de la personne (641).



Conclusion

V- CONCLUSION

Les infections du sujet âgé restent un sujet préoccupant pour l'avenir. En effet, les sujets âgés vont devenir de plus en plus à risque d'infection du fait de la sénescence, mais également de l'augmentation des comorbidités qui accompagnent souvent le vieillissement.

Nous avons vu au cours de cette revue que la présentation clinique, les facteurs pronostiques et le traitement des infections présentaient des particularités chez le sujet âgé. Il est donc urgent de continuer à développer des outils de diagnostic plus performants chez les sujets âgés, notamment en maison de retraite où les moyens d'aide au diagnostic sont souvent réduits.

Il s'agit aussi d'acquérir des outils pronostiques validés chez des sujets âgés afin d'aider au mieux le clinicien à prendre des décisions. Il reste également à évaluer l'efficacité des traitements, qu'ils soient médicamenteux ou non, dans cette population.

Enfin, il est important de bien connaître le processus du vieillissement pour donner aux sujets de tous âges des conseils de prévention afin de réussir à vieillir avec le meilleur état de santé possible.



Résumés

RESUME

Titre : Actualités sur les infections du sujet âgé : Approches diagnostique et thérapeutique

Auteur : Salwa Taouss

Directeur : Professeur Sakina El Hamzaoui

Mots clés : Pneumonies, infections urinaires, comorbidités, polymédication, exercice physique

Objectifs : Nous avons procédé à une recherche sur les travaux réalisés dans le cadre des infections chez les sujets âgés et les problèmes de prise en charge de pathologies souvent difficiles à diagnostiquer auxquels ils sont confrontés.

Méthodes : Le recours aux articles originaux sur ces sujets dans Medline, en utilisant PubMed entre 1950 et 2017, nous a permis de passer en revue les principales maladies infectieuses rencontrées chez les personnes âgées.

Résultats : Les pneumopathies étaient les pathologies dominantes et des études prenant en compte l'âge et les pathologies sous-jacentes montraient que les patients hospitalisés pour une pneumonie avaient un taux de mortalité plus élevé que ceux hospitalisés pour une autre cause. Sur ce modèle de comparaisons de groupes, une série de pathologies respiratoires sont analysées et les résultats en termes d'efficacité thérapeutique et de mortalité sont indiqués : légionelloses, pneumopathies virales, et pneumopathies en maison de retraite.

D'autres infections, telles que les bactériémies, mêlant certaines infections sévères telles que les méningites avec des infections plus banales telles que les infections urinaires révèlent la gravité certaine chez les personnes âgées de toute pathologie infectieuse.

Conclusion : Une telle étude bibliographique a le mérite, malgré ses limites, de souligner combien la prise en charge des pathologies infectieuses chez le sujet âgé reste difficile, impose d'évaluer les pathologies chroniques associées, l'état immunitaire, l'âge lui-même, et de décider ou non de l'hospitalisation. La promotion de la santé des sujets âgés constitue donc un élément majeur pour prévenir les infections et maintenir une bonne qualité de vie chez cette population fragile.

ABSTRACT

Title : Updates of infections in the elderly : Diagnostic and therapeutic approaches

Author: Salwa Taouss

Director: Pr Sakina El Hamzaoui

Keywords: Pneumonia, urinary tract infection, comorbidities, polypharmacy, physical exercise

Objectives: We achieved a bibliography search for studies published on infections in elderly and they have underlined the difficulties seen in diagnostic and therapeutic strategies among those patients.

Methods: We analysed original articles published between 1950 and 2017 by using Medline through PubMed, this permitted to review the main infectious diseases with age-specific parameters.

Results: Pneumonia was a dominant disease and precise studies taking into account the age (ranging from 65 to 84 years old or beyond 84 years old) and underlying pathologies, showed that patients hospitalized for pneumonia had a higher mortality rate than those hospitalized for another cause. Using such models of comparisons between groups, a series of respiratory pathologies are analyzed and the results in terms of therapeutic efficacy and mortality are indicated: legionellosis, viral pneumonitis, pneumonitis in nursing homes and infectious pleurisy.

Other infections, such as bacteremia, septic arthritis, cat scratch disease, gastroenteritis, urinary tract infections, herpes zoster and certain severe infections such as meningitis and endocarditis reveal the seriousness of any infectious disease in elderly people.

Conclusion: Such a bibliographic study merits attention since data collected in high level publications permit to establish severity, chronicity, immunologic conditions in the growing old populations before deciding hospitalisation which may aggravate the health conditions of those patients. Promoting the health of older people is therefore a major factor in preventing infections and maintaining a good quality of life in this fragile population.

المخلص

العنوان: مستجدات حول التعففات عند المسنين : مقاربات تشخيصية وعلاجية

المؤلفة: سلوى طاووس

المقررة: الأستاذة سكيينة الحمزاوي

الكلمات الأساسية: التهاب الرئة -تعفن بولي - مرضة مشتركة - تعدد الأدوية - نشاط بدني

الأهداف: تقدمنا ببحث حول جميع الأعمال التي أنجزت في إطار التعففات عند المسنين ومشاكل تدبير اعتلالات تواجههم يصعب تشخيصها.

المنهجية: مكنا اللجوء إلى مقالات أصلية في ميدالين Medline باستخدام PubMed بين 1950 و2017 من إيجاد الأمراض التعفنفة التي تصيب المسنين وبعض المُنتابرات الخاصة بهذه الفئة العمرية.

النتائج: تهيمن الاعتلالات التنفسية، حيث أظهرت دراسات أخذت بعين الاعتبار السن بين 65 و84 سنة أو ما فوق 84 سنة ، والاعتلالات الكامنة المصاحبة، ارتفاع معدل الوفاة بالنسبة للمرضى الذين أدخلوا المستشفى من أجل التهاب رئوي، مقارنة مع الذين أدخلوا لسبب آخر. حلت سلسلات من الاعتلالات التنفسية على ضوء هذا النموذج من المقارنات، فكانت نتائج الفعالية العلاجية والوفاة كالتالي: داء الفَيْلَقِيَّات والاعتلالات التنفسية الفيروسية والاعتلالات التنفسية المنزلية بعد التقاعد والأصباغ الجَنَبِي التعفني. فيما اجتمعت بعض التعففات كتجرثم الدم والتهاب المفاصل الإثنائي و داءُ خَدَشِ القِوْطَة والالتهاب المعدي المعوي مع بعض التعففات الوخيمة كالتهاب السحايا والتهاب الشغاف وبعض التعففات العادية كالالتهاب البولي والنطاق، مما يظهر وخامة الأمراض التعفنفة عند كبار السن.

الخلاصة: تظهر مثل هذه الدراسة البيبليوغرافية رغم محدوديتها، صعوبة تدبير الاعتلالات التعفنفة لدى كبار السن، وتفرض تقييم الاعتلالات المزمنة المصاحبة والحالة المناعية والسن في حد ذاته، واختيار الاستشفاء من عدمه. يشكل إذن تعزيز صحة كبار السن عاملا رئيسيا لتفادي التعففات وإدامة جودة حياة جيدة لهذه الساكنة الهشة.



ANNEXE I : GLOSSAIRE

- Critères de Fried :

- perte de poids involontaire au cours de la dernière année,
- vitesse de marche lente,
- faible endurance,
- faiblesse/fatigue,
- activité physique réduite

- **S.D.** : *standard deviation* : écart type : mesure la dispersion autour de la moyenne.

- **HR** : *hazard ratio* : l'effet d'une variable étudiée concernant la probabilité de la survenue d'un événement ou d'un risque (par exemple dans le cadre d'analyses de survie, avec le décès comme expérience). La probabilité à chaque instant que l'événement indiqué se produise pendant le temps d'observation. Un HR de 0,75 pour la survie globale (OS) signifie par exemple que la probabilité de décès s'élève à chaque instant à 75% (soit 25% de moins que dans le groupe-témoin).

- **IC** : intervalle de confiance : l'intervalle de confiance (IC) à 95% est un intervalle de valeurs qui a 95% de chance de contenir la vraie valeur du paramètre estimé. Avec moins de rigueur, il est possible de dire que l'IC représente la fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle nous sommes certains à 95% de trouver la vraie valeur recherchée. L'intervalle de confiance est donc l'ensemble des valeurs

raisonnablement compatibles avec le résultat observé (l'estimation ponctuelle). Il donne une visualisation de l'incertitude de l'estimation.

- **Les études ProResp, ProCAP, ProCOLD, ProSEP, ProHOSP** font partie d'un ensemble d'essais randomisés concernant différentes populations présentant des infections respiratoires basses (pneumonies communautaires, pneumonies communautaires hospitalisées et surinfections bronchiques) (16-20, 642). Actuellement près de 5000 patients ont été inclus dans ces différents essais démontrant tous un intérêt dans les bras où l'antibiothérapie était guidée par des mesures sérielles de la PCT (643). Globalement la réduction de l'initiation de l'antibiothérapie était au minimum de 10 % et de façon plus impressionnante une réduction de 65 % de la durée de l'antibiothérapie était obtenue, même dans le cadre de pneumonies hospitalisées (644). Dans la charge ambulatoire, la réduction de l'exposition à un antibiotique atteignait jusqu'à 72 % (19).

- **OR : Odds Ratio** : mesure statistique qui compare deux Odds entre eux (rapport des cotes). Utilisé par exemple pour déterminer à quel point un facteur de risque présumé se rattache à une maladie en particulier

- **Ronchi** : ce sont des râles ronflants essentiellement expiratoires. De tonalité plus grave que les râles sibilants, ils sont dus aux vibrations des sécrétions sur la paroi bronchique et sont modifiés (et peuvent même disparaître) par la toux.

- **Oxymétrie de pouls** : ou saturation pulsée en oxygène (SpO₂) est un examen non invasif permettant de quantifier la saturation en oxygène de l'hémoglobine au niveau des capillaires sanguins. L'appareil de mesure s'appelle un oxymètre ou un saturomètre de pouls. Les deux variables biométriques mesurées sont la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) et la fréquence cardiaque.

La saturation pulsée en oxygène (SpO₂) est très proche de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂). La différence provient de la méthode de mesure (l'oxymétrie de

pouls pour la saturation pulsée en oxygène (SpO2), la gazométrie artérielle pour la SaO2).

- **Rapport PaO2 / FiO2** : ce rapport est un index de sévérité d'une hypoxie lors de troubles du rapport ventilation/perfusion au niveau pulmonaire donnant lieu à un effet shunt. La valeur normale est de 95mmHg / 21% = 452. Une valeur inférieure à 300 traduit une altération sévère des échanges gazeux au sein des poumons. Une valeur inférieure à 200 traduit une altération très sévère des échanges gazeux comme à l'occasion d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA).

- **Système radiométrique BACTEC** : la première technique commercialisée en milieu liquide fut la méthode de respirométrie radiométrique ou système Bactec 460 TB (Becton Dickinson) promue par Middlebrook (645). Cette méthode est basée sur la mesure du $^{14}\text{CO}_2$ produit par la croissance des mycobactéries dans un milieu 7H12B contenant de l'acide palmitique radiomarké au ^{14}C . Selon les études (646, 647), le délai moyen de culture varie de 8 à 11,8 jours quand le frottis est positif à l'examen microscopique et 14 à 17,8 jours quand il est négatif alors que le délai d'apparition des colonies sur milieu solide est respectivement de 18 et 28 jours. Cette méthode présente des avantages certains, mais aussi des inconvénients : l'échantillon doit être ensemencé à la seringue et les flacons contiennent un produit radioactif dont l'élimination est difficile et coûteuse.

- **Formule de Cockcroft et Gault** : permet de façon rapide et fiable, d'estimer la clairance de la créatinine lorsqu'on ne peut disposer des urines des 24 heures. La fiabilité de cette formule est suffisante pour peu qu'on l'utilise sur des sujets adultes (20 à 100 ans) dont le poids est compris entre 50 et 75 Kg. La formule utilisée est la suivante :

$$\text{Cl (H)} = 1,23 \times \text{P} \times (140 - \text{âge}) / \text{Créat}_m$$

$$\text{Cl (F)} = 1,04 \times \text{P} \times (140 - \text{âge}) / \text{Créat}_m$$

avec l'âge en années ; P : poids en Kg, Créat_m : créatinémie mesurée en $\mu\text{mol/L}$; et le résultat en ml/min.

- **Early Goal Directed Therapy** : approche introduite par Emanuel P. Rivers dans *The New England Journal of Medicine* en 2001, utilisée en réanimation pour corriger et prévenir l'instabilité hémodynamique et respiratoire dans le choc septique au cours des six premières heures de soins hospitaliers. Elle vise à obtenir un apport correct en oxygène en optimisant la précharge par la surveillance de la pression veineuse centrale, et la surcharge en surveillant la pression artérielle moyenne. L'administration d'oxygène est guidée par la saturation en oxygène dans le système veineux central ($S_{\text{CV}O_2}$) pour de corriger l'hypoxie tissulaire.

- **Descellement** : correspond à l'absence de fixation entre l'os et la prothèse, c'est à dire que la prothèse qui est initialement fixée à l'os se décroche. La cause habituelle est aseptique : les particules de polyéthylènes issues du frottement de la prothèse migrent au fil du temps autour des implants fémoraux et cotyloïdiens. Cela détermine une réaction inflammatoire qui initie une résorption osseuse. Cette résorption osseuse entraîne une désolidarisation os-prothèse, l'apparition de micros mouvements et donc de douleurs.

- **Sonication** : consiste en la destruction des cellules par les ultrasons. Une tige de métal (le «sonicateur»), à l'extrémité très fine, est introduite dans la suspension de cellules et induite à vibrer violemment.

- **Serial radiography**: making several X-ray exposures of a single region over a period of time, as in angiography.

- **Méthylène diphosphonate marqué au technétium 99m** : traceur radioactif utilisé en médecine nucléaire pour obtenir des imageries osseuses et de pathologies osseuses, comme les fractures non observées sur les radiographies standards, les tumeurs malignes et l'ostéomyélite.

- **Arthrocentèse** : correspond à la ponction d'une cavité articulaire à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

L'arthrocentèse permet de prélever le liquide synovial ; pour cela une aiguille assez longue est introduite dans la cavité articulaire. Ce liquide justifiera quatre types d'analyses : un examen cytologique (numération et typage des cellules) ; un examen microbiologique (examen direct, culture) et éventuellement des recherches orientées (mycologiques) ; la recherche de microcristaux (urates de sodium, pyrophosphates de calcium, hydroxyapatite) et une analyse biochimique (taux de protéines), parfois utile.

Selon le diamètre de l'aiguille utilisée, il est également possible d'introduire un arthroscope (ou tout autre appareil) pour visualiser l'articulation. Enfin, l'arthrocentèse permet d'injecter directement dans l'articulation les médicaments nécessaires au traitement d'une affection articulaire (corticostéroïdes, antibiotiques).

- **Arthrotomie** : ouverture de la capsule articulaire permettant d'accéder à l'articulation. L'arthrotomie est un geste chirurgical, nécessitant une anesthésie.

- **Taux d'attaque** : attack rate (AR) : défini par le nombre de nouveaux cas apparus sur une très courte période ne dépassant en général pas un mois (ex: TIAC).

- **Unités de soins de longue durée (USLD)**: appelées autrefois « hospices » puis « centres de long séjour », les unités de soins de longue durée (USLD) sont rattachées à un établissement hospitalier et mettent en œuvre des moyens médicaux plus importants que dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Elles accueillent des personnes âgées de plus de 60 ans qui ont perdu leur autonomie et dont l'état nécessite une aide importante en matière de soins et pour les gestes de la vie quotidienne ainsi qu'une surveillance médicale constante et un accès à un plateau technique minimum.

- **Référent épidémie** : L'établissement (USLD ou EHPAD) désigne un « référent épidémie » pour prendre en charge la coordination de la surveillance et de la mise en œuvre des mesures de contrôle. Il sera informé par tout soignant ayant connaissance lors de son activité, de la survenue d'une infection à potentiel épidémique. Ce risque d'infection concerne les résidents et les professionnels. Selon l'établissement, la personne référente pourra être par exemple le médecin coordonnateur, le directeur de l'établissement, la surveillante, une infirmière.

- **Syndrome oculoglandulaire de Parinaud** : syndrome caractérisé par une conjonctivite habituellement unilatérale granulomateuse associée à des adénopathies ipsilatérales pré-auriculaires et/ou sous-maxillaires et d'un état fébrile général.

ANNEXE II

I- Précautions standard (573): Les précautions standard permettent de diminuer le risque de transmission croisée. Elles s'appliquent aux personnels selon les recommandations en vigueur 3 et portent sur l'hygiène des mains :

- Pas de bijoux sur les mains, pas de montre.
- Les ongles sont courts sans vernis, ni faux ongles.
- Il est conseillé d'utiliser des produits hydro alcooliques (PHA) actifs vis-à-vis du norovirus humain. Les PHA doivent être utilisés :
 - avant et après tout acte ou soin ;
 - –entre deux actes ou soins au même résident, si le deuxième soin réclame un niveau d'hygiène supérieur au précédent ou si le soignant passe d'un site contaminé à un site propre ;
 - entre deux résidents lors de soins en série ;
 - avant d'enfiler des gants et après les avoir retirés ;
 - avant de préparer, manipuler ou servir des aliments et d'aider un résident à prendre son repas ;
 - après contact avec des liquides biologiques, une muqueuse, la peau non intacte ou lésée
- Si les mains sont visiblement souillées ou au retrait de gants poudrés, elles doivent être lavées avec un savon doux liquide. Puis, une friction avec un PHA est réalisée sur les mains correctement séchées.

II- Précautions complémentaires (573) : précautions de type contact, environnementales, et de type gouttelettes.

II-1 Précautions de type contact

* Informer le résident symptomatique de la mise en place de précautions complémentaires contact à son égard.

* Faire garder la chambre au malade autant que possible : repas en chambre et arrêt des activités de groupe.

* Informer les professionnels et toutes les personnes susceptibles d'entrer dans la chambre, par une signalisation claire sur la porte ou tout autre moyen d'information validé par l'établissement.

* Assurer une hygiène des mains après tout contact avec l'environnement du résident et en sortant de la chambre.

* Porter des gants non stériles (non poudrés) à usage unique si un contact direct est prévu :

-avec le résident malade ;

-avec des matériels ou avec son environnement potentiellement contaminés par les selles ou les vomissements ;

-lors des soins de nursing.

*Porter un tablier plastique à usage unique :

- si un contact est prévu avec le résident symptomatique ou son environnement ;

- lors de soins de nursing.

*Éliminer les équipements de protection individuelle (tablier, gants, masque et protection oculaire, si utilisés) avant de quitter la chambre de préférence dans la filière

des déchets de soins à risque infectieux (DASRI) ou dans un double emballage plastique.

*Programmer les soins du résident symptomatique en fin de tournée de soins, si possible.

II-2 Précautions environnementales

*Effectuer un bio nettoyage 9 au moins quotidien des sols et des surfaces.

*Nettoyer immédiatement toutes les surfaces souillées par des selles ou des vomissements : essuyage des salissures avec du papier à usage unique puis nettoyage et désinfection avec un produit détergent et désinfectant de surface en usage dans l'établissement.

*Utiliser un détergent-désinfectant sur les surfaces proches du résident malade sans oublier : poignées de porte, rails de lits, toilettes, lavabos, robinets.

*Utiliser de préférence du petit matériel de soins à usage unique. A défaut, dédié au résident infecté du petit matériel de soins maintenu dans la chambre jusqu'à la levée des précautions complémentaires contact et désinfecté une fois par jour selon la procédure en vigueur (stéthoscope, brassard à tension, thermomètre, flacon d'antiseptique...).

*Limiter le matériel, et les produits stockés dans la chambre.

*Traiter le linge du résident malade dans le circuit du linge contaminé s'il existe ou le transporter dans un double emballage pour éviter toute manipulation avant un traitement en machine.

II-3 Précautions de type gouttelettes

*Porter un masque de soin, type chirurgical à usage unique, et une protection

oculaire, si le malade présente des vomissements avec risque de projections et de dispersion.

III- Mesures de contrôle d'une infection à Clostridium difficile (588):

Dès que le diagnostic rapide d'ICD est positif, les mesures d'hygiène habituellement respectées par les professionnels doivent être renforcées. Il s'agit des précautions « standard » complétées par des précautions de type « contact » :

- *port d'une surblouse à manches longues, lors des contacts directs avec un patient atteint de diarrhée, incontinent ou porteur d'une stomie ou avec ses excréta,

- *port d'un tablier en plastique en cas de soins « mouillants »,

- *hygiène des mains par lavage au savon doux suivi d'une friction désinfectante par un produit hydro-alcoolique, avant et à la fin des soins, et port de gants à usage unique pendant les soins,

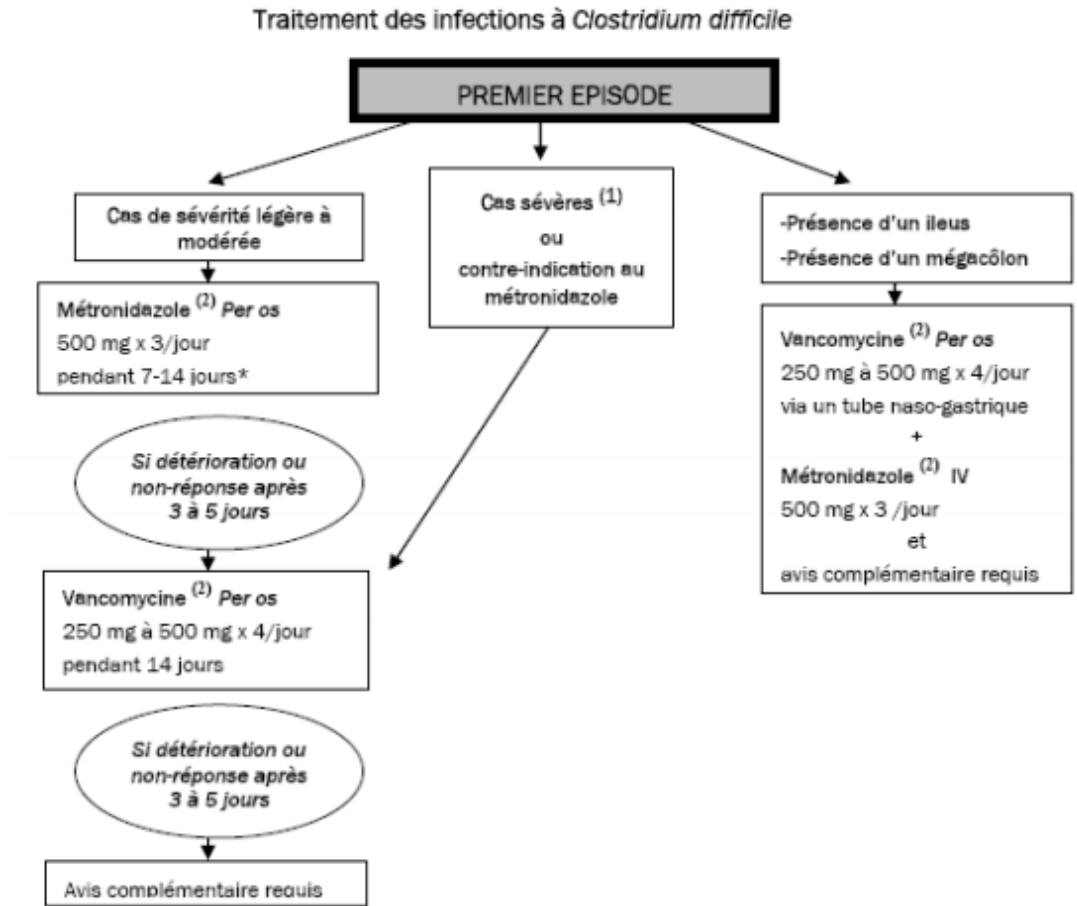
- *utilisation, autant que possible, de matériel à usage unique ou spécifiquement dédié au patient pour les soins,

- *bionettoyage en 3 temps : nettoyage avec un détergent, rinçage à l'eau et désinfection à l'eau de Javel de l'environnement du patient (sols, surfaces et matériels utilisés pour ce patient).

Il est important de rappeler aux résidents de l'établissement et à leur famille les règles d'hygiène individuelle (notamment le lavage des mains) et de veiller à leur respect.

Selon l'état clinique du patient atteint de diarrhée, son médecin traitant décidera de la nécessité ou non d'une hospitalisation. En cas d'hospitalisation, le bionettoyage de la chambre et de tous les matériels utilisés pour le patient doit être effectué après son départ.

IV- Le traitement des infections à *Clostridium difficile* a été décrit dans l'annexe 2 de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* (590)



*L'utilisation prolongée du Métronidazole au-delà de 14 jours n'est pas justifiée.

(1) Eléments à considérer pour déterminer le degré de sévérité : admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'infection à *Clostridium difficile* ou de ses complications (par exemple, choc nécessitant le maintien des fonctions vitales) ; indication chirurgicale secondaire à l'infection à *Clostridium difficile* ; hyperleucocytose supérieure ou égale à 20000/mm³.

(2) Doses pédiatriques : métronidazole per os/ IV : 30 mg/kg/jour, répartis en 3 prises journalières jusqu'à un maximum de 250 mg/dose.

Dosages sériques de vancomycine requis lors de l'administration orale de cet antibiotique :en cas d'utilisation de forte dose de vancomycine, en présence de facteurs favorisant l'absorption de vancomycine (muqueuse digestive altérée, aspect nécrotique du colon si une coloscopie a été effectué) surtout si insuffisance rénale associée. Les taux sériques ne doivent pas dépasser ceux obtenus après administration par voie injectable de vancomycine, en raison de la toxicité rénale potentielle de taux élevés.

V- Critères de Duke modifiés pour le diagnostic des endocardites infectieuses (EI) (adapté de Li et al.(618))

Critères majeurs

1- Hémocultures positives

Micro-organisme habituellement responsable d'EI dans 2 hémocultures séparées *Streptocoque α-hémolytique*, *Streptococcus gallolyticus*, *bactérie du groupe HACCEK**, *Staphylococcus aureus*; ou *entérocoque* d'origine communautaire (en l'absence d'un autre foyer infectieux évident)

Ou

Positivité de plusieurs hémocultures à un micro-organisme pouvant être responsable d'endocardite infectieuse

Au moins 2 hémocultures positives prélevées à 12heures d'intervalle ou positivité de l'ensemble des 3 hémocultures prélevées ou de la majorité des hémocultures si 4 ou plus ont été prélevées (intervalle de temps entre la première et la dernière hémoculture prélevée doit être d'au moins 1heure)

Ou

Positivité d'une hémoculture à *Coxiella burnetii* ou titre d'anticorps IgG de phase I >1:800 en immunofluorescence

2- Anomalies de l'endocarde

3- Arguments échographiques pour une EI

4- Végétation, abcès, apparition d'une désinsertion de valve prothétique

5- Souffle cardiaque d'apparition récente

Critères mineurs

1- Facteur de risque : cardiopathie ou valvulopathie à risque d'EI, toxicomanie i.v.

2- Fièvre >38°C


3- Phénomènes vasculaires : embolie artérielle, embole septique pulmonaire, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale, placard érythémateux de Janeway

4- Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde

5- Argument microbiologique : hémoculture positive ne satisfaisant pas un critère majeur, argument sérologique en faveur d'une infection active avec une bactérie responsable d'endocardite infectieuse

Le diagnostic d'EI est certain en présence de deux critères majeurs, ou un critère majeur et trois mineurs, ou cinq critères mineurs. Le diagnostic d'EI est possible en présence de un critère majeur et un mineur, ou trois critères mineurs.

*bactéries du groupe HACCEK : Haemophilus spp., Actinobacillus actinomycetemcomitans, Capnocytophaga spp., Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae).



*Références
bibliographiques*

1. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte (SPILF 2015) [Internet]: SPILF 2015; 2015. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>.
2. Konrat C, Rothan-Tondeur M, Belmin J. Infectiologie du sujet âgé: les progrès récents. *Antibiotiques*. 2008;10(1):16-24.
3. Trivalle C. Antibiothérapie et personnes âgées. *Antibiotiques*. 2004;6(3):164-8.
4. Veysier P. [Infections in the elderly]. *Presse medicale*. 1997;26(1):32-8.
5. Veysier P, Belmin J. *Conduites à tenir dans les infections du sujet âgé*: Elsevier Masson; 2004.
6. Trivalle C, Chassagne P, Bouaniche M, Landrin I, Marie I, Kadri N, et al. Nosocomial febrile illness in the elderly: frequency, causes, and risk factors. *Archives of internal medicine*. 1998;158(14):1560-5.
7. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(1):15-21.
8. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(3):837-44.
9. Avenell A, Campbell MK, Cook JA, Hannaford PC, Kilonzo MM, McNeill G, et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial. *Bmj*. 2005;331(7512):324-9.

10. Liu BA, McGeer A, McArthur MA, Simor AE, Aghdassi E, Davis L, et al. Effect of multivitamin and mineral supplementation on episodes of infection in nursing home residents: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(1):35-42.
11. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *The Lancet infectious diseases*. 2002;2(11):659-66.
12. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age and ageing*. 2004;33(2):110-5.
13. High KP, Juthani-Mehta M, Quagliarello VJ. Prognostic scoring systems for infectious diseases: their applicability to the care of older adults. *Clinical infectious diseases*. 2004;38(5):692-6.
14. Gavazzi G. Procalcitonine chez le sujet âgé: état des lieux. *Antibiotiques*. 2010;12(2):82-9.
15. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(8):1392-5.
16. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363(9409):600-7.
17. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(1):84-93.

18. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi Jr, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *CHEST Journal*. 2007;131(1):9-19.
19. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Archives of internal medicine*. 2008;168(18):2000-7.
20. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302(10):1059-66.
21. Boockvar KS, Gruber-Baldini AL, Burton L, Zimmerman S, May C, Magaziner J. Outcomes of infection in nursing home residents with and without early hospital transfer. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):590-6.
22. Drieux L. Caractéristiques des infections respiratoires basses chez les sujets âgés. *Antibiotiques*. 2010;12(4):190-6.
23. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *CHEST Journal*. 1997;111(5):1266-72.
24. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *The American journal of medicine*. 1978;64(4):564-8.
25. Tracy JF, Logemann JA, Kahrilas PJ, Jacob P, Kobara M, Krugler C. Preliminary observations on the effects of age on oropharyngeal deglutition. *Dysphagia*. 1989;4(2):90-4.
26. Palmer LB, Albulak K, Fields S, Filkin AM, Simon S, Smaldone GC. Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(3):464-8.

27. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *New England Journal of Medicine*. 1978;298(20):1108-11.
28. Rello J, Rodriguez R, Jubert P, Alvarez B. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. *Clinical infectious diseases*. 1996;23(4):723-8.
29. Arpin S. Oral hygiene in elderly people in hospitals and nursing homes. *Evidence-based dentistry*. 2009;10(2):46-.
30. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest Journal*. 2003;124(1):328-36.
31. Ho JC, Chan KN, Hu WH, Lam WK, Zheng L, Tipoe GL, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(4):983-8.
32. Svartengren M, Falk R, Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age. *European Respiratory Journal*. 2005;26(4):609-15.
33. Lesourd B. Le vieillissement du système immunitaire. Un facteur favorisant la survenue et la gravité des infections chez les sujets âgés. *Infection chez les sujets âgés* Veyssier P Ed Ellipses, Paris. 1997:60-70.
34. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Seniors. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(5):882-8.
35. Loeb M, Neupane B, Walter SD, Hanning R, Carusone SC, Lewis D, et al. Environmental Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia Hospitalization in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(6):1036-40.
36. Janssens J-P, Krause K-H. Pneumonia in the very old. *The Lancet infectious diseases*. 2004;4(2):112-24.

37. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine*. 2003;82(3):159-69.
38. Gutiérrez F, Masiá M, Mirete C, Soldán B, Rodríguez JC, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *Journal of infection*. 2006;53(3):166-74.
39. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(3):923-9.
40. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3):645-51.
41. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *European Respiratory Journal*. 2008;32(1):139-46.
42. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2005;12(4):205-9.
43. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *CHEST Journal*. 1995;108(4):955-61.
44. Campèse Christine CD. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Les légionelloses survenues en France en 2008 [Internet]: Institut de veille sanitaire (InVS); 2009. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2009/31_32/beh_31_32_.pdf.
45. Utsumi M, Makimoto K, Quroshi N, Ashida N. Types of infectious outbreaks and their impact in elderly care facilities: a review of the literature. *Age and ageing*. 2010:afq029.

46. McGeer AJ. Diagnostic testing or empirical therapy for patients hospitalized with suspected influenza: what to do? *Clinical infectious diseases*. 2009;48(Supplement 1):S14-S9.
47. Che D, Antoine D. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2008. *Médecine et maladies infectieuses*. 2011;41(7):372-8.
48. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding G, Nelson N. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*. 1987;106(2):196-204.
49. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *CHEST Journal*. 2006;129(2):317-24.
50. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *The Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
51. française Sdpidl. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. 15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Med Mal Infect*. 2006;36:S23-61.
52. ZACHARIE H. Prise en charge de la chute chez le sujet âgé [Internet]: Formépad; 2014. Disponible: <http://formationehpad.fr/formationchute-sujet-age-prise-en-charge/>.
53. Friggeri A. Les pneumonies communautaires. 2014.
54. Jeanbourquin D, Minvielle F, Le Bivic T, Hauret L, El Fikri A, Dion A-M, et al. Imagerie moderne des pneumonies infectieuses aiguës. *EMC-Radiologie*. 2004;1(1):98-129.
55. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *The American journal of medicine*. 2004;117(5):305-11.

56. Reissig A, Copetti R, Mathis G, Mempel C, Schuler A, Zechner P, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest*. 2012;142(4):965-72.
57. Jamilloux Y, Jarraud S, Lina G, Etienne J, Ader F. Legionella, Legionnaires' disease. *Medecine sciences: M/S*. 2011;28(6-7):639-45.
58. Campese C, Bitar D, Jarraud S, Maine C, Forey F, Etienne J, et al. Progress in the surveillance and control of Legionella infection in France, 1998–2008. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(1):e30-e7.
59. Biance-Valero É, Soullié B, Koeck J-L. Les tests de diagnostic rapide et pathologies à pneumocoque et Legionella. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2015;2015(474):77-82.
60. Le syndrome de comblement alvéolaire [Internet]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/3123865/>.
61. Sopena N, Pedro-Botet L, Mateu L, Tolschinsky G, Rey-Joly C, Sabrià M. Community-Acquired Legionella Pneumonia in Elderly Patients: Characteristics and Outcome. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(1):114-9.
62. Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzon C, Gázquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2010;65(2):101-6.
63. Lasocki S, Scanvic A, Le Turdu F, Restoux A, Mentec H, Bleichner G, et al. Evaluation of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. *Intensive care medicine*. 2006;32(11):1766-72.
64. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *CHEST Journal*. 2009;136(6):1576-85.

65. AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. 2010.
66. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clinical infectious diseases*. 2011;53(6):503-11.
67. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(Supplement 2):S27-S72.
68. 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. *New England journal of medicine*. 1997;336(4):243-50.
69. Drieux L. Les pneumopathies du sujet âgé: épidémiologie et diagnostic. *Bio tribune magazine*. 2010;35(1):20-5.
70. Feldman C, Alanee S, Yu V, Richards G, Ortqvist A, Rello J, et al. Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: implications for the intensive care unit care. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(9):850-7.
71. Manchanda R. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent: XVe Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006;23(4):131-40.
72. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(11):1642-50.

73. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062-9.
74. Marrie TJ, Blanchard W. A comparison of nursing home-acquired pneumonia patients with patients with community-acquired pneumonia and nursing home patients without pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(1):50-5.
75. Fein AM. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clinical infectious diseases*. 1999;28(4):726-9.
76. Control CfD, Prevention. Pneumonia and influenza death rates--United States, 1979-1994. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1995;44(28):535.
77. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(17):1749-59.
78. Kellner JD, Gibb AP, Zhang J, Rabin HR. Household transmission of *Streptococcus pneumoniae*, Alberta, Canada. *Emerging infectious diseases*. 1999;5(1):154.
79. Dagnra A, Awesso B, Prince-David M, Tidjani O. Nature et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des pleurésies purulentes à Lomé (Togo). *Médecine et maladies infectieuses*. 2003;33(6):327-30.
80. Tsai TH, Jerng JS, Chen KY, Yu CJ, Yang PC. Community-Acquired Thoracic Empyema in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(7):1203-9.
81. El Solh AA, Alhajjhasan A, Ramadan FH, Pineda LA. A Comparative Study of Community-and Nursing Home-Acquired Empyema Thoracis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(11):1847-52.

82. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia?: Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *Jama*. 1997;278(17):1440-5.
83. Huchon G, Chidiac C, Delaval P, Léophonte P, Mouton Y, Roche N, et al. Conduite à tenir devant une infection respiratoire basse communautaire de l'adulte. *Rev Mal Respir*. 1999;16:224-33.
84. Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(17):2058-64.
85. Durand-Gasselín B, Gisselbrecht M. Infections pulmonaires aiguës chez les patients âgés en institution. *Revue des maladies respiratoires*. 2004;21(5):99-105.
86. Bouchon JP D-GB. Atypies sémiologiques, difficultés diagnostiques. In *Infections chez les sujets âgés*. Veysier P Ed Ellipses 1997:82-90.
87. Harper C, Newton P. Clinical aspects of pneumonia in the elderly veteran. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989;37(9):867-72.
88. Medina-Walpole AM, McCormick WC. Provider Practice Patterns in Nursing Home-Acquired Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1998;46(2):187-92.
89. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *The American journal of medicine*. 1980;69(4):507-12.
90. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995;108(5):1288-91.
91. Marrie TJ. Pneumonia in the elderly. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1996;2(3):192-7.
92. Guérin J, Verschoore R. Pneumopathies du sujet âgé. *La Semaine des hôpitaux de Paris*. 1999;75(11-12):348-61.

93. Bentley DW, Bradley S, High K, Schoenbaum S, Taler G, Yoshikawa TT. Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(3):640-53.
94. Marrie TJ, Slayter KL. Nursing home-acquired pneumonia. Treatment options. *Drugs Aging*. 1996;8(5):338-48.
95. Garb JL, Brown RB, Garb JR, Tuthill RW. Differences in etiology of pneumonias in nursing home and community patients. *Jama*. 1978;240(20):2169-72.
96. Marrie TJ, Durant H, Kwan C. Nursing home-acquired pneumonia. A case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(10):697-702.
97. Peterson PK, Stein D, Guay DR, Logan G, Obaid S, Gruninger R, et al. Prospective study of lower respiratory tract infections in an extended-care nursing home program: potential role of oral ciprofloxacin. *The American journal of medicine*. 1988;85(2):164-71.
98. DAGUTS C. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES DU SUJET AGE PAR BROSSAGE PROTEGE PER-FIBROSCOPIQUE 1992.
99. Fauchais AL PF, Leroy O, Choisy P, Dewailly Ph Pneumopathies en institutions gériatriques. *L'Année Gérologique*. 1999(Editions Serdi):263-4.
100. Dombret M, Aubier M. Pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline au cours des pneumopathies: Conséquences cliniques. *La Presse médicale*. 1998;27(12):583-7.
101. Loeb M, McGeer A, McArthur M, Peeling RW, Petric M, Simor AE. Surveillance for outbreaks of respiratory tract infections in nursing homes. *Canadian Medical Association Journal*. 2000;162(8):1133-7.
102. Troy CJ, Peeling RW, Ellis AG, Hockin JC, Bennett DA, Murphy MR, et al. *Chlamydia pneumoniae* as a new source of infectious outbreaks in nursing homes. *Jama*. 1997;277(15):1214-8.

103. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(3):371-84.
104. Falsey AR, Treanor JJ, Betts RF, Walsh EE. Viral respiratory infections in the institutionalized elderly: clinical and epidemiologic findings. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(2):115-9.
105. Janssens JP, Gauthey L, Herrmann F, Tkatch L, Michel JP. Community-Acquired Pneumonia in Older Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(5):539-44.
106. Naughton BJ, Mylotte JM, Tayara A. Outcome of Nursing Home-Acquired Pneumonia: Derivation and Application of a Practical Model to Predict 30 Day Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(10):1292-9.
107. Meehan TP, Chua-Reyes JM, Tate J, Prestwood KM, Scinto JD, Petrillo MK, et al. Process of care performance, patient characteristics, and outcomes in elderly patients hospitalized with community-acquired or nursing home-acquired pneumonia. *CHEST Journal*. 2000;117(5):1378-85.
108. Benhamou D. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'infection bronchique et pulmonaire aiguë chez l'immunocompétent. *EMC-Médecine*. 2004;1(4):281-94.
109. Amiel C. Highlights du congrès des JNI 2010. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2010;40(10):H11-H6.
110. Forestier E. Actualités sur les infections urinaires et respiratoires basses du sujet âgé. *Les cahiers de l'année gériatrique*. 2014;6(3):119-25.
111. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest Journal*. 1999;115(2):462-74.

112. Française SdPIIdL. 15th consensus conference about management of lower respiratory tract infections in immunocompetent adult. *Médecine et maladies infectieuses*. 2006;36(5):235.
113. AFSSAPS. Mise au point. Antibiothérapie de la Légionellose de l'Adulte [Internet] 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/542bad94095a10449cd2d58762cfe74d.pdf.
114. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent J-M, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Critical care medicine*. 2007;35(6):1493-8.
115. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2014;42(2):420-32.
116. Laserna E, Sibila O, Fernandez JF, Maselli DJ, Mortensen EM, Anzueto A, et al. Impact of macrolide therapy in patients hospitalized with *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia. *CHEST Journal*. 2014;145(5):1114-20.
117. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram A, Chalmers J, Hill A. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(12):1852-8.
118. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *British Medical Journal Publishing Group*; 2006.
119. Murray C, Shaw A, Lloyd M, Smith RP, Fardon TC, Schembri S, et al. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013:dkt362.

120. 3e Conférence de Consensus commune S, SPLF,SRLF. Ventilation Non Invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu) 2006. Disponible sur: http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/VNI_consensus.pdf.
121. L'her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(9):1112-8.
122. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive care medicine*. 2011;37(11):1780.
123. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(9):975-82.
124. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9782):2023-30.
125. HCSP. Avis relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière [Internet]. 2012.
126. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PloS one*. 2013;8(4):e60348.
127. THERAPEUTIQUE E. Les infections des voies respiratoires Lille-18 octobre 1991.
128. des consensus de la SPILF B. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses. *Med Mal Infect*. 2000;30:566-80.

129. Dardaine V, Ferry M, Constans T. La perfusion sous-cutanée ou hypodermoclyse: une technique de réhydratation utile en gériatrie. *La Presse médicale*. 1999;28(40):2246-50.
130. Naughton BJ, Mylotte JM. Treatment Guideline for Nursing Home-Acquired Pneumonia Based on Community Practice. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(1):82-8.
131. Medina-Walpole AM, Katz PR. Nursing Home-Acquired Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(8):1005-15.
132. Mylotte JM, Naughton B, Saludades C, Maszarovics Z. Validation and application of the pneumonia prognosis index to nursing home residents with pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1998;46(12):1538-44.
133. Nichol K, Margolis K, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *New England journal of medicine*. 1994;331(12):778-84.
134. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *Journal of Infectious Diseases*. 2001;184(6):665-70.
135. Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, van der Lei J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1089-94.
136. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2000;355(9198):93-7.

137. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364-74.
138. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31(35):3594-602.
139. Publication W. Pneumococcal vaccines WHO position paper–2012–recommendations. *Vaccine*. 2012;30(32):4717-8.
140. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015 2015. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf.
141. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(37):822-5.
142. Publique HCdIS. Vaccination des personnes âgées [Internet]. 2016.
143. Touré N, Kane YD, Diatta A, Diop SB, Niang A, Ndiaye E, et al. Tuberculose du sujet âgé. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2010;27(9):1062-8.
144. Organization WH. DOTS: un guide pour comprendre la stratégie DOTS contre la tuberculose recommandée par l'OMS. 1999.
145. Ait-Khaled N, Enarson DA, Initiative ST. Tuberculose: manuel pour les étudiants en médecine. 1999.
146. Infuso A, Antoine D, Barboza P, Euro T. Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes. *BEH*. 2002;16(17):66-7.

147. Jean-Pierre C, Chantal M. Recensement de la population 1999-La France continue de vieillir. Insee première. 2000(746).
148. Decludt B, Campese C. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000. Bull Epidemiol Hebd. 2002;16:68-70.
149. Davies PD. Tuberculosis in the elderly. Drugs & aging. 1996;8(6):436-44.
150. Dutt AK, Stead WW. Tuberculosis in the elderly. Medical Clinics of North America. 1993;77(6):1353-68.
151. Woo J, Chan H, Hazlett C, Ho S, Chan R, Sham A, et al. Tuberculosis among elderly Chinese in residential homes: tuberculin reactivity and estimated prevalence. Gerontology. 1996;42(3):155-62.
152. Bouchon J. Tuberculose et vieillard. La Revue de gériatrie. 1998;23(4):317-23.
153. Alvarez S, Shell C, Berk SL. Pulmonary tuberculosis in elderly men. The American journal of medicine. 1987;82(3):602-6.
154. Katz PR, Reichman W, Dube D, Feather J. Clinical features of pulmonary tuberculosis in young and old veterans. Journal of the American Geriatrics Society. 1987;35(6):512-5.
155. Liaw YS, Yang PC, Yu CJ, Wu ZG, Chang DB, Lee LN, et al. Clinical spectrum of tuberculosis in older patients. Journal of the American Geriatrics Society. 1995;43(3):256-60.
156. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. Chest Journal. 1999;116(4):961-7.
157. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Müller N, Black W, Allen E, FitzGerald JM. Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study. Chest. 1994;106(1):28-32.
158. Chan C, Woo J, Or K, Chan R, Cheung W. The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. Tubercle and Lung Disease. 1995;76(4):290-4.

159. Umeki S, Soejima R, Hara Y. [Age-dependent alterations in clinical features of pulmonary tuberculosis]. *Kekkaku* : [Tuberculosis]. 1992;67(1):9-18.
160. Gisselbrecht M. La tuberculose chez les personnes âgées en institution. *Revue des maladies respiratoires*. 2004;21(5):106-13.
161. Davies P. Tuberculosis in the elderly. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1994;34(suppl A):93-100.
162. Gisselbrecht M, Diehl J, Durand H, Lowenstein W, Haas C. Diagnostic d'une pancytopenie fébrile. *La Revue de médecine interne*. 1996;17:s295-s6.
163. Morris CD. The Radiography, Haematology and Biochemistry of Pulmonary Tuberculosis in the Aged. *QJM*. 1989;71(3):529-35.
164. Society AT. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376-95.
165. Gonzalez-Rothi R. Examining the biology of tuberculosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1998;4(3):154-61.
166. Goursaud R. La tuberculose: Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie; 2012. Disponible sur: <http://www.institutpasteur.nc/la-tuberculose/>.
167. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, Rene P, Gennaro M, Menzies D. Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4):1323-9.
168. Del Prete R, Picca V, Mosca A, d'Alagni M, Miragliotta G. Detection of anti-lipoarabinomannan antibodies for the diagnosis of active tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1998;2(2):160-3.
169. Ginesu F, Pirina P, Sechi LA, Molicotti P, Santoru L, Porcu L, et al. Microbiological diagnosis of tuberculosis: a comparison of old and new methods. *Journal of chemotherapy*. 1998;10(4):295-300.

170. Lang AM, Feris-Iglesias J, Pena C, Sanchez JF, Stockman L, Rys P, et al. Clinical Evaluation of the Gen-Probe Amplified Direct Test for Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex Organisms in Cerebrospinal Fluid. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(8):2191-4.
171. Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4):1419-22.
172. Ijaz K, Dillaha JA, Yang Z, Cave MD, Bates JH. Unrecognized tuberculosis in a nursing home causing death with spread of tuberculosis to the community. *Journal of The American geriatrics society*. 2002;50(7):1213-8.
173. Stead WW, Lofgren J, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(23):1483-7.
174. Welty C, Burstin S, Muspratt S, Tager I. Epidemiology of Tuberculous Infection in a Chronic Care Population 1–3. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;132(1):133-6.
175. Nisar M, Williams C, Ashby D, Davies P. Tuberculin testing in residential homes for the elderly. *Thorax*. 1993;48(12):1257-60.
176. Langille D, Sweet L. Tuberculin skin testing in a hospital and two chronic care facilities in Prince Edward Island. *The Canadian journal of infection control: the official journal of the Community & Hospital Infection Control Association-Canada= Revue canadienne de prevention des infections/Association pour la prevention des infections a l'hopita*. 1994;10(2):41-4.
177. Alvarez S, Kasprzyk DR, Freundl M. Two-stage skin testing for tuberculosis in a domiciliary population. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;136(5):1193-6.
178. Aronow WS, Bloom HG. Tuberculosis screening in 1,161 elderly patients. *CHEST Journal*. 1989;96(4):961-2.

179. Tort J, Pina J, Martín RA, Espauella J, Armengol J. Booster effect in elderly patients living in geriatric institutions. *Medicina clinica*. 1995;105(2):41-4.
180. Sherman RA, Shimoda KJ. Tuberculosis tracking: determining the frequency of the booster effect in patients and staff. *American journal of infection control*. 2001;29(1):7-12.
181. Stead WW, To T. The significance of the tuberculin skin test in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*. 1987;107(6):837-42.
182. Stead WW, To T, Harrison RW, Abraham JH. Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. *Annals of internal medicine*. 1987;107(6):843-5.
183. Blumberg H, Burman W, Chaisson R, Daley C, Etkind S, Friedman L, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(4):603.
184. Society JTCotBT. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*. 1998;53(7):536-48.
185. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 2):S221-47.
186. Update A. Fatal and Severe Liver Injuries Associated with Rifampicin and Pyrazinamide for Latent Tuberculosis Infection, and Revision in American Thoracic Society/CDC Recommendation-United States, 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1319-20.

187. JANSSENS J-P, ZELLWEGER J-P. Epidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1999;129(3):80-9.
188. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 1996;9(10):2026-30.
189. van den Brande P, Van Steenberghe W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(5):1705-8.
190. Migliori G, Raviglione M, Schaberg T, Davies P, Zellweger J, Grzemska M, et al. Tuberculosis management in Europe Recommendations of a Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organisation (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *European Respiratory Journal*. 1999;14(4):978-92.
191. Humphries M, Byfield S, Darbyshire JH, Davies P, Nunn A, Citron K, et al. Deaths occurring in newly notified patients with pulmonary tuberculosis in England and Wales. *British journal of diseases of the chest*. 1984;78:149-58.
192. Barnes PF, Leedom JM, Chan LS, Wong SF, Shah J, Vachon LA, et al. Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Infectious diseases*. 1988;158(2):366-71.
193. Nicolle L. Urinary tract infection in the elderly. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1994;33(suppl A):99-109.
194. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Current opinion in Urology*. 2002;12(1):51-5.
195. Phipps S, Lim YN, McClinton S, Barry C, Rane A, N'Dow JM. Short term urinary catheter policies following urogenital surgery in adults. *The Cochrane Library*. 2006.

196. Goto T, Yoshida K, Tsugawa Y, Camargo CA, Hasegawa K. Infectious Disease–Related Emergency Department Visits of Elderly Adults in the United States, 2011–2012. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(1):31-6.
197. Schaeffer AJ, Nicolle LE. CLINICAL PRACTICE. Urinary Tract Infections in Older Men. *The New England journal of medicine*. 2016;374(6):562-71.
198. Pandemic E. coli strain H30 cloaks its stealth strategies: Medical Press; 2016. Disponible sur: <https://medicalxpress.com/news/2016-04-pandemic-coli-strain-h30-cloaks.html>].
199. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet] [Cité 23 septembre 2013] 2013. Disponible sur: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>].
200. Kunz AN, Brook I. Emerging resistant Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections. *Chemotherapy*. 2010;56(6):492-500.
201. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(7):2359-66.
202. March A, Aschbacher R, Dhanji H, Livermore D, Böttcher A, Slegel F, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(7):934-44.
203. Marwick C, Santiago VH, McCowan C, Broomhall J, Davey P. Community acquired infections in older patients admitted to hospital from care homes versus the community: cohort study of microbiology and outcomes. *BMC geriatrics*. 2013;13(1):12.
204. Schoevaerds D, Verroken A, Huang T-D, Frennet M, Berhin C, Jamart J, et al. Multidrug-resistant bacteria colonization amongst patients newly admitted to a geriatric unit: a prospective cohort study. *Journal of Infection*. 2012;65(2):109-18.

205. Appelbaum PC. 2012 and beyond: potential for the start of a second pre-antibiotic era? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;dks213.
206. Bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier : entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (Sarm), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010 [Internet] 2012. Disponible sur : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8566].
207. Evolution des signalements d'EPC dans l'interrégion Ouest de 2012 à 2016 [Internet] 2016. Disponible sur: http://www.cclin-arlin.fr/bulletin/2016/05/05-pdf/05-de_lauzun_.pdf].
208. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;643-54.
209. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Tinetti M. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(6):963-70.
210. Stone ND, Ashraf MS, Calder J, Crnich CJ, Crossley K, Drinka PJ, et al. Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012;33(10):965-77.
211. Caljouw MA, den Elzen WP, Cools HJ, Gussekloo J. Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. *BMC medicine*. 2011;9(1):57.
212. Orr PH, Nicolle LE, Duckworth H, Brunka J, Kennedy J, Murray D, et al. Febrile urinary infection in the institutionalized elderly. *The American journal of medicine*. 1996;100(1):71-7.
213. Gavazzi G, Delerce E, Cambau E, Francois P, Corroyer B, de Wazières B, et al. Diagnostic criteria for urinary tract infection in hospitalized elderly patients over 75 years of age: a multicenter cross-sectional study. *Médecine et maladies infectieuses*. 2013;43(5):189-94.

214. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama*. 2002;287(20):2701-10.
215. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Family Practice*. 2010;11(1):78.
216. Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC family practice*. 2011;12(1):111.
217. Mishra B, Srivastava S, Singh K, Pandey A, Agarwal J. Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics? *International journal of clinical practice*. 2012;66(5):493-8.
218. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Annals of internal medicine*. 2005;142(1):20-7.
219. Lipsky BA. Urinary tract infections in men: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Annals of Internal Medicine*. 1989;110(2):138-50.
220. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(12):1641-52.
221. Horcajada JP, Vilana R, Moreno-martínez A, Alvarez-vijande R, Bru C, Bargalló X, et al. Transrectal prostatic ultrasonography in acute bacterial prostatitis: findings and clinical implications. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2003;35(2):114-20.
222. IU CCLIN SE 2013 [Internet] [cité 23 sept 2013] 2013. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/EMS/V2013/ATB_InfUrinaire_VDef.pdf.
223. Hope-Simpson R. Postherpetic neuralgia. *JR Coll Gen Pract*. 1975;25(157):571-5.
224. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella–zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(13):1338-43.

225. Chidiac C, Bruxelles J, Daures J-P, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplège A, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(1):62-9.
226. Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. [Herpes zoster: incidence study among "sentinel" general practitioners]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2001;128(4):497-501.
227. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *The New England journal of medicine*. 2002;347(5):340-6.
228. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *The New England journal of medicine*. 2005;352(22):2271-84.
229. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters B, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(9):635-45.
230. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *The Journal of pain*. 2005;6(6):356-63.
231. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *The Lancet infectious diseases*. 2004;4(1):26.
232. Lang P-O, Belmin J, Michel J-P. Zona des sujets âgés. *La presse médicale*. 2009;38(4):571-83.
233. Lang PO, Herrmann F, Michel JP. Varicella-zoster vaccine. *The New England journal of medicine*. 2007;357(1):89.
234. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(Supplement 1):S1-S26.

235. Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Herpes zoster and quality of life. A self-limited disease with severe impact. *Neurology*. 1995;45(12 Suppl 8):S52-S3.
236. Fueyo MA, Lookingbill DP. Herpes zoster and occult malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;11(3):480-2.
237. Melbye M, Goedert T, Grossman R, Eyster ME, Biggar R. Risk of AIDS after herpes zoster. *The Lancet*. 1987;329(8535):728-31.
238. Galil K, Choo PW, Donahue JG, Platt R. The sequelae of herpes zoster. *Archives of internal medicine*. 1997;157(11):1209-13.
239. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(1):32-42.
240. Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM, Spiegelman D, Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(11):1217-24.
241. Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ: British Medical Journal*. 2003;326(7392):748.
242. . Disponible sur: <http://umvf.omsk-osma.ru/campus-dermatologie/Cycle2/Poly/0600faq.html>].
243. Pavan-Langston D. Herpes zoster ophthalmicus. *Neurology*. 1995;45(12 Suppl 8):S50-S1.
244. Severson EA, Baratz KH, Hodge DO, Burke JP. Herpes zoster ophthalmicus in Olmsted County, Minnesota: have systemic antivirals made a difference? *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(3):386-90.
245. Garweg J, Böhnke M. Varicella-zoster virus is strongly associated with atypical necrotizing herpetic retinopathies. *Clinical infectious diseases*. 1997;24(4):603-8.
246. Kezuka T, Sakai J-i, Usui N, Streilein JW, Usui M. Evidence for antigen-specific immune deviation in patients with acute retinal necrosis. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(7):1044-9.

247. Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis: features, management, and outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114(4):756-62. e1.
248. .Disponible sur: <http://www.healthresource4u.com/wp-content/uploads/2011/06/Ramsay-Hunt-Syndrome-Causes-Symptoms-And-Treatment.jpg>].
249. Adour KK. Otological complications of herpes zoster. *Annals of neurology*. 1994;35(S1).
250. Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. *Ann Neurol*. 1994;35 Suppl:S57-61.
251. Dahl H, Marcoccia J, Linde A. Antigen detection: the method of choice in comparison with virus isolation and serology for laboratory diagnosis of herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. 1997;35(2):347-9.
252. Nahass GT, Goldstein BA, Zhu WY, Serfling U, Penneys NS, Leonardi CL. Comparison of Tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. *Jama*. 1992;268(18):2541-4.
253. Whitley RJ, Weiss H, Gnann Jr JW, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996;125(5):376-83.
254. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(13):896-900.
255. Tyring SK. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(6):S136-S42.

256. Tyring S, Engst R, Corriveau C, Robillard N, Trottier S, Van Slycken S, et al. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomised aciclovir controlled study. *British journal of ophthalmology*. 2001;85(5):576-81.
257. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123(2):89-96.
258. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39(7):1546-53.
259. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 1997;157(8):909-12.
260. Dworkin RH, O'connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
261. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain*. 2005;113(3):251-4.
262. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life Review and implications. *Neurology*. 2007;68(15):1178-82.
263. Acosta EP, Balfour HH. Acyclovir for treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(10):2771-4.
264. Attal N. Drug treatment for neuropathic pain. *Presse medicale (Paris, France)*. 1983. 2008;37(2 Pt 2):346-53.

265. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L, Group GPNS. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;280(21):1837-42.
266. Persons APoPPiO. The management of persistent pain in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(6 Suppl):S205.
267. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2(7):e164.
268. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(12):2002-7.
269. Urman CO, Gottlieb AB. New viral vaccines for dermatologic disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(3):361-70.
270. European Medicines Agency. Zostavax : Résumé EPAR à l'intention du public [Internet] 2015. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000674/WC500053457.pdf.
271. Zostavax® Shingles Vaccine Varicella – Zoster Virus Vaccine, Live, Attenuated. Preservative Free 19400 Unit / 0.65 mL Injection Single Dose Vial 0.65 mL: Merit Pharmaceutical. Disponible sur:
<http://www.meritpharm.com/product/pharmaceuticals-rx/vaccines/zostavax-shingles-vaccine-varicella-zoster-virus-vaccine-live-attenuated-preservative-free-19400-unit-0-65-ml-injection-single-dose-vial-0-65-ml/>.
272. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax® [Internet] 2013. Disponible sur:
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389>.

273. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;200(7):1068-77.
274. Lang P, Mitchell W, Lapenna A, Pitts D, Aspinall R. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: role of immunosenescence. *European Geriatric Medicine*. 2010;1(2):112-21.
275. Lang P, Michel J. Herpes zoster vaccine: What are the potential benefits for aging and older adult population. *Eur Geriatr Med*. 2012;2:134-9.
276. Lang P-O, Aspinall R. Vaccination in the elderly: what can be recommended? *Drugs & aging*. 2014;31(8):581-99.
277. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiology and infection*. 2009;137(1):38-47.
278. Schmader K, Gnann JW, Watson CP. The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(Supplement 2):S207-S15.
279. Trivalle C. Septicémies, endocardites et méningites chez les sujets âgés. BELMIN J, CHASSAGNE P, GONTHIER R, JEANDEL C, PFITZENMEYER P *Gérontologie*, Paris, Masson Ed. 2003:301-2.
280. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV, Group BMS. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *Journal of infectious diseases*. 1990;162(6):1316-23.
281. Aronson S, DeBuono B, Buechner J. Acute bacterial meningitis in Rhode Island: a survey of the years 1976 to 1985. *Rhode Island medical journal*. 1991;74(1):33-6.
282. Miller L, Choi C. Meningitis in older patients: how to diagnose and treat a deadly infection. *Geriatrics*. 1997;52(8):43-4, 7-50, 5.

283. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Padeloup T, Roblot P, Becq-Giraudon B. Particularités des méningites du sujet âgé. *La Revue de médecine interne*. 2000;21(10):844-53.
284. Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, Wyle FA, Hawkins B, Cesario TC. Bacterial meningitis in the elderly. *Archives of internal medicine*. 1984;144(8):1603-7.
285. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *The Lancet*. 1995;346(8991-8992):1675-80.
286. Van Vliet K, Glimåker M, Lebon P, Klapper P, Taylor C, Ciardi M, et al. Multicenter evaluation of the Amplicor enterovirus PCR test with cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(9):2652-7.
287. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(11):686-91.
288. Jouanny P, Vespignani H, Gérard A, Jeandel C, Ducrocq X, Penin F, et al. Méningoencéphalite herpétique du sujet âgé. À propos de 13 observations. *La Revue de médecine interne*. 1994;15(8):504-9.
289. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness Jr VS, et al. Acute Bacterial Meningitis in Adults--A Review of 493 Episodes. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(1):21-8.
290. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, Reddi K, Moses VK. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Review of Infectious Diseases*. 1980;2(5):725-45.
291. Sigurdardottir B, Björnsson ÓM, Jónsdóttir KE, Erlendsdóttir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults: a 20-year overview. *Archives of internal medicine*. 1997;157(4):425-30.
292. Hoşoğlu S, Ayaz C, Geyik M, Kökoku Ö, Özen A. Acute bacterial meningitis in adults: analysis of 218 episodes. *Irish journal of medical science*. 1997;166(4):231-4.

293. Isenberg H. Bacterial meningitis: signs and symptoms. *Bacterial Meningitis*: Karger Publishers; 1992. p. 79-95.
294. RASMUSSEN HH, SØRENSEN HT, MØLLER-PETERSEN J, MORTENSEN FV, NIELSEN B. Bacterial meningitis in elderly patients: clinical picture and course. *Age and ageing*. 1992;21(3):216-20.
295. Kirkpatrick B, Reeves D, MacGowan A. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *Journal of Infection*. 1994;29(2):171-82.
296. Rockwood K. Acute confusion in elderly medical patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989;37(2):150-4.
297. Weisfelt M, Van De Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, De Gans J. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(10):1500-7.
298. Hoen B, Viel J, Gerard A, Dureux J, Canton P. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors. *The European journal of medicine*. 1993;2(1):28-32.
299. Camus C, Michelet C, Bousser J, Thoreux P, Thomas R, Cartier F. Evolution des encephalites herpetiques (EH) chez les sujets de plus de soixante ans. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1988;18:384.
300. Jeandel C, Gerard A, Penin F, Canton P, Cuny G, Dureux J. Meningites purulentes du sujet age: A propos de 60 cas. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1988;18:380.
301. Milhaud D, Bernardin G, Rastello M, Mattei M, Blard J. Méningites bactériennes de l'adulte en réanimation médicale: analyse clinique et étude des facteurs pronostiques. *La Presse médicale*. 1996;25(8):353-9.
302. Davey P, Cruikshank J, McManus I, Mahood B, Snow M, Geddes A. Bacterial meningitis—ten years experience. *Journal of Hygiene*. 1982;88(03):383-401.

303. DOMINGO P, MANCEBO J, BLANCH L, COLL P, NET A, NOLLA J. Acute bacterial meningitis in the elderly. *Archives of internal medicine*. 1990;150(7):1546-8.
304. Hodges GR, Perkins RL. Acute bacterial meningitis: an analysis of factors influencing prognosis. *Am J Med Sci*. 1975;270(3):427-40.
305. Behrman RE, Meyers BR, Mendelson MH, Sacks HS, Hirschman SZ. Central nervous system infections in the elderly. *Archives of internal medicine*. 1989;149(7):1596-9.
306. Quaade F. MENINGITIS IN THE AGED. *Geriatrics*. 1963;18:860.
307. Group ES. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive care medicine*. 2004;30(4):580-8.
308. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10.
309. Baine WB, Yu W, Summe JP. The epidemiology of hospitalization of elderly Americans for septicemia or bacteremia in 1991–1998: Application of Medicare claims data. *Annals of epidemiology*. 2001;11(2):118-26.
310. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR, Sauver JLS, Wilson WR, et al. Age-and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Archives of internal medicine*. 2007;167(8):834-9.
311. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):840-51.
312. Lemachatti N, Freund Y. Sepsis: définitions et validations. *Annales françaises de médecine d'urgence*. 2017;7(1):30-4.
313. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *The lancet Respiratory medicine*. 2014;2(5):380-6.

314. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1368-77.
315. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Critical care medicine*. 2007;35(4):1105-12.
316. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *CHEST Journal*. 2007;132(2):425-32.
317. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.
318. . Disponible sur: <https://image.slidesharecdn.com/traumascoring-161203083115/95/trauma-scoring-46-638.jpg?cb=1480753905>].
319. . Disponible sur: <https://medest118.files.wordpress.com/2017/01/sepsiscouch.jpg?w=414&h=213>].
320. Roubaud-Baudron C, Gavazzi G. Épidémiologie des bactériémies chez le sujet âgé. *Les cahiers de l'année gériatrique*. 2014;6(3):102-6.
321. Crane SJ, Uslan DZ, Baddour LM. Bloodstream infections in a geriatric cohort: a population-based study. *The American journal of medicine*. 2007;120(12):1078-83.
322. Lee C-C, Chang C-M, Hong M-Y, Hsu H-C, Ko W-C. Different impact of the appropriateness of empirical antibiotics for bacteremia among younger adults and the elderly in the ED. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(2):282-90.
323. Lee C-C, Chen S-Y, Chang I-J, Chen S-C, Wu S-C. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. *Medicine*. 2007;86(3):138-44.

324. Søgaard M, Schönheyder HC, Riis A, Sørensen HT, Nørgaard M. Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(9):1593-600.
325. Green JE, Ariathianto Y, Wong SM, Aboltins C, Lim K. Clinical and inflammatory response to bloodstream infections in octogenarians. *BMC geriatrics*. 2014;14(1):55.
326. Retamar P, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, González-Galan V, et al. Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;26:83-7.
327. Gavazzi G, Mallaret MR, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream Infection: Differences Between Young-Old, Old, and Old-Old Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(10):1667-73.
328. Esposito AL, Gleckman RA, Cram S, Crowley M, McCabe F, Drapkin MS. Community-Acquired Bacteremia in the Elderly: Analysis of One Hundred Consecutive Episodes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1980;28(7):315-9.
329. Lark RL, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;41(1):15-22.
330. Laupland K, Gregson D, Church D, Ross T, Pitout J. Incidence, risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bloodstream infections in a large Canadian region. *Clinical microbiology and infection*. 2008;14(11):1041-7.
331. Burlaud A, Mathieu D, Falissard B, Trivalle C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010;51(3):e106-e9.

332. McClelland RS, Fowler VG, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(11):1244-7.
333. Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, Brusselaers N, Lizy C, Cankurtaran M, et al. Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *European journal of internal medicine*. 2011;22(5):e39-e44.
334. Baudron CR, Panhard X, Clermont O, Mentre F, Fantin B, Denamur E, et al. *Escherichia coli* bacteraemia in adults: age-related differences in clinical and bacteriological characteristics, and outcome. *Epidemiology and infection*. 2014;142(12):2672-83.
335. Ku NS, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, et al. Risk factors for 28-day mortality in elderly patients with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;58(1):105-9.
336. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. *Expert review of anti-infective therapy*. 2008;6(5):671-83.
337. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(12):5099-104.
338. Kizilbash QF, Petersen NJ, Chen GJ, Naik AD, Trautner BW. Bacteremia and mortality with urinary catheter-associated bacteriuria. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(11):1153-9.
339. Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteremia: a phenomenon in geriatric patients. *Jama*. 1982;248(12):1478-81.

340. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):346.
341. Jarrett PG, Rockwood K, Carver D, Stolee P, Cosway S. Illness presentation in elderly patients. *Archives of Internal Medicine*. 1995;155(10):1060-4.
342. Boddaert J, Gavazzi G. Biomarqueurs chez le patient âgé aux urgences. *Les biomarqueurs en médecine d'urgence*. 2012:337-49.
343. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical Care*. 2010;14(6):R206.
344. Van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(7):973-8.
345. Liu A, Bui T, Van Nguyen H, Ong B, Shen Q, Kamalasena D. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. *Age and ageing*. 2010;39(5):559-65.
346. Taniguchi T, Tsuha S, Takayama Y, Shiiki S. Shaking chills and high body temperature predict bacteremia especially among elderly patients. *SpringerPlus*. 2013;2(1):624.
347. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165-228.
348. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(3):617-24.

349. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Critical care medicine*. 2004;32(4):992-7.
350. Laupland K, Gregson D, Flemons W, Hawkins D, Ross T, Church D. Burden of community-onset bloodstream infection: a population-based assessment. *Epidemiology and infection*. 2007;135(06):1037-42.
351. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging clinical and experimental research*. 2005;17(4):337-42.
352. Jauréguy F, Carbonnelle E, Bonacorsi S, Clec'h C, Casassus P, Bingen E, et al. Host and bacterial determinants of initial severity and outcome of *Escherichia coli* sepsis. *Clinical microbiology and infection*. 2007;13(9):854-62.
353. Tumbarello M, Sali M, Treccarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(9):3244-52.
354. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *Journal of Infection*. 2007;55(3):254-9.
355. Wilcock G. Economic aspects of the demand for total hip replacement in the elderly. *Age and ageing*. 1979;8(1):32-5.
356. Rao N, Soxman GL. Prosthetic joint infections in the elderly. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2002;12(2):131-8.
357. De Angelis G, Mutters N, Minkley L, Holderried F, Tacconelli E. Prosthetic joint infections in the elderly. *Infection*. 2015;43(6):629-37.
358. Powers K, Terpenning M, Voice R, Kauffman C. Prosthetic joint infections in the elderly. *The American journal of medicine*. 1990;88(5N):9N-13N.

359. Moran E, Masters S, Berendt A, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins B. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *Journal of Infection*. 2007;55(1):1-7.
360. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(16):1645-54.
361. Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, Chang Y-H, Shih H-N, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(7):1036-43.
362. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert review of anti-infective therapy*. 2013;11(3):297-308.
363. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2005;25(10):1353-64.
364. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7(9):629-41.
365. Calfee DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci, and other Gram-positives in healthcare. *Current opinion in infectious diseases*. 2012;25(4):385-94.
366. Wilson MG, Kelley K, Thornhill T. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(6):878-83.
367. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 1984;182:117-26.

368. Salvati E, Robinson R, Zeno S, Koslin B, Brause B, Wilson P. Infection rates after 3175 total hip and total knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered air-flow system. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64(4):525-35.
369. Carroll K, Dowsey M, Choong P, Peel T. Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty. *Clinical microbiology and infection*. 2014;20(2):130-5.
370. Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T. Risk factors for postoperative infection. *The American journal of medicine*. 1991;91(3):S158-S63.
371. Hanssen AD, Rand J. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instructional course lectures*. 1999;48:111-22.
372. Kendall RW, Duncan CP, Smith JA, Ngui-Yen JH. Persistence of Bacteria on Antibiotic Loaded Acrylic Depots: A Reason for Caution. *Clinical orthopaedics and related research*. 1996;329:273-80.
373. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(9):1157-61.
374. Prise en charge des Sepsis sur Prothèse Totale de Genou: Maîtrise orthopédique; 2014. Disponible sur: <http://www.maitrise-orthopedique.com/articles/prise-en-charge-des-sepsis-sur-prothese-totale-de-genou-242>].
375. Henschke P. Infections in the elderly. *The Medical journal of Australia*. 1993;158(12):830-4.
376. Ross RD, Frengley JD, Mion LC, Kushner I. Elevated C-Reactive Protein in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(1):104-5.
377. Grimble RF. Inflammatory response in the elderly. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2003;6(1):21-9.
378. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF- α . *Bone & Joint Journal*. 2007;89(1):94-9.

379. Vandercam B, Jeumont S, Cornu O, Yombi J-C, Lecouvet F, Lefevre P, et al. Amplification-based DNA analysis in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2008;10(6):537-43.
380. Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, et al. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Microbiologica-Quarterly Journal of Microbiological Sciences*. 2008;31(1):97-104.
381. Panousis K, Grigoris P, Butcher I, Rana B, Reilly JH, Hamblen DL. Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta orthopaedica*. 2005;76(3):341-6.
382. De Man FH, Graber P, Lüem M, Zimmerli W, Ochsner P, Sendi P. Broad-range PCR in selected episodes of prosthetic joint infection. *Infection*. 2009;37(3):292-4.
383. Fihman V, Hannouche D, Bousson V, Bardin T, Liote F, Raskine L, et al. Improved diagnosis specificity in bone and joint infections using molecular techniques. *Journal of Infection*. 2007;55(6):510-7.
384. Dora C, Altwegg M, Gerber C, Böttger E, Zbinden R. Evaluation of conventional microbiological procedures and molecular genetic techniques for diagnosis of infections in patients with implanted orthopedic devices. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(2):824-5.
385. Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, Aggarwal A, Burnett RSJ, Barrack RL. Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clinical orthopaedics and related research*. 2008;466(11):2628-33.
386. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(7):654-63.
387. Sendi P, Frei R, Maurer TB, Trampuz A, Zimmerli W, Graber P. *Escherichia coli* variants in periprosthetic joint infection: diagnostic challenges with sessile bacteria and sonication. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(5):1720-5.

388. Smith S, Wastie M, Forster I. Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement. *Clinical radiology*. 2001;56(3):221-4.
389. Palestro C, Love C, Bhargava K. Labeled leukocyte imaging: current status and future directions. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;53(1):105.
390. Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of Nuclear Medicine in Diagnosis of the Infected Joint Replacement 1. *Radiographics*. 2001;21(5):1229-38.
391. . Disponible sur: <http://www.remedicajournals.com/Advances-in-Orthopaedics/BrowseIssues/Volume-2-Issue-4/ImageOpen.axd?aaid=7237>].
392. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;cis803.
393. Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez M-J, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *The American journal of medicine*. 2006;119(11):993. e7-. e10.
394. Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *The Lancet infectious diseases*. 2001;1(3):175-88.
395. Dubee V, Zeller V, Lhotellier L, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, et al. Continuous high-dose vancomycin combination therapy for methicillin-resistant staphylococcal prosthetic hip infection: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(2):E98-E105.
396. Cataldo MA, Petrosillo N, Cipriani M, Cauda R, Tacconelli E. Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management. *Journal of Infection*. 2010;61(6):443-8.

397. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;279(19):1537-41.
398. Berdal J-E, Skra I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt J. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11(10):843-5.
399. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(12):3086-91.
400. Trampuz A, Zimmerli W. New strategies for the treatment of infections associated with prosthetic joints. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2005;6(2):185-90.
401. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(8):2034-42.
402. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55(3):387-90.
403. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30(3):202-9.
404. Surgeons AAoO. Antibiotic prophylaxis for bacteremia in patients with joint replacements. *Information Statement*. 2009;1033.
405. Salles N. Infection à *Helicobacter pylori* chez la personne âgée. *La Revue de médecine interne*. 2007;28(6):400-11.

406. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. 1984;323(8390):1311-5.
407. Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The gastric biology of *Helicobacter pylori*. *Annual review of physiology*. 2003;65(1):349-69.
408. Megraud F. When and how does *Helicobacter pylori* infection occur? *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2003;27(3 Pt 2):374-9.
409. Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, Almuchambetova R, Machmudova A, Kapsultanova D, et al. *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;67(2):201-6.
410. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(8):1698-709.
411. Cizginer S, Ordulu Z, Kadayifci A. Approach to *Helicobacter pylori* infection in geriatric population. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(3):139-47.
412. Pilotto A. Aging and the gastrointestinal tract. *Italian journal of gastroenterology and hepatology*. 1999;31(2):137-53.
413. Pilotto A, Franceschi M, Valerio G, Di Mario F, Leandro G. *Helicobacter pylori* infection in elderly patients with peptic ulcer. *Age and ageing*. 1999;28(4):412-4.
414. Lee Y-C, Liou J-M, Wu C-Y, Lin J-T. Review: Eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastroduodenal diseases: Hitting more than one bird with the same stone. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2008;1(2):111-20.
415. Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012;17(s1):49-55.
416. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2012;4(7):156-69.

417. Wu M-S, Chen C-J, Lin J-T. Host-environment interactions: their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(8):1878-82.
418. Franceschi M, Di Mario F, Leandro G, Maggi S, Pilotto A. Acid-related disorders in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009;23(6):839-48.
419. Davidovic M, Svorcan P, Milanovic P, Antovic A, Milosevic D. Specifics of *Helicobacter pylori* infection/NSAID effects in the elderly. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(3):253-8.
420. Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, Okamoto S, Yoshihara M, Sumii K, et al. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2000;15(3):277-83.
421. Pilotto A, Salles N. *Helicobacter pylori* infection in geriatrics. *Helicobacter*. 2002;7(s1):56-62.
422. Ofman JJ, Etchason J, Alexander W, Stevens BR, Herrin J, Cangialose C, et al. The quality of care for Medicare patients with peptic ulcer disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(1):106-13.
423. Bhala N, Newton JL. Upper gastrointestinal alarms in older people. *The Lancet*. 2005;366(9490):982-3.
424. Chow L, Gertsch P, Poon R, Branicki F. Risk factors for rebleeding and death from peptic ulcer in the very elderly. *British journal of Surgery*. 1998;85(1):121-4.
425. Jones J, Hawkey C. Physiology and organ-related pathology of the elderly: stomach ulcers. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001;15(6):943-61.
426. Khaghan N, Holt PR. Peptic disease in elderly patients. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000;14(11):922-8.
427. Kemppainen H, Rähkä I, Sourander L. Clinical presentation of peptic ulcer in the elderly. *Gerontology*. 1997;43(5):283-8.

428. Seinelä L, Ahvenainen J. Peptic ulcer in the very old patients. *Gerontology*. 2000;46(5):271-5.
429. Van Kouwen MC, Drenth JP, Verhoeven HM, Bos LP, Engels LG. Upper gastrointestinal endoscopy in patients aged 85 years or more. Results of a feasibility study in a district general hospital. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2003;37(1):45-50.
430. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, Niro V, Longo MG, et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs. *Aging clinical and experimental research*. 2003;15(6):494-9.
431. Pilotto A. Aging and upper gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004;18:73-81.
432. Bretagne J-F. Could *Helicobacter pylori* treatment reduce stomach cancer risk? *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2003;27(3 Pt 2):440-52.
433. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(16):1127-31.
434. Ekström AM, Held M, Hansson L-E, Engstrand L, Nyrén O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121(4):784-91.
435. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *The Lancet*. 1975;306(7924):58-60.
436. Kuipers E. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(s1):3-11.
437. Wang TC, Dangler CA, Chen D, Goldenring JR, Koh T, Raychowdhury R, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(1):36-47.

438. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Padovan L, Calistri D, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20:8-22.
439. Basso D, Navaglia F, Brigato L, Piva M, Toma A, Greco E, et al. Analysis of *Helicobacter pylori* vacA and cagA genotypes and serum antibody profile in benign and malignant gastroduodenal diseases. *Gut*. 1998;43(2):182-6.
440. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(23):1881-8.
441. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology*. 2000;118(1):22-30.
442. El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
443. Safe A, Warren B, Corfield A, McNulty C, Watson B, Mountford R, et al. Role of serology in monitoring treatment for *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Age and ageing*. 1993;22(4):256-9.
444. Karnes W, Samloff I, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim S, et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology*. 1991;101(1):167-74.
445. Liston R, Pitt M, Banerjee A, Vaira D, Stanghellini V, Miglioli M, et al. IgG ELISA antibodies and detection of *Helicobacter pylori* in elderly patients. *The Lancet*. 1996;347(8996):269-70.

446. Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1992;339(8798):893-5.
447. Salles-Montaudon N, Dertheil S, Broutet N, Gras N, Monteiro L, De Mascarel A, et al. Detecting *Helicobacter pylori* infection in hospitalized frail older patients: the challenge. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(10):1674-80.
448. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
449. Monteiro L, Bergey B, Gras N, Megraud F. Evaluation of the performance of the Helico Blot 2.1 as a tool to investigate the virulence properties of *Helicobacter pylori*. *Clinical microbiology and infection*. 2002;8(10):676-9.
450. Pilotto A, Rassa M, Bozzola L, Leandro G, Franceschi M, Furlan F, et al. Cytotoxin-Associated Gene A-Positive *Helicobacter pylori* Infection in the Elderly: Association With Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia. *Journal of clinical gastroenterology*. 1998;26(1):18-22.
451. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Rassa M, Zagari RM, Bozzola L, et al. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in older subjects comparison of the 13C-urea breath test with serology. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55(3):M163-M7.
452. Chen X, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Komoto K, Yoshihara M, et al. Factors that affect results of the 13C urea breath test in Japanese patients. *Helicobacter*. 2000;5(2):98-103.
453. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *The Lancet*. 1999;354(9172):30-3.

454. Monteiro L, Gras N, Vidal R, Cabrita J, Mégraud F. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human feces by PCR: DNA stability and removal of inhibitors. *Journal of Microbiological Methods*. 2001;45(2):89-94.
455. Abdalla AM, Sordillo EM, Hanzely Z, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Holt PR, et al. Insensitivity of the CLOtest for *H. pylori*, especially in the elderly. *Gastroenterology*. 1998;115(1):243-4.
456. (CoPath) CdAP-CFdP. Ulcère gastro-duodéal, gastrites: Université médicale virtuelle francophone; 2014. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_22/site/html/2_2.html].
457. El-Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2000;29(4):863-9.
458. PRICE AB. The Sydney system: histological division. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1991;6(3):209-22.
459. Genta R, Dixon M. The Sydney System revisited: the Houston International Gastritis Workshop. 1995.
460. Rugge M, Genta RM. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1807-8.
461. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Human pathology*. 2005;36(3):228-33.
462. Genta RM. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20:23-30.
463. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007;56(5):631-6.
464. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Sturniolo GC, Plebani M, et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol*. 2011;17(41):4596-601.

465. Dinis-Ribeiro M, Areia M, De Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(01):74-94.
466. Mégraud F. Diagnostic bactériologique standard de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori*. 1996;1:249-66.
467. Oleastro M, Ménard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthélémy P, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(1):397-402.
468. Pilotto A. *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease in older patients. *Drugs & aging*. 2001;18(7):487-94.
469. Brock J, Sauaia A, Ahnen D, Marine W, Schluter W, Stevens BR, et al. Process of care and outcomes for elderly patients hospitalized with peptic ulcer disease: results from a quality improvement project. *Jama*. 2001;286(16):1985-93.
470. Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H, Härkönen M, Kosunen T, Haapiainen R, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(3):515-20.
471. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin A, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(2):167-80.
472. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Bozzola L, Fortunato A, Rassa M, et al. Efficacy of 7 day lansoprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in elderly patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1999;14(5):468-75.

473. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2621-6.
474. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. *H pylori* infection and reflux oesophagitis. *Gut*. 2004;53(6):912-.
475. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, Katsinelos P. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet*. 2006;368(9540):986.
476. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Rassa M, Bozzola L, Valerio G, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on severity of oesophagitis and response to therapy in the elderly. *Digestive and Liver Disease*. 2002;34(5):328-31.
477. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao S-D, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(9):2100-15.
478. Leung W, Lin S, Ching J, To K, Ng E, Chan F, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2004;53(9):1244-9.
479. Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(2):187-94.
480. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SWH, Huang Z, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253-60.
481. Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman B, Boot H, Du M, Megraud F, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60(6):747-58.

482. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, Leandro G, Battaglia G, Germana B, et al. Pantoprazole versus one-week *Helicobacter pylori* eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(8):1077-82.
483. Chan FK, To K, Wu JC, Yung M, Leung W, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9300):9-13.
484. Lai K, Lam S, Chu K, Hui W, Kwok K, Wong B, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users—a randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(8):829-36.
485. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, Cascavilla L, Longo M, et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(10):1091-7.
486. Chan FK, Chung SS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *New England journal of medicine*. 2001;344(13):967-73.
487. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin J-D, Delchier J-C, Fauchère J-L, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori* (sans références bibliographiques). *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2012;19(7):475-94.
488. Roubaud Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013;18(s1):44-51.
489. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2015;20(S1):40-6.

490. Moussata D dKJ. Gastrites chroniques. EMC-gastroentérologie. 2014;1-12.
491. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. Postgraduate medical journal. 2010;86(1015):272-8.
492. Hashim H, Azmin S, Razlan H, Yahya NW, Tan HJ, Manaf MRA, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease. PloS one. 2014;9(11):e112330.
493. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. haematologica. 2009;94(6):850-6.
494. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. Diabetes care. 2012;35(3):520-5.
495. de Korwin J-D. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori* [Internet] 2015. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-helicobacter-pylori/>.
496. Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, Zhu C-Y, Huang Y-L, Lu L-G, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2010;16(7):886-96.
497. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* Infection and Iron Stores: A Systematic Review and Meta-analysis. Helicobacter. 2008;13(5):323-40.
498. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Helicobacters and extragastric diseases. Helicobacter. 2009;14(s1):58-68.

499. George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*; 2009.
500. O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2015. *Helicobacter*. 2015;20 Suppl 1:54-61.
501. Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, Chen J-D, Kao JY, Shun C-T, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(5):895-905. e5.
502. Ren L, Lu H, Li HY, Zhu LY, Xu XQ, Gu LY, et al. New dual therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: A prospective randomized study in Shanghai, China. *Journal of digestive diseases*. 2014;15(11):622-7.
503. Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, Basyigit S, Guliter S. A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori*. *American journal of therapeutics*. 2015.
504. de Korwin J, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. *EMC-gastroentérologie*. 2014;9(3):1-11.
505. Li B-Z, Threapleton DE, Wang J-Y, Xu J-M, Yuan J-Q, Zhang C, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *bmj*. 2015;351:h4052.
506. Martos M, Bujanda L, Salicio Y, Sarasqueta C, Ibarra B, Mendarte U, et al. Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(12):1380-4.
507. Feng L, Wen M-Y, Zhu Y-J, Men R-T, Yang L. Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review. *American journal of therapeutics*. 2016;23(3):e880-e93.

508. Zhu R, Chen K, Zheng Y-Y, Zhang H-W, Wang J-S, Xia Y-J, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(47):18013.
509. Tai W-C, Lee C-H, Chiou S-S, Kuo C-M, Kuo C-H, Liang C-M, et al. The clinical and bacteriological factors for optimal levofloxacin-containing triple therapy in second-line Helicobacter pylori eradication. *PLoS One*. 2014;9(8):e105822.
510. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.
511. Molina-Infante J, Lucendo A, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(6):581-9.
512. Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, et al. Review: Efficacy and Safety of Hybrid Therapy for Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Helicobacter*. 2015;20(2):79-88.
513. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter*. 2013;18(2):129-34.
514. Chen K-Y, Lin T-J, Lin C-L, Lee H-C, Wang C-K, Wu D-C. Hybrid vs sequential therapy for eradication of Helicobacter pylori in Taiwan: A prospective randomized trial. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(36):10435.
515. Delchier J, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(2):171-7.

516. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation*. 2008;118(18):1894-909.
517. Liu KS, Hung IF, Seto WW, Tong T, Hsu AS, Lam FY, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut*. 2014;63(9):1410-5.
518. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. Efficacy of moxifloxacin-based sequential and hybrid therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(35):10234.
519. Prise en charge d'*Helicobacter pylori* Info-antibio N°40 : Novembre 20132013. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2013-novembre.pdf].
520. Zeng M, Mao X-H, Li J-X, Tong W-D, Wang B, Zhang Y-J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(10002):1457-64.
521. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in elderly subjects. *Age and ageing*. 2000;29(2):103-9.
522. Pilotto A, Malfertheiner P. An approach to *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(4):683-91.
523. Al-Eidan F, McElnay J, Scott M, McConnell J. Management of *Helicobacter pylori* eradication—the influence of structured counselling and follow-up. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;53(2):163-71.

524. UYGUN A, KADAYIFÇI A, YEŞİLOVA Z, SAVAŞ MC, ATEŞ Y, KARSLIOĞLU Y, et al. Recent success of pantoprazole-or lansoprazole-based clarithromycin plus amoxicillin treatment in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol*. 2004;15:219-24.
525. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drugs–Drug Interaction Between Clopidogrel and the Proton Pump Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(7-8):1266-74.
526. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug–drug interactions in the elderly: a review. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2011;9(6):364-77.
527. Schattner A, Vosti KL. Bacterial Arthritis due to Beta-Hemolytic Streptococci of Serogroups A, B, C, F, and G: Analysis of 23 Cases and a Review of the Literature. *Medicine*. 1998;77(2):122-39.
528. Mathews CJ. Septic arthritis in the elderly. *Aging Health*. 2010;6(4):495-500.
529. Gupta M, Sturrock R, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology*. 2001;40(1):24-30.
530. Weston V, Jones A, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982–1991. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(4):214-9.
531. Kaandorp CJ, Schaardenburg DV, Krijnen P, Habbema JDF, Van De Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(12):1819-25.
532. Al-Nammari SS, Bobak P, Venkatesh R. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2007;127(7):537-42.
533. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49(6):999-1005.

534. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2006;26(6):703-8.
535. Millar B, Loughrey A, Elborn J, Moore J. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Journal of Hospital Infection*. 2007;67(2):109-13.
536. Mathews C, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston V, Phillips M, et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(4):440-5.
537. Dubost J-J, Fis I, Denis P, Lopitiaux R, Soubrier M, Ristori J-M, et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine*. 1993;72(5):296-310.
538. Dubost J-J, Soubrier M, Sauvezie B. Pyogenic arthritis in adults. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*. 2000;67(1):11-21.
539. Gavet F, Tournadre A, Soubrier M, Ristori JM, Dubost JJ. Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(7):1210-3.
540. Mouton CP, Bazaldua OV, Pierce B, Espino DV. Common infections in older adults. *American family physician*. 2001;63(2):257-68.
541. Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. *Infectious disease clinics of North America*. 1996;10(1):93-9.
542. Fraser D. Assessing the elderly for infections. *Journal of gerontological nursing*. 1997;23(11):5-9.
543. Kaandorp CJ, Dinant HJ, van de Laar MA, Moens HJB, Prins APA, Dijkmans BA. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Annals of the rheumatic diseases*. 1997;56(8):470-5.

544. Sharp JT, Lidsky MD, Duffy J, Duncan MW. Infectious arthritis. *Arch Intern Med*. 1979;139(10):1125-30.
545. Meijers K, Dijkmans B, Hermans J, Van Den Broek P, Cats A. Non-gonococcal infectious arthritis: a retrospective study. *Journal of Infection*. 1987;14(1):13-20.
546. (COFER) CFdEeR. Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente [Internet]: Université médicale virtuelle francophone (UMVF); 2011. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato38/site/html/3.html>].
547. Gupta M, Sturrock R, Field M. Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(4):327-31.
548. Yu K, Luo S, Liou L, Wu YJ, Tsai W, Chen J, et al. Concomitant septic and gouty arthritis—an analysis of 30 cases. *Rheumatology*. 2003;42(9):1062-6.
549. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology*. 2006;45(8):1039-41.
550. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *Jama*. 2007;297(13):1478-88.
551. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. *Clinical infectious diseases*. 1996;209-14.
552. Sloan R. Principles of drug therapy in geriatric patients. *American family physician*. 1992;45(6):2709-18.
553. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*. 2007;370(9582):185-91.
554. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(12):1962-8.

555. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*. 2004;329(7456):15-9.
556. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 1998;279(15):1200-5.
557. Beijer H, De Blaey C. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science*. 2002;24(2):46-54.
558. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *Jama*. 2003;289(13):1652-8.
559. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ: British Medical Journal*. 1997;315(7115):1096.
560. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of gerontology*. 1976;31(2):155-63.
561. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *American family physician*. 2007;75(10).
562. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
563. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*. 2003;139(2):137-47.
564. Roblin I, De Sobarnitsky S, Basselin C, Vial F, Bard E, Dufrene I, et al. Estimated glomerular filtration rate for drug dose adjustment: Cockcroft and Gault or abbreviated MDRD equation? *Clinical biochemistry*. 2009;42(1):111-3.

565. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
566. Chutka DS, Evans JM, Fleming KC, Mikkelsen KG, editors. *Drug prescribing for elderly patients*. Mayo Clinic Proceedings; 1995: Elsevier.
567. Garibaldi R. Residential care and the elderly: the burden of infection. *Journal of Hospital Infection*. 1999;43:S9-S18.
568. Strausbaugh LJ, Sukumar SR, Joseph CL, High KP. Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(7):870-6.
569. Kirk MD, Veitch MG, Hall GV. Gastroenteritis and food-borne disease in elderly people living in long-term care. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(3):397-404.
570. Barret A, Jourdan-da Silva N, Ambert-Balay K, Delmas G, Bone A, Thiolet J, et al. Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long-term care facilities in France, November 2010 to May 2012. *Euro surveill*. 2014;19:29.
571. Carillo-Santistevé P, Ambert-Balay K, Arena C, Poujol I, Caillère N, Delmas G, et al. Epidémies hivernales de gastro-entérites aiguës en France, bilan de trois saisons (2006/2007, 2007/2008 et 2008/2009). *Bull Epidemiol Hebd*. 2010;31:349-51.
572. Ministère du travail dleedlsMdsedlcs. Circulaire interministérielle DGCS/DGS no 2012-118 du 15 mars 2012 relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections dans le secteur médico-social 2011-2013 [Internet] 2012. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-04/ste_20120004_0100_0106.pdf.
573. Publique HCdIS. Recommandations relatives aux conduites à tenir devant des gastro-entérites aiguës en établissement d'hébergement pour personnes âgées 2010. Disponible sur: https://www.occitanie.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/hcspr20100129_gastro.pdf.

574. Greig J, Lee M. Enteric outbreaks in long-term care facilities and recommendations for prevention: a review. *Epidemiology and infection*. 2009;137(02):145-55.
575. Kirk MD, Fullerton KE, Hall GV, Gregory J, Stafford R, Veitch MG, et al. Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in long-term care facilities, Australia, 2002–2008. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(8):907-14.
576. Ryan M, Wall P, Adak G, Evans H, Cowden J. Outbreaks of infectious intestinal disease in residential institutions in England and Wales 1992–1994. *Journal of infection*. 1997;34(1):49-54.
577. Green KY, Belliot G, Taylor JL, Valdesuso J, Lew JF, Kapikian AZ, et al. A predominant role for Norwalk-like viruses as agents of epidemic gastroenteritis in Maryland nursing homes for the elderly. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(2):133-46.
578. Van Duynhoven Y, De Jager C, Kortbeek L, Vennema H, Koopmans M, Van Leusden F, et al. A one-year intensified study of outbreaks of gastroenteritis in The Netherlands. *Epidemiology and infection*. 2005;133(01):9-21.
579. Rosenthal N, Lee L, Vermeulen B, Hedberg K, Keene W, Widdowson M-A, et al. Epidemiological and genetic characteristics of norovirus outbreaks in long-term care facilities, 2003–2006. *Epidemiology and infection*. 2011;139(02):286-94.
580. Christensen J, Wilson J. Norovirus: The most common stomach bug: CNN; 2014. Disponible sur: <http://edition.cnn.com/2014/01/31/health/norovirus-facts-info/>.
581. Loisy F, Estes M, Koopmans M, Le Guyader S. Les norovirus humains: du nouveau? *Virologie*. 2004;8(6):435-43.
582. Goller J, Dimitriadis A, Tan A, Kelly H, Marshall J. Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly. *Journal of Hospital Infection*. 2004;58(4):286-91.
583. Lyman WH, Walsh JF, Kotch JB, Weber DJ, Gunn E, Vinjé J. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(2):253-7.

584. da Silva AK, Le Saux J-C, Parnaudeau S, Pommepeuy M, Elimelech M, Le Guyader FS. Evaluation of removal of noroviruses during wastewater treatment, using real-time reverse transcription-PCR: different behaviors of genogroups I and II. *Applied and Environmental Microbiology*. 2007;73(24):7891-7.
585. Sdiri-Loulizi K, Gharbi-Khélifi H, De Rougemont A, Chouchane S, Sakly N, Ambert-Balay K, et al. Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(4):1349-55.
586. Weinstein RA, Said MA, Perl TM, Sears CL. Gastrointestinal flu: norovirus in health care and long-term care facilities. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(9):1202-8.
587. Koopmans M. Noroviruses in healthcare settings: a challenging problem. *Journal of Hospital Infection*. 2009;73(4):331-7.
588. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles) relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français (séance du 22 septembre 2006)
2007. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-02/a0020069.htm>].
589. Friesema I, Vennema H, Heijne J, De Jager C, Morroy G, Van Den Kerkhof J, et al. Norovirus outbreaks in nursing homes: the evaluation of infection control measures. *Epidemiology and infection*. 2009;137(12):1722-33.
590. (HCSP) HCdISP. Avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français (20 juin 2008) 2008. Disponible sur: file:///C:/Users/user/Downloads/hcspa20080620_Cdifficile.pdf].
591. (InVS) IdVS. Bulletin épidémiologique hebdomadaire.Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2010 2010. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2010/21_22/beh_21_22_.pdf].
592. (InVS) IdVS. Bulletin épidémiologique hebdomadaire.Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 2009. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2009/23_24/beh_23_24_.pdf].

593. Debré R, Lamy M, Jammet M, Costil L, Mozziconacci P. La maladie des griffes de chat. 1950.
594. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadler JL, Cartter ML. Cat-scratch disease—Connecticut, 1992–1993. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(2):570-3.
595. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *American Journal of Public Health*. 1993;83(12):1707-11.
596. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Plikaytis BD, Hadler JL, et al. Cat Scratch Disease in Connecticut--Epidemiology, Risk Factors, and Evaluation of a New Diagnostic Test. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(1):8-13.
597. Demers DM, Bass JW, Vincent JM, Person DA, Noyes DK, Staege CM, et al. Cat-scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(1):23-6.
598. Anderson BE, Neuman MA. Bartonella spp. as emerging human pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997;10(2):203-19.
599. Ronen B-A, Moshe E, Boaz A, Eugene K, Merav V, Cecilia L, et al. Cat-scratch disease in elderly patients. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(7):969-74.
600. Control CfD, Prevention. Advanced data no. 316. Washington, DC: National Center for Health Statistics. 2000.
601. Bureau UC. Table 2a. Projected Population of the United States, by Age and Sex: 2000 to 2050 [Internet] 2004. Disponible sur: <https://www.census.gov/population/projections/files/usinterimproj/natproptab02a.pdf>].
602. Control CfD, Prevention. Trends in aging--United States and worldwide. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2003;52(6):101.
603. Donaldson MS, Corrigan JM, Kohn LT. To err is human: building a safer health system: National Academies Press; 2000.

604. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986–1990. *The American journal of medicine*. 1991;91(3):S289-S93.
605. Petti CA, Sanders LL, Trivette SL, Briggs J, Sexton DJ. Postoperative bacteremia secondary to surgical site infection. *Clinical infectious diseases*. 2002;34(3):305-8.
606. System NNIS. Data summary from October 1986–April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control*. 1996;24(380):8.
607. Kaye KS, Schmader KE, Sawyer R. Surgical site infection in the elderly population. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(12):1835-41.
608. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(7):1056-62.
609. Kaye KS, Sloane R, Sexton DJ, Schmader KA. Risk factors for surgical site infections in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(3):391-6.
610. Loran DB, Hyde BR, Zwischenberger JB. Perioperative management of special populations: the geriatric patient. *Surgical Clinics of North America*. 2005;85(6):1259-66.
611. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, Pederson T, Bradshaw PT, Mulrow CD, et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(5):762-72.
612. McGory ML, Shekelle PG, Rubenstein LZ, Fink A, Ko CY. Developing quality indicators for elderly patients undergoing abdominal operations. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(6):870-83.
613. Cheng S-P, Yang T-L, Jeng K-S, Lee J-J, Liu T-P, Liu C-L. Perioperative care of the elderly. *International Journal of Gerontology*. 2007;1(2):89-97.

614. Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *British journal of anaesthesia*. 2001;87(4):608-24.
615. Parize P, Mainardi J-L. Les actualités dans l'endocardite infectieuse. *La Revue de médecine interne*. 2011;32(10):612-21.
616. Hoen B. Endocardites infectieuses: épidémiologie et approche diagnostique. *La Revue de médecine interne*. 2007;28:S22-S6.
617. Gregoratos G. Infective endocarditis in the elderly: diagnosis and management. *The American journal of geriatric cardiology*. 2003;12(3):183-9.
618. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious diseases*. 2000;30(4):633-8.
619. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine*. 2005;84(3):162-73.
620. Podglajen I. Comparative Molecular and Microbiologic Diagnosis of Bacterial Endocarditis-Volume 9, Number 12—December 2003-Emerging Infectious Disease journal-CDC. 2003.
621. Naber CK, Erbel R. Infective endocarditis with negative blood cultures. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30:32-6.
622. Podglajen I, Mainardi J-L. Apport des techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic des endocardites infectieuses. *Réanimation*. 2007;16(3):193-9.
623. Daniel WG, Mügge A, Grote J, Hausmann D, Nikutta P, Laas J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *The American journal of cardiology*. 1993;71(2):210-5.
624. Delahaye F, Celard M, Roth O, De Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90(6):618.

625. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European heart journal*. 2009;30(19):2369-413.
626. Delahaye F, Harbaoui B, Cart-Regal V, de Gevigney G. Recommendations on prophylaxis for infective endocarditis: dramatic changes over the past seven years. *Archives of cardiovascular diseases*. 2009;102(3):233-45.
627. française Sdpidl, editor Prophylaxie de l'endocardite infectieuse Révision de la conférence de consensus de mars 1992 Recommandations 2002. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2003: Elsevier Masson.
628. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(13):e1-e142.
629. Lefort A. Avulsions dentaires et prévention de l'endocardite infectieuse: recommandations actuelles. *La Revue de médecine interne*. 2008;29(7):550-3.
630. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(8):542-59.
631. Blain H, Vuillemin A, Blain A, Jeandel C. Les effets préventifs de l'activité physique chez les personnes âgées. *Presse medicale*. 2000;29(22):1240-8.
632. Bouchard C, Blair SN, Haskell W. Physical activity and health: *Human Kinetics*; 2012.

633. LA PRESSE.CA. Disponible sur: <http://www.lapresse.ca/vivre/sante/femmes/201210/09/01-4581573-limportance-de-demeurer-active-suite-a-un-cancer-du-sein.php>].
634. L'exercice physique, anti-déclin dès 65 ans [Internet] Sciences et Avenir; 2015. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/l-exercice-physique-anti-declin-des-65-ans_29279].
635. SENIORS, LE SPORT DOPE VOTRE MÉMOIRE, LE SAVIEZ VOUS ? : GDP Vendôme-Bien Vivre Chez Soi; 2015. Disponible sur: <http://bien-vivre-chez-soi.com/seniors-sport-dope-votre-memoire/>].
636. Cornman JC, Goldman N, Gleib DA, Weinstein M, Chang M-C. Social ties and perceived support: Two dimensions of social relationships and health among the elderly in Taiwan. *Journal of Aging and Health*. 2003;15(4):616-44.
637. Blumstein T, Benyamini Y, Fuchs Z, Shapira Z, Novikoy I, Walter-Ginzburg A, et al. The effect of a communal lifestyle on depressive symptoms in late life. *Journal of Aging and Health*. 2004;16(2):151-74.
638. Plan national d'Action de prévention de la perte d'autonomie 2015. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_daction_de_prevention_de_la_perte_dautonomie.pdf].
639. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nature immunology*. 2013;14(5):428-36.
640. Corrado L. La technologie au service des personnes âgées. *Angewandte GERONTOLOGIE Appliquée*. 2016;1(1):49-50.
641. ZORA, ROMÉO ET GIRAFF, DES ROBOTS AU SERVICE DES PERSONNES ÂGÉES ? [Internet]: GDP Vendôme-Bien Vivre Chez Soi; 2015. Disponible sur: <http://bien-vivre-chez-soi.com/romeo-zora-et-giraff-des-robots-au-service-des-personnes-agees/>].

642. Nobre V, Harbarth S, Graf J, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(5):498.
643. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope for hype. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(23-24):318-26.
644. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical care medicine*. 2006;34(10):2596-602.
645. Middlebrook G, Reggiardo Z, Tigertt WD. Automatable Radiometric Detection of Growth of Mycobacterium Tuberculosis In Selective Media 1. *American Review of Respiratory Disease*. 1977;115(6):1066-9.
646. Carbonnelle B, Carpentier E, Bauriaud R, Castets M, Chippaux C, Danjoux M, et al. Utilisation de la méthode bactect TB460 pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose: résultats d'une étude multicentrique. *Pathologie et biologie*. 1995;43(5):401-6.
647. Morgan MA, Horstmeier C, DeYoung D, Roberts G. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *Journal of clinical microbiology*. 1983;18(2):384-8.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 173

سنة : 2017

مستجدات حول التعففات عند المسنين: مقاربات تشخيصية وعلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: سلوى طاووس

المزودة في: 19 يونيو 1991 ببون (ألمانيا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إتهاب الرئة - تعفن بولي - مرضة مشتركة - تعدد الأدوية - نشاط بدني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة