

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1592

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Jean MOINARD

le 25 septembre 2023

Facteurs de risque d'infection liés au vieillissement dans la
cohorte MAPT

Directeur de thèse : Dr Stéphane GERARD

JURY

Monsieur le Professeur Yves ROLLAND	Président
Monsieur le Docteur Stéphane GERARD	Assesseur
Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL	Assesseur
Monsieur le Professeur Jacques FREXINOS	Assesseur
Monsieur le Docteur Davide ANGIONI	Suppléant

Département Médecine, Maieutique et Paramédical

 Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine

 2022-2023

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUCQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoinette	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARNAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARDON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXNOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUCQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

FACULTE DE SANTÉ

Département Médecine, Maieutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Généétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie orthopédique et cardio-vasculaire
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURJA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

Professeurs Associés

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catharine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétiq	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétiq	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétiq
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOUJAA Bruno
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
M. GACHIES Hervé
Mme LATROUS Lella
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

Remerciements

A monsieur le Professeur Yves ROLLAND,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Stéphane GERARD,

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse et de m'avoir accompagné tout le long de ce travail avec patience et gentillesse. Merci pour le semestre passé dans votre service ainsi que pour les discussions passionnantes et passionnées que nous avons eues.

A monsieur le Professeur MARTIN BLONDEL,

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. Soyez assuré de mes sincères remerciements.

A monsieur le Docteur Davide ANGIONI,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie de votre aide précieuse pendant la réalisation de cette thèse.

A mon grand-père le Professeur Jacques FREXINOS,

Un grand merci pour le plaisir et l'honneur que tu me fais de siéger au jury de cette thèse.

A mes parents,

Merci pour votre présence et votre soutien sans faille.

A ma grand-mère maternelle,

Merci d'être là. Avec toute mon affection.

A ma grand-mère paternelle.

Avec qui j'aurais aimé partager ce moment.

A Valentin et Victoire,

Pour leur patience (et leur silence) pendant mes études.

A ma marraine Laure, à mon parrain Luc.

A mon oncle Michel.

A toute ma nombreuse famille.

A mes amis

Luc, Laura, Ludivine, Anaïs, Marie, ma super promo de gériatrie.

Alix pour l'aide précieuse que tu m'as apporté lors de mes premiers pas en tant qu'interne

Lucas, Antoine, Camille, Elodie, Abdel, Adrien, Julien, Johan, Maximin pour le semestre passé à Carcassonne et tous les bons moments depuis.

Manon et Anaïs pour ce semestre passé au secteur A

Louise et Jules pour tous les bons moments passés à Montauban.

Flora, Thibaud, Clémence et Alexis, pour cette année passée en soin palliatifs et pour votre soutien lors de la préparation de cette thèse.

Marguerite et aux internes de gériatrie

A mes chefs de soin palliatifs,

Merci pour votre accueil, vos enseignements et pour votre écoute tout le long de cette année.

A tout le personnel médical et para médical

Table des matières

Introduction	4
1. Les sujets âgés : une population à risque d'infection	4
2... Et à risque de complication	4
3. La population âgée : une population présentant des facteurs de risque	5
4. Quel est le poids de l'âge seul sur le risque infectieux ?	7
5. But de l'étude	7
Matériel et Méthode	8
1. La cohorte MAPT	8
2. Le recueil des événements indésirables	8
3. Population étudiée	9
4. Paramètres étudiés	9
5. Analyse statistique	10
Résultats	11
Discussion	13
1. Comment appréhender le risque infectieux chez les sujets âgés ?	15
a. Caractéristique de l'hôte	15
b. Caractéristiques des agents pathogènes	16
c. Les facteurs extrinsèques : les lieux d'infection	18
2. Caractéristiques des agents pathogènes : les modèles types d'infections chez les sujets âgés .	19
a. Le SARS-Cov-2: prototype des infections exogènes	19
b. les infections pulmonaires: prototype des infections mixtes	19
c. les infections urinaires: prototype des infections endogènes	21
3. Facteurs liés l'hôte	22
a. Les facteurs gériatriques et les infections	22
b. Les modifications des barrières de l'organismes avec le vieillissement	27
b. Les modifications de l'immunité acquise avec l'âge	30
4. En pratique	37
a. Des dosages à réaliser	37
b. La sortie du paradoxe	38
Conclusion	40
Bibliographie	41

Abréviations

ADL : Activités de base de la vie quotidienne

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens

BCR : Récepteur des Lymphocytes B

BGP : Bacille Gram Positif

BGN : Bacille Gram Négatif

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CCL5 : Chémokine (motif C-C) ligand 5

CD : Cluster de différenciation

CDR : Score de sévérité de la démence

CFS : Score de Fragilité Clinique

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

CPA : Cellules présentatrices d'antigène (CPA)

EC : Escherichia coli

EGS : Evaluation gériatrique standardisé

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

Fig : Figure

GDS : Geriatric Depression Scale

HR : Hazard Ratio

IADL : Activité instrumentale de la vie quotidienne

IC : Intervalle de Confiance

Ig : Immunoglobulines

IL6 : Interleukine 6

IU : Infection urinaire

IMC : Indice de masse corporelle

LB : Lymphocyte B

LNK : Lymphocyte Natural killer

LTrm : Lymphocyte T mémoire résident

MMSE : Mini Mental State Examination

PNN : Polynucléaire neutrophile

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : Odds Ratio

RR : Risque relatif

SASP : Senescence-associated secretory phenotype

SPPB : Short Physical Performance Battery

TCR : récepteur des lymphocytes T

Th : Réponse des LT CD4+ de type ...

TNF : Tumor Necrosis Factor alpha

Trég : Lymphocyte T régulateur

TUGT : Time Up and Go Test

VZV : Virus varicelle-zona

Table des illustrations

Figure (fig) 1 : nombre de comorbidité en fonction de l'âge adapté de Forman et al. (18)

Fig 2 : Représentation schématique des facteurs de risque d'infection

Fig 3 : les différents composants du risque infectieux lié au vieillissement

Fig 4 : répartition des étiologies des pneumopathies communautaires selon Jain et al. (9).

Fig 5 : Impact de la sélection des germes de l'organisme par l'utilisation des antibiotiques dans les différents types d'infections. Différentes infections, un microbiote

Fig 6 : Le vieillissement du poumon au niveau cellulaire, provenant de Schneider et al. (76)

Fig 7 : modification, avec le vieillissement, de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques entre la lignée myéloïde et lymphoïde adapté de (110)

Fig 8 : effet du vieillissement sur la population des lymphocytes (110).

Fig 9 : évolution de la composition du thymus avec l'âge (110)

Fig 10 : modification du répertoire TCR avec l'âge selon Goronzy et al. (135)

Tableau 1 : Caractéristique de la population de MAPT n'ayant pas de facteur de risque d'infection connu

Tableau 2 : Type d'infection constatée chez les patients sans facteur de risque d'infection

Tableau 3 : répartition des infections constaté selon l'origine

Tableau 4 : incidence des infections chez les patients vivant au domicile

Tableau 5 : étiologie et incidence des principaux germes des pneumopathies communautaire, adapté de Jain et al. (9)

Tableau 6 : Incidences des infections selon les différents modèles envisagés

Tableau 7 : risque infectieux lié à la dénutrition

Tableau 8 : Vieillissement des cellules du système innée

Tableau 12 : Résumé des modifications du système immunitaire acquis avec l'âge.

Introduction

1. Les sujets âgés : une population à risque d'infection...

Les sujets âgés sont plus à risque d'infection que les sujets jeunes. En effet, l'incidence des pneumopathies communautaires est multipliée par 4 chez les plus de 60 ans comparé aux 16-59 ans (incidence de 203,2 pour 10000 chez les plus de 60 ans contre 55,1 pour 10000 chez les 16-59 ans) (1). Leur prévalence augmente avec l'âge. Elle est multipliée par 2,3 entre les sujets de 65-74 ans et ceux de 75-84 ans (901,7/10000 (890,5–913,0) pour les 65-74 ans et 2105,7/10000 (2083,1–2128,6) pour les 75-84 ans) et elle est encore multipliée par 2.1 si on compare les sujets entre 75-84 ans et les 85 ans et plus (4368,4 (4312,3–4425,2)) (2). De même, les infections urinaires (IU) sont plus fréquentes avec l'âge. C'est surtout le cas chez la femme (1 femme sur 3 fera une infection urinaire durant sa vie) qui a un risque de faire une IU 50 % plus élevé que les hommes. (3,4). Chez la femme cette incidence passe de 700/10000 entre 55 et 75 ans jusqu'à 1280/10000 après 85 ans. Chez l'homme, l'incidence augmente à 780/10000 après 85 ans (3). Cette augmentation de l'incidence est en lien avec une plus grande fréquence des translocations bactériennes du système digestif au système urinaire soit à cause de l'hygiène soit à cause d'une diminution de l'efficacité des barrières (5). Aussi, les colonisations urinaires sont plus fréquentes chez les sujets âgés et la prévalence est de 20% chez les femmes après 80 ans (3). Ces colonisations augmentent le risque d'infection urinaire récidivantes qui s'élève à 53% après 55 ans (6). Les IU sont responsables de 15% des hospitalisations pour infection après 65 ans (7). Les infections urinaires sont donc un modèle d'infection d'origine endogène du sujet âgé. Les infections respiratoires basses, urinaires et cutanées représentent 75% des infections chez les sujets âgés en EHPAD (8).

2. .. Et à risque de complication

Les infections sont donc plus fréquentes mais aussi plus graves avec un risque d'hospitalisation et de mortalité accru. Ainsi, le risque d'hospitalisation pour les pneumopathies communautaires augmente avec l'âge. Il est multiplié par 4 chez les plus de 65 ans et par 25 chez les plus de 85 ans par rapport à la classe d'âge des 25-49 ans (9). De même, le risque d'hospitalisations en soins intensifs est multiplié par 2 pour les sujets âgés entre 75-84 ans comparé à ceux de 65-74 ans et par encore 1.8 pour ceux de plus de 85 ans comparé aux 75-84 ans (2). Enfin, l'âge est un facteur majeur de mortalité au décours des pneumopathies avec un taux de mortalité passant de 7.54/1000 chez les sujets âgés entre 60 et 69 ans à 27.95/1000 après 90 ans (10). Ainsi, les sujets de plus de 60 ans représentent

entre 85,1 à 90,3% des décès en hospitalisation pour infection pulmonaire entre 2009 et 2016 (11).

3. La population âgée : une population présentant des facteurs de risque

L'augmentation du risque infectieux peut s'expliquer par l'accumulation des facteurs de risques infectieux chez les sujets âgés. Ainsi, de nombreux facteurs sont identifiés pour expliquer l'augmentation de l'incidence des infections et leur gravité chez les sujets âgés. Ces facteurs de risques sont plus fréquents chez les sujets âgés :

- Diabète : Avec l'avancée en âge la part de personnes diabétique augmente. De 5% des 35-39 ans, le nombre de sujets diabétique augmente pour représenter 20% des 65-69 ans (12). Le diabète a un impact sur la prévalence des infections ainsi dans une méta-analyse la prévalence des infections urinaires est de 11,5 % en moyenne (entre 6,9 % - 34,9 %) chez les diabétiques de type 2 contre 2,5 % chez les non diabétiques (13). De plus, le risque d'hospitalisation pour grippe est multiplié par 2 chez les patients diabétiques (OR= 1,98, IC 95%: 1,13–3,49) (14).
- Comorbidités : Les comorbidités s'accumulent avec l'avancée en âge. Le nombre de comorbidité augmente passant de 1.2 +/- 1.5 pathologies avant 65 ans à 2,6 +/-2,1 entre 65 et 84 ans et à 3,6 +/-2,3 pathologies après 85 ans (15). Elles favorisent la survenue d'infections. Les antécédents de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), de troubles cognitifs sévères, d'accident vasculaire cérébral (AVC) sont des facteurs indépendants de pneumopathies chez les 85-90 ans (incidence 94/1000 personnes-années (IC 95% 80-108) (16). De plus, elles sont pourvoyeuses de complications. Ainsi pour les pneumopathies communautaires, un antécédent d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque congestive augmente de 40 % le risque de mortalité à un an, le temps d'hospitalisation et le temps pour se stabiliser (17).

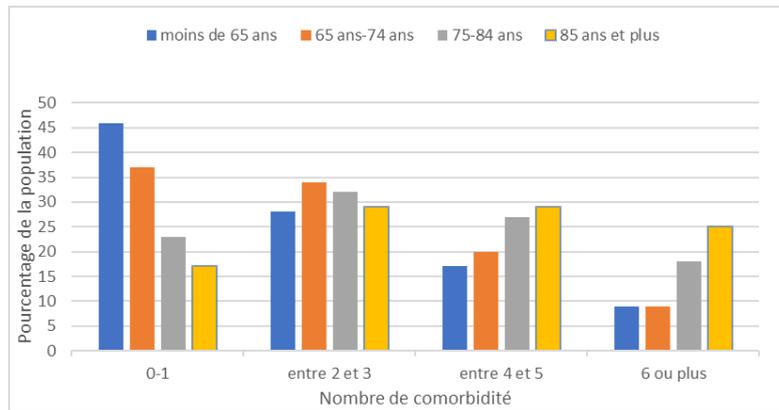


Figure (fig) 1 : Nombre de comorbidité en fonction de l'âge, adapté de Forman et al. (18)

- Polymédication : Avec l'âge le nombre de de comorbidité augmente et donc le nombre de traitements et ainsi le risque de polymédication. La polymédication correspond à "l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments" selon l'OMS (19). En pratique courante on parle de polymédication lors de la prise de plus de 5 traitements. Dans la population âgée ce chiffre est en moyenne de 6 (20). Cette polymédication est à l'origine de nombreuses complications dont une augmentation du risque infectieux par exemple une augmentation du risque de COVID-19 pour les patients prenant plus de 4 médicaments (21).
- Habitudes de vie : En effet, il semble clair que l'accumulation d'habitudes de vie comme la prise d'alcool ou de tabac pourrait potentialiser les effets délétères qu'ils ont. Par exemple l'exposition secondaire à la fumée de cigarette majore le risque de pneumopathie (RR 1,48; IC 95% 1,08-2,03) (22). En ce qui concerne l'alcool, une consommation chronique entraîne un sur risque d'hospitalisation dans le cadre du COVID-19 (23).
- Traitements immunosuppresseurs : Les néoplasies sont fréquentes dans la population gériatrique. En effet selon l'institut national du cancer, 50% des cancers surviennent après 70 ans chez l'homme et 68 ans chez la femme (24). Les traitements mis en place peuvent favoriser les infections chez les personnes âgées. Les chimiothérapies multiplie par 2 (OR 1,96; IC 95% : 1,28-3,01) le risque d'infection nosocomiale par rapport à ceux qui n'en avaient pas (25). De façon plus globale, les traitements immunosuppresseurs utilisés pour les maladies auto-immunes par exemple, favorisent les infections chez la personne âgée (OR 2,45; IC95%: 1,55-3,87) (25). Dans les pneumopathies, les patients immunodéprimés une incidence 3 fois plus élevée (30,9 per 1000) que les patients immunocompétents (11,6 per 1000) (26).

4. Quel est le poids de l'âge seul sur le risque infectieux ?

Ainsi lors de l'épidémie de SARS-CoV-2, l'âge seul n'est pas forcément associé à une augmentation de l'incidence selon Salzeberg et al. mais celle-ci est plutôt associée au pays et au pic épidémique (27). Toutefois l'âge a été décrit comme facteur de risque de sévérité de la COVID-19 (OR 3,07; IC 95% 1,35–6,98), tout comme le diabète (RR 1,57; IC 95% 1,25-1,98), l'obésité (OR 1,35; IC 95% 1,08–1,66), les comorbidités (OR 2.07; IC 95% 1,21–3,54) (28-30). Cette infection malgré ses spécificités peut être un bon modèle d'infection virale grave. Ainsi, ce sont les personnes âgées qui ont payé la plus lourde tribu avec une mortalité 7,7 fois plus importante chez les plus de 65 ans comparée aux moins de 65 ans (31).

5. But de l'étude

L'objectif de cette étude est de calculer l'incidence des infections chez les sujets de plus de 65 ans, vivant à domicile et n'ayant pas de risque infectieux connu afin d'estimer le poids de l'âge sur le risque infectieux. Pour ce faire, nous nous baserons sur la cohorte MAPT et sur 2 populations issues de cette cohorte : l'une ayant fait une infection nécessitant une hospitalisation et l'autre n'ayant pas fait d'infection nécessitant une hospitalisation. Dans la deuxième partie de ce travail, nous aborderons des points permettant une meilleure compréhension du risque infectieux chez la personne âgée.

Matériel et Méthode

1. La cohorte MAPT

Afin de répondre à l'objectif de cette étude, nous avons utilisé la cohorte de l'étude MAPT. MAPT est une étude contrôlée randomisée multicentrique (13 centres hospitaliers : 7 CHU et 6 CH) et dont l'intervention a été réalisée sur une durée de 3 ans.

Son objectif principal était d'étudier l'effet sur le déclin cognitif et la prévention de la démence d'une approche multimodale comportant une supplémentation en oméga-3 et des interventions non médicamenteuses (ateliers multi-domaines comportant de l'éducation thérapeutique, des ateliers mémoires et de l'activité physique) chez sujets ayant une plainte mnésique spontanée. L'inclusion et le suivi des participants s'est déroulé sur 3 ans (entre le 30 mai 2008 et le 24 février 2011) (32). Cette étude a recruté 1679 personnes âgées de 70 ans et plus vivant à domicile.

Les critères d'inclusion étaient d'avoir une plainte mnésique spontanée associée à la perte d'au moins 1 point sur les IADL (Instrumental Activities of Daily Living) ou une diminution de la vitesse de marche (≤ 0.8 m/s) (32).

Les critères d'exclusion étaient les patients ne devaient pas avoir un diagnostic de trouble cognitif, un Mini Mental State Examination (MMSE) < 24 , une limitation des activités de base de la vie quotidienne (ADL) ou une supplémentation par oméga 3 dans les 6 mois avant l'inclusion dans l'étude (32).

2. Le recueil des événements indésirables

Cette étude ayant une partie médicamenteuse (supplémentation en oméga-3), tous les événements indésirables ont été scrupuleusement recueillis au cours du suivi afin d'estimer leur imputabilité par rapport aux différentes interventions. Ainsi, la date et la nature des infections nécessitant une hospitalisation ont été enregistrées.

Les patients ont bénéficié d'une évaluation gériatrique et fonctionnelle tous les 6 mois pendant 3 ans (33). Les événements indésirables étaient rapportés en déclaratif lors de la visite suivant leur survenue.

3. Population étudiée

Nous avons sélectionné les patients de la cohorte MAPT ne présentant pas de facteur de risque infectieux connu. Ainsi nous avons exclus les patients ayant au moins un des facteurs de risque infectieux suivant :

- La BPCO,
- Le diabète,
- Les cancers,
- Les hémopathies,
- Les maladies dysimmunitaires,
- Les hépatopathies,
- Les traitements immunosuppresseurs,
- Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au long cours,
- Les corticoïdes,
- L'alcool,
- Le tabagisme actif
- Un indice de masse corporelle inférieur (IMC) à 21kg/m².

4. Paramètres étudiés

Infections : les infections nécessitant une hospitalisation ont été recueillies car elles correspondaient à un événement indésirable significatif.

Moment de recueil des paramètres par rapport à l'infection : les caractéristiques des patients ont été analysées sur les données recueillies lors de la première visite pour les patients n'ayant pas fait d'infection et sur les données de la visite précédant l'infection pour les personnes ayant eu une infection nécessitant une hospitalisation.

Les données recueillies et analysées sont :

- *Les données démographiques* : âge, sexe, niveau d'étude ont été décrites lors de la visite d'inclusion.

- *Une évaluation gériatrique* : comportant un test cognitif le Mini Mental State (MMS), un test de performances fonctionnelles le Short Physical Performance Battery (SPPB), un test de dépistage de la dépression le Geriatric Depression Scale (GDS) ainsi qu'un *score de sévérité de la démence (CDR)*.
- Les capacités vitales ont été évaluées par la force de préhension. Celle-ci a été mesurée à l'aide d'un dynamomètre et exprimé en kilogrammes (kg).
- *L'IMC* si celui-ci était supérieur à 21kg/m² (les sujets avec un IMC inférieur étaient exclus).
- Les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) prennent en compte : l'utilisation du téléphone, la réalisation des courses, la préparation des repas, l'entretien ménager, la blanchisserie, l'utilisation de moyen de transport, la gestion des traitements et de l'argent. Chaque item rapporte 1 point s'il est réalisé de façon indépendante et 0 s'il n'est pas ou mal réalisé. Nous décidons de ne regarder que le score total sur 8.
- Mesure de biomarqueurs plasmatiques : les biomarqueurs ont été prélevés à 12 mois de l'inclusion. Seulement 208 patients de notre échantillon ont bénéficié de ces dosages.
- la CRP est mesurée en (mg/L) : protéine de l'inflammation
- Plasma levels of IL-6 mesuré en (pg/mL) cytokine pro-inflammatoire
- TNFR-1 mesuré en (pg/mL): récepteur du TNF α (protéine pro-inflammatoire)
- MCP-1 mesuré en (pg/mL): Monocyte Chemoattractant Protein-1: chimiokine
- GDF-15 mesuré en (pg/mL): facteur de croissance

5. Analyse statistique

L'analyse sera uniquement descriptive. Les variables qualitatives sont décrites par leurs effectifs et leur pourcentage du total de sujets. Les données quantitatives seront décrites grâce à la médiane et la répartition en interquartiles du fait du faible effectif des patients infectés. La comparaison des variables catégorielles a été réalisée grâce au test du Khi deux. La comparaison des variables quantitatives sur des échantillons indépendants est réalisée par le test de Mann et Whitney. Le seuil de significativité retenu est de 5%.

Résultats

tableau 1: Caractéristique de la population de MAPT n'ayant pas de facteur de risque d'infection connu

	Population, n	Médiane (inter-quartiles) ou n (%)	Groupe sans FDR avec une infection sévère,	Groupe sans FDR sans infection sévère	p
Nombre par groupe			8 (2,0 %)	392 (98,0 %)	
Sexe (femme)	400	269 (67,3)	6 (75 %)	263 (67,1 %)	1
Age médian : années	400	74 (72 ; 78)	73,5 (72 ; 76,5)	74 (72 ; 78)	0,81
Niveau d'étude	388				
Pas de diplôme		23 (5,9)	3 (37,5)	20 (5,3)	0,003
Certificat d'études primaire		83 (21,4)	2 (25,0)	81 (21,3)	
Études secondaires		130 (33,5)	2 (25,0)	128 (33,7)	
BAC		58 (15,0)	1 (12,5)	57 (15,0)	
études supérieures		94 (24,2)	0(0)	94 (24,7)	
Indice de masse corporelle (IMC) médian	398	26.1 (24.0 ;28.2)	26,7 (25,9 ; 27,7)	26,1 (24,0 ; 28,3)	0,36
IADL fin d'étude	400		8 (7,5 ; 8)	6 (0 ; 8)	0,03
Evaluation gériatrique					
MMSE médian	400	28 (27 ;29)	28,5 (27 ; 29)	28 (27 ; 29)	0,92
GDS15 médian	398	3 (1 ; 5)	4,5 (1,5 ; 7,5)	3 (1 ; 5)	0,25
score cdr	400	168 (42.0)	6 (75,0)	162 (41,3)	0,07
mild cognitive impairment score CDR à 3 ans	254				0,44
pas de démence		110 (43.3)	2 (25,0)	108 (43,9)	
mild cognitive impairment		137 (53.9)	6 (75,0)	131 (53,3)	
Démence		7 (2.8)	0 (0,0)	7 (2,8)	
SPPB score total	396	11 (10 ; 12)	11 (10 ; 12)	11 (10 ; 12)	0,96
force de préhension (kg)	382	25 (20 ; 33)	n = 8 25 (23,5 ; 29,5)	25 (20 ; 34)	0,75
Biologie					
Glycémie à jeun (g/l)	314		0,9 (0,80 ; 1,0)	0,92 (0,84 ; 1)	0,85
Hémoglobine (g/dl)	339	14 (13.4 ; 14.8)	14 (13,6 ; 15,4)	14 (13,4 ; 14,7)	0,55
Leucocytes (G/L)	338	6.32 (5.45 ; 7.6)	6,78 (5,87 ; 7,73)	6,32 (5,4 ; 7,6)	0,76
Créatinine (µmol/l)	335	76 (65 ; 88)	83 (71,5 ; 88)	76 (65 ; 89)	0,43
Biomarqueurs du plasma					
CRP (mg/l)	332	2 (1 ;3.6)	2,3 (1 ; 7,1)	2 (1 ; 3,45)	0,55
IL-6 (pg/ml)	208	2,4 (1,8 ; 3,6)	n= 7 1,9 (1,2 ; 4,1)	n = 201 2,43 (1,8 ; 3,6)	0,45
TNFR-1 (pg/ml)	208	1101 (943 ; 1365)	n = 7 1166 (934 ; 1320)	n = 201 1100 (944 ; 1366)	0,98
MCP-1 (pg/ml)	208	206,5 (173 ; 251,5)	n = 7 232 (176 ; 407)	n =201 206 (173 ; 246)	0,22
GDF-15 (pg/ml)	208	967 (771 ; 1177)	n = 7 986 (892 ; 1422)	n = 201 967 (769 ; 1158)	0,40

Sur les 1679 patients présents dans la cohorte MAPT, 1279 patients ont été exclus car ils présentaient au moins 1 des facteurs de risque d'infection. Sur les 400 patients restants,

seulement 2% ont présenté une infection sévère. L'incidence des infections sévères est donc dans notre étude de 8 patients sur 400 inclus sur une période de 3 ans ce qui équivaut à une incidence de 67/10000 personnes/an.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative sur les caractéristiques des sujets ayant présenté ou non une infection en dehors du niveau socio-culturel. Cette comparaison entre les 2 populations montre une différence significative sur l'IADL de fin d'étude et sur le niveau socio-culturel. Il n'est pas retrouvé d'autres différences significatives sur les caractéristiques de l'évaluation gériatrique ou des variables biologiques notamment de l'inflammation entre les 2 groupes (tableau 1).

Les infections recensées dans notre étude sont décrit dans le tableau 2.

Tableau 2 : Type d'infection constatée chez les patients sans facteur de risque d'infection

Origines infection	Nombre d'infections	Descriptifs de l'infection
Urinaire	3	- pyélonéphrite -Infection urinaire (IU) *2
Cutanée	3	-cellulite de la face -érysipèle -infection du membre inférieur
Digestif	2	-Cholécystite -diarrhée infectieuse

Nous avons considéré les infections en fonction de leur mode de contamination :

- Exogène : infection acquise par contamination externe
- Endogène : infection acquise par translocation bactérienne ou germe provenant flore commensale cutanée ou du microbiote intestinal. Nous avons classé les infections cutanées comme endogènes en raison de la contamination de contiguïté par la flore cutanée. Dans le doute nous avons classé la diarrhée infectieuse en cause exogène même si nous n'avons pas l'étiologie exacte.

Tableau 3 : Répartition des infections constaté selon l'origine

Origine	Nombre d'infection	Descriptif de l'infection
Endogène	7	- pyélonéphrite -IU*2 -Cholécystite -cellulite de la face -érysipèle -infection du membre inférieur
Exogène	1	-Diarrhée infectieuse

Discussion

Le principal résultat de notre étude est la faible incidence des infections toute cause confondue chez des sujets âgés sans risque infectieux (67/10000 personnes/an) vivant à domicile et nécessitant une hospitalisation. L'âge moyen de notre population était de 75,3 +/- 4,2 ans et de 74,8 +/- 4,3 ans dans le groupe ayant fait une infection.

L'étude CAPITA va dans le même sens que ces résultats. L'étude CAPITA a étudié l'efficacité d'un vaccin polysaccharidique conjugué (Prévenar-13®) chez 84 496 adultes de 65 ans et plus (âge moyen 72,8 ± 5,7) répertorie 139 pneumopathies à pneumocoque sur 4 ans. Parmi les 42 240 sujets vaccinés 49 personnes ont fait une infection à pneumocoque contre 90 personnes dans le groupe des 42 256 ayant reçu le placebo avec donc une efficacité vaccinale de 45,6% (IC 95 %, 21,8 – 62,5) (34). Ce qui étonne le plus dans cette étude est donc la faible incidence des infections à pneumocoque dans cette population, reconnue par les auteurs même de l'étude. L'incidence globale est donc de 0,4 infections pour 10 000 sujets par an pour la seule pneumopathie (34).

Frailey et al. ont réalisé une étude visant à comparer l'incidence du VRS chez des patients âgées considérés en bonne santé (sans comorbidité significative pour le VRS) et des adultes présentant des comorbidités exposant au VRS (insuffisance cardiaque chronique ou maladie respiratoire chronique). Un troisième groupe constitué de patients de plus de 65 ans hospitalisés pour symptôme respiratoire a également été réalisé. L'étude s'est déroulée sur 4 ans au cours des périodes épidémiques (de novembre à avril). L'âge moyen est de 75 +/- 6 ans pour les personnes âgées en bonne santé, 70 +/- 11 ans pour les adultes présentant des comorbidité et 75 +/- 12 ans pour les patients hospitalisés. Il ressort de cette étude que l'incidence des VRS est plus faible chez les patients âgés sans comorbidité (3-7%) que chez les adultes présentant des comorbidité (4-10%) ou que les patients hospitalisés (8-13%) (35). Ces résultats renforcent notre thèse que l'âge seul n'est pas forcément lié à un surrisque infectieux sans cofacteurs comme les comorbidités ou la dépendance fonctionnelle. En effet, les sujets âgés sans comorbidités avaient une meilleure autonomie fonctionnelle mesurée sur les IADL et les activités simples de la vie quotidienne (ADL) comparé aux deux autres groupes. Un autre facteur confondant est la vaccination contre la grippe sur la sévérité de l'infection. En effet, la proportion des sujets vaccinés chez les patients âgés sans comorbidité est de 94%, tout comme les sujets comorbides alors qu'elle n'est que de 78 % chez les patients hospitalisés qui font des formes sévères (35).

Tableau 4 : Incidence des infections chez les patients vivant au domicile

Auteur, année	N	Type infection	Sélection de population	Age moyen	Incidence Pour 10 000 personnes-années
MAPT	400	Toutes	Sans facteurs de risques infectieux	75,3 +/- 4,3	67
Bonten NEJM (2015) CAPITA (34) Vila-Corcoles A, Respir Med 2009 (26)	84496	Pneumopathies à pneumocoque	Pas de sélection	72,8 +/- 5,7 ans	0.4
Falsey RA NEJM 2005 (35)	608	Infection à VRS	Patient âgé sans comorbidité	75+/- 6 ans	300-700
Yende S, Chest 2013 (36)	16 260	Pneumopathies communautaires	Pas de sélection	75.1 +/- 10.4 ans	67,1 cas
Kumar R, J Glob Health 2021 (37)	1403	Infection respiratoire basse	Pas de sélection		127 (IC 95% 89-181) 65-74 ans : 122 (6.9-21.4) ≥ 75 ans : 180 (93-345)

L'autre résultat significatif et étonnant est l'absence de pneumopathie dans notre échantillon d'infection.

Cependant, outre la grande proportion d'infections urinaires dans notre échantillon d'infection, ce qui est remarquable c'est le nombre d'infections cutanées (37,5% des infections recensées). Or ces infections sont souvent en lien avec les comorbidités et notamment le diabète favorisant les troubles trophiques cutanés et le mal perforant plantaire ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs favorisant les ulcères et les escarres. Or ces pathologies ont été exclues de notre échantillon. Les autres explications sont la modification de la qualité de la barrière cutanée et l'immunodéficience permettant le passage des bactéries. En effet les sujets âgés ont des modifications cutanées macroscopiquement décrites comme la dermatoporose (altération de la matrice dermique, atrophie, sénescence des cellules dermiques comme les fibroblastes et la diminution de la synthèse du collagène). Cette fragilité cutanée augmente le risque d'infection (38, 39). On ne retrouve pas d'étiologie différente à ses infections cutanées chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Parmi 258 sujets âgés vivant à domicile, une infection à staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM) n'a été retrouvée que chez 2 patients (0,78 %) (40). Les principaux facteurs de risques sont les hospitalisations précédentes, de vivre en EHPAD et les antécédents de colonisation à SARM (41).

Enfin nous n'avons pas trouvé de différence significative sur les caractéristiques notamment gériatriques ou le bilan inflammatoire et donc l'inflammaging précédant l'infection mais l'effectif des sujets ayant présenté une infection était très faible.

En dehors des facteurs de risques infectieux qui peuvent s'accumuler avec l'âge, il est nécessaire, afin de mieux comprendre le risque infectieux lié à l'âge, de recenser les facteurs de risques intrinsèques à l'âge prédisposant certains patients aux infections.

1. Comment appréhender le risque infectieux chez les sujets âgés ?

Pour appréhender ce risque infectieux, il est nécessaire de s'intéresser aux caractéristiques particulières des infections chez le sujet âgé et aux caractéristiques du sujet âgé et donc à l'interaction entre l'hôte et les agents pathogènes.

a. Caractéristique de l'hôte

Dans toutes les études, la proportion des infections augmente avec l'âge et celui-ci est un facteur indépendant d'infection (1,3). Le poids propre de l'âge dans le risque infectieux n'est pas bien connu. Pour mieux l'appréhender et dans le but d'éliminer les facteurs confondants et notamment les facteurs liés aux comorbidités ou aux traitements, nous avons exclu dans notre cohorte les facteurs de risques connus afin d'appréhender le poids de l'âge seul dans le risque infectieux. Nous n'avons pas trouvé d'étude qui adopte la même méthode que la nôtre. Ceci permet une stratification afin de voir le poids de l'âge en dehors des autres facteurs de risque.

Ainsi les facteurs propres aux âges avancés sont :

- **Au niveau clinique la fragilité** qui témoigne d'une diminution à la tolérance au stress et corrélée à des modifications biologiques notamment inflammaging.
- **La perte des barrières** de l'organisme favorisant la pénétration ou la translocation des agents pathogènes.
- **Au niveau biologique** : l'immuno sénescence que ce soit cellulaire ou humorale.

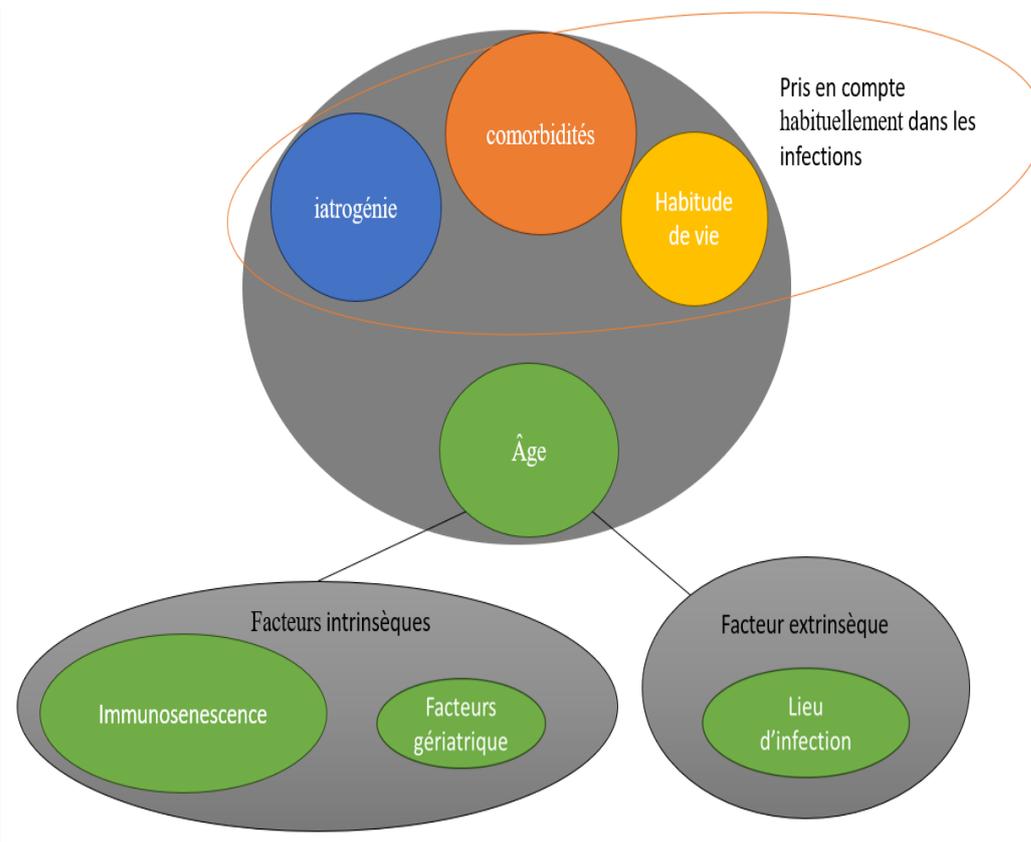


Fig 2 : Représentation schématique des facteurs de risque d'infection

b. Caractéristiques des agents pathogènes

Actuellement, aucune étude n'appréhende le risque infectieux de façon globale chez le sujet âgé. Or quelque soit le type d'infections, celles-ci conduisent à un risque de déclin fonctionnel, de mortalité ou d'institutionnalisation (31,42). Ainsi, la septicémie est la cause d'hospitalisation en unité de soins intensifs entraînant la plus forte incidence de perte de mobilité (confinement au lit ou au fauteuil) à la sortie d'hospitalisation avec un risque de 3,42 (2,57 – 4,56) chez 18 551 sujets de plus de 65 ans (âge moyen 74 +/- 7,5 ans) (43). De même, les pneumopathies entraînent une perte d'autonomie en sortie d'hospitalisation. Dans une étude prospective portant sur 1434 patients âgés de 50 ans et plus hospitalisés pour pneumopathie, on constate une perte moyenne d'1 point d'ADL (IC 95 % : 0,7-1,3) et la perte d'1 point d'appel supplémentaire (0,99 IC 95 % : 0,6-1,4) chez les patients présentant déjà un déficit aux ADL ou aux IADL (44).

Les études sur les maladies infectieuses chez le sujet âgé peuvent être regroupées comme étudiant les maladies infectieuses selon différents systèmes permettant de classer les infections :

- **Par organe, système infecté** : pulmonaires, urinaire, digestif... Cette classification permet d'avoir des indications sur la clinique, les germes les plus fréquents et des recommandations sur les traitements
- **Par lieu d'infection** : domicile, établissement pour personnes âgées ou hôpital. Cette classification permet d'avoir une idée de la probabilité d'avoir des germes résistants aux antibiotiques et des caractéristiques gériatriques des sujets.
- **Par type de germe** : virus, bactéries, champignons... voire par germe spécifique comme le pneumocoque ou l'Escherichia Coli par exemple.

La plupart des modèles semblent partir du présupposé que les maladies infectieuses sont liées à la contamination par un agent extérieur. Or chez le sujet âgé l'infection est plus souvent la résultante d'une interaction agent infectieux-hôte. Ainsi pour appréhender le risque infectieux de façon globale il est nécessaire de distinguer pour le patient les infections d'origine exogène c'est-à-dire la contamination par un germe venant de l'extérieur, des infections d'origine endogène c'est-à-dire le passage d'une barrière par des germes de l'individu comme microbiote intestinal ou les germes d'origine oropharyngée.

Une grande partie des infections chez le sujet âgé sont donc la conséquence d'une colonisation bactérienne chronique. En effet, dans les infections urinaires les principaux germes en cause proviennent de la translocation de la flore digestive comme Escherichia Coli qui représente 66% des germes identifiés (EC) (45). Le risque de colonisation augmente avec l'âge a une prévalence entre 1 et 5% chez une femme post ménopausique en bonne santé, entre 4 et 19% chez une femme ou un homme âgé en bonne santé et entre 15% et 50% chez un sujet âgé institutionnalisé (46). Le risque de colonisation est lié à l'âge avec un odds ratio de 1,10 tous les 10 ans (95% CI, 1.02-1.18) (47), Ce risque est d'autant plus présent chez la personne âgée que 20% des femmes présentent une colonisation urinaire (3).

Afin d'appréhender l'incidence et la prévalence des risques infectieux chez le sujet âgé et de discuter de leur probabilité de survenue nous proposons donc de distinguer trois modèles :

- **Les infections exogènes** : infections résultant de la contamination d'un agent pathogène extérieur le plus souvent épidémique et viral comme le SARS-CoV-2 ou la grippe.

- **Les infections endogènes** : infections résultant de la translocation de bactéries du patient dans des endroits supposés stériles. Le prototype de ses infections sur les infections urinaires.
- **Les infections mixtes** : infections résultant soit de la translocation de bactéries soit d'une contamination extérieure. Le prototype reste les pneumopathies dans l'étiologie virale n'est pas négligeable tout comme les pneumopathies d'inhalation.

c. Les facteurs extrinsèques : les lieux d'infection

Les lieux d'infections pris en compte dans les études sont en fait un facteur confondant. En effet, l'hospitalisation est fonction de la sévérité de la maladie causale et du risque de complication. Les infections en EHPAD sont le reflet d'infections survenant chez des sujets très âgés, comorbides et dépendants. Notre étude s'intéressant à des patients ambulatoires, nous ne nous appesantirons pas plus.

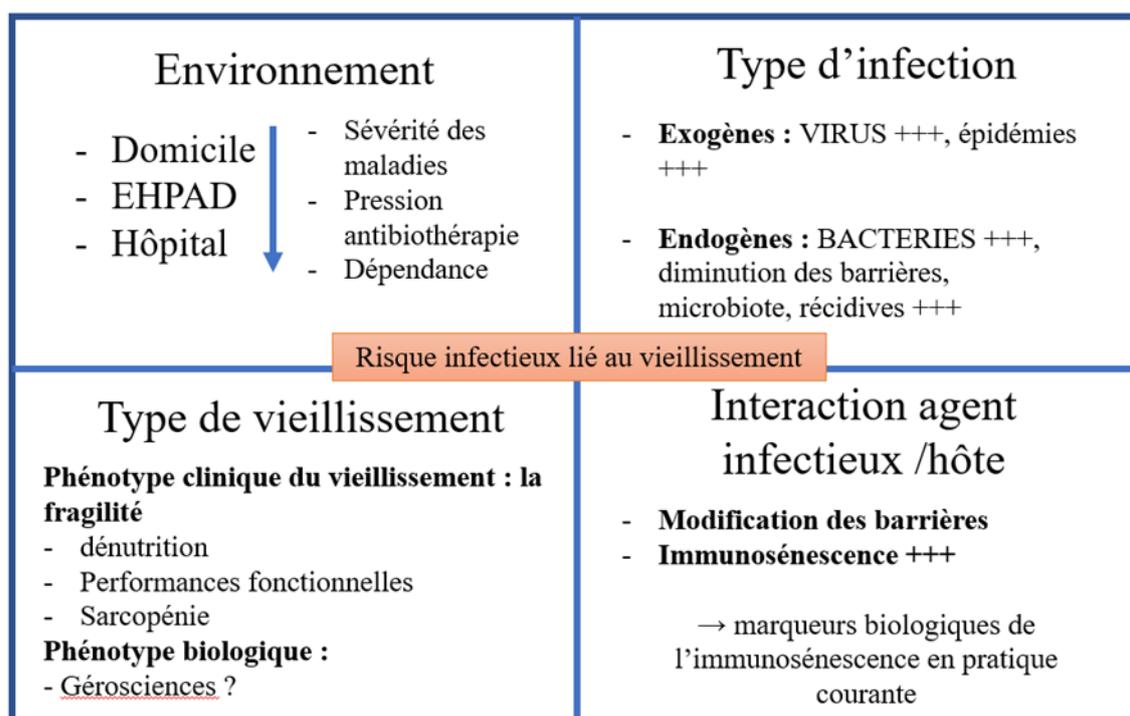


Fig 3 : Les différents composants du risque infectieux lié au vieillissement

L'interaction entre l'hôte et les agents pathogènes est donc complexe et dépend de nombreux facteurs. Par la suite, nous nous focaliseront sur la description des différents modèles d'infection (exogène, endogènes et mixte) ainsi que sur les facteurs intrinsèques de l'hôte.

2. Caractéristiques des agents pathogènes : les modèles types d'infections chez les sujets âgés

a. Le SARSCov-2: prototype des infections exogènes

L'épidémie de SARSCov-2, débutée en mars 2020 en Chine, a été une des épidémies virales les plus étudiées au monde. Cette épidémie nous a appris que l'incidence de contamination chez les sujets âgés n'était pas supérieure à celle des sujets jeunes et dépendait surtout du pic épidémique et de la virulence du virus (R_0) (27). Par contre, la sévérité est plus importante chez les sujets âgés (OR 3,07; IC 95% 1,35–6,98) (28). Cela est corroboré par les résultats retrouvés dans l'étude de Herrera-Esposito et al. Dans cette méta-analyse il a été estimé la sévérité des infections à SARS-Cov-2 en regroupant des études sur l'infection à SARS-Cov-2 provenant de différentes localisations (Europe, Etats-Unis) portant la période comprise entre le début et le milieu de l'année 2020. Il en ressort une augmentation avec l'âge de la proportion d'hospitalisation (17.1% (8,9–28,8) des patients infectés pour les 70-79 ans contre 4.4% (2,4–7,4) pour les 50-59 ans), d'hospitalisation en soin intensif (8,3% (3,9–15,5) pour les 70-79 ans contre 1.2% (0,6–2,1) pour les 40-49 ans) ainsi que de la létalité (5.5% des patients infectés (2,3–11,3) pour les 70-79 ans contre 0.40% (0,18–0,77) pour les 50-59 ans).(48).

b. les infections pulmonaires: prototype des infections mixtes

L'incidence des infections respiratoires basses en 2016 est estimée à 336.5 millions d'épisodes dans le monde par an soit 322 per 10 000 habitants (49). L'incidence attendue des infections à pneumocoque représente entre 5 % selon Jain S et al. (9) à environ 30 % selon Mushere DM et al. des causes de pneumopathie soit une incidence entre 0,16 épisode pour 10 000 personnes par an et 0,9 pour 10 000 personnes par an (50-51). Toutes causes confondues, les étiologies retrouvées pour les pneumopathies représentent 9,7 pour 10 000 personnes/an (9). Un des facteurs pouvant expliquer cette faible incidence dans l'étude de Jain et al. est l'âge des participants qui est inférieur à 65 ans avec 27 % des sujets entre 65 et 79 ans et seulement 3,5 % ayant plus de 80 ans (9). En effet, avant 75 ans la prévalence de la fragilité et des syndromes gériatriques est plus faible. Or ces syndromes sont des facteurs de risque d'infection.

Ainsi, l'incidence des infections respiratoires et notamment des pneumopathies est une des premières causes infectieuses chez le sujet âgé. Leur étiologie est diverse avec de nombreux agents infectieux (cf tableau 5) dont des virus épidémiques (grippe, VRS, SARSCov-2...)

mais aussi des causes endogènes comme les troubles de la déglutition pour les pneumopathies d'inhalation ou la colonisation oropharyngée au pneumocoque (9,52).

Tableau 5 : Etiologie et incidence des principaux germes des pneumopathies communautaire, adapté de Jain et al. (9)

Pathogène détecté	Nombre de cas pour 10000 habitants	Incidence pour 10000 habitants
Human rhinovirus	2,0	1,7–2,3
Influenza A or B virus	1,5	1,3–1,8
Streptococcus pneumoniae	1,2	1,0–1,4
Human metapneumovirus	0,9	0,7–1,2
Parainfluenza virus	0,8	0,6–1,0
Respiratory syncytial virus	0,7	0,5–0,9
Coronavirus	0,6	0,4–0,7
Mycoplasma pneumoniae	0,5	0,4–0,7
Staphylococcus aureus	0,4	0,3–0,6
Legionella pneumophila	0,4	0,2–0,5
Adenovirus	0,4	0,2–0,5

Aussi dans ces pneumopathies, nous retrouvons de nombreuses pneumopathies d'inhalation. En effet, la proportion de pneumopathie d'inhalation parmi les pneumopathies augmente avec l'âge, les syndromes gériatriques (dépendance dénutrition...) et les troubles de la déglutition (52). Dans leur étude Teramoto et al. ont étudié les performances de déglutition par des tests afin d'évaluer le risque de dysphagie chez des personnes de 2 à 101 ans ayant fait une pneumopathie nécessitant une hospitalisation ou ayant une pneumopathie durant une hospitalisation. Ces tests réalisés chez 381 personnes sont corrélés au risque de troubles de la déglutition et donc au risque de pneumopathie d'inhalation. Cette étiologie représente 80.1% des pneumopathies après 70 ans et représente 88,7 % des pneumopathies nosocomiales contre 60,7 % des pneumopathies communautaires (52).

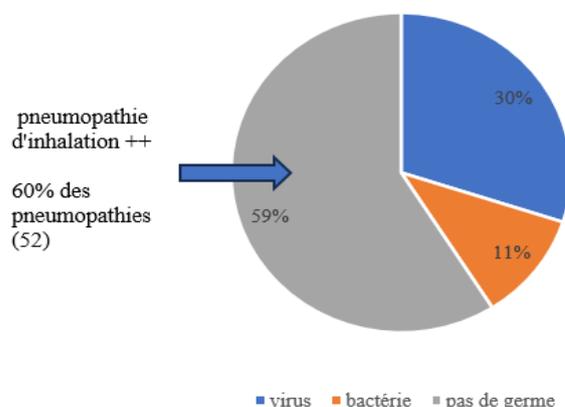


Fig 4 : Répartition des étiologies des pneumopathies communautaires selon Jain et al. (9).

c. les infections urinaires: prototype des infections endogènes

Pour ce qui est des infections urinaires, son incidence est estimée à 1280/10000 chez la femme et 780/100000 chez l'homme (3). Cette augmentation de l'incidence peut être corrélée à la majoration de la colonisation constatée liée aux translocations bactériennes (3).

Par ailleurs, il est constaté une modification des germes incriminés avec l'âge. Magliano et al. ont réalisé une étude rétrospective de mars 2008 à décembre 2009 sur 13 820 cultures urinaires positives à une bactérie dans le but d'évaluer les espèces de bactéries retrouvées en fonction du sexe et de l'âge de la personne. La première chose que l'on peut constater dans cette étude est l'augmentation avec l'âge du nombre de prélèvement positifs (841 pour les 15-29 contre 8109 pour les plus de 60 ans) ainsi que le ratio homme femme marqué (76% des prélèvements venant de la tranche d'âge plus de 60 ans viennent de sujets féminin). Il est par ailleurs constaté chez toutes tranches d'âges confondues la prédominance de l'EC (67.6%) suivi par *K. pneumonia* (8.8%). Cette étude montre que la proportion d'EC semble augmenter après 15 ans (71%) pour diminuer après 60 ans (66%) quand on regarde juste la tranche d'âge mais reste stable chez la femme de cette tranche d'âge (70.8%). A l'inverse il est constaté la diminution de proportions par exemple de *Proteus Mirabilis* qui représente 15% des infections entre 15-29 ans et 5% après 60 ans. (45).

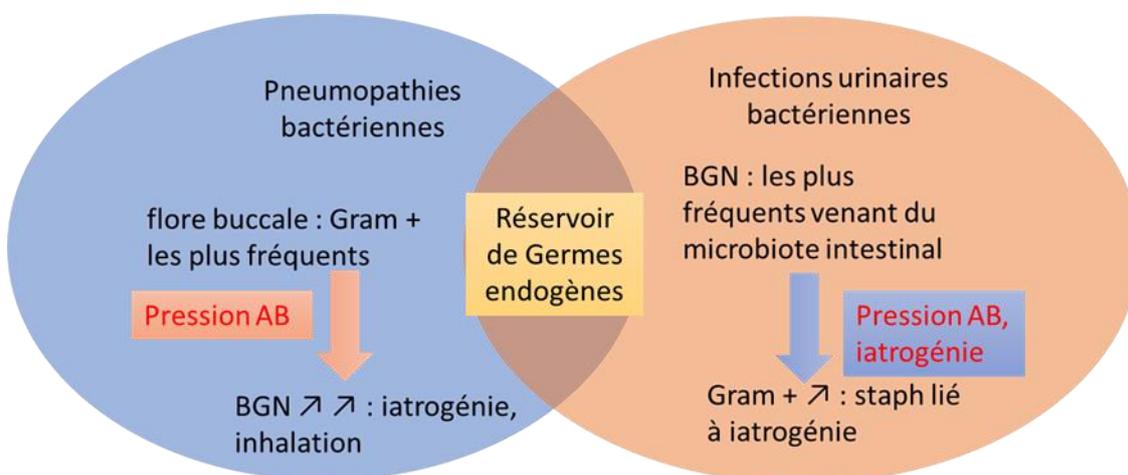


Fig 5 : Impact de la sélection des germes de l'organisme par l'utilisation des antibiotiques dans les différents types d'infections. Différentes infections, un microbiote.

Afin d'essayer de voir la pertinence de ces grands types de modèles infectieux chez les sujets âgés, nous avons comparé les incidences rapportées dans les études de ces 3 types d'infections (exogènes, endogènes, mixtes) chez des sujets âgés vivant à domicile en prenant 3 situations infectieuses fréquentes. Ainsi nous constatons que les infections urinaires,

prototype du modèle endogène, sont plus fréquentes. Il ne s'agit bien sûr pas d'une analyse ni exhaustive de la littérature, ni nous n'avons les moyens de prendre en compte tous les facteurs de confusion.

Le tableau suivant résume l'incidence des infections dans chacun de nos 3 modèles ainsi que la part importante des infection endogènes.

Tableau 6 : Incidences des infections selon les différents modèles envisagés

Prototype des infections exogènes (transmissibles et épidémique)	Prototype des infections endogènes	Prototype des infections mixtes (endogènes et exogènes)
Sarscov-2	Incidence des infections urinaires	Incidence des pneumopathies
Infection transmissible, épidémique dont l'incidence dépend du niveau d'épidémie et du R0 du virus.	Infections endogènes souvent secondaires à une colonisation ou une translocation bactérienne du microbiote intestinal.	Infection mixte avec des pics d'épidémie notamment hivernaux (virus) mais aussi dépendant des caractéristiques du sujet
265,1/10000 (54)	1280/10000 chez la femme	116/10000 si patient ne présentait pas d'immunodépression (26)
1032 /10 000 (55)	780/10000 chez l'homme (3)	140/10000 sur l'ensemble de la population âgée (26)

3. Facteurs liés l'hôte

a. Les facteurs gériatriques et les infections

i. Fragilité et risque infectieux

L'objectif de la gériatrie est de comprendre les éléments de vulnérabilité liés à l'âge et qui ne sont pas appréhendés dans l'examen clinique. Aussi les facteurs de fragilité comme la dénutrition ou la baisse des performances fonctionnelles sont des facteurs de risque d'infection.

Les facteurs de risques d'infection dépendent principalement des facteurs gériatriques liés aux patients car :

- Plus on est fragile et moins on a de réserve et donc on est plus susceptible d'être infecté
- La fragilité est liée au vieillissement et donc sans doute à l'immunosénescence

Le phénotype de la fragilité est le reflet d'une diminution des réserves qui a pour conséquences d'augmenter le risque d'infection et d'augmenter le risque d'événements péjoratifs au cours de cet épisode. En effet, la fragilité est définie comme un état de vulnérabilité accrue résultant du déclin de la réserve et de la fonction associée au vieillissement dans plusieurs systèmes physiologiques, de sorte que la capacité à faire face aux facteurs de stress quotidiens ou aigus est compromise (56). Or, 15 % des personnes de plus de 65 ans vivant à domicile ont des critères de fragilité selon Fried et cette proportion augmente avec passant de 4% de la population entre 65 et 69 ans et jusqu'à 26% de la population âgée de plus de 85 ans (57,58). Ainsi, dans la dernière épidémie de Sarscov-2 les patients fragiles selon les critères de Fried vivant au domicile, ont un risque d'infection à SARS-Cov2 multiplié par 7 par rapport à des patients robustes (HR 7,01; IC : 95% 2,69-18,25) (55). De même, le risque de grippe est également multiplié chez les patients fragiles par 1.36 et chez les patients pré-fragiles par 1.16 par rapport au sujet considéré comme robuste (59).

La fragilité est également considérée comme un facteur de risque d'hospitalisation. Il est retrouvé par Iwai-Saito et al, un risque d'hospitalisation, dans le contexte de grippe, pouvant aller jusqu'à 3.18 (RR; IC 95% 1,84–5,57) chez les personnes fragiles et 2,13 (RR; IC 95% 1,44–3,16) chez les patients pré-fragiles par rapport à des personnes considérés comme robuste (59). La fragilité est également un facteur de risque de mortalité. En effet la mortalité à 1 an est de 72,2% des patients ayant présenté un sepsis coté 5-6 selon l'échelle CFS. Pour les patients cotés 7 selon CFS cette part représente 75,9%. En comparaison, la mortalité à 1 an d'un sepsis représente 42% des patients considérés comme vulnérables (coté 4) (60).

ii. Le risque infectieux lié au trouble cognitif

Les troubles cognitifs favorisent les infections ainsi que leur sévérité. Järvinen et al. ont montré dans leur étude un risque de pneumopathie majoré chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer. Pour ce faire, ils ont réalisé un suivi rétrospectif des patients entre 2005 et 2011 ainsi qu'un appariement entre 69350 patients présentant une maladie d'Alzheimer et 69350 personnes qui n'avaient pas cette pathologie. Il en ressort une incidence des pneumopathies augmenté chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (5,5/100/an) par rapport aux autres patients (3,0/100/an). Il a également été constaté un risque augmenté d'hospitalisation pour pneumopathie en cas de maladie d'Alzheimer 1,54 (HR; IC 95% : 1,51–1,58). Le risque le plus important d'hospitalisation est la présence d'un antécédent de pneumopathie (HR 1,92; IC 95%: 1,85–1,99) (61).

Pour les patients présentant une infection à SARS-Cov2 Il a pu être constaté une augmentation du nombre d'hospitalisation plus élevée chez les patients présentant des

troubles neurocognitifs majeurs par rapport à ceux qui n'en présentent pas (OR 2,16; IC 95%: 1,36-3,42) (62). Cette incidence augmentée a également été retrouvée en regardant uniquement la maladie d'Alzheimer (OR 2,29; IC 95%: 1,25-4,16) ou lors de la présence d'une confusion (OR 1,90; IC 95%: 1,24-2,90) (62). Une des causes à cette majoration de l'incidence est la mise en danger de la personne par elle-même par l'absence du respect des gestes barrières par exemple.

iii. Au niveau musculaire

1. La sarcopénie

La diminution de la masse maigre est physiologique avec le vieillissement mais à terme peut devenir pathologique quand devient trop importante. Par exemple avec l'apparition d'une sarcopénie qui correspond à la diminution de la masse, de la force et de la qualité musculaire (63). Selon les études, 4 à 26% des personnes âgées sont sarcopéniques (64).

La sarcopénie est un facteur de risque d'infection. Altuna-Venegas et al. dans leur étude ont montré que la sarcopénie favorise les infections pulmonaires. Ils ont évalué la sarcopénie de 1598 patients âgés (moyenne d'âge 78,3 +/- 8,6) hospitalisés pour pneumopathie. Des résultats de cette étude il en ressort un risque de faire une pneumopathie multiplié par 3,88 (RR; IC 95%: 2,82-5,33) chez les patients sarcopéniques par rapport aux patients non sarcopéniques. Il est également constaté dans cette étude une prévalence de 15% de pneumopathie chez les patients sarcopéniques. (65).

La sarcopénie (<7,0 kg/m² pour l'homme et <5,7 kg/m² pour la femme) est associée à une augmentation du risque de pneumopathie (OR 6.86 ; IC 95%: 1,49–31,65) (66).

Une augmentation de la mortalité est également constatée chez les patients sarcopéniques. Le score de SARC-F, visant à dépister la sarcopénie, supérieur à 4 est associé à une mortalité majorée de 34% (67). Le périmètre brachial est un également un facteur de risque de mortalité car un diamètre brachial inférieur à 24 cm multiplierait par 4 le risque de décès lors d'une pneumopathie communautaire (OR=4.0) (58).

2. Les performances physiques et facteur de risque d'infection

La diminution des capacités physiques est associée à un risque d'infection ainsi qu'une augmentation de leur sévérité. Jackson et al. ont mené une étude rétrospective afin de déterminer des scores cliniques pour prédire le risque de pneumopathie chez des patients âgés vivant au domicile sans troubles cognitifs. Outre les comorbidités et le recueil des

habitudes de vie et des traitements pris, des tests physiques ont été réalisés comme le lever de chaise ou un test de marche. Il en ressort, des résultats d'une des cohortes, dit de développement de cette étude, que l'impossibilité de marcher un demi miles (soit approximativement 800m) est associée à un risque de pneumopathie multiplié par 2,31 (HR; IC95%: 1,82-2,92). La capacité à réaliser un test du lever de chaise est un facteur protecteur de pneumopathie qu'il soit réalisé en plus de 20 secondes (HR 0,64; IC95%: 0,46-0,91) ou en moins de 20 secondes (HR 0,49; IC 95%: 0,38-0,62) par rapport à un test non réalisable (68).

Les tests physiques sont également prédictifs d'hospitalisation ou de réhospitalisation. C'est le cas du grip strength dont une valeur dans les normes (34,43+/- 11,79 kg) est associée à une diminution du risque d'hospitalisation dans le cas du COVID-19 (OR 0.64; IC 95%: 0.45–0.92) (69). Il a été constaté qu'un SPPB inférieur à 9 entraînant un risque de réhospitalisation ou de décès multiplié par 1.70 (HR; IC 95%: 1.05–2.74) dans un délai de 6 mois après une pneumopathie par rapport à ceux ayant un SPPB supérieur à 9 (70).

iv. Risque infectieux lié à la dénutrition
 1. Nutrition et risque infectieux

La dénutrition est fréquente chez la personne âgée. En effet, 8.5% des sujets âgés vivant à domicile sont dénutris. Cela représente une part non négligeable mais reste faible par rapport à l'EHPAD (17.5%) ou à l'hôpital (28.5%) (71). Parmi les risques favorisant la dénutrition, il est montré qu'une dysphagie multiplie par 2.72 (OR; IC95%: 1.25–5.95) le risque de dénutrition par rapport à une population n'ayant pas de dysphagie (72).

Tableau 7 : Risque infectieux lié à la dénutrition

Auteur/date	Population de la cohorte, n	Modèle	Risque lié au facteur gériatrique par rapport à l'absence de ce facteur)
Jackson et al. 2016 (68)	2,250 (cohorte de développement)	Mixte (pneumopathie)	2,28 (HR; IC 95%: 1,54-3,37)
Lengelé et al. 2022 (55)	241	Exogène (SARS-Cov-2)	1.14 (HR; IC 95%: 0,26 – 5,07)

La dénutrition favorise les infections et leurs complications. A l'inverse, le risque de pneumopathie communautaire décrit plus haut par Jackson et al. La dénutrition ne

favoriserait pas les infections à SARS-Cov-2 (68). En effet Lengelé et al. dans leur étude portant sur la fragilité comme risque d'infection à Covid-19, chez des personnes vivant au domicile, ne retrouvent pas d'augmentation du risque chez les sujets dénutris (HR 1,14; IC 95% : 0,26 – 5,07) ni sarcopéniques (HR 1,25; IC 95%: 0,35–4,42). Mais il faut souligner dans cette étude la faible proportion de patients sarcopéniques (23 personnes) et dénutris (16 personnes) (55).

2. Des marqueurs biologiques pour évaluer le risque infectieux

Des marqueurs comme l'albumine peuvent être intéressants pour appréhender le risque infectieux et des complications de ces dernières. En effet une hypoalbuminémie favorise le risque de pneumopathie (OR 5,46; IC 95% 1,51-19,79) (66). Chez les plus de 90 ans, une albumine normale est associée à une diminution de la mortalité de 14% dans un contexte infectieux par rapport à un patient présentant une hypoalbuminémie (73).

Un autre marqueur de la dénutrition est la pré-albumine. Celle-ci est aussi un marqueur de mauvais pronostic dans les infections. Dans le COVID-19, un taux diminué à moins de 150mg/l serait un facteur de mauvais pronostic entraînant une augmentation de durée d'hospitalisation de 3,20 jours (β ; IC 95%: 0,99–5,41) et du risque de mortalité (OR 3,48; IC 95%: 1,14–10,64) (74).

v. *Les facteurs gériatriques dans les infections endogènes communautaires*

Malgré nos recherches, nous avons pu trouver d'article faisant référence un risque infectieux lié au facteur gériatrique dans le cas d'infections endogènes hormis pour les tests de performances. Tang et al. rapporte un risque d'infection urinaire récurrente chez les personnes âgées ayant un Time Up and Go Test (TUGT) supérieur à 15 secondes par rapport aux patients ayant un TUGT inférieur à 10 secondes (OR 2.0; IC 95%: 1,2-3,3) (75). Il est par ailleurs rapporté une augmentation du risque d'infection urinaire en cas de trouble cognitifs, de diabète, d'anémie sur carence martiale et en cas d'incontinence urinaire dans la population de plus de 75 ans de façon générale sans que la population vivant au domicile soit différencié de ceux ayant eu une infection à l'hôpital ou en EHPAD (7).

En dehors des facteurs gériatriques, un autre élément lié au vieillissement favorisant les infections est l'altération des barrières de l'organisme (poumon, vessie, cellules de l'immunité innée). Ces modifications anatomiques et histologiques favorisent le contact et le passage des bactéries dans des milieux habituellement stériles favorisant les infections. Nous allons

décrire les modifications pulmonaires, vésicales. La partie suivante vise à expliciter les modifications survenant au niveau de ces éléments ainsi que leur impact sur le risque infectieux.

b. Les modifications des barrières de l'organismes avec le vieillissement
 i. *Le vieillissement pulmonaire*

Les modifications anatomiques par perte de l'élastine et du collagène au niveau de l'interstitium diminuent la surface des alvéoles et des bronches (76,77,78). Cette diminution de surface combinée avec la diminution de la clairance des bactéries favorise le contact bactérien et donc les infections (76,79). En effet, la diminution de la capacité respiratoire (diminution de la force musculaire, augmentation du diamètre antéropostérieur et de la compliance musculaire, cyphoscoliose) et une plus mauvaise efficacité de la toux par faiblesse musculaire du diaphragme favorise les infections, comme à pneumocoques, par diminution de la clairance bactérienne (76, 80).

Les modifications histologiques bronchiques et alvéolaires par la diminution du nombre de pneumocytes de type 2 responsable d'une diminution de production du surfactant (protecteur alvéolaire) et celle du nombre de cellules ciliaires de la diminution de sa clairance favorise les infections (76, 79, 81,82). De plus, le milieu alvéolaire est moins protégé car l'épithélium pulmonaire produit moins de molécules antimicrobiennes (83).

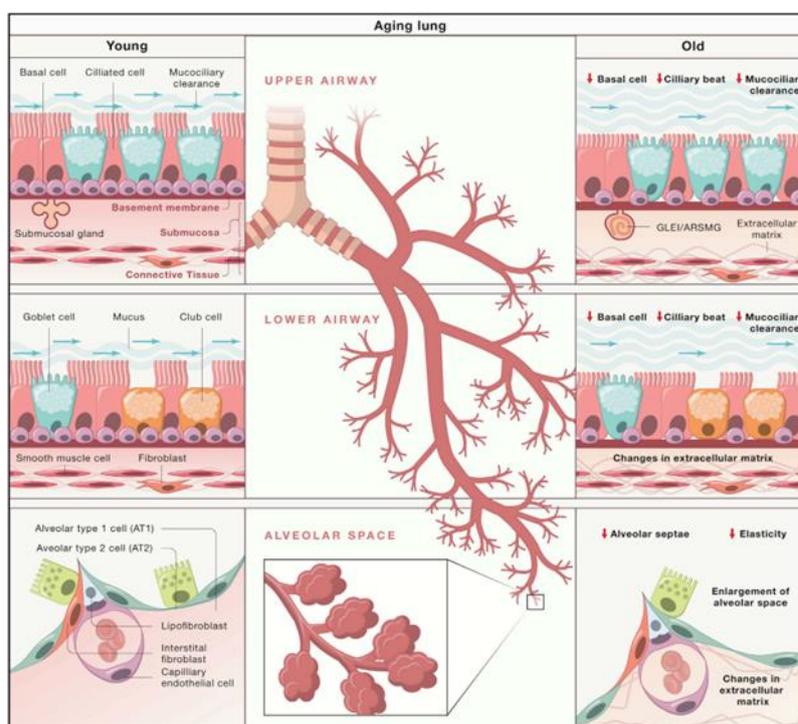


Fig 6 Le vieillissement du poumon au niveau cellulaire provenant de Schneider et al. (76)

Les modifications du système immunitaire local favorise les infections. Ainsi, la diminution du nombre de macrophages alvéolaires diminue le pouvoir de phagocytose au sein des alvéoles. Au contraire, l'augmentation du nombre de PNN dont l'infiltration tissulaire favorise la majoration du syndrome inflammatoire chronique (76,84,85,86). Il existe au niveau des barrières des cellules T mémoire nommées lymphocyte résident memory (Trm) dont le but est d'accélérer la réponse immunitaire et constitue une part importante du système immunitaire acquis périphérique (87). Ces cellules ont la capacité de se disséminer dans tout le tissu, par exemple cutané ou pulmonaire, après une infection afin d'assurer une protection optimale en cas de nouvelle infection (87). Avec l'âge leur réponse peut être disproportionnée entraînant une tempête cytokinique responsable de lésions tissulaires ou alors désordonnée et moins efficace. (88).

Ces modifications entraînent donc la diminution de la barrière pulmonaire contre les agents pathogènes comme le COVID-19 favorisant ainsi les formes sévères (48).

ii. Le vieillissement urinaire

Les modifications mécaniques de la vessie favorisent les infections. La diminution de la capacité de la vessie à se vider par la perte de l'activité du détrusor et de la perte de sensibilité de la vessie favorisent la présence d'un résidu et permet une éventuelle colonisation (89). Au niveau de l'urothélium il est constaté une perte de la capacité lysosomale (90). Il est également rapporté une perte de la capacité d'exfoliation, de sa perméabilité et de sa capacité à diminuer l'adhérence des bactéries (5).

Chez l'homme la présence de problèmes prostatiques diminue la vidange de la vessie. En effet Truzzi et al dans leur étude portant sur le résidu post mictionnel chez des sujets allant de 41 à 86 ans ont montré la présence d'une bactériurie plus fréquente chez ceux ayant un résidu moyen à 250 ml par rapport à ceux ayant un résidu à 130 ml. Ce que nous pouvons également constater dans cette étude c'est que le groupe ayant un âge plus élevé est celui ayant un résidu post mictionnel plus important (70 ans contre 64 ans) (91).

Le rôle des organes lymphoïdes tertiaires est questionné. Ces tissus lymphoïdes se forment avec l'âge dans de nombreux tissus comme la vessie ou les poumons (90). La récurrence des infections urinaires, les modifications hormonales post ménopausique, la diminution de l'efficacité des macrophages et la présence de l'inflammaging via le TNF α favorise la formation de ces tissus lymphocytaires (90, 92,93).

Il est également constaté une modification du microbiote. En effet avec l'âge il est observé la diminution des Lactobacillus, et l'augmentation du nombre de Mobiluncus ou de

Gardnerella peuvent favoriser les infections par la diminution du pH (90,94). Cette diminution du pH favorise à son tour la modification du microbiote ainsi que la translocation de bactéries comme E. Coli (95).

Toutes ces modifications peuvent expliquer l'augmentation du nombre d'infections urinaires ainsi que la modification des germes constatés par Magliano et al. (45).

iii. *Le vieillissement du système immunitaire inné*

Le tableau suivant dresse une liste non exhaustive des modifications survenant au niveau du système immunitaire inné.

Tableau 8 : Vieillesse des cellules du système inné

Cellules	Modifications avec l'âge	conséquences
Polynucléaire neutrophile (PNN) 	<ul style="list-style-type: none"> - pas de diminution de nombre de cellule (96) - maintien capacité de recrutement des neutrophile (97) - maintien capacité d'adhérence à la paroi lors d'une inflammation (97) - diminution de la capacité de phagocytose (96,97) - diminution de la capacité de chimiotaxie (96) <ul style="list-style-type: none"> - diminution capacité bactéricide (97) - diminution transduction du signal (96,97) - diminution production du stress oxydatif (98) <ul style="list-style-type: none"> - diminution de l'apoptose (96) 	<p>diminution de la rapidité de réponse à cause de la diminution de chimiotaxie, conséquences en pratiques</p> <p>diminution de l'efficacité de la réponse</p> <p>diminution du renouvellement cellulaire avec cellule plus âgée et moins efficace</p>
Lymphocyte Natural killer (LNK) 	<ul style="list-style-type: none"> - maintien ou augmentation du nombre total (99) - modification de la proportion des sous espèces - diminution des précurseurs CD56bright (99) <ul style="list-style-type: none"> - maintien nombre CD56dim (99) - diminution capacité de production de cytokine et de chemokine par CD56bright (96,100) - perte capacité de prolifération par diminution nombre de CD56bright (96) - diminution ou maintien des perforines <ul style="list-style-type: none"> - diminution transduction du signal (96) - diminution réponse cytokinique (99) - diminution ou maintien capacité cytotoxique par modification des granzymes (99, 100) 	<p>diminution de la production de chémokine entraînant une diminution d'interaction avec les autres composants de l'immunité</p> <p>augmentation de la part de cellules cytolytiques afin de compenser la diminution de l'efficacité des granzymes (enzymes cytolytiques) de chaque cellule.</p>
Cellule dendritique 	<ul style="list-style-type: none"> - diminution du nombre de cellules dendritiques (96,101) - diminution de nombre et de migration des cellules de Langherans (99) - diminution de la capacité de présenter les Ag (102) - diminution de la capacité de phagocytose (102) 	<p>diminution de l'activité anti-virale</p> <p>diminution du lien et de la stimulation des cellules de l'immunité acquise</p>

Suite tableau 7

Cellules	Modifications avec l'âge	Conséquences
Monocyte 	<ul style="list-style-type: none"> - maintien production de cytokine (103) - modification expression des récepteurs des chemokine (103) -diminution de la proportion de Toll like receptor (TLR) (5) -diminution de la proportion de CMHII et donc diminution de la capacité de présentation d'antigène (103) 	<ul style="list-style-type: none"> diminution de l'interaction avec les chémokines entraînant une diminution de l'activation diminution de la reconnaissance des antigènes des agents infectieux et de la présentation au système immunitaire acquis
Macrophage 	<ul style="list-style-type: none"> -Pas de modification du nombre (96) - acquisition d'un profil pro-inflammatoire (101) - diminution expression TLR 4 (104) -diminution capacité de phagocytose (97) - diminution production de ROS (96) - diminution capacité de chimiotaxie (96) 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution interaction avec système acquis Diminution de l'interaction avec les chemokines entraînant une diminution de l'activation des macrophages
Autres mécanismes	<ul style="list-style-type: none"> -Perte des TLR dans tous les type de cellule (105) - apparition d'une tornade cytokinique non contrôlée (105) 	Diminution interaction avec les pathogènes

(Iconographie tirée de (106))

Un autre composant de l'immunité est l'immunité acquise permettant une réponse spécifique au pathogène ciblé.

b. Les modifications de l'immunité acquise avec l'âge

i. *Au niveau humoral*

1. Diminution du nombre et du répertoire BCR

Avec le vieillissement, il est constaté une diminution du nombre de Lymphocytes B (LB) et donc du pool de LB naïfs par diminution de production par la moelle osseuse (107).

De plus, les cellules souches médullaires se différencient préférentiellement vers la lignée myéloïde et non vers la lignée lymphoïde. Cette modification de répartition de la différenciation serait en lien avec la diminution d'IL-7 ou d'IL-16 par la diminution des cellules stromales productrices de ces cytokines ou à des modifications des voies de signalisations comme RANTES/CCL5 (108,109).

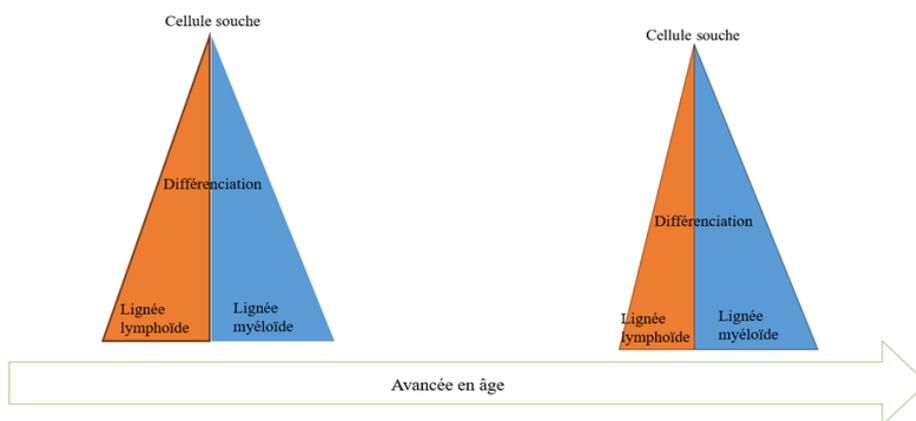


Fig 7 : Modification, avec le vieillissement, de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques entre la lignée myéloïde et lymphoïde, adapté de (110)

Au niveau membranaire, il existe une diminution de nombre et de la diversité des Récepteurs Cellulaires B (BCR) par apparition d'une oligoclonalité entraînant une perte du répertoire immunitaire et donc des réponses possibles de l'organisme à une infection (111,112). Ces BCR permettent une réponse spécifique par l'interaction avec les Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) ou les microorganismes (107,111,113).

2. Modification de proportion des populations lymphocytaires

Avec l'âge, le rapport des Lnaifs/Lmémoires diminue. En effet, tout au long de la vie, le contact avec les pathogènes favorise l'apparition de Lmémoire. Ces L ayant pour objectif comme leur nom l'indique de mémoriser les interactions avec les microorganismes afin de réagir plus rapidement lors d'un prochain contact. Il en résulte que cette cellule ne reconnaît qu'un seul type d'Ag et que lors d'un contact avec un autre pathogène elle n'est pas activée, réduisant ainsi la réponse immunitaire par réduction du répertoire immunitaire. (114)

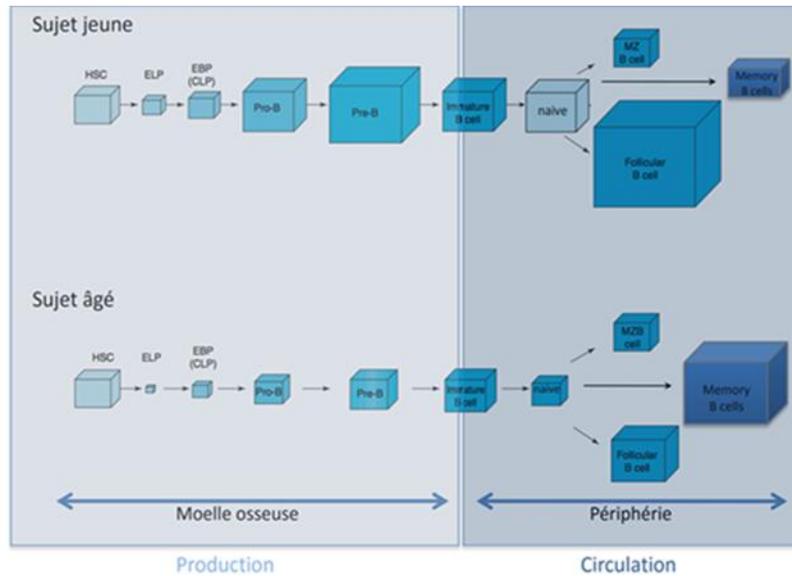


Fig 8: Effet du vieillissement sur la population des lymphocytes, tiré de (110). Il faut noter la diminution du nombre des naïfs ainsi que de leurs précurseurs. Au contraire, la population de mémoire augmente. On peut également constater la diminution du pool de cellule effectrice (correspondant à l'ensemble follicular B cell et MZ B cell) produit lors de la réponse immunitaire.

3. Modification production Ig

Avec l'âge, la production d'immunoglobulines (Ig) G de haute affinité diminue au profit des IgM (de plus faible affinité). En effet, lors de la réponse immunitaire, une première activation de l'ensemble de ces LB est réalisée par les CPA ou le micro-organisme pathogène entraînant la production d'Ac de faible affinité : les IgM. Par la suite une activation des LB est réalisée par la stimulation des LTCD4⁺ via le CD40L afin de produire des Ac de haute affinité (les IgG) par les plasmocytes (115, 116). Il est constaté avec l'âge une diminution de l'interaction des LB et des LT par la perte de lien entre CD40 et CD40L. Il en résulte une réponse immunitaire majoritairement liée au IgM et un retard de production d'IgG (113).

La deuxième explication de cette perte du répertoire est la diminution au niveau des centres germinatifs des mutations somatiques. Ces mutations sont nécessaires à la maturation d'affinité des anticorps (113,117). Cela entraîne une diminution du réarrangement des gènes des parties variables des immunoglobulines et donc une diminution du répertoire immunitaire (118).

4. Les mécanismes d'adaptation

Les mécanismes d'adaptation au manque de spécificité Ag-LB lié à la diminution du répertoire antigénique :

- Utilisation de LB naïfs avec des BCR ayant une ressemblance avec l'Ag présenté mais pas une correspondance exacte entraînant une réponse polyclonale et une diminution des réserves de LBnaifs (119,120).
- Stimulation des LB mémoire préexistants liés à d'autres réponses immunologiques. Par exemple, ceux de la réponse immunitaire au vaccin antigrippal des années précédentes (120). Ces mécanismes entraînent un retard d'apparition des plasmocytes et donc une réponse immunitaire retardée. Elle empêcherait la population de LBnaifs initialement visés par le vaccin de se développer et de prendre part à la réponse immunitaire (120,121).

5. Un exemple : la vaccination

Rondy et al. ont réalisé une méta-analyse portant sur l'efficacité du vaccin sur le nombre d'hospitalisation en fonction des différentes souches grippales de 2010 à 2015 et entre différentes tranches d'âge. Il en ressort de cette étude une diminution de l'efficacité vaccinale qui passe de 51% (IC 95%: 44-58) entre 18 et 64 ans à 37% chez les plus de 65 ans (122). De même Fabiani et al ont étudié l'efficacité du vaccin sur l'infection à SarsCov2. Pour ce faire, ils ont évalué de façon rétrospective le nombre d'infection les patients de 16 ans et plus ayant reçu une double vaccination par le vaccin PfizerBioNTech ou par le vaccin Moderna. Il en ressort l'analyse de 33 250 344 personnes ayant reçu leur première dose avant octobre 2021. Cette étude constate une efficacité vaccinale sur l'apparition de forme grave quasi identique entre les différentes classes d'âge pour le variant alpha à 14 jours de la deuxième dose 89.4% (IC 95% 72.9-95.9) chez les 16-39 ans et 89.9% (ic 95% 87.9-91.6) chez les 80 ans et plus mais une diminution franche de l'efficacité vaccinale à 14 jours de la deuxième dose quand il s'agit du variant delta. En effet l'efficacité vaccinale passe dans ce cas de 92.6% (89.4-94.8) chez les 16-39 ans à 76.7% (69.2-82.3) chez les personnes de 80 ans et plus. Un autre constat de cette étude est qu'à 42 semaines l'efficacité vaccinale est à 0% chez les plus de 80 ans et au alentour de 50% chez les 16-39 ans (123).

Une sous-analyse de l'étude CAPITA a visé à évaluer l'efficacité de la réponse vaccinale mesurée par la réponse sur le taux d'Ac du vaccin polysaccharidique conjugué (Prévenar-13®) sur les sujets âgés. Le taux d'immunoglobuline des différents sérotypes du

pneumocoque a été mesuré à 1 mois, 12 mois et 24 mois après la vaccination. Le taux d'immunoglobuline pour le sérotype de type 1 à 1 mois de l'injection est nettement plus bas chez les sujets de plus de 80 ans comparé aux 60-69 ans (1,87 $\mu\text{g/ml}$ vs 4,05 $\mu\text{g/ml}$ respectivement). De même la baisse des anticorps est plus importante à 24 mois passant à 1,54 $\mu\text{g/mL}$ chez les 60-69 ans contre 0,84 $\mu\text{g/mL}$ chez les plus de 80 ans (124). Mais les taux d'immunoglobulines y compris chez les sujets de plus de 80 ans restent à tous moments nettement supérieurs aux patients ayant reçu le placebo du vaccin (124). On a donc une réponse de moins bonne qualité mais il reste une réponse qui peut suffire à participer à la protection vaccinale.

ii. *Au niveau de l'immunité cellulaire*

1. Modification du nombre

Avec l'âge et l'involution thymique, il existe une diminution de production de cellules T matures. Le thymus est un organe lymphoïde primaire permettant la maturation du pool de lymphocytes T CD4+ (LTCD4+) et T CD8+ (LT CD8+) (125). Cette involution est progressive et est marquée par une diminution du répertoire des Récepteurs cellulaires T (TCR) et du pool de cellules naïves à partir de la cinquième décennie (126,127,128). La diminution du pool de cellules T naïves entraîne la baisse de production de LT effecteur et de la production de LT mémoire altérés. A noter que les lymphocytes mémoires qui sont produits tôt dans la vie restent eux pleinement fonctionnels quand ils sont activés même à un âge avancé (129).

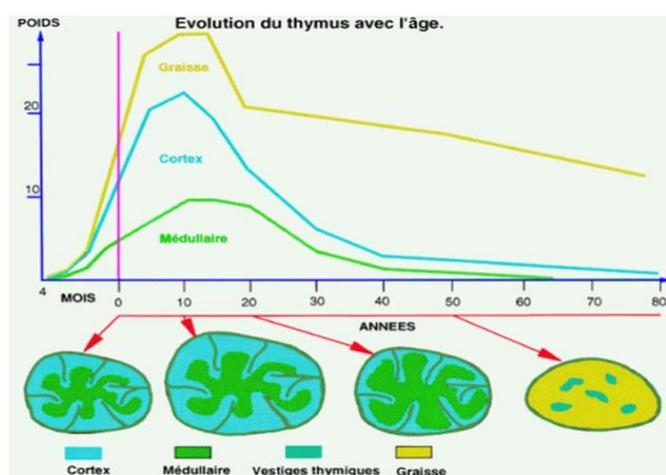


Fig 9 : Evolution de la composition du thymus avec l'âge (110)

De plus, il existe une modification de la proportion du rapport TCD4+/TCD8+ qui diminue avec l'âge (96,130). L'altération du rôle de coordination des LTCD4+ entraîne une dysrégulation immunitaire et une réponse mal optimisée.

2. Diminution de la stimulation des LT

L'altération de la stimulation des lymphocytes T est lié à plusieurs éléments :

- La perte des TCR est responsable d'une diminution du répertoire au cours de la vie (131).
- La perte de co-stimulation comme CD28 ou CD27, nécessaire à l'activation des LT, entraîne une diminution de la prolifération et de l'activation des lymphocytes CD4+ et une perte de leur stimulation par les lymphocytes NK (132,133).
- La diminution de l'expression de CMH II chez les CPA entraîne une diminution de la stimulation des lymphocytes CD4+. Or, l'expression de CMH I activant les TCD8+ est conservée entraînant une activation plus importante des LTCD8+ que des LTCD4+ par les CPA (134).
- La diminution de production d'IL-2 par les lymphocytes T CD4+ responsable d'une diminution de la stimulation des lymphocytes T CD8+ (129).

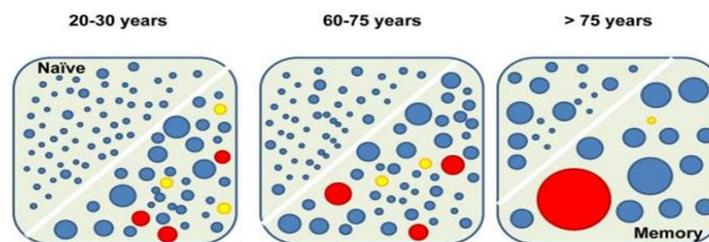


Fig 10 : Modification du répertoire des TCR avec l'âge selon Goronzy et al. (135). Il faut noter l'augmentation de la proportion de TCR des LT mémoire par rapport au LTnaïf ainsi que la diminution du nombre de TCR lié à oligoclonalité. Cette oligoclonalité peut être liée à une stimulation répétée par exemple avec le CMV.

3. Augmentation de la population des LT régulateur

Une augmentation de lymphocyte T régulateurs CD4+(Trég) a pu être mesurée lors du vieillissement. Leur but est d'inhiber la réponse inflammatoire pour éviter un emballement du système immunitaire lors d'une infection. Mais ils favorisent d'une part la diminution de la réponse immunitaire après activation et une latence de cette réponse à cause de la surinhibition (136). Les Trég favorisent donc une réponse anti inflammatoire qui devient plus importante avec le vieillissement diminuant l'efficacité de la réponse inflammatoire lors d'une infection (137, 138, 139).

4. Modification de la réponse

L'activation par les CPA des LT CD4+ entraîne une réponse immunitaire de différent type par ces LT nommée T Helpers (th) (140). Ils permettent une réponse plus adaptée selon le micro-organisme visé : th1 pour les pathogènes intracellulaires, th2 pour les parasites ou th17 pour les pathogènes extracellulaires (140). Avec l'âge, il est constaté la modification de ces réponses avec par exemple une activation de th2 majoritaire par rapport à la réponse th1 (141). Avec l'inflammation chronique, il a été montré une modification de la réponse th17 (142,143). La diminution de la réponse th1 va par exemple favoriser la réactivation des infections comme la tuberculose ou le virus varicelle-zona (VZV) (142,143,144).

Les LT CD8+ perdent leur activité cytolytique par la perte de la production de granzymes et de perforines après leur activation en LT CD8+ effecteurs (145, 146).

5. Un exemple le VZV

Chez la personne âgée, la réponse immunitaire acquise diminue donc progressivement pouvant favoriser la réactivation de micro-organismes comme le VZV. En effet Marinelli et al. ont montré dans leur modélisation que le risque de réactivation du VZV augmente avec le temps et que ce risque peut être majoré dans certaines circonstances de plus de 5% par an chez la personne âgée (147).

Tableau 9 : Résumé des modifications du système immunitaire acquis avec l'âge.

-Diminution de la réserve immunitaires contre des nouveaux pathogènes

- diminution L naifs et augmentation L mémoire
- diminution des répertoires TCR et BCR
- différenciation préférentielle des cellules souches vers lignée myéloïde
 - augmentation rapport neutrophile/lymphocyte

- Modification proportion LT

- diminution rapport LTCD4+/LTCD8+

- Diminution de la stimulation

- perte de connection avec les cellules du système inné
 - par la diminution des répertoires TCR et BCR
 - perte des co stimulateurs des LT
 - par la diminution au niveau inné des CMHII servant à l'interaction avec LT CD4+
- diminution de l'activation des LB par les LT CD4+ lié à la perte d'interaction CD40/CD40L
- diminution de la stimulation des LTCD8+ par la diminution de production d'IL-2 par les LTCD4+

- Modification de la réponse immunitaire

- LB : production retardée d'IgG (Ig les plus spécifiques et les plus efficaces)
- LTCD4+ : réponse moins efficace à cause d'une différenciation moins spécifique de l'antigène présenté.
- LTCD8+ : diminution de l'activité cytotoxique.
- Augmentation du nombre de LTrèg

iii. Une des causes de ces modifications : L'inflammaging

Avec l'âge, l'inflammation chronique ou « inflammaging » est liée à la production de cytokines pro inflammatoire (IL-6, IL8) par les cellules sénescents via l'acquisition du phénotype SASP (senescence-associated secretory phenotype) (148). Ce phénotype est activé par un stress (altération ADN, diminution des télomères) dans le but de stopper la prolifération cellulaire et de diminuer le risque de cancer.

Cette inflammation chronique perturbe la réponse immunitaire. En effet, elle conduit à une «tolérance de l'inflammation» du système immunitaire entraînant la nécessité d'une stimulation plus importante que chez le sujet jeune pour avoir une action immunitaire identique. Il a été, par exemple, rapporté une nécessité d'une augmentation plus importante d'IL-6 pour activer les Lymphocytes CD4+ ou de IL15 pour les LT CD8+ (149,150,151).

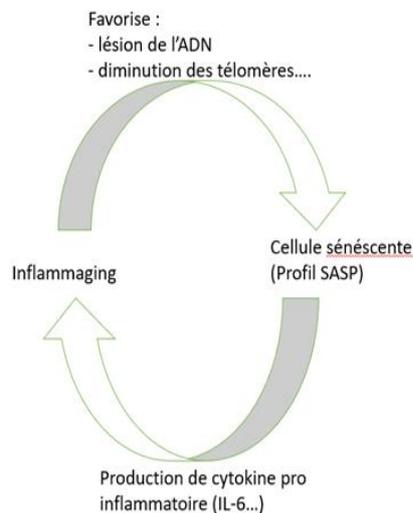


Fig 11 : Inflammaging et sénescence = un cercle vicieux

4. En pratique

a. Des dosages à réaliser

i. Le rapport TCD4+/TCD8+

Une inversion du ratio TCD4+/TCD8+ est associée à une augmentation de la morbidité (152). Elle est fréquente dans la population et sa proportion augmente avec le vieillissement passant de 8% chez les 20-59 ans à 16% chez les plus de 60 ans ainsi que dans le cas d'infection à CMV. (153). Ce ratio est un marqueur de l'altération de l'immunité. Garrido-Rodríguez et al. ont montré dans leur étude qu'un ratio bas (inférieur à 1,2) était associé à une altération de la qualité des LTCD4 et des LTCD8+ ainsi qu'une diminution du rapport

CD4+ naïfs/CD4+ mémoires (inférieur versus supérieur à 2) ($p=0,010$) non retrouvé pour les LT CD8+ (154). Ces résultats sont à mettre en perspective du fait de la séropositivité au CMV de l'ensemble des patients sélectionnés.

ii. Le rapport neutrophile/lymphocytes (RNL)

Ce rapport a été étudié comme un facteur pronostique d'infection. En effet Prozan et al. ont montré sa valeur pronostique dans le COVID-19 où il est associé à la survenue de complication. Mais sa valeur pronostique dépendrait des pathologies car dans la grippe ce rapport serait moins prédictif. (155). Ce rapport est aussi un facteur de risque de mortalité. En effet Lee et al. ont constaté dans leur étude dont la moyenne d'âge était de 67,7 ans qu'un RNL augmenté est prédictif de mortalité si fait à 4 jour du début de la pneumopathie ($p<0,001$) mais pas au premier jour ($p= 0.964$). Dans cette même étude il est constaté que le rapport d'un RNL fait au quatrième jour d'une pneumopathie par rapport à celui fait au premier jour supérieur est également un facteur de risque de mortalité. (156)

b. La sortie du paradoxe

Les infections chez le sujet âgé sont fréquentes notamment à l'hôpital et entraînent des complications comme l'allongement du temps d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité. Pour autant, contrairement à ce que l'on peut penser, les personnes âgées sans facteur de risque font peu d'infections comme on a pu le constater dans MAPT ou CAPITA. Les infections sont donc plus favorisées par d'autres facteurs (comorbidité, iatrogénie, EGS) que par l'âge en lui-même.

L'origine des infections (endogène ou exogène) est aussi à réfléchir afin d'adapter au mieux les mesures préventives (gestes barrière en cas d'infection exogène, introduction de probiotique pour les infection endogène) ou curative (adaptation de l'antibiotique afin d'éviter l'émergence de résistance). A cela il faut rajouter le phénomène d'immunosénescence dont le dosage d'éléments comme le ratio LTCD4+/LTCD8+ ou le RNL pourrait être fait en pratique courante. Il se posera alors la question de trouver des valeurs pronostiques dans les différentes situations (risque d'infection, complication, mortalité...). Des études cherchent à améliorer par des biothérapies le rapport CD4+/CD8+ afin de prévenir les complications de cette immunosénescence (157).

Quelque soit le type d'infection, il est nécessaire d'avoir une démarche systématisée visant d'une part à réaliser un diagnostic précis et d'évaluer le risque de récurrence. En effet, une grande partie des pneumopathies sont traitées par antibiotique alors qu'elle ne le nécessite pas forcément toutes (30% de cause virales) (9). La réalisation de test PCR permettrait d'affiner le diagnostic et d'éviter à terme la sélection de germes résistants. Tenir compte du risque de récurrence d'une pathologie permet d'adapter la prise en charge afin de les prévenir au mieux par exemple avec le rappel contre le VZV après 65 ans.

Conclusion

Alors que l'âge est considéré comme un facteur de risque majeur d'infection, son poids est à relativiser. En effet, en ambulatoire chez des patients sans facteurs de risques spécifiques, l'incidence des infections reste faible. Si l'âge reste un facteur de risque indépendant, les autres facteurs de risques d'infection comme les comorbidités, les traitements ou la dépendance semblent avoir un impact prépondérant.

Ainsi, pour appréhender le risque infectieux lié au seul vieillissement, il est nécessaire d'appréhender ses composantes essentielles : les fragilités gériatriques du sujet, la perte des barrières au niveau des différents organes (peau, poumon, vessie, intestins), leur interaction avec le microbiote et l'immunosénescence. Ces facteurs qui commencent à être bien compris et à montrer des preuves solides de leur implication dans le risque infectieux ne sont pas appréhendés en pratique clinique courante bien que des médicaments contre l'immunosénescence commencent à être développés.

Des études pourraient être menées, selon notre méthode, en prenant en compte une approche plus globale du risque infectieux dans une population de sujets âgés ambulatoires sans facteurs de risques. Ceci afin de mieux appréhender le poids de l'immunosénescence et des facteurs de sénescences via les géosciences. Ainsi, l'amélioration de la prévention du risque infectieux via cette lutte contre l'immunosénescence pourrait permettre une économie d'antibiotiques et une meilleure prévention de la perte d'autonomie secondaire aux infections.



Professeur Yves ROLLAND
Médecine Interne et Gériatrie
Hôpital La Grave
Cité de la Santé - Gérontopôle
Place Lange - TSA 60033
31059 TOULOUSE CEDEX 9

le 05/09/2023

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



Bibliographie

1. Theilacker, C., Sprenger, R., Leverkus, F., Walker, J., Häckl, D., von Eiff, C., & Schiffner-Rohe, J. (2021). Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PloS one*, 16(6), e0253118.
2. Storms, A. D., Chen, J., Jackson, L. A., Nordin, J. D., Naleway, A. L., Glanz, J. M., Jacobsen, S. J., Weintraub, E. S., Klein, N. P., Gargiullo, P. M., & Fry, A. M. (2017). Rates and risk factors associated with hospitalization for pneumonia with ICU admission among adults. *BMC pulmonary medicine*, 17(1), 208.
3. Nicolle L. E. (2016). Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clinics in geriatric medicine*, 32(3), 523–538.
4. Foxman B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American journal of medicine*, 113 Suppl 1A, 5S–13S.
5. O'Brien, V. P., Hannan, T. J., Schaeffer, A. J., & Hultgren, S. J. (2015). Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Current opinion in infectious diseases*, 28(1), 97–105.
6. Foxman B. (1990). Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *American journal of public health*, 80(3), 331–333.
7. Detweiler, K., Mayers, D., & Fletcher, S. G. (2015). Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. *The Urologic clinics of North America*, 42(4), 561–568.
8. Chami, K., Gavazzi, F., Piette, B., de Wazières, B., Lejeune, et M. Rothan-Tondeur. « COL5-05 Enquête PRIAM : prévalence nationale des infections en Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) ». *Médecine et Maladies Infectieuses*, 10 Journées Nationales d'Infectiologie, 39 (1 juin 2009): S9.
9. Jain, S., Self, W. H., Wunderink, R. G., Fakhran, S., Balk, R., Bramley, A. M., Reed, C., Grijalva, C. G., Anderson, E. J., Courtney, D. M., Chappell, J. D., Qi, C., Hart, E. M., Carroll, F., Trabue, C., Donnelly, H. K., Williams, D. J., Zhu, Y., Arnold, S. R., Ampofo, K., ... CDC EPIC Study Team (2015). Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine*, 373(5), 415–427.

10. Kolditz, M., Tesch, F., Mocke, L., Höffken, G., Ewig, S., & Schmitt, J. (2016). Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respiratory medicine*, 121, 32–38.
11. Gajewska, M., Goryński, P., Paradowska-Stankiewicz, I., Lewtak, K., Piotrowicz, M., Urban, E., Cianciara, D., Wysocki, M. J., Książek, A., & Izurieta, P. (2020). Monitoring of community-acquired pneumonia hospitalisations before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine into Polish National Immunisation Programme (2009-2016): A nationwide retrospective database analysis. *Vaccine*, 38(2), 194–201.
12. Standl, E., Khunti, K., Hansen, T. B., & Schnell, O. (2019). The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *European journal of preventive cardiology*, 26(2_suppl), 7–14.
13. Salari, N., Karami, M. M., Bokaei, S., Chaleshgar, M., Shohaimi, S., Akbari, H., & Mohammadi, M. (2022). The prevalence of urinary tract infections in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*, 27(1), 20.
14. Ezzine, H., Regragui, Z., Cherkaoui, I., Naciri, M., Filali-Maltouf, A., Rguig, A., Triki, S., Elkholy, A., Bimouhen, A., Falaki, F., Ihazmad, H., Benamar, T., Oumzil, H., & Youbi, M. (2023). Factors associated with hospitalization for seasonal influenza in Morocco. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*, 29(6), 442–450.
15. Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)*, 380(9836), 37–43.
16. Sliedrecht, A., den Elzen, W. P., Verheij, T. J., Westendorp, R. G., & Gussekloo, J. (2008). Incidence and predictive factors of lower respiratory tract infections among the very elderly in the general population. The Leiden 85-plus Study. *Thorax*, 63(9), 817–822.
17. Arnold, F. W., Reyes Vega, A. M., Salunkhe, V., Furmanek, S., Furman, C., Morton, L., Faul, A., Yankeelov, P., & Ramirez, J. A. (2020). Older Adults Hospitalized for Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Outcomes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(5), 1007–1014. <https://doi-org-s.docadis.univ-tlse3.fr/10.1111/jgs.16327>

18. Forman, D. E., Maurer, M. S., Boyd, C., Brindis, R., Salive, M. E., Horne, F. M., Bell, S. P., Fulmer, T., Reuben, D. B., Zieman, S., & Rich, M. W. (2018). Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), 2149–2161.
19. WHO Centre for Health Development (Kobe, Japan). (2004) A glossary of terms for community health care and services for older persons. Kobe, Japan : WHO Center for Health Development. Available at : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68896>
20. Rougé Bugat, M. E., Bourguoin, M., Gérard, S., Lozano, S., Brechemier, D., Cestac, P., Cool, C., & Balardy, L. (2017). Drug Prescription Including Interactions with Anticancer Treatments in the Elderly: A Global Approach. *The journal of nutrition, health & aging*, 21(8), 849–854.
21. McQueenie, R., Foster, H. M. E., Jani, B. D., Katikireddi, S. V., Sattar, N., Pell, J. P., Ho, F. K., Niedzwiedz, C. L., Hastie, C. E., Anderson, J., Mark, P. B., Sullivan, M., O'Donnell, C. A., Mair, F. S., & Nicholl, B. I. (2020). Multimorbidity, polypharmacy, and COVID-19 infection within the UK Biobank cohort. *PloS one*, 15(8), e0238091.
22. Almirall, J., Serra-Prat, M., Bolibar, I., Palomera, E., Roig, J., Hospital, I., Carandell, E., Agustí, M., Ayuso, P., Estela, A., Torres, A., & Study Group of Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) (2014). Passive smoking at home is a risk factor for community-acquired pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *BMJ open*, 4(6), e005133.
23. Bailey, K. L., Sayles, H., Campbell, J., Khalid, N., Anglim, M., Ponce, J., Wyatt, T. A., McClay, J. C., Burnham, E. L., Anzalone, A., & Hanson, C. (2022). COVID-19 patients with documented alcohol use disorder or alcohol-related complications are more likely to be hospitalized and have higher all-cause mortality. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 46(6), 1023–1035.
24. Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers. [cité le 13 sept 2023] Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
25. Liu X, Long Y, Greenhalgh C, Steeg S, Wilkinson J, Li H, Verma A, Spencer A. A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with healthcare-associated infections among hospitalized patients in Chinese general hospitals from 2001 to 2022. *J*

Hosp Infect. 2023 May;135:37-49. doi: 10.1016/j.jhin.2023.02.013. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36907333.

26. Vila-Corcoles, A., Ochoa-Gondar, O., Rodriguez-Blanco, T., Raga-Luria, X., Gomez-Bertomeu, F., & EPIVAC Study Group (2009). Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respiratory medicine*, 103(2), 309–316.
27. Salzberger, B., Buder, F., Lampl, B., Ehrenstein, B., Hitzenbichler, F., Holzmann, T., Schmidt, B., & Hanses, F. (2021). Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*, 49(2), 233–239.
28. Rahman, Abdur, et Nusrat Jahan Sathi. « Risk Factors of the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis ». *International Journal of Clinical Practice* 75, no 7 (2021): e13916.
29. Lu, G., Zhang, Y., Zhang, H., Ai, J., He, L., Yuan, X., Bao, S., Chen, X., Wang, H., Cai, J., Wang, S., Zhang, W., & Xu, J. (2022). Geriatric risk and protective factors for serious COVID-19 outcomes among older adults in Shanghai Omicron wave. *Emerging microbes & infections*, 11(1), 2045–2054.
30. Caussy, C., Pattou, F., Wallet, F., Simon, C., Chalopin, S., Telliam, C., Mathieu, D., Subtil, F., Frobert, E., Alligier, M., Delaunay, D., Vanhems, P., Laville, M., Jourdain, M., Disse, E., & COVID Outcomes HCL Consortium and Lille COVID–Obesity Study Group (2020). Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(7), 562–564.
31. Yanez, N. D., Weiss, N. S., Romand, J. A., & Treggiari, M. M. (2020). COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC public health*, 20(1), 1742.
32. Carrié, I., van Kan, G. A., Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., Dartigues, J. F., Touchon, J., Dantoine, T., Rouaud, O., Bonnefoy, M., Robert, P., Cuffi, M. N., Bories, L., Bordes, S., Gasnier, Y., Desclaux, F., Sudres, K., Pesce, A., & Vellas, B. (2012). Recruitment strategies for preventive trials. The MAPT study (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial). *The journal of nutrition, health & aging*, 16(4), 355–359.
33. Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S., Bories, L., Cuffi, M. N., Dantoine, T., Dartigues, J. F., Desclaux, F., Gabelle, A., Gasnier, Y., Pesce, A., Sudres, K., Touchon, J., Robert, P., Rouaud, O., Legrand, P., Payoux, P., ... MAPT Study Group (2017). Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid

- supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 16(5), 377–389.
34. Bonten, M. J., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., van Werkhoven, C. H., van Deursen, A. M., Sanders, E. A., Verheij, T. J., Patton, M., McDonough, A., Moradoghli-Haftvani, A., Smith, H., Mellelieu, T., Pride, M. W., Crowther, G., Schmoele-Thoma, B., Scott, D. A., Jansen, K. U., ... Grobbee, D. E. (2015). Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*, 372(12), 1114–1125.
 35. Falsey, A. R., Hennessey, P. A., Formica, M. A., Cox, C., & Walsh, E. E. (2005). Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *The New England journal of medicine*, 352(17), 1749–1759.
 36. Yende, S., Alvarez, K., Loehr, L., Folsom, A. R., Newman, A. B., Weissfeld, L. A., Wunderink, R. G., Kritchevsky, S. B., Mukamal, K. J., London, S. J., Harris, T. B., Bauer, D. C., Angus, D. C., & Atherosclerosis Risk in Communities Study, the Cardiovascular Health Study, and the Health, Aging, and Body Composition Study (2013). Epidemiology and long-term clinical and biologic risk factors for pneumonia in community-dwelling older Americans: analysis of three cohorts. *Chest*, 144(3), 1008–1017.
 37. Kumar, R., Dar, L., Amarchand, R., Saha, S., Lafond, K. E., Purakayastha, D. R., Kumar, R., Choudekar, A., Gopal, G., Dhakad, S., Narayan, V. V., Wahi, A., Chhokar, R., Lindstrom, S., Whitaker, B., Choudhary, A., Dey, A. B., & Krishnan, A. (2021). Incidence, risk factors, and viral etiology of community-acquired acute lower respiratory tract infection among older adults in rural north India. *Journal of global health*, 11, 04027.
 38. Falcone, M., & Tiseo, G. (2023). Skin and soft tissue infections in the elderly. *Current opinion in infectious diseases*, 36(2), 102–108.
 39. Lee, H., Hong, Y., & Kim, M. (2021). Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12489.
 40. Cuervo, G., Gasch, O., Shaw, E., Camoez, M., Domínguez, M. Á., Padilla, B., Pintado, V., Almirante, B., Lepe, J. A., López-Medrano, F., Ruiz de Gopegui, E., Martínez, J. A., Montejo, J. M., Perez-Nadales, E., Arnáiz, A., Goenaga, M. Á., Benito, N., Horcajada,

- J. P., Rodríguez-Baño, J., Pujol, M., ... REIPI/GEIH study group (2016). Clinical characteristics, treatment and outcomes of MRSA bacteraemia in the elderly. *The Journal of infection*, 72(3), 309–316.
41. Marwick, C., Santiago, V. H., McCowan, C., Broomhall, J., & Davey, P. (2013). Community acquired infections in older patients admitted to hospital from care homes versus the community: cohort study of microbiology and outcomes. *BMC geriatrics*, 13, 12.
 42. Rapp, K., Rothenbacher, D., Magaziner, J., Becker, C., Benzinger, P., König, H. H., Jaensch, A., & Büchele, G. (2015). Risk of Nursing Home Admission After Femoral Fracture Compared With Stroke, Myocardial Infarction, and Pneumonia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(8), 715.e7–715.e12.
 43. Valiani, V., Gao, S., Chen, Z., Swami, S., Harle, C. A., Lipori, G., Sourdet, S., Wu, S., Nayfield, S. G., Sabbá, C., Pahor, M., & Manini, T. M. (2016). In-Hospital Mobility Variations Across Primary Diagnoses Among Older Adults. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(5), 465.e1–465.e4658.
 44. Davydow, D. S., Hough, C. L., Levine, D. A., Langa, K. M., & Iwashyna, T. J. (2013). Functional disability, cognitive impairment, and depression after hospitalization for pneumonia. *The American journal of medicine*, 126(7), 615–24.e5.
 45. Magliano, E., Grazioli, V., Deflorio, L., Leuci, A. I., Mattina, R., Romano, P., & Cocuzza, C. E. (2012). Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 349597.
 46. Nicolle L. E. (1997). Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infectious disease clinics of North America*, 11(3), 647–662. [https://doi-org-s.docadis.univ-tlse3.fr/10.1016/s0891-5520\(05\)70378-0](https://doi-org-s.docadis.univ-tlse3.fr/10.1016/s0891-5520(05)70378-0)
 47. Petty, L. A., Vaughn, V. M., Flanders, S. A., Malani, A. N., Conlon, A., Kaye, K. S., Thyagarajan, R., Osterholzer, D., Nielsen, D., Eschenauer, G. A., Bloemers, S., McLaughlin, E., & Gandhi, T. N. (2019). Risk Factors and Outcomes Associated With Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Hospitalized Patients. *JAMA internal medicine*, 179(11), 1519–1527.
 48. Herrera-Esposito, D., & de Los Campos, G. (2022). Age-specific rate of severe and critical SARS-CoV-2 infections estimated with multi-country seroprevalence studies. *BMC infectious diseases*, 22(1), 311.

49. Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L. A., Dean, N. C., Fine, M. J., Flanders, S. A., Griffin, M. R., Metersky, M. L., Musher, D. M., Restrepo, M. I., & Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(7), e45–e67.
50. Luna, C. M., Pulido, L., & Burgos, D. (2018). Why is the rate of pneumococcal pneumonia declining?. *Current opinion in pulmonary medicine*, 24(3), 205–211.
51. Luna, C. M., Pulido, L., & Burgos, D. (2018). Why is the rate of pneumococcal pneumonia declining?. *Current opinion in pulmonary medicine*, 24(3), 205–211.
52. Teramoto, S., Fukuchi, Y., Sasaki, H., Sato, K., Sekizawa, K., Matsuse, T., & Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease (2008). High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(3), 577–579.
53. Mitani, Y., Oki, Y., Fujimoto, Y., Yamaguchi, T., Yamada, Y., Yamada, K., Ito, T., Shiotani, H., & Ishikawa, A. (2018). Relationship between the Functional Independence Measure and Mann Assessment of Swallowing Ability in hospitalized patients with pneumonia. *Geriatrics & gerontology international*, 18(12), 1620–1624
54. Shimizu, K., Maeda, H., Sando, E., Fujita, A., Tashiro, M., Tanaka, T., Izumikawa, K., Motomura, K., & Morimoto, K. (2022). Epidemiology of SARS-CoV-2 infection in nursing facilities and the impact of their clusters in a Japanese core city. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 28(7),
55. Lengelé, L., Locquet, M., Moutschen, M., Beudart, C., Kaux, J. F., Gillain, S., Reginster, J. Y., & Bruyère, O. (2022). Frailty but not sarcopenia nor malnutrition increases the risk of developing COVID-19 in older community-dwelling adults. *Aging clinical and experimental research*, 34(1), 223–234.
56. Xue Q. L. (2011). The frailty syndrome: definition and natural history. *Clinics in geriatric medicine*, 27(1), 1–15.
57. Bandeen-Roche, K., Seplaki, C. L., Huang, J., Buta, B., Kalyani, R. R., Varadhan, R., Xue, Q. L., Walston, J. D., & Kasper, J. D. (2015). Frailty in Older Adults: A Nationally

- Representative Profile in the United States. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 70(11), 1427–1434
58. Cillóniz, C., Dominedò, C., Pericàs, J. M., Rodríguez-Hurtado, D., & Torres, A. (2020). Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 29(155), 190126.
 59. Iwai-Saito, K., Sato, K., Aida, J., & Kondo, K. (2023). Association of frailty with influenza and hospitalization due to influenza among independent older adults: a longitudinal study of Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *BMC geriatrics*, 23(1), 249.
 60. Dong, J., Chen, R., Song, X., Guo, Z., & Sun, W. (2023). Quality of life and mortality in older adults with sepsis after one-year follow up: A prospective cohort study demonstrating the significant impact of frailty. *Heart & lung : the journal of critical care*, 60, 74–80.
 61. Järvinen, H., Tolppanen, A. M., & Hartikainen, S. (2023). Risk factors of pneumonia in persons with and without Alzheimer's disease: a matched cohort study. *BMC geriatrics*, 23(1), 227.
 62. Zhou, J., Liu, C., Sun, Y., Huang, W., & Ye, K. (2021). Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. *Brain, behavior, and immunity*, 91, 383–392.
 63. Rolland Y, Vellas B. La sarcopénie [Sarcopenia]. *Rev Med Interne*. 2009 Feb;30(2):150-60. French. doi: 10.1016/j.revmed.2008.08.013. Epub 2008 Sep 30. PMID: 18829138.
 64. Tournadre, A., Vial, G., Capel, F., Soubrier, M., & Boirie, Y. (2019). Sarcopenia. *Joint bone spine*, 86(3), 309–314.
 65. Altuna-Venegas, S., Aliaga-Vega, R., Maguiña, J. L., Parodi, J. F., & Runzer-Colmenares, F. M. (2019). Risk of community-acquired pneumonia in older adults with sarcopenia of a hospital from Callao, Peru 2010-2015. *Archives of gerontology and geriatrics*, 82, 100–105.
 66. Okazaki T, Suzukamo Y, Miyatake M, Komatsu R, Yaekashiwa M, Nihei M, Izumi S, Ebihara T. Respiratory Muscle Weakness as a Risk Factor for Pneumonia in Older People. *Gerontology*. 2021;67(5):581-590. doi: 10.1159/000514007. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33621975.

67. Piotrowicz, K., Ryś, M., Perera, I., Gryglewska, B., Fedyk-Łukasik, M., Michel, J. P., Wizner, B., Sydor, W., Olszanecka, A., Grodzicki, T., & Gąsowski, J. (2022). Factors associated with mortality in hospitalised, non-severe, older COVID-19 patients - the role of sarcopenia and frailty assessment. *BMC geriatrics*, 22(1), 941.
68. Jackson, M. L., Walker, R., Lee, S., Larson, E., & Dublin, S. (2016). Predicting 2-Year Risk of Developing Pneumonia in Older Adults without Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(7), 1439–1447
69. Cheval, B., Sieber, S., Maltagliati, S., Millet, G. P., Formánek, T., Chalabaev, A., Cullati, S., & Boisgontier, M. P. (2021). Muscle strength is associated with COVID-19 hospitalization in adults 50 years of age or older. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 12(5), 1136–1143.
70. Yamada, K., Iwata, K., Tachikawa, R., Yoshimura, Y., Kanejima, Y., Yamamoto, A., Ono, K., Honda, A., Kohara, N., Tomii, K., Ishikawa, A., & Kitai, T. (2021). Impact of physical frailty on the clinical outcomes of older patients hospitalized for pneumonia. *Geriatrics & gerontology international*, 21(10), 926–931.
71. Leij-Halfwerk, S., Verwijs, M. H., van Houdt, S., Borkent, J. W., Guaitoli, P. R., Pelgrim, T., Heymans, M. W., Power, L., Visser, M., Corish, C. A., de van der Schueren, M. A. E., & MaNuEL Consortium (2019). Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 126, 80–89.
72. Serra-Prat, M., Palomera, M., Gomez, C., Sar-Shalom, D., Saiz, A., Montoya, J. G., Navajas, M., Palomera, E., & Clavé, P. (2012). Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age and ageing*, 41(3), 376–381.
73. Huang, W., Sun, Y., Xing, Y., & Wang, C. (2019). Functional impairment and serum albumin predict in-hospital mortality in nonagenarians with acute infection: a retrospective cohort study. *BMC geriatrics*, 19(1), 269.
74. Cui, N., Tong, H., Li, Y., Ge, Y., Shi, Y., Lv, P., Zhao, X., Zhang, J., Fu, G., Zhou, Y., Jiang, K., Lin, N., Bai, T., Jin, R., Wei, S., Yang, X., & Li, X. (2021). Role of Prealbumin in Predicting the Prognosis of Severely and Critically Ill COVID-19 Patients. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 105(3), 718–726.

75. Tang, M., Quanstrom, K., Jin, C., & Suskind, A. M. (2019). Recurrent Urinary Tract Infections are Associated With Frailty in Older Adults. *Urology*, 123, 24–27.
76. Schneider, J. L., Rowe, J. H., Garcia-de-Alba, C., Kim, C. F., Sharpe, A. H., & Haigis, M. C. (2021). The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*, 184(8), 1990–2019.
77. Watson, J. K., Sanders, P., Dunmore, R., Rosignoli, G., Julé, Y., Rawlins, E. L., Mustelin, T., May, R., Clarke, D., & Finch, D. K. (2020). Distal lung epithelial progenitor cell function declines with age. *Scientific reports*, 10(1), 10490.
78. Godin, L. M., Sandri, B. J., Wagner, D. E., Meyer, C. M., Price, A. P., Akinnola, I., Weiss, D. J., & Panoskaltsis-Mortari, A. (2016). Decreased Laminin Expression by Human Lung Epithelial Cells and Fibroblasts Cultured in Acellular Lung Scaffolds from Aged Mice. *PloS one*, 11(3), e0150966.
79. Olmo-Fontánez, A. M., & Turner, J. (2022). Tuberculosis in an Aging World. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1101.
80. Janssens, J. P., Pache, J. C., & Nicod, L. P. (1999). Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *The European respiratory journal*, 13(1), 197–205.
81. Angelidis, I., Simon, L. M., Fernandez, I. E., Strunz, M., Mayr, C. H., Greiffo, F. R., Tsitsiridis, G., Ansari, M., Graf, E., Strom, T. M., Nagendran, M., Desai, T., Eickelberg, O., Mann, M., Theis, F. J., & Schiller, H. B. (2019). An atlas of the aging lung mapped by single cell transcriptomics and deep tissue proteomics. *Nature communications*, 10(1), 963.
82. Travaglini, K. J., Nabhan, A. N., Penland, L., Sinha, R., Gillich, A., Sit, R. V., Chang, S., Conley, S. D., Mori, Y., Seita, J., Berry, G. J., Shrager, J. B., Metzger, R. J., Kuo, C. S., Neff, N., Weissman, I. L., Quake, S. R., & Krasnow, M. A. (2020). A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. *Nature*, 587(7835), 619–625.
83. Lloyd, C. M., & Marsland, B. J. (2017). Lung Homeostasis: Influence of Age, Microbes, and the Immune System. *Immunity*, 46(4), 549–561.
84. Moffatt, M. F., & Cookson, W. O. (2017). The lung microbiome in health and disease. *Clinical medicine (London, England)*, 17(6), 525–529.
85. Hazeldine, J., Harris, P., Chapple, I. L., Grant, M., Greenwood, H., Livesey, A., Sapey, E., & Lord, J. M. (2014). Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals. *Aging cell*, 13(4), 690–698.

86. Boe, D. M., Boule, L. A., & Kovacs, E. J. (2017). Innate immune responses in the ageing lung. *Clinical and experimental immunology*, 187(1), 16–25.
87. Masopust, D., & Soerens, A. G. (2019). Tissue-Resident T Cells and Other Resident Leukocytes. *Annual review of immunology*, 37, 521–546.
88. Muruganandah, V., Sathkumara, H. D., Navarro, S., & Kupz, A. (2018). A Systematic Review: The Role of Resident Memory T Cells in Infectious Diseases and Their Relevance for Vaccine Development. *Frontiers in immunology*, 9, 1574.
89. Ramasamy R, Baker DS, Lemtiri-Chlieh F, Rosenberg DA, Woon E, Al-Naggar IM, Hardy CC, Levine ES, Kuchel GA, Bartley JM, Smith PP. Loss of resilience contributes to detrusor underactivity in advanced age. *Biogerontology*. 2023 Apr;24(2):163-181.
90. Ligon, M. M., Joshi, C. S., Fashemi, B. E., Salazar, A. M., & Mysorekar, I. U. (2023). Effects of aging on urinary tract epithelial homeostasis and immunity. *Developmental biology*, 493, 29–39.
91. Truzzi, J. C., Almeida, F. M., Nunes, E. C., & Sadi, M. V. (2008). Residual urinary volume and urinary tract infection--when are they linked?. *The Journal of urology*, 180(1), 182–185.
92. Ligon, M. M., Wang, C., DeJong, E. N., Schulz, C., Bowdish, D. M. E., & Mysorekar, I. U. (2020). Single cell and tissue-transcriptomic analysis of murine bladders reveals age- and TNF α -dependent but microbiota-independent tertiary lymphoid tissue formation. *Mucosal immunology*, 13(6), 908–918.
93. Huang, J., Fu, L., Huang, J., Zhao, J., Zhang, X., Wang, W., Liu, Y., Sun, B., Qiu, J., Hu, X., Liu, Z., & Guo, X. (2022). Group 3 Innate Lymphoid Cells Protect the Host from the Uropathogenic *Escherichia coli* Infection in the Bladder. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 9(6), e2103303.
94. Bhide, A., Tailor, V., & Khullar, V. (2020). Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and recurrent urinary tract infection and the potential role of the urinary microbiome. *Post reproductive health*, 26(2), 87–90.
95. Bradley, M. S., Cabrera, C., Clark, S. G., Sassani, J., Venuti, K., & Ackenbom, M. F. (2020). Sporadic compared to recurrent urinary tract infections: Considerations for urogynecologic patients. *Neurourology and urodynamics*, 39(8), 2186–2191. <https://doi-org-s.docadis.univ-tlse3.fr/10.1002/nau.24471>

96. Grubeck-Loebenstien, B., Della Bella, S., Iorio, A. M., Michel, J. P., Pawelec, G., & Solana, R. (2009). Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. *Aging clinical and experimental research*, 21(3), 201–209.
97. Fortin, C. F., McDonald, P. P., Lesur, O., & Fülöp, T., Jr (2008). Aging and neutrophils: there is still much to do. *Rejuvenation research*, 11(5), 873–882
98. Sauce, D., Dong, Y., Campillo-Gimenez, L., Casulli, S., Bayard, C., Autran, B., Boddaert, J., Appay, V., & Elbim, C. (2017). Reduced Oxidative Burst by Primed Neutrophils in the Elderly Individuals Is Associated With Increased Levels of the CD16bright/CD62Ldim Immunosuppressive Subset. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(2), 163–172.
99. Gayoso, I., Sanchez-Correa, B., Campos, C., Alonso, C., Pera, A., Casado, J. G., Morgado, S., Tarazona, R., & Solana, R. (2011). Immunosenescence of human natural killer cells. *Journal of innate immunity*, 3(4), 337–343.
100. Jiang, W., Chai, N. R., Maric, D., and Bielekova, B. (2011). Unexpected role for granzyme K in CD56bright NK cell-mediated immunoregulation of multiple sclerosis. *J. Immunol. Balt.* 187, 781–790.
101. Jing, Y., Shaheen, E., Drake, R. R., Chen, N., Gravenstein, S., & Deng, Y. (2009). Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Human immunology*, 70(10), 777–784.
102. Chougnet, C. A., Thacker, R. I., Shehata, H. M., Hennies, C. M., Lehn, M. A., Lages, C. S., & Janssen, E. M. (2015). Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 195(6), 2624–2632.
103. Seidler, S., Zimmermann, H. W., Bartneck, M., Trautwein, C., & Tacke, F. (2010). Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. *BMC immunology*, 11, 30.
104. Linehan, E., & Fitzgerald, D. C. (2015). Ageing and the immune system: focus on macrophages. *European journal of microbiology & immunology*, 5(1), 14–24.
105. Mueller, A. L., McNamara, M. S., & Sinclair, D. A. (2020). Why does COVID-19 disproportionately affect older people?. *Aging*, 12(10), 9959–9981]

106. Guerville Florent, GF (2015, 19 mars) Vieillissement Immunitaire [Power Point Slide], Service de G erontologie Clinique –Service de Néphrologie –CHU de BordeauxCNRS UMR 5164 «Composantes Inn es de Réponse Immunitaire et Différenciation»
107. Allman, D., & Miller, J. P. (2005). B cell development and receptor diversity during aging. *Current opinion in immunology*, 17(5), 463–467.
108. Pang, W. W., Price, E. A., Sahoo, D., Beerman, I., Maloney, W. J., Rossi, D. J., Schrier, S. L., & Weissman, I. L. (2011). Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(50), 20012–20017.
109. Ergen, A. V., Boles, N. C., & Goodell, M. A. (2012). Rantes/Ccl5 influences hematopoietic stem cell subtypes and causes myeloid skewing. *Blood*, 119(11), 2500–2509.
110. [Sauce Delphine, SD (2016, 1er juin) Vieillissement Immunitaire : du fondamental   la clinique [Power Point Slide], Département d’Immunologie Hôpital Piti -Salpêtrière.
111. Lee, J., Papanoditis, P., Horton, A. P., Fr hwirth, A., McDaniel, J. R., Jung, J., Boutz, D. R., Hussein, D. A., Tanno, Y., Pappas, L., Ippolito, G. C., Corti, D., Lanzavecchia, A., & Georgiou, G. (2019). Persistent Antibody Clonotypes Dominate the Serum Response to Influenza over Multiple Years and Repeated Vaccinations. *Cell host & microbe*, 25(3), 367–376.e5.
112. Henry, C., Zheng, N. Y., Huang, M., Cabanov, A., Rojas, K. T., Kaur, K., Andrews, S. F., Palm, A. E., Chen, Y. Q., Li, Y., Hoskova, K., Utset, H. A., Vieira, M. C., Wrammert, J., Ahmed, R., Holden-Wiltse, J., Topham, D. J., Treanor, J. J., Ertl, H. C., Schmader, K. E., ... Wilson, P. C. (2019). Influenza Virus Vaccination Elicits Poorly Adapted B Cell Responses in Elderly Individuals. *Cell host & microbe*, 25(3), 357–366.e6.
113. Weksler, M. E., Goodhardt, M., & Szabo, P. (2002). The effect of age on B cell development and humoral immunity. *Springer seminars in immunopathology*, 24(1), 35–52.
114. Pulko, V., Davies, J. S., Martinez, C., Lanteri, M. C., Busch, M. P., Diamond, M. S., Knox, K., Bush, E. C., Sims, P. A., Sinari, S., Billheimer, D., Haddad, E. K., Murray, K. O., Wertheimer, A. M., & Nikolich-Žugich, J. (2016). Human memory T cells with a

- naive phenotype accumulate with aging and respond to persistent viruses. *Nature immunology*, 17(8), 966–975.
115. Chapter 7 « Humoral Immune Responses » in Abbas, Abul K., Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2019, p137-157
 116. Lopes, A. B., Lopes, L. B., da Silveira Antunes, R. N., Fukasawa, J. T., de A Cavaretto, D., & Calamita, Z. (2018). Effects of Immunosenescence on the Lower Expression of Surface Molecules in Neutrophils and Lymphocytes. *Current aging science*, 11(2), 118–125.
 117. Labrie, J. E., 3rd, Sah, A. P., Allman, D. M., Cancro, M. P., & Gerstein, R. M. (2004). Bone marrow microenvironmental changes underlie reduced RAG-mediated recombination and B cell generation in aged mice. *The Journal of experimental medicine*, 200(4), 411–423.
 118. de Bourcy, C. F., Angel, C. J., Vollmers, C., Dekker, C. L., Davis, M. M., & Quake, S. R. (2017). Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(5), 1105–1110.
 119. Verovskaya, E., Broekhuis, M. J., Zwart, E., Ritsema, M., van Os, R., de Haan, G., & Bystrykh, L. V. (2013). Heterogeneity of young and aged murine hematopoietic stem cells revealed by quantitative clonal analysis using cellular barcoding. *Blood*, 122(4), 523–532.
 120. Abreu, R. B., Kirchenbaum, G. A., Sautto, G. A., Clutter, E. F., & Ross, T. M. (2021). Impaired memory B-cell recall responses in the elderly following recurrent influenza vaccination. *PloS one*, 16(8), e0254421.
 121. Henry, C., Palm, A. E., Krammer, F., & Wilson, P. C. (2018). From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine. *Trends in immunology*, 39(1), 70–79.
 122. Rondy, M., El Omeiri, N., Thompson, M. G., Levêque, A., Moren, A., & Sullivan, S. G. (2017). Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *The Journal of infection*, 75(5), 381–394.

123. Fabiani, M., Puopolo, M., Morciano, C., Spuri, M., Spila Alegiani, S., Filia, A., D'Ancona, F., Del Manso, M., Riccardo, F., Tallon, M., Proietti, V., Sacco, C., Massari, M., Da Cas, R., Mateo-Urdiales, A., Siddu, A., Battilomo, S., Bella, A., Palamara, A. T., Popoli, P., ... Italian Integrated Surveillance of covid-19 study group and Italian covid-19 Vaccines Registry group (2022). Effectiveness of mRNA vaccines and waning of protection against SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 during predominant circulation of the delta variant in Italy: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 376, e069052.
124. van Deursen, A. M. M., van Houten, M. A., Webber, C., Patton, M., Scott, D. A., Patterson, S., Sidhu, M., Drews, W., Gruber, W. C., Emini, E. A., Grobbee, D. E., Bonten, M. J. M., & Sanders, E. A. M. (2017). Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(5), 787–795.
125. Pinti, M., Appay, V., Campisi, J., Frasca, D., Fülöp, T., Sauce, D., Larbi, A., Weinberger, B., & Cossarizza, A. (2016). Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *European journal of immunology*, 46(10), 2286–2301.
126. Thome, J. J., Grinshpun, B., Kumar, B. V., Kubota, M., Ohmura, Y., Lerner, H., Sempowski, G. D., Shen, Y., & Farber, D. L. (2016). Longterm maintenance of human naive T cells through in situ homeostasis in lymphoid tissue sites. *Science immunology*, 1(6), eaah6506.
127. Andrew, D., & Aspinall, R. (2002). Age-associated thymic atrophy is linked to a decline in IL-7 production. *Experimental gerontology*, 37(2-3), 455–463.
128. Shitara, S., Hara, T., Liang, B., Wagatsuma, K., Zuklys, S., Holländer, G. A., Nakase, H., Chiba, T., Tani-ichi, S., & Ikuta, K. (2013). IL-7 produced by thymic epithelial cells plays a major role in the development of thymocytes and TCR $\gamma\delta^+$ intraepithelial lymphocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 190(12), 6173–6179.
129. Kugler-Umana, O., Devarajan, P., & Swain, S. L. (2020). Understanding the Heterogeneous Population of Age-Associated B Cells and Their Contributions to Autoimmunity and Immune Response to Pathogens. *Critical reviews in immunology*, 40(4), 297–309.

130. Sun, H., Kang, X., Chen, X., Cai, L., Li, Y., Yu, J., Wu, C., & Deng, X. (2022). Immunosenescence evaluation of peripheral blood lymphocyte subsets in 957 healthy adults from 20 to 95 years old. *Experimental gerontology*, 157, 111615.
131. Britanova, O. V., Putintseva, E. V., Shugay, M., Merzlyak, E. M., Turchaninova, M. A., Staroverov, D. B., Bolotin, D. A., Lukyanov, S., Bogdanova, E. A., Mamedov, I. Z., Lebedev, Y. B., & Chudakov, D. M. (2014). Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 192(6), 2689–2698.
132. Godlove, J., Chiu, W. K., & Weng, N. P. (2007). Gene expression and generation of CD28-CD8 T cells mediated by interleukin 15. *Experimental gerontology*, 42(5), 412–415.
133. Huff, W. X., Kwon, J. H., Henriquez, M., Fetcko, K., & Dey, M. (2019). The Evolving Role of CD8+CD28- Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2810.
134. Rea, I. M., McNerlan, S. E., & Alexander, H. D. (1999). CD69, CD25, and HLA-DR activation antigen expression on CD3+ lymphocytes and relationship to serum TNF- α , IFN- γ , and sIL-2R levels in aging. *Experimental gerontology*, 34(1), 79–93.
135. Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2013). Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nature immunology*, 14(5), 428–436.
136. Lopes, A. B., Lopes, L. B., da Silveira Antunes, R. N., Fukasawa, J. T., de A Cavaretto, D., & Calamita, Z. (2018). Effects of Immunosenescence on the Lower Expression of Surface Molecules in Neutrophils and Lymphocytes. *Current aging science*, 11(2), 118–125.
137. Greinert, U., Schlaak, M., Rüsç-Gerdes, S., Flad, H. D., & Ernst, M. (2000). Low in vitro production of interferon- γ and tumor necrosis factor- α in HIV-seronegative patients with pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Journal of clinical immunology*, 20(6), 445–452.
138. Kwon, Y. S., Kim, E. J., Lee, S. H., Suh, G. Y., Chung, M. P., Kim, H., Kwon, O. J., & Koh, W. J. (2007). Decreased cytokine production in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Lung*, 185(6), 337–341.
139. Jagger, A., Shimojima, Y., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2014). Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review. *Gerontology*, 60(2), 130–137.

140. Chapter 5 «T Cell–Mediated Immunity» in Abbas, Abul K., Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2019, p96-118
141. Mansfield, A. S., Nevala, W. K., Dronca, R. S., Leontovich, A. A., Shuster, L., & Markovic, S. N. (2012). Normal ageing is associated with an increase in Th2 cells, MCP-1 (CCL1) and RANTES (CCL5), with differences in sCD40L and PDGF-AA between sexes. *Clinical and experimental immunology*, 170(2), 186–193
142. Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, T. B., Oukka, M., Weiner, H. L., & Kuchroo, V. K. (2006). Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 441(7090), 235–238.
143. Alizadeh, D., Katsanis, E., & Larmonier, N. (2013). The multifaceted role of Th17 lymphocytes and their associated cytokines in cancer. *Clinical & developmental immunology*, 2013, 957878.
144. Weinberg, A., Pang, L., Johnson, M. J., Caldas, Y., Cho, A., Tovar-Salazar, A., Canniff, J., Schmader, K. E., Popmihajlov, Z., & Levin, M. J. (2019). The Effect of Age on the Immunogenicity of the Live Attenuated Zoster Vaccine Is Predicted by Baseline Regulatory T Cells and Varicella-Zoster Virus-Specific T Cell Immunity. *Journal of virology*, 93(15), e00305-19.
145. McElhaney, J. E., Ewen, C., Zhou, X., Kane, K. P., Xie, D., Hager, W. D., Barry, M. B., Kleppinger, A., Wang, Y., & Bleackley, R. C. (2009). Granzyme B: Correlates with protection and enhanced CTL response to influenza vaccination in older adults. *Vaccine*, 27(18), 2418–2425.
146. Thiery, J., Keefe, D., Boulant, S., Boucrot, E., Walch, M., Martinvalet, D., Goping, I. S., Bleackley, R. C., Kirchhausen, T., & Lieberman, J. (2011). Perforin pores in the endosomal membrane trigger the release of endocytosed granzyme B into the cytosol of target cells. *Nature immunology*, 12(8), 770–777.
147. Marinelli, I., van Lier, A., de Melker, H., Pugliese, A., & van Boven, M. (2017). Estimation of age-specific rates of reactivation and immune boosting of the varicella zoster virus. *Epidemics*, 19, 1–12.
148. Opal, S. M., Girard, T. D., & Ely, E. W. (2005). The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41 Suppl 7, S504–S512.

149. Cooper, M. A., Fehniger, T. A., & Caligiuri, M. A. (2001). The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in immunology*, 22(11), 633–640.
150. Gayoso, I., Sanchez-Correa, B., Campos, C., Alonso, C., Pera, A., Casado, J. G., Morgado, S., Tarazona, R., & Solana, R. (2011). Immunosenescence of human natural killer cells. *Journal of innate immunity*, 3(4), 337–343.
151. Alonso-Arias, R., Moro-García, M. A., Vidal-Castiñeira, J. R., Solano-Jaurrieta, J. J., Suárez-García, F. M., Coto, E., & López-Larrea, C. (2011). IL-15 preferentially enhances functional properties and antigen-specific responses of CD4+CD28(null) compared to CD4+CD28+ T cells. *Aging cell*, 10(5), 844–852.
152. Fülöp, T., Dupuis, G., Witkowski, J. M., & Larbi, A. (2016). The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 68(2), 84–91.
153. Wikby, A., Månsson, I. A., Johansson, B., Strindhall, J., & Nilsson, S. E. (2008). The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology*, 9(5), 299–308
154. Garrido-Rodríguez, V., Herrero-Fernández, I., Castro, M. J., Castillo, A., Rosado-Sánchez, I., Galvá, M. I., Ramos, R., Olivás-Martínez, I., Bulnes-Ramos, Á., Cañizares, J., Leal, M., & Pacheco, Y. M. (2021). Immunological features beyond CD4/CD8 ratio values in older individuals. *Aging*, 13(10), 13443–13459
155. Prozan, L., Shusterman, E., Ablin, J., Mitelpunkt, A., Weiss-Meilik, A., Adler, A., Choshen, G., & Kehat, O. (2021). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Scientific reports*, 11(1), 21519
156. Lee, H., Kim, I., Kang, B. H., & Um, S. J. (2021). Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia. *PloS one*, 16(4), e0250067.
157. Saavedra, D., Fuertes, S. A., Suárez, G. M., González, A., Lorenzo-Luaces, P., García, B., Aznar, E., Mazonra, Z., Crombet, T., Speiser, D. E., & Lage, A. (2019). Biomodulina T partially restores immunosenescent CD4 and CD8 T cell compartments in the elderly. *Experimental gerontology*, 124, 11063

Facteurs de risque d'infection liés au vieillissement dans la cohorte MAPT

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Les infections sont plus fréquentes et plus graves chez les sujets âgés mais le poids de l'âge seul dans le risque infectieux n'est pas connu. L'objectif de cette étude est de calculer l'incidence des infections chez les sujets de plus de 65 ans, vivant à domicile sans facteurs de risque infectieux et de discuter des facteurs de risques liés au vieillissement à tenir compte en pratique clinique. **Méthode** : Nous avons mesuré l'incidence des infections chez les patients sans facteurs de risque infectieux ayant fait une infection sévère et ceux n'en ayant pas fait au cours de suivi sur 3 ans de la cohorte MAPT et comparé ces 2 groupes. **Résultat** : L'incidence de MAPT est de 8 infections/400 patients sur 3 ans (soit 67/10000/an) dont 7 infections d'origine endogène. **Conclusion** : L'âge ne serait pas un facteur de risque infectieux aussi important qu'on ne le pense mais reste difficilement évaluable. Il dépend de plusieurs facteurs : les fragilités gériatriques, l'immunosénescence et l'interaction avec le microbiote. Appréhender le risque infectieux de façon globale et l'inclure dans l'approche clinique pourrait améliorer la prise en charge des infections du sujet âgé.

RESUME EN ANGLAIS :

Introduction : Infections are more frequent and more serious in elderly subjects, but the contribution of age alone to the risk of infection is not known. The aim of this study was to calculate the incidence of infections in subjects aged over 65, living at home without infectious risk factors, and to discuss age-related risk factors to be taken into account in clinical practice. **Method** : We measured the incidence of infections in patients without infectious risk factors who developed a severe infection and those who did not during the 3-year follow-up of the MAPT cohort, and compared these 2 groups. **Result** : The incidence of MAPT was 8 infections/400 patients over 3 years (i.e. 67/10000/year), including 7 infections of endogenous origin. **Conclusion** : Age may not be as important a risk factor for infection as is thought, but it remains difficult to assess. It depends on several factors: geriatric frailties, immunosenescence and interaction with the microbiota. Taking a global view of infectious risk and including it in the clinical approach could improve the management of infections in the elderly.

TITRE EN ANGLAIS : Infection risk factors linked to aging in the MAPT cohort

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Gériatrique

MOTS-CLÉS : Infections, facteur de risque immunosénescence, gériatrie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Stéphane GERARD