

LES INFECTIONS DU SUJET AGE

THE ELDERLY INFECTIONS

S. HAMMAMI¹, M. CHAKROUN², S. MAHJOUB¹, N. BOUZOUAIA²

1- Service de Médecine Interne

2- Service des Maladies Infectieuses - EPS Fattouma Bourguiba – 5019 Monastir

Correspondance :

Pr. Mohamed Chakroun
Service des Maladies Infectieuses
EPS F. Bourguiba – Monastir
E-mail : mohamed.chakroun@rns.tn

I- INTRODUCTION

Les personnes âgées, dont le nombre croît régulièrement partout dans le monde [1], sont particulièrement exposées aux infections communautaires et surtout nosocomiales. Cette susceptibilité est liée à la dégradation des fonctions immunitaires, à la fréquence des maladies chroniques sous jacentes et à la multiplicité des portes d'entrée. Sur ce terrain, les infections sont particulièrement graves à cause du retard fréquent du diagnostic lié à la symptomatologie atypique ou incomplète et à la rapidité du retentissement de l'infection chez ces personnes fragiles [2, 3].

II- EPIDEMIOLOGIE

Actuellement, on assiste à un vieillissement général de la population mondiale, particulièrement dans les pays développés [4]. En Tunisie, l'allongement de la durée de vie et la baisse de la fécondité ont entraîné un vieillissement graduel de la population : la proportion des personnes âgées de plus de 60 ans est passée de 4,1% en 1956 à 9,3% en 2004, on prévoit qu'en 2014, elle atteindra 11% [5].

La fréquence et la gravité des maladies infectieuses augmentent avec l'âge. La prévalence est estimée à 15%. Les infections peuvent toucher 70% des sujets âgés fragiles, elle représente la 3^{ème} cause de décès après 65 ans [6, 7]. Dans une série genevoise de 3000 autopsies gériatriques, les infections représentent la cause immédiate de décès dans 36% des cas [8].

III- PHYSIOPATHOLOGIE

La fréquence et la gravité particulière des infections chez les sujets âgés ont été largement soulignées. Cependant, les facteurs de cette susceptibilité sont multiples et leur responsabilité respective est difficile à établir.

La sénescence est susceptible de perturber la réponse immunitaire dans son initiation et sa régulation [9]. Le déficit immunitaire touche à la fois, l'immunité cellulaire, l'immunité humorale et les cellules phagocytaires [10] (tableau I).

Tableau I : Altération du système immunitaire chez le sujet âgé

- 1- Diminution des défenses locales
- 2- Diminution des défenses non spécifiques immédiates
- 3- Involution thymique et altération des fonctions des lymphocytes T
- 4- Diminution avec l'âge de l'immunité à médiation cellulaire
- 5- Altération de la réponse humorale
- 6- Mauvaise coopération lymphocytes T - Lymphocytes B
- 7- Diminution de la réactivité des lymphocytes

Le déclin de l'immunité cellulaire avec l'âge est marqué par l'involution thymique. La réponse cellulaire est diminuée, marquée par une réduction numérique et fonctionnelle des lymphocytes, une diminution de la réponse quantitative et qualitative en cytokines, et une réduction et un retard de la réactivité cutanée [11, 12]. La réponse humorale à l'infection est aussi diminuée marquée par une diminution des lymphocytes B, un défaut de coopération entre les lymphocytes T et B et une augmentation des auto-anticorps qui gênent la réponse des lymphocytes B [12]. La réduction de la réponse vaccinale du sujet âgé fragile constitue un argument en faveur de l'altération de l'immunité humorale [12]. Les fonctions des polynucléaires sont perturbées, la phagocytose et l'activité bactéricide sont diminuées [13]. Les carences nutritionnelles notamment protéiques, vitaminiques et en oligoéléments sont extrêmement fréquentes, elles touchent 40 à 85% des sujets âgés [14, 15]. La dénutrition multiplie par 4 à 6 le risque infectieux et par 4 à 8 le risque de mortalité [16]. L'état nutritionnel a un effet majeur sur la réponse immunitaire. Il joue un rôle prépondérant dans la diminution de la production d'IL 1 et du TNF qui stimulent la synthèse des lymphocytes et des cellules phagocytaires [6]. L'hypo-albuminémie est un bon indicateur de la malnutrition, elle modifie la pharmacocinétique des anti-infectieux. Un déficit vitaminique et en oligoéléments (zinc, fer) est responsable d'une diminution du nombre et de la fonction des lymphocytes.

Les maladies chroniques sont sources d'une diminution des réserves fonctionnelles de l'organisme, qui lors d'une agression aigüe peuvent basculer dans un état de décompensation [17]. Un syndrome d'immobilisation peut s'installer avec une diminution des défenses de l'organisme et une prédisposition à l'infection [17]. Des affections associées telles que le diabète (responsable d'une altération de la fonction des polynucléaires et des lymphocytes) ont un rôle important dans la dégradation des défenses [18]. Des facteurs locaux peuvent intervenir : l'atrophie du tissu cutané et la baisse du zinc épidermique favorisent les infections cutanées ; l'atrophie et la diminution de l'acidité gastrique contribuent à la pullulation microbienne dans le tube digestif ; la

sécheresse oculaire liée à la modification de la fonction lacrymale et de la dynamique palpébrale prédisposent aux infections oculaires ; la diminution de l'élasticité broncho-alvéolaire et l'altération du système muco-ciliaire contribuent à la diminution de la capacité d'éliminer les sécrétions bronchiques et favorisent les pneumopathies ; l'atrophie des muqueuses génitales chez la femme et l'hypertrophie de la prostate chez l'homme ainsi que les troubles sphinctériens expliquent la fréquence des infections urinaires [19, 20].

La polymédication majore le risque d'effets indésirables et favorise la dégradation des capacités de défense chez les personnes âgées [21, 22].

IV - LES PARTICULARITES DE L'INFECTION CHEZ LE SUJET AGE

1- Particularités cliniques

En dehors des tableaux typiques, l'infection du sujet âgé peut être latente ou plus fréquemment atypique [7]. L'infection peut se cacher derrière des signes fonctionnels non spécifiques, qui égarent et retardent le diagnostic, tels que la notion de chutes à répétition, l'incontinence, l'état confusionnel, les signes gastro-intestinaux et l'anorexie. D'autre part, la fièvre est inconstante du fait d'une altération de la régulation thermique et d'une diminution des cytokines pyrogènes tel que l'interleukine 1. Les états infectieux qui sont fréquemment apyrétiques chez les sujets âgés sont les pneumonies (10%), la tuberculose neuro-méningée (20%), l'abcès du cerveau (50%), les infections urogénitales, les septicémies et les endocardites [23]. L'absence de fièvre ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic d'une infection chez les personnes âgées [23].

En pathologie communautaire les infections respiratoires sont les plus fréquentes (50%), suivies par les infections urinaires (25%), cutanées (17%) et digestives (4%) [2, 24]. A l'hôpital, les infections nosocomiales sont plus fréquentes que chez les sujets jeunes, la prévalence dans les enquêtes un jour donné est de l'ordre de 10% [25]. Les infections les plus fréquemment observées sont par ordre de fréquence croissante (tableau II) : les infections urinaires (33%), les infections respiratoires (25%) et les infections cutanées

(20%) [26]. L'infection nosocomiale est responsable d'une aggravation en cascade de l'état général associée à une lourde morbi-mortalité.

Tableau II : Distribution des sites d'infection selon le type de service gériatrique [26]

Service, nombre % Site	Soins de suite (n=423) %	Longue durée (n=840) %	Total (n=1263) %
Urinaire	39,7	30,8	33,7
Broncho-pulmonaire	19,9	27,4	24,9
Yeux nez gorge	9,7	11	10,5
Gastro-intestinal	2,4	2,9	2,7
Bactériémie	2,4	1,7	1,9
Cutané	19,6	21,9	21,1
Autre	6,3	4,3	5,2

N = nombre d'infection

Les septicémies sont remarquables en gériatrie par leur fréquence (20%) et leur gravité qui augmente avec l'âge [27]. Les symptômes sont inconstants, la fièvre peut manquer, le syndrome confusionnel est par contre fréquent. Les portes d'entrée les plus fréquentes sont urinaires, pulmonaires, biliaires et cutanées. Les germes le plus souvent en cause sont *Escherichia coli* (34,2 à 38,7%), *Proteus mirabilis* (17,6 à 18,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,1 à 14%) et *Staphylococcus aureus* (10,7-14,2%) [28].

La fréquence des infections urinaires augmente avec l'âge, allant de 10 à 20% chez les sujets âgés de 65 à 70 ans à plus de 20 à 30% chez ceux âgés de plus de 80 ans. Elles constituent la première cause d'infections nosocomiales avec une fréquence de 35 à 40% [29]. La bactériurie asymptomatique est fréquente sur ce terrain. Elle ne paraît pas responsable d'une surmortalité mais constitue un indicateur de l'état physiologique du sujet [30]. En l'absence d'une uropathie obstructive, une antibiothérapie n'est pas indiquée car elle disparaît spontanément dans la majorité des cas [30].

Les infections pulmonaires non tuberculeuses occupent la deuxième place [26].

Selon une étude Finlandaise, leur incidence est de 15,4/1000 habitants/an

entre 60 et 74 ans et de 34,2/1000 habitants/an pour un âge supérieur à 75 ans [31]. Les principaux germes responsables de pneumopathies communautaires diffèrent selon le terrain (tableau III) [32].

Tableau III : Principaux germes responsables de pneumopathies infectieuses en fonction du terrain [32].

TERRAIN	GERME
Sujet sain	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Bronchitique chronique	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Immunodéprimés	<i>Legionella</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Branhamella catarrhalis</i>
Syndrome d'inhalation	<i>Anaérobie</i>

Les infections pulmonaires représentent 15% de l'ensemble des infections nosocomiales [33]. Celles-ci sont dues, le plus souvent, aux bacilles à Gram négatif, en particulier, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. La symptomatologie de la pneumopathie du sujet âgé est souvent atypique, les symptômes respiratoires sont trois fois moins présents chez les malades âgés de plus de 65 ans que chez les plus jeunes [7]. Une fébricule, une tachypnée ou l'aggravation d'une affection cardio-pulmonaire préexistante doivent attirer l'attention. La radiographie pulmonaire doit être demandée au moindre doute clinique [32]. Une antibiothérapie précoce et adaptée est justifiée et permet de réduire la mortalité et la morbidité des pneumopathies sur ce terrain [32]. La tuberculose du sujet âgé se caractérise par sa latence, la non spécificité des signes cliniques, la fréquence des localisations extra pulmonaires et des effets secondaires aux antituberculeux (35%). La tuberculose est particulièrement grave sur ce terrain, 60% des décès liés à la tuberculose surviennent chez des malades de plus de 65 ans [34].

La présentation clinique de la méningite du sujet âgé est peu spécifique. La fièvre et la dégradation des fonctions mentales sont les principaux signes d'appel [7]. La fréquence

des méningites à *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* et entérobactéries apparaît plus élevée chez les sujets âgés [7]. L'étude de Le Moal et al. note un pronostic plus sévère dans le groupe des sujets âgés de plus de 65 ans (11,9% de décès versus 2,7% et 14,3% de séquelles versus 8,2%) [35].

2- Particularités microbiologiques

On observe avec l'âge une modification de la flore saprophyte. La diminution de l'acidité gastrique et des défenses cutanéomuqueuses favorisent la colonisation par des espèces pathogènes. Cette colonisation est favorisée par l'alitement, les maladies intercurrentes, la polymédication et la vie en institution [7]. Le portage d'entérobactéries au niveau de l'oropharynx augmente avec l'âge des sujets. L'état de la denture conditionne en grande partie l'écologie buccale, un mauvais état dentaire favorise la pullulation des anaérobies. L'absence de denture chez les personnes âgées, favorise la prédominance des staphylocoques et à un moindre degré des entérobactéries. Les principaux micro-organismes isolés chez les personnes âgées sont exposés dans le tableau IV.

Tableau IV : Principaux micro-organismes responsables infections du sujet âgé

MICRO-ORGANISMES A DEVELOPPEMENT	
INTRACELLULAIRE	EXTRACELLULAIRE
- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
- <i>Listeria Monocytogenes</i>	- <i>Staphylococcus</i>
- <i>Legionella pneumophila</i>	- Bacilles à Gram négatif
- <i>Herpes virus varicellae</i>	
- <i>Candida sp.</i>	
- <i>Dermatophytes</i>	

3-Particularités thérapeutiques

L'instauration d'une antibiothérapie doit être urgente en gériatrie en raison de la diminution des moyens de défense de l'organisme, de l'évolution rapide de l'infection et de son retentissement sur les affections sous jacentes [36]. L'urgence thérapeutique ne doit pas négliger la pratique systématique des différents prélèvements microbiologiques (hémocultures, ECBU, etc.) permettant de mieux adapter l'antibiothérapie.

Le choix de l'antibiotique doit tenir compte des modifications pharmacocinétiques, de la fréquence des effets indésirables et des interactions médicamenteuses sur ce terrain [22]. Les principaux facteurs influençant la prescription des antibiotiques figurent dans le tableau V.

Tableau V : Facteurs influençant la prescription des antibiotiques chez le sujet âgé

- Plus de 80 ans, poids faible, pathologies sous Jacentes multiples, grabataire
- Etat nutritionnel
- Clairance de la créatinine < 50 ml/ mn
- Médications associées
- Observance
- Gravité potentielle de l'infection
- Pathologie sous jacente : diminution du débit cardiaque, insuffisance hépatique
- Traitement associés : anticonvulsivants, antiacide, anti H2, inhibiteurs de la pompe à protons, théophylline, anticoagulants (antivitamines K)

3.1- L'absorption

Les perturbations physiologiques digestives et les affections du tube digestif (hypochlorhydrie, réduction de la motilité digestive, néoplasie, résection gastrique) ne modifient pas de manière significative l'absorption. L'alimentation et l'utilisation fréquente de médicaments antiacides (anti H2 et inhibiteurs de la pompe à proton) restent les principales causes de la diminution de l'absorption. Mais l'absorption varie aussi en fonction des apports en vitamines, fer et Zinc. Il convient donc de prescrire les antibiotiques à distance des repas [36].

3.2- La distribution des antibiotiques

Elle est modifiée par le débit cardiaque et la composition des tissus. Le vieillissement est marqué par une augmentation du tissu grasseux au dépend de la masse musculaire, de ce fait les antibiotiques hydrosolubles ont un volume de distribution diminué, et ceux liposolubles ont par contre un volume de distribution augmenté. La diminution de la masse musculaire peut entraîner une réduction de la diffusion lors d'injections intramusculaires. L'hypo-albuminémie, qui

touche 50 % des personnes âgées, entraîne une augmentation de la fraction libre des antibiotiques, majore le volume de distribution et modifie l'élimination [2, 36]

3.3- Le métabolisme et l'élimination des antibiotiques

Ils sont abaissés chez les personnes âgées. En effet, l'altération physiologique et pathologique des fonctions hépatiques marquée par une réduction de la masse et du débit sanguin hépatique entraîne une modification des anti-infectieux métabolisés et éliminés par voie biliaire. La réduction des activités enzymatiques est aggravée par la dénutrition fréquente à cet âge. Cet effet concerne les macrolides, les cyclines, la rifampicine, les quinolones [36]. L'élimination rénale concerne de nombreux antibiotiques, cette excrétion dépend de la filtration glomérulaire, de la sécrétion tubulaire et du flux sanguin qui sont diminués chez le sujet âgé. La fonction rénale doit être ainsi contrôlée et surveillée, son état peut imposer des modifications de la posologie ou de l'intervalle d'administration [36]. La baisse de la filtration glomérulaire n'est souvent pas corrélée avec une augmentation de la créatinémie, la masse musculaire étant réduite chez la personne âgée. La formule de GAULT et COCKROFT permet de calculer la clairance de la créatinine et mieux adapter la posologie des antibiotiques.

Clairance créatinine :

$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{72} \times 0,85 \text{ (pour la femme).}$$

Créatinémie (µmol/l)

Les modifications posologiques qui découlent des modifications pharmacocinétiques avec l'âge, dépendent de l'index thérapeutique et de l'antibiotique considéré. Ces ajustements ne sont pas nécessaires lorsque celui-ci est large (lactamines), mais indispensables lorsqu'il est étroit (aminosides).

3.4- Les effets indésirables

La susceptibilité accrue aux effets indésirables des médicaments est courante chez les personnes âgées, du fait de leur fragilité et de leur polymédication [22, 37].

Les manifestations allergiques sont fréquentes, les lactamines et les sulfamides sont les plus incriminés. Les effets toxiques des aminosides (ototoxicité et néphrotoxicité) peuvent apparaître à des concentrations sériques considérées comme normales chez l'adulte. La toxicité hépatique des macrolides et digestive de l'association amoxicilline et acide clavulanique ne sont pas rares à cet âge. Les crises convulsives dues aux lactamines s'observent lorsque les doses sont augmentées en raisons de la moindre sensibilité de certains germes. Les interactions médicamenteuses favorisent les effets toxiques et peuvent intervenir aux différentes étapes du cheminement du médicament dans l'organisme [38] (tableau VI).

Tableau VI : Principales interactions médicamenteuses chez le sujet âgé

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES	ANTIBIOTIQUE EN CAUSE	PRODUITS POTENTIALISANT L'EFFET TOXIQUE DE L'ANTIBIOTIQUE
Néphrotoxicité	Aminosides	Amphotéricine B Polymyxines Céfaloridine Furosémide Acide étacrinique
	Céfaloridine	Furosémide
Hépatotoxicité	Isoniazide	Rifampicine Pyrazinamide
Risque hémorragique	5 Nitroimidazolés Erythromycine Sulfamides	Anticoagulants oraux
Diminution de l'effet anticoagulant	Rifampicine	Anticoagulants oraux
Surdosage du produit associé à l'antibiotique	Ethambutol	Carbamazépine Phénytoïne
	Macrolides	Bromocriptine Ciclosporine
	Erythromycine Sulfamides	Carbamazépine Théophylline Hypoglycémiant oraux
Surdosage de l'antibiotique	Pristinamycine	Ciclosporine
Bloc neuromusculaire	Aminosides Polymyxines Lincosanides	Curarisants
Rash cutané	Ampicilline	Allopurinol

Par le biais d'un déséquilibre de la flore digestive, les antibiotiques peuvent être responsables de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* après traitement par clidamycine, ampicilline ou céphalosporine ou

de colite ulcéreuse à *Klebsiella oxytoca* après traitement par amoxicilline [39]. Les antibiotiques les mieux tolérés chez les personnes âgées sont les β -lactamines et les macrolides. L'utilisation des fluoroquinolones doit être raisonnée du fait de la fréquence de certains effets secondaires sur ce terrain (photosensibilité, myalgie, arthralgie, tendinopathie et troubles du rythme cardiaques) [40]

3.5- La voie d'administration

Elle dépend de la gravité de l'infection. La voie intraveineuse est recommandée en cas d'infection grave. A domicile, l'administration par voie orale est possible avec les antibiotiques ayant une bonne biodisponibilité orale, la voie intramusculaire peut être utilisée avec un passage rapide à la voie orale, la voie sous cutanée est rarement utilisée. L'adaptation des doses doit tenir compte de l'état nutritionnel (hypo albuminémie), de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et des interactions médicamenteuses. Le dosage sérique de certains antibiotiques permet d'adapter la posologie, il est indiqué en cas de prescription d'antibiotique toxiques (aminosides, glycopeptides) [2, 36].

3.6- Le choix de l'antibiotique

Il doit tenir compte de la nature de l'infection, des germes les plus souvent en cause et de la pharmacocinétique des molécules [36].

Dans les infections symptomatiques, l'antibiotique est adapté au germe habituellement en cause :

Dans les pneumonies communautaires, le traitement de première intention est l'amoxicilline - acide clavulanique (alternative céphalosporine de 3^{ème} génération). En cas d'échec de cette antibiothérapie de première intention, on associe un macrolide ou on prescrit une fluoroquinolone à visée antipneumococcique (lévofloxacine) [7]. En cas de pyélonéphrite aigue, les aminosides sont à éviter en raison de leur toxicité. Les fluoroquinolones sont efficaces, ils ont en plus l'avantage d'avoir une bonne diffusion prostatique.

En cas de méningite, une céphalosporine de troisième génération injectable est prescrite de

première intention en cas de suspicion de *S. pneumoniae*, une amoxicilline en cas de suspicion *N. meningitidis* et une amoxicilline associée à la gentamicine en cas de suspicion de *Listeria monocytogenes* [7]. Dans les infections nosocomiales graves, le choix peut se faire entre l'association une céphalosporine de troisième génération active sur *Pseudomonas aeruginosa* ou l'imipénème et une fluoroquinolone ou un aminoside [41]. L'association n'est pas utile pendant toute la durée de l'antibiothérapie. Reste enfin, le problème de l'observance du traitement, le taux de non compliance au traitement varie de 20 à 50% chez le sujet âgé. Ceci explique l'intérêt de prescrire des molécules nécessitant un nombre réduit de prises.

V- LA PREVENTION

La vaccination des personnes âgées intéresse essentiellement trois affections lourdes de conséquences [6].

1- La vaccination anti-grippale

La grippe est une des grandes causes de mortalité chez le sujet âgé. Compte tenu de la diffusion rapide et de la gravité de cette infection virale chez les personnes âgées, la vaccination est recommandée. Elle nécessite son renouvellement une fois par an. La séroconversion après vaccination est de 50% entre 60 et 70 ans, 31% de 70 à 80 ans et de 11% après 80 ans. Au plan de la santé publique, cette vaccination entraîne une réduction de 25% de la morbidité, 20% de l'hospitalisation, de 50% des pneumopathies et de 70% de la mortalité [6].

2- La vaccination antitétanique

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du tétanos et de la baisse du titre des anticorps protecteurs chez les personnes âgées, la prévention vaccinale est impérative. Un rappel tous les 10 ans est nécessaire pour entretenir la réponse immunitaire. La réponse à la vaccination est moins bonne après l'âge de 80 ans. Il n'existe aucune contre indication ou limite supérieure d'âge pour cette vaccination [6].

3- La vaccination anti-pneumococcique

Le pneumocoque est responsable de 20% de décès chez les personnes âgées. La baisse de l'immunité, les asplénies fonctionnelles et les tares associées interviennent dans la gravité des infections pneumococciques. La prévention par vaccination est souhaitable particulièrement chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Son efficacité est estimée entre 40 et 75% selon les études. La prévention concerne les infections graves (septicémies et méningites). Un rappel tous les 5 ans est nécessaire [42]. Christenson et al. ont démontré l'intérêt de la double vaccination antipneumococcique et antigrippale chez les sujets de plus de 65 ans [43].

4- Autres vaccinations

La vaccination contre l'hépatite B peut être indiquée chez les personnes âgées en institution, les insuffisants rénaux, les hémodialysés, les polytransfusés. L'injection simultanée d'immunoglobulines spécifiques est indiquée au moment de la primo-vaccination chez les sujets à haut risque. D'autres vaccins peuvent être recommandés en cas de voyage tels que les vaccins contre la fièvre jaune, le choléra et les méningocoques A, C [6].

VI – CONCLUSION

La pathologie infectieuse demeure une cause de mortalité et de morbidité importante chez le sujet âgé, du fait d'une symptomatologie clinique souvent trompeuse, du retard diagnostic, de l'iatrogénicité sur un terrain fragile (polypathologie, dénutrition) et du déficit immunitaire. C'est dire l'importance d'une prise en charge médicale et sociale de la personne âgée malade, afin d'éviter des complications qui peuvent être lourdes de conséquences pour le malade et la société.

REFERENCES

- 1- Hajem S. Analyse de l'état de santé des personnes âgées en Tunisie. Les cahiers des cercles ONFP 2005 ; 1 : 31-64.
- 2- Veyssier P. Infections chez le sujet âgé. Presse Med 1997 ; 26 : 32-8.
- 3- Yernault JC. Acute pneumopathies in the aged. Rev Mal Respir 1992 ; 9 Suppl : R57-9.
- 4- Tubiani M. Le vieillissement : aspects médicaux et sociaux. C. R. Biologies 2002 ; 325 : 699-717.
- 5- Institut National de la Statistique. <http://www.ins.nat.tn>.
- 6- Bourrée P. Immunity and immunization in elderly. Pathol Biol 2003 ; 51 : 581-85.
- 7- Merrien D. Particularités des maladies infectieuses chez le sujet âgé. Presse Med 2002 ; 31 : 1517-20.
- 8- Michel J P. Susceptibilité des personnes âgées aux infections. Méd Mal infect 1995 ; 25 : 962-3.
- 9- Delarosa O, Pawelec G, Peralbo E et al. Immunological biomarkers of ageing in man : changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity. Biogerontology 2006 ; 7: 471-81.
- 10- Moulias R, Raynaud-Simon A, Moulias S, Meaume S. Immunité auto-immunité et vieillissement : des interactions complexes. Ann Med Intern, 2002 ; 153 : 441-45.
- 11- Effros RB. Role of T lymphocyte replicative senescence in vaccine efficacy. Vaccine 2007 ; 25 : 599-604.
- 12- Nichol KL. Vaccines in the elderly. Immunol Allerg Clin North Am 1993 ; 13 : 673-93.
- 13- Hodkinson CF, O' Connor JM, Alexander HD et al. Whole blood analysis of phagocytosis, apoptosis, cytokine production, and leucocyte subsets in healthy older men and women : the ZENITH study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006 ; 61 : 907-17.
- 14- Morley JE. Nutrition in the elderly. Curr Opin Gastroenterol. 2002 ; 18 : 240-5.
- 15- Zulkowski K. Nutrition and aging : a transdisciplinary approach. Ostomy Wound Manage 2006 ; 52 : 53-7.
- 16- Raynaud Simon A, Lesourd D. Dénutrition du sujet âgé : conséquences cliniques. Presse Med 2000 ; 29 : 2183-90.
- 17- Brynningsen PK, Damsgaard EM, Husted SE. Improved nutritional status in elderly patients 6 months after stroke. L Nutr Health Aging 2007 ; 11 (1) : 75-9.
- 18- Lesourd BM. Protein undernutrition as a major cause of decreased immune function in the elderly; Clinical and functional implications Nutr Rev 1995 ; 53 : 586-94.
- 19- Garcia Lazaro M, Montero Perez-Barquero M, Carpintero Benitez P. The role of malnutrition and other medical factors in the evolution of patients with hip fracture. Ann Med Intern 2004 ; 21 : 577-63.
- 20- Kronmal RA, Barziley JI, Smith NL et al. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes : The cardiovascular health study, 1989-2001. Plos Med 2006 ; 10 : 400.
- 21- Gonthier R, Blanc P, Stierlam F. Should we treat all the disease of the elderly ? Therapy 2004 ; 59 : 227-32.
- 22- Ferchichi S, Antoine V. Appropriate drug prescribing in the elderly. Rev Med Interne 2004 ; 25 : 582-90.
- 23- Thabaut A. La fièvre chez le vieillard. Lettre de l'infectiologue 1992 ; 7 : 515.
- 24- Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons \geq 65 years old. Clin Infect Dis 2007 ; 44 : 817-9.
- 25- Simon I, Cocquelin A, Cassou B. L'infection nosocomiale en contexte gériatrique. Presse Med 2002 ; 31 : 1506-11.
- 26- Golliot F, Astagneau P, Cassou B et al. Nosocomial infection in geriatric long-term and rehabilitation facilities : exploration in the development of the risk index for epidemiologic surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol 2001 ; 22 : 746-53.
- 27- Trivalle C, Feteau D. Septicémie et bactériémie en gériatrie. Rev Gériatrie 2001 ; 26 : 23-6.
- 28- Legras JF, Le Quang Trieu M, Kirkiacharian S. Ecologie bactérienne des infections dans un hôpital de gériatrie. J Pharm Clin 1998 ; 17 : 232-40.
- 29- Couibert J, Destree D. L'infection urinaire du sujet âgé. Méd Mal Inf 1988 ; 118 : 332-6.
- 30- Becq-giraudon B. Bactériurie asymptomatique du sujet âgé. Gériatr. Prat. et 3^{ème} âge 1991, 6-7 : 166-78.
- 31- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. Am J Epidemiol 1993 ; 137 : 977-88.
- 32- Raju L, Khan F. Pneumopathies du sujet âgé. Gériatr Prat et 3^{ème} âge 1989 ; 4 : 74-7.

- 33- Moulias R, Deslandes D, Melani M. Particularités des pneumopathies infectieuses du sujet âgé. *Med et Hyg* 1989 ; 47 : 285-88.
- 34- Roblot F, Roblot P, Bourgoïn A. Particularités de la tuberculose chez les sujets âgés. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 629-34.
- 35- Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Padeloup T, Roblot P, Becq-Giraudon B. Particularités des méningites du sujet âgé. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 844-53.
- 36- Veyssier P. Antibiothérapie chez le sujet âgé. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 1566-71.
- 37- Fauchais AL, Ploquin I, Ly K et al. Adverse drug related events in a postemergency unit : prospective cohort study with 6 months follow up. *Rev Med Interne* 2006 ; 27 : 351-81.
- 38- Gilluns JG, Israel D, Polk RE, Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin Pharmacol* 1993 ; 25 : 450-80.
- 39- Kaltenbach G, Heitz D. Diarrhées associées aux antibiotiques chez le sujet âgé. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 : 46-53.
- 40- Cunha BA. Antibiotic side effects. *Antibiotic therapy 2. Med Clin North Am* 2001 ; 85 : 149-85.
- 41- Gross PA, Levine JF. Infection in the elderly. In : *Prevention and control of nosocomial infections*, Wenzel RP Ed, Williams and Wilkins, Baltimore, 1993; 897-922.
- 42- Koivula I, Sten M, Leinonen M, Makela PH. Clinical Efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly : a randomised, single-blind population- based trial. *Am J Med* 1997 ; 103 : 281-90.
- 43- Christenson B, Lundberg P, Hedlund J, Orqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23- valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older : a prospective study . *Lancet* 2001 ; 357 : 1008-11.