



En ligne
<https://ajhs.atrss.dz>



Revue Générale

Antibiothérapie chez le sujet âgé : revue de littérature du présent et de l'avenir de sa prescription

Antibiotic therapy in the elderly: literature review of the present and the future of its prescription

Bendjemil Amina 

Hopital de référence Covid – Guelma

RESUME

Les maladies infectieuses constituent un problème de santé publique de plus en plus préoccupant notamment chez les personnes âgées, car elles y sont responsables d'une morbidité et une mortalité élevées. En effet, les sujets âgés deviennent de plus en plus à risque d'infection du fait de la sénescence et des comorbidités qui accompagnent souvent le vieillissement. Par conséquent, plus de médicaments sont administrés dont les antibiotiques, ce qui entraîne une augmentation des réactions indésirables et des interactions médicamenteuses. De plus, à mesure que la composition du corps et ses capacités fonctionnelles changent, le devenir des médicaments dans l'organisme et leurs effets peuvent être modifiés.

Compte tenu du risque d'infections nosocomiales et du taux élevé de bactéries résistantes aux antibiotiques dans cette population croissante, de nouvelles mesures pour la prévention et le traitement des infections doivent être développées ainsi que des solutions aux problèmes de résistance.

Actuellement, nous sommes confrontés à un manque d'informations concernant les réponses aux antibiotiques chez cette catégorie en raison de la faible représentation des personnes âgées dans les essais cliniques. La collaboration entre infectiologues, microbiologistes, politiciens, chercheurs et industriels est nécessaire pour une meilleure prise en charge. Les patients âgés ont besoin d'un véritable engagement, non seulement dans la pratique quotidienne, mais aussi dans la recherche médicale.

MOTS CLES: sujets âgés, infections, antibiotiques, résistance, bactéries.

ABSTRACT

Infectious diseases constitute a worrying public health problem, particularly among the elderly, because they are responsible for high morbidity and mortality. In fact, elderly subjects are increasingly at risk of infection due to senescence and co-morbidities which often accompany aging. As a result, more drugs are given including antibiotics, leading to increased rates of adverse reactions and drug interactions. In addition, as the composition of the body and its functional abilities change, the disposition of drugs in the body and their effects may be altered. Given the risk of nosocomial infections and the high rate of multidrug resistant bacteria in this growing population, new measures for the prevention and treatment of infections should be developed as well as solutions to the resistance problems. Currently, we are facing a lack of information regarding antibiotic responses in this category due to the low representation of older people in clinical trials. Collaboration between infectious disease specialists, microbiologists, politicians, researchers and industrialists is necessary for better management. Elderly patients need a real commitment, not only in daily practice, but also in medical research.

KEYWORDS: elderly, infections, antibiotics, resistance, bacteria.



Introduction

Le vieillissement de la population a de profondes conséquences sociologiques, économiques et médicales. Avec l'âge, la prévalence de la plupart des maladies augmente suite à une réduction progressive des capacités homéostatiques ou adaptatives ; par conséquent, les réponses aux contraintes environnementales ou aux perturbations du milieu interne sont diminuées ou retardées.

La définition de la personne âgée prend en compte l'âge et la fragilité : >75 ans ou >65ans et au moins 3 critères de fragilité (critères de Fried) qui sont [1]:

- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année,
- Vitesse de marche lente,
- Faible endurance,
- Faiblesse /fatigue,
- Activité physique réduite.

L'Algérie, à l'instar des pays en voie de développement, est en pleine période de transition démographique. Selon l'office national des statistiques, et au 1^{er} janvier 2019, elle a atteint 43 millions d'habitants, dont 9,3% âgés de 60 ans et plus. Le taux de dépendance des 60 ans et plus passera de 15,9% en 2019 à 29% en 2040 [2].

Les maladies infectieuses font partie des principales causes d'hospitalisation des sujets âgés, elles sont plus fréquentes, plus graves et associées à une mortalité plus élevée.

Plusieurs facteurs rendent les personnes âgées fragiles et susceptibles de développer des infections, tels que la sénescence immuno-logique, les modifications physiologiques (achlorhydrie gastrique, fragilisation de la barrière cutané-muqueuse..), les comorbidités (diabète, cancer, artériopathie, broncho-pneumonie chronique, escarres..), la poly-médication (les anticholinergiques augmentent le risque de pneumonie et de rétention urinaire, les benzodiazépines favorisent les micro-aspirations laryngées et les inhalations...), la perte de mobilité et la dénutrition [3,4,5].

D'autres facteurs contribuent à une exposition à des agents pathogènes multi-résistants plus virulents et difficiles à traiter, comme le milieu hospitalier, les implants, les procédures invasives...etc [4].

Aussi, ce risque est probablement très élevé chez les résidents des maisons de retraite ou des établissements de soins de longue durée lié au moins en partie à une mauvaise utilisation des antibiotiques et à une mauvaise observance des procédures de contrôle des infections visant à éviter la colonisation croisée [5].

Les types d'infections rencontrées chez les personnes âgées dépendent à la fois du cadre clinique et de l'état fonctionnel du patient. Les personnes âgées indépendantes en bonne santé sont plus susceptibles de développer des infections communautaires respiratoires (telles que la grippe et les infections bactériennes), des infections urinaires, des infections de la peau et des infections intra-abdominales; les autres types d'infections sont moins fréquentes (infections ostéo-articulaires, méningite, endo-cardite...) [3,6,7]. En milieu hospitalier ou institutionnel, les infections nosocomiales urinaires sont les plus fréquentes suivies des infections respiratoires et des infections cutanées [5,6,7].

Les infections sont parfois difficiles à diagnostiquer en raison de la présentation clinique souvent atypique : absence de fièvre, asthénie isolée, altération profonde de l'état général, syndrome confusionnel, chutes à répétition ; et de la fréquence des colonisations asymptomatiques (notamment au niveau urinaire) [3,6].

L'évaluation de la gravité de la maladie est importante chez les personnes âgées. Les caractéristiques individuelles du patient, telles que les problèmes d'observance, la capacité de prendre des médicaments par voie orale, les activités indépendantes de la vie quotidienne et la disponibilité d'un soutien social adéquat, doivent être prises en compte dans les stratégies de diagnostic et de traitement pour ce groupe.

L'utilisation d'antibiotiques en fin de vie est très courante et n'est pas toujours bénéfique pour la personne traitée, compte tenu de la qualité de vie et le risque de propagation de la résistance. En effet, un traitement à large spectre chez les personnes atteintes de démence et de faible capacité fonctionnelle conduit à des infections causées par des agents pathogènes résistants à tous les antibiotiques actuellement utilisés, ce qui constitue une menace pour la société [8].

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

Pour ces raisons, il nous a semblé important de réaliser une revue de littérature sur les publications relatives à l'antibiothérapie chez les sujets âgés.

I. Particularités du traitement antibiotique chez le sujet âgé

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus fréquemment prescrits.

Ils sont la pierre angulaire du traitement des infections. Le principe central de l'optimisation de l'antibiothérapie est qu'une thérapie appropriée doit être initiée le plus rapidement possible pour sauver le patient souffrant d'une infection potentiellement mortelle, ceci après avoir fait les prélèvements microbiologiques nécessaires [9].

Cette prescription doit être prudente en raison des modifications de l'écologie bactérienne des sujets âgés, des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques, responsables d'effets secondaires délétères et des interactions avec les médicaments des pathologies sous-jacentes.

1. Modifications de l'écologie microbienne

La « flore normale » des sujets âgés est généralement différente de celle des plus jeunes; en effet, il y a une plus grande diversité d'agents pathogènes chez les personnes âgées [7,10,11,12].

Le changement du microbiote peut être lié à la fragilité, l'alimentation, l'inflammation et/ou les comorbidités.

Chez les sujets âgés, des modifications de genres ou d'espèces bactériennes spécifiques (par exemple *Prevotella*) et du rapport *Bacteroidetes/Firmicutes* ont été rapportées. De plus, les analyses méta-génomiques ont indiqué qu'il y a moins de bactéries productrices de butyrate ou d'acides gras à chaîne courte, ce qui peut contribuer à une augmentation de la perméabilité intestinale, des défauts immunologiques et nutritionnels [13,14].

Le type du microorganisme rencontré au cours d'un type spécifique d'infection est différent chez les personnes âgées [7,10,11,12]. Plusieurs agents pathogènes spécifiques ont été fortement liés à des infections particulières chez cette population.

La méningite bactérienne est beaucoup plus souvent attribuée à *Listeria monocytogenes* et au pneumocoque, moins fréquemment à d'autres agents pathogènes, tels que les bacilles à Gram négatif (BGN) provenant d'une bactériémie ou les staphylocoques introduits par chirurgie ou traumatisme [6].

En cas d'une pneumopathie, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* sont isolés avec une fréquence accrue suivis de BGN, alors qu'une incidence plus faible de légionelles et mycoplasmes est retrouvée [15,16].

Les BGN sont également plus fréquents en tant qu'agents pathogènes en cas d'infections urinaires (surtout *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* ou *Pseudomonas...*), septicémie, infections digestives (sigmoïdite, angiocholite...).

Les personnes âgées sont plus à risque d'otite externe à *Pseudomonas aeruginosa*, de parotidite à Gram négatif, de sialadénite et d'arthrite septique.

Par ailleurs, l'épidémiologie de l'endocardite a changé au cours des dernières décennies, avec un déplacement vers des groupes d'âge plus avancé, car les valvulopathies rhumatismales sont devenues rares. Les personnes âgées sont plus susceptibles d'être infectées par des entérocoques et des streptocoques du groupe D [3].

Étant donné que les infections ostéo-articulaires chez les personnes âgées sont le plus souvent secondaires à des gestes invasifs, une infection à Gram négatif ou polymicrobienne impliquant des bactéries anaérobies et des entérobactéries, en plus d'une infection staphylococcique (comme c'est généralement le cas chez les patients plus jeunes), doivent être prises en compte lors de la conception d'une thérapie empirique [3].

Le type d'agent pathogène susceptible de provoquer une maladie chez les personnes âgées dépend également du milieu d'acquisition: dans la communauté, dans un établissement de soins de longue durée ou dans un hôpital [7,10]. En effet, ces structures favorisent la colonisation à bactéries multi-résistantes [4].

Aussi, l'utilisation généralisée des antibiotiques a un effet délétère sur le microbiote du patient (exp. Contraction du *Clostridium difficile*) [17], et a conduit à une prévalence croissante de la résistance des pathogènes, augmentant ainsi le risque d'échec du traitement, de complications et de décès.

Par conséquent, il est essentiel de tenir compte des recommandations lors de la prise de décisions thérapeutiques.

Outre l'épidémiologie altérée des micro-organismes, il y a aussi des difficultés pratiques à poser le diagnostic microbiologique. Dans de nombreux cas, il est très difficile voire impossible d'obtenir des prélèvements de haute qualité [18] pour des raisons de collaboration, de

difficulté de la procédure en raison d'altérations anatomiques (exp. ponction lombaire) ou de risque potentiellement accru d'examen invasifs.

2. Modifications pharmacocinétiques

Elles concernent toutes les étapes de l'administration, la transformation, jusqu'à l'excrétion des antibiotiques, modifiées notamment en cas d'administration orale, et ont un impact potentiel sur: l'efficacité et la tolérance du traitement.

Les changements pharmacocinétiques sont associés à des concentrations modifiées du médicament au site d'action. Sur la base de ces changements, des directives posologiques pour les patients âgés seront suggérées.

a. L'absorption

Au niveau de l'estomac: la diminution de l'acidité gastrique entraîne un retard du pic plasmatique pour certaines Bêtalactamines, fluoroquinolones et des cyclines [19].

Au niveau de l'intestin : l'atrophie villositaire et la diminution du flux sanguin splanchnique et du péristaltisme diminue l'absorption des fluoroquinolones [20].

Cependant, la diminution observée de l'absorption pourrait être due à une maladie sous-jacente et à des médicaments concomitants (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons) plutôt que le processus de vieillissement, car les antibiotiques sont absorbés par diffusion passive qui est légèrement affectée [21,22].

b. La distribution

La concentration d'un médicament au site d'action et dans le plasma est inversement proportionnelle à son volume de distribution, qui à son tour dépend de la taille des espaces hydriques et lipophiles de l'organisme [21].

Par conséquent, la diminution de la masse corporelle maigre et l'augmentation relative des tissus adipeux conduit à l'augmentation de la demi-vie et du volume de distribution des antibiotiques liposolubles (rifampicine, fluoroquinolones, cyclines...) [19,23].

La diminution de l'eau corporelle totale et de l'eau intracellulaire, conduit à l'augmentation de la concentration sérique des antibiotiques hydrosolubles (bêtalactamines, aminosides) [22].

La malnutrition est fréquente et responsable d'une hypoalbuminémie ce qui induit l'augmentation de la fraction libre et du risque de toxicité de certains antibiotiques (vancomycine, teicoplanine, daptomycine.....) [19,23].

c. Le métabolisme hépatique

Plusieurs antibiotiques principalement les macrolides, les fluoroquinolones et les dérivés azolés subissent une biotransformation par les enzymes hépatiques en 2 phases, pour les rendre hydrosolubles conduisant à leur excrétion rénale.

La diminution du débit sanguin hépatique de près de 40 % dans le grand âge conduit à une diminution de la clairance hépatique du médicament.

La diminution de l'activité enzymatique entraîne l'augmentation de la demi-vie des médicaments métabolisés par la cascade P-450 [20,23]. La fonction hépatique est donc diminuée nécessitant des précautions d'emploi pour les antibiotiques métabolisés par le foie [19,23].

Par ailleurs, Les antibiotiques peuvent agir comme inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques (les macrolides inhibent le CYP3A4, les fluoroquinolones inhibent le CYP1A2, la rifampicine induit le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4...) entraînant des interactions médicamenteuses graves voire mortelles [23].

d. L'élimination rénale

Le rein est la voie d'élimination la plus importante de la plupart des antibiotiques.

La réduction du nombre de néphrons fonctionnels avec l'âge entraîne une diminution du débit sanguin rénal responsable d'une diminution du débit de filtration glomérulaire.

La concentration urinaire d'antibiotiques étant diminuée en raison de la diminution de l'excrétion, l'efficacité est diminuée en cas d'infection urinaire (Nitrofurantoïne).

En outre, la clairance de la créatinine diminue avec l'âge notamment en présence de pathologies associées (HTA, diabète...) altérant la fonction rénale. Il est donc nécessaire d'évaluer la clairance de la créatinine afin d'adapter la posologie de tous les antibiotiques éliminés majoritairement par le rein comme les bêtalactamines, les aminosides, certaines fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine), les glycopeptides [19,20]. L'absence d'ajustement de la dose peut entraîner une insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse et d'autres effets indésirables graves.

Tous ces facteurs peuvent potentiellement influencer les cliniciens dans le choix, la dose et le mode d'administration des antibiotiques. Malgré la complexité de tous ces changements, celui qui influence significativement le traitement des infections chez les sujets âgés est l'altération de la fonction rénale [20,24].

II. Interactions médicamenteuses

Les polymédications fréquentes chez le sujet âgé sont responsables d'interactions médicamenteuses (Tableau 1) [25], il est donc impératif d'évaluer chaque ligne de traitement, sa posologie (inefficacité, surdosage), rechercher les interactions médicamenteuses au moment de la prescription et au long du suivi.

Tableau 1: interactions médicamenteuses des antibiotiques associés à d'autres médicaments.

Antibiotiques	Associés à	Effets
Penicilline A	Allopurinol Amphotéricine B, cisplatine, ciclosporine, vancomycine,	Réactions cutanées. Néphrotoxicité.
Quinolones	Pansements gastriques Antiarythmiques AVK Théophylline AINS Calcium	Diminution de l'absorption des quinolones. Arythmie ventriculaire. Risque hémorragique. Augmentation de la concentration de théophylline. Effet épileptogène potentiel. Diminution de l'absorption de la ciprofloxacine.
Linézo-lide	Agents sérotoninergiques	Syndrome sérotoninergique
Macro-lides	Dérivés de l'ergot de seigle. Ciclosporine, digoxine, théophylline. AVK	Ergotisme. Augmentation de la concentration des macrolides. Risque hémorragique
Métrondazole	AVK Médicaments contenant l'alcool	Risque hémorragique. Réaction de Disulfam-like.
Sulfamides	Sulfamides hypoglycémisants Phénytoïne AVK	Hypoglycémie. Augmentation de la concentration de la phénytoïne. Risque hémorragique.

Cyclines	Pansements gastriques AVK Digoxine	Diminution de l'absorption des cyclines. Risque hémorragique. Toxicité liée à la digoxine.
Rifampicine	Antiacides. Antiarythmiques, benzodiazépines, corticoïdes, digoxine, énalapril, œstrogène et/ou progestérone, théophylline, valproate, voriconazole, et AVK	Diminution de l'absorption de la rifampicine. Diminution de la concentration des médicaments cités.

III. Effets secondaires

Ils sont plus fréquents et plus sévères que chez l'adulte jeune [26], en particulier les diarrhées. Les patients porteurs de *Clostridium difficile* sont estimés à 8 % en institution, ce qui explique la plus grande fréquence des colites pseudomembraneuses.

Il faut également toujours rechercher une candidose buccale dont le risque de survenue est plus important avec l'âge, notamment en présence de diabète, appareil dentaire, traitement psychotrope [27].

Les antibiotiques sont les médicaments les plus pourvoyeurs d'effets indésirables liés aux autres traitements.

Les effets secondaires les plus signalés selon l'antibiotique sont [25,26]:

- **B-lactamines** : anaphylaxie (les réactions croisées pénicillines-céphalosporines sont plus fréquentes), diarrhées, neutropénie, anémie, thrombopénie, néphropathie interstitielle, fièvre.
- **Céfépime** : Encéphalopathie en particulier lors d'une insuffisance rénale.
- **Carboxypénicillines**: Insuffisance cardiaque en raison d'une teneur élevée en chlorure de sodium.
- **Imipénem**: Crises convulsives notamment en cas d'insuffisance rénale.
- **Macrolides**: mauvaise tolérance digestive, augmentation du QT, ototoxicité.
Erythromycine et clarithromycine : Hépatite cholestatique.
Clindamycine : diarrhée et colite pseudomembraneuse à *C. difficile*.

- **Azithromycine** : diarrhée.
- **Aminosides /Glycopeptides**: toxicité rénale et auditive, notamment en cas d'insuffisance rénale et d'association des deux médicaments.
- **Anti-tuberculeux** :
 - **Rifampicine** : coloration rouge des urines et des larmes.
 - **Isoniazide**: neuropathie périphérique.
 - **Association Rifampicine+ isoniazide** : toxicité hépatique par interaction médicamenteuse.
- **Quinolones (ciprofloxacine)**: nausées, vomissements, tendinopathies, crises convulsives, troubles du sommeil et du comportement, thrombopénie, allongement du QT.
- **Cyclines** : photosensibilité.
- **Cotrimoxazole** : carence en folates, fièvre, hyperkaliémie, éruption cutanée.
- **Linézolide** : anémie et thrombopénie.

IV. Choix d'une antibiothérapie

L'utilisation optimale des antibiotiques chez les patients âgés nécessite des considérations particulières de la part des praticiens. De nombreux principes fondamentaux du traitement des maladies infectieuses s'appliquent. Les patients bénéficient habituellement d'un traitement empirique précoce et adéquat, suivi d'une désescalade et de cycles thérapeutiques plus courts [20].

L'administration précoce d'antibiotiques est un élément clé de survie des patients atteints d'infections graves. Une relation entre retard et augmentation de la défaillance d'organes chez les patients atteints d'infections sévères a été montré [30].

Le spectre d'une antibiothérapie empirique doit être plus large chez le sujet âgé que chez un sujet jeune car la variété des agents pathogènes infectieux est plus diversifiée [29], et ce, en utilisant les directives nationales et les informations d'antibiogramme local lorsqu'elles sont disponibles.

Il faut obtenir un historique complet des médicaments et sélectionner soigneusement les antibiotiques pour éviter les interactions médicamenteuses graves et les interactions médicaments-maladies.

La posologie des antibiotiques doit tenir compte des changements liés à l'âge, de la clairance de la créatinine, de l'état nutritionnel [19], des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ; cependant, la dose thérapeutique maximale ne doit pas être sacrifiée pour éviter des effets indésirables potentiels [20].

Les schémas thérapeutiques empiriques doivent être sélectionnés en fonction de facteurs spécifiques au

patient, tels que le tableau clinique, la gravité de la maladie, les comorbidités et le milieu de vie, qui peuvent augmenter la probabilité d'agents pathogènes particuliers (Tableau 2).

De plus, des outils d'évaluation des risques cliniques (tels que le CURB-65 pour la pneumonie communautaire) devraient être utilisés pour aider à déterminer si un patient peut être traité en toute sécurité en milieu ambulatoire.

Dans la plupart des cas, pour les infections sans choc septique, une monothérapie est suffisante. En présence d'hypotension sévère et de choc, une association d'antibiotiques est bénéfique [30].

Une réévaluation clinique doit être effectuée régulièrement au cours des premiers jours du traitement pour documenter la stabilité clinique, permettre une détection rapide de l'échec du traitement ou des complications possibles. Les directives du traitement des infections graves doivent être adaptées pour tenir compte de la présentation unique, des profils d'agents pathogènes et des défis de gestion des patients âgés.

Il faut signaler l'importance de ne prescrire un antibiotique que si la probabilité qu'il s'agisse d'une infection bactérienne et non virale est forte (pathologie respiratoire aiguë) et qu'il s'agit bien d'une infection et non d'une colonisation (pathologie urinaire) ; Selon les recommandations de l'ANSM chez le sujet âgé [31].

Tableau 2: Traitement empirique selon le type d'infection [32,28].

Infection	Antibiotique	Remarque
Fièvre aiguë, étiologie non identifiée	Imipénem, 0.5 g/6h en IV, ou méropénem 0.5–1.0g/8h en IV	Spectre élargi, toxicité limitée.
Infection Urinaire	BGN: C3G (céftazidime 1g/8–12h), pénicilline à spectre élargi avec inhibiteur de la β-lactamase (ticarcilline/clavulanate 3.1 g IV /4–6h), imipénem, méropénem, ou ciprofloxacine 400 mg IV /12h. Bactérie à Gram-positif:	Imipénem ou méropénem si dans un établissement de soins de longue durée ou une infection récurrente; ajouter un aminoside à dose diminuée (gentamicine 40–60 mg/j) Si bactérie résistante probable. Ciprofloxacine cp 250

	vancomycine 10–15 mg/kg/ 12h IV.	mg: 1cp 2×/j).
Pneumopathie	Amoxicilline-acide clavulanique: 1g 3×/j <i>per os</i> ou C3G (céfotaxime 1–2 g / 8–12h IV, ou céftriaxone 1 g IM ou IV /12h) ± azithromycine 0.5 g/j IV.	Céftazidime ou imipénem pour pneumopathie nosocomiale. Macrolide (azithromycine 500 mg J1, puis 250 mg J2–J4), quinolone avec une activité antipneumococcique (lévofloxacine 500 mg/j) <i>per os</i> dans les infections moins sévères.
Escarre surinfectée	β-lactamines à spectre élargi avec un inhibiteur de β-lactamase (ticarcilline–clavulanate)	Autres traitements actifs sur les <i>Bactéroides</i> , BGN et Staphylocoque.
Endocardite infectieuse	Vancomycine avec gentamicine	Réajustement thérapeutique après résultat de culture et de l'antibiogramme
Diarrhée bactérienne	Ciprofloxacine cp 500 mg : 1cp 2×/j) ou autres quinolones	
Méningite	C3G (ceftriaxone : 2g/12h IV) + ampicilline : 50 mg/kg/8h IV.	<i>Listeria monocytogenes</i> n'est pas sensible aux céphalosporines
Arthrite septique	Nafcilline (2 g/4–6 h IV) ou vancomycine	On peut ajouter la céftazidime

V. Voies d'administration

La voie orale doit être privilégiée lorsqu'il n'existe pas de contre-indications telles que les troubles de la déglutition, les intolérances digestives et les problèmes d'observance. En effet, pour une même molécule, l'efficacité de la voie orale est comparable à celle de la voie parentérale pour de nombreux produits : quinolones, métronidazole, macrolides, rifampicine, fucidine, cotrimoxazole, sulfamides, linézolide.

De plus, le capital veineux est souvent amoindri chez la personne âgée et le risque d'arrachage, de lymphangite et d'infection sur cathéter est loin d'être négligeable.

La voie intraveineuse est indiquée en cas d'infection grave afin d'être rapidement bactéricide, elle peut être douloureuse, confusogène.

L'utilisation par **voie intramusculaire (IM)** ou **sous-cutanée (SC)** de certaines molécules à utilisation parentérale exclusive (ceftriaxone, aminoside, teicoplanine) est une alternative intéressante à la voie intraveineuse lorsque celle-ci est impossible car ils ont une biodisponibilité comparable et n'ont pas d'effet indésirable digestif.

La dose unitaire et l'intervalle de temps entre deux doses doivent tenir compte de deux paramètres importants : la masse maigre et la clairance de créatinine [28].

Les molécules à faible intervalle thérapeutique (aminosides, amphotéricine B et vancomycine) doivent être évitées autant que possible. En cas de nécessité, un "suivi thérapeutique pharmacologique" est indiqué, il consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique par l'adaptation des posologies si nécessaire, et minimiser les effets indésirables [33].

VI. Durée du traitement

Malgré les considérations pharmaco-logiques évoquées ci-dessus, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'études permettant de recommander une diminution de la durée des traitements antibiotiques chez le sujet âgé. La durée de l'antibiothérapie doit donc être identique à celle recommandée pour l'adulte jeune dans le même cadre thérapeutique [28].

VII. Résistance aux antibiotiques

1. Facteurs favorisant le développement de pathogènes résistants aux antibiotiques chez les patients âgés

L'émergence d'infections causées par des agents pathogènes résistants aux antibiotiques est un problème croissant de la santé publique et un défi majeur vu les problèmes rencontrés pour diagnostiquer et traiter les infections surtout chez les sujets âgés. De plus, avec des ressources limitées pour mettre en œuvre des mesures et des procédures de contrôle des infections, ces bactéries résistantes seront extrêmement difficiles à contrôler et contenir.

Des épidémies d'infections ou des taux élevés de colonisation par les bactéries multi-résistantes (BMR) sont fréquemment signalées dans les hôpitaux, les établissements de soins de longue durée (ESLD), et

même parmi les personnes âgées vivant dans la communauté.

Cette fréquence est probablement due au transfert de patients colonisés ou infectés par de tels agents pathogènes à d'autres établissements et qui peuvent eux-mêmes servir de réservoir pour la propagation en milieu de soins ainsi que l'exposition des personnes âgées aux structures de soins [5,34].

En outre, les facteurs qui augmentent la probabilité de colonisation microbienne sont fréquents chez les sujets âgés: sondes urinaires, sondes d'alimentation, escarres, immobilité chronique, adhésion inadéquate aux mesures de contrôle des infections telles que le lavage fréquent des mains [35].

Enfin, l'utilisation prolongée et inappropriée d'antibiotiques, en particulier à large spectre, favorise l'émergence de pathogènes résistants [36]. Par exemple, la prescription d'antibiotiques pour des infections bactériennes non prouvées (les infections virales des voies respiratoires supérieures) ou d'antibiotiques « prophylactiques » pour les patients porteurs de cathéters urinaires chroniques.

2. Principaux agents résistants

Au cours de la dernière décennie, les bactéries à gram-positif et à gram-négatif résistantes à la plupart ou à toutes les classes des antibiotiques disponibles sont devenues des agents pathogènes nosocomiaux de plus en plus répandus, en particulier chez les patients immunodéprimés et ceux hospitalisés dans des unités de soins intensifs [37].

Les agents pathogènes résistants les plus fréquemment isolés dans la population âgée sont : *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (PRP), *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et les bacilles à Gram négatif multirésistants (BGNMR) [36].

a. Des pneumocoques multirésistants : ont été signalés comme cause d'infections graves chez les résidents plus âgés des ESLD. Le traitement le plus efficace est basé sur les quinolones (par exemple: la lévofloxacine, la moxifloxacine) et la vancomycine.

b. Le SARM : est l'un des premiers agents pathogènes résistants qui a été décrit comme un problème clinique majeur dans les ESLD. Malheureusement, il n'est pas seulement résistant à la méthicilline (nafcilline, oxacilline) mais aussi à toutes les céphalosporines et les quinolones.

La vancomycine est le pilier du traitement du SARM, mais elle est devenue inefficace avec l'émergence

effrayante de *Staphylococcus aureus* avec une résistance à la vancomycine (*Staphylococcus aureus* de résistance intermédiaire à la vancomycine (VISA)) [38,39].

c. L'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) est également devenu une préoccupation majeure dans les hôpitaux et les établissements de soins de longue durée. Des études menées chez des patients plus âgés indiquent que le traitement antibiotique anti-anaérobie favorise la colonisation des selles par l'ERV [40].

Chez les patients atteints d'une infection urinaire non compliquée causée par l'ERV, la nitrofurantoïne et la doxycycline peuvent être efficaces en fonction de la sensibilité de l'organisme à ces agents [35].

d. Une variété de BGN résistants à de nombreux antibiotiques a été signalée, en particulier chez les patients plus âgés traités pour une infection urinaire. Certains mécanismes courants de résistance comprennent les bêta-lactamases à spectre étendu et de carbapénémases de types métallo-enzymes (VIM, IMP...) ou KPC (*klebsiella pneumoniae* carbapénémase), Oxa 48 (oxacilline produite par les entérobactéries), l'inactivation enzymatique des aminosides (acétylation, phosphorylation, nucléotidylation) [36,37].

En effet, Ces prévalences élevées d'agents pathogènes résistants aux antibiotiques disponibles nous ferons retourner à « l'ère pré-antibiotique ».

3. Nouvelles molécules

Face au développement des phénomènes de résistance, et depuis une dizaine d'années, les sociétés savantes notamment anglosaxonnes, l'OMS tentent d'alerter l'opinion publique et les pouvoirs politiques de l'urgence de la situation ; en conséquence, plusieurs nouvelles molécules ont été mises sur le marché, d'autres en cours d'évaluation, certaines molécules anciennes sont réhabilitées en réponse aux résistances existantes.

Ces molécules doivent être utilisées avec précaution chez le sujet âgé et en tenant compte du rapport bénéfice/risque en raison des effets secondaires et de la sélection de résistance.

a. Bactéries à gram positif

- Linézolide et tédizolide
Spectre antibactérien : Bactéries Gram-positives: *Staphylocoque aureus* (MRSA, VISA), entérocoque (VRE) et streptocoque (PRSP).
Effets secondaires : Toxicité hématologique (myélosuppression réversible en cas de traitement prolongé de 2 semaines) et neurologique (syndrome

sérotinergique, neuropathie optique), acidose lactique, les troubles digestifs sont moins fréquents (nausées, vomissements et diarrhées) [37,41].

- **Daptomycine**

Spectre antibactérien: bactéries Gram-positif: staphylocoques résistants (MRSA, VISA) et entérocoques (VRE).

Effets secondaires : toxicité musculaire (élévation de la créatine phosphokinase) [37].

- **Nouveaux glycopeptides (telavan-cine, oritavancine, dalbavancine) :**

Spectre antibactérien: bactéries Gram-positif: staphylocoque résistant (MRSA, VISA) et entérocoque (non-VanA VRE).

Les indications se résument aux infections aiguës de la peau et des tissus mous.

La dalbavancine se distingue par **une demi-vie de 350 heures**, ce qui permet de remplacer le traitement prolongé de certaines infections (endocardites, infections sur prothèses vasculaires, infections ostéo-articulaires) [37,41].

Effets secondaires : Troubles digestifs, paresthésies et dyspnée (oritavancine).

- **Les céphalosporines à activité anti-SARM :**

- *** Céftaroline**

Le spectre est très proche de celui du céfotaxime (inactive sur *P. aeruginosa*, les bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi [BLSE], la céphalosporinase [AmpC] et les entérocoques). Son intérêt potentiel repose sur une activité anti-SARM. Mais, en raison de propriétés pharmaco-cinétiques « peu favorables » et d'une expérience clinique limitée, la place de cette molécule est actuellement difficile à définir, ce d'autant qu'il existe une toxicité hématologique en cas d'utilisation prolongée [42].

- *** Ceftobiprole**

Le spectre : conjugue celui du céfépime (actif sur les céphalosporinases déréprimées et absence d'induction de l'hyperproduction de céphalosporinases), mais avec une activité moins marquée et plus aléatoire sur *P. aeruginosa*, et une bonne activité anti-cocci à Gram positif (en particulier sur *S. aureus*, sensible ou résistant à la méticilline, et *Enterococcus faecalis*). Les indications sont les pneumonies communautaires et les pneumonies acquises à l'hôpital [41,42].

- **Moxifloxacin** (Izilox 400 mg/j en 1 prise *per os*) : est une quinolone de troisième génération.

Spectre antibactérien : entérobactéries, le pneumocoque y compris les souches résistantes à la pénicilline.

Elle est réservée au traitement de seconde intention chez les patients allergiques à la pénicilline.

Néanmoins, comme toutes les quinolones, elle doit être prescrite avec précaution chez le sujet âgé en raison du risque écologique de sélection de germes résistants.

Effets secondaires : céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, candidose vaginale ou buccale, augmentation des transaminases [19].

- **b. Bactéries à gram négatif**

- **Nouveaux carbapénèmes (faropenem, tomopenem) :**

Spectre antibactérien: Aérobie gram-négatif et gram-positif, anaérobies, le tomopenem est actif sur SARM.

Effets secondaires : céphalées, nausées, hypersensibilité [37].

- **Les nouvelles associations entre une B-lactamine et un inhibiteur des B-lactamases :**

C'est un vrai plus contre la multi-résistance, ce sont des molécules dites « de réserve », leur prescription est réservée aux réanimateurs et contrôlée par les équipes mobiles d'antibiothérapie.

Ceftolozane/tazobactam: agit sur les infections à *P. aeruginosa*.

Céftazidime/avibactam: agit sur certaines carbapénémases KPC et Oxa 48.

Méropénem/vaborbactam: agit sur les carbapénémases de type KPC.

L'imipénem/rélébactam: agit sur *P. aeruginosa* multirésistants [41,42].

- **b. les molécules à spectre large**

- **Tigécycline et éravacycline**

Spectre : Bactéries aérobies et anaérobies gram positif et gram-négatif y compris BMR: MRSA, VRE, la plupart des BMR *Enterobacteriaceae* (à l'exception de *Proteus spp.*) et *Acinetobacter spp.*

Pas d'activité sur le *Pseudomonas spp.*

Leur place reste cependant limitée en raison de concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) peu élevées, proches des CMI.

Effets secondaires : Nausées, vomissements et diarrhée [37,42].

- **La délafloxacin**

C'est une fluoroquinolone qui possède un spectre large couvrant les principaux pathogènes à Gram positif et négatif, les bactéries anaérobies et les bactéries intracellulaires. Elle a la particularité d'être active sur les SARM et la majorité des staphylocoques à coagulase négative résistant aux autres fluoroquinolones. L'activité vis-à-vis des entérocoques est moindre [42].

c. Le renouveau de « vieilles » molécules

• Colistine

Spectre : la plupart des BGN y compris les BMR : *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, Autres bactéries: *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Pasteurella spp.* et *Haemophilus spp.*

Inactive sur: *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, la plupart des *Serratia spp.*, *Brucella spp.*, *Neisseria spp.*, *Chromobacterium spp.*, et *Burkholderia spp.*

Effets secondaires : Néphrotoxicité et neurotoxicité, manifestations allergiques, bronchospasme après inhalation et méningite iatrogène après administration intrathécale ou intra-ventriculaire [37].

• La témocilline

Il s'agit d'une pénicilline dérivée de la ticarcilline, mise sur le marché en 1980, au Royaume-Uni et en Belgique. Le spectre est étroit, strictement dirigé contre les BGN, à l'exception des non-fermentantes.

Son intérêt repose sur le fait qu'elle n'est pas hydrolysée par la plupart des BLSE, d'où un regain d'intérêt au début des années 2010 [41].

Conclusion

Les conséquences économiques et sociales des infections bactériennes aiguës chez les personnes âgées vont au-delà du coût du traitement (séjour hospitalier plus long et prise en charge compliquée) et jusqu'à l'accélération des affections inflammatoires chroniques et de la progression du déclin cognitif. Il est donc extrêmement important d'appliquer des mesures préventives et thérapeutiques pour garantir la santé et l'autonomie des personnes âgées telles que: la préservation de la mobilité, de la masse musculaire et du poids corporel, l'hydratation suffisante, l'hygiène personnelle adéquate, éviter si possible les hospitalisations et assurer une vaccination appropriée [30].

Aussi, des stratégies pour la prévention de la propagation d'agents pathogènes résistants aux médicaments, la limitation de la transmission de ces agents aux personnes très vulnérables est essentielle; cela par l'utilisation prudente et rationnelle et le développement d'antibiotiques plus récents et plus efficaces contre ces microorganismes.

En attendant, comme il faut une dizaine d'années pour le développement réussi d'une nouvelle molécule ou l'inversion de la résistance aux antibiotiques, des mesures urgentes sont obligatoires pour empêcher la transmission des bactéries multi-résistantes surtout dans les institutions telles que : des modifications de

doses pour exploiter la pharmacocinétique/ pharmacodynamique du médicament, une durée plus courte des schémas thérapeutiques, la restriction et/ou la suppression de classes d'antibiotiques spécifiques, l'usage des antibiotiques basé sur leur hétérogénéité et la désescalade des antibiotiques administrés empiriquement, ainsi que le strict respect du contrôle des infections par l'application des programmes de surveillance pour le dépistage des bactéries multi-résistantes.

Alors que la population mondiale vieillit à un rythme sans précédent et que les bactéries résistantes aux antibiotiques sont de plus en plus répandues, une compréhension complète de la pathogenèse microbienne (dynamique changeante du microbiome, interactions polymicrobiennes...) chez les personnes âgées sera essentielle pour améliorer les diagnostics et le traitement parmi cette population [43].

La validité du spectre probable des agents pathogènes et leur résistance aux antibiotiques sont cruciales pour le traitement empirique initial qui doit être instauré très souvent sans preuve soit en raison du diagnostic tardif ou impossibilité du diagnostic. Étant donné que le spectre varie non seulement entre les pays et les régions, mais également au sein des pays, des mises à jour régulières des données provenant d'études de surveillance appropriées couvrant les caractéristiques locales ou régionales sont recommandées. Une collaboration étroite entre les microbiologistes, les spécialistes des maladies infectieuses et les médecins locaux est nécessaire.

Enfin, un plus grand recrutement de personnes âgées dans les études thérapeutiques, en particulier de sujets âgés de plus de 70 à 80 ans et atteints de maladies chroniques, augmentera notre capacité à traiter efficacement les infections et à maximiser les résultats cliniques.

Il est évident que nous nous trouvons à un moment critique de l'histoire de la médecine, où les mutations génétiques et les acquisitions de sources environnementales par des bactéries peuvent nous laisser sans options thérapeutiques. La collaboration entre les gouvernements, les industriels, les universitaires et les chercheurs est la voie nécessaire pour développer nos connaissances et retrouver notre avantage antérieur sur les agents pathogènes et en particulier contre les bactéries multi-résistantes.

Conflits d'intérêt

"L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt".

Références

1. Fried, LP., Tangen, CM., Walston, J., Newman, AB., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, WJ., Burke, G., McBurnie, MA. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology*, 56 (3), 146-157.
<https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
2. Office National des Statistiques. Démographie Algérienne BIS-2019-. Disponible online : <https://www.ons.dz/spip.php?rubrique182> (Consulté le 27/05/2021).
3. Boutoille, D., et Paccalin, M. Infections et sujets âgés. E-pilly; ALINEA plus. Eds.; France, 2018; 26^e Ed., 601.
4. Bender, BS. (2003). Infectious diseases Risk in the Elderly. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 23 (1), 57-64.
5. Esposito, S., Leone, S., Noviello, S., Ianniello, F., Fiore, M., (2007). Antibiotic resistance in long-term care facilities. *NEW MICROBIOLOGICA*, 30, 326- 331.
6. Norman, DC. (2016). Clinical Features of Infection in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, 32 (3), 433-441.
7. Yoshikawa, TT. (2000). Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 30 (6), 931-933.
8. Leibovici, L., Paul, M. (2014). Ethical dilemmas in antibiotic treatment: focus on the elderly. *Clinical Microbiology and Infection*, 21 (1), 27-29.
9. Green, DL. (2005). Selection of an Empiric Antibiotic Regimen for Hospital-Acquired Pneumonia Using a Unit and Culture type Specific Antibiogram. *Journal of Intensive Care Medicine*, 20 (5), 296-301.
DOI:10.1177/0885066605278650
10. Yoshikawa, TT., Marrie, TJ. (2000). Community-Acquired Pneumonia in the Elderly. *Clinical Infectious Diseases*, 31 (4), 1066-1078.
<https://doi.org/10.1086/318124>
11. Nicolle, LE. (2002). Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Current Opinion in Urology*, 12 (1), 51-55.
12. Leibovici, L., Pitlik, SD., Konisberger, H., Drucker, M. (1993). Bloodstream infections in patients older than eighty years. *Age and Ageing*, 22 (6), 431-442.
13. Claesson, M., Jeffery, I., Conde, S. et al. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488, 178-184.
<https://doi.org/10.1038/nature11319>
14. O'Sullivan, O. et al. (2013). Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68 (1), 214-221.
15. Simonetti, AF., Viasus, D., Garcia-Vidal, C., and Carratala, J. (2014). Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Therapeutic advances in infectious disease*, 2 (1), 3-16.
<https://doi.org/10.1177/2049936113518041>
16. Fernandez-Sabe, N., Carratala, J., Roson, B., et al. (2003). Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine*, 82 (3), 159-169.
DOI: 10.1097/01.md.0000076005.64510.87
17. Kelly, CP., LaMont, JT. (2008). Clostridium difficile — more difficult than ever. *New England Journal of Medicine*, 3 (59), 1932-1940.
18. Nicolle, LE. (2000). Infection control in long-term care facilities. *Clinical Infectious Diseases*, 31(3), 752-756.
<https://doi.org/10.1086/314010>
19. Dufour, V., Fantin, B. (2004). Spécificité de l'antibiothérapie du sujet âgé. *NPG Neurologie-Psychiatrie- Gériatrie*, 4 (24), 5-8.
20. Herring, AR., & Williamson, JC. (2007). Principles of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clinics in geriatric medicine*, 23 (3), 481-497.
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.03.009>
21. Turnheim, K. (2005). Pharmacokinetic dosage guidelines for elderly subjects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 1 (1), 33-48.
<https://doi.org/10.1517/17425255.1.1.33>
22. Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, 41 (2), 67-76.
23. Corsonello, A., Abbatecola, AM., Fusco, S., Luciani, F., Marino, A., Catalano, S., Maggio, MG., Lattanzio, F. (2015). The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. *Clinical Microbiology and Infection*, 21 (1), 20-26.
24. Weber, S., Mawdsley, E., Kaye, D. (2009). Antibacterial Agents in the Elderly. *Infectious Disease Clinics of North America*, 23 (4), 881-898.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.012>
25. Faulkner, CM., Cox, HL., Williamson JC. (2005). Unique Aspects of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clinical infectious diseases*, 40 (7), 997-1004.
26. Gavazzi, G., Krause, KH. (2002). Ageing and infection. *THE LANCET Infectious Diseases*, 2 (11), 659-666.
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00437-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00437-1)
27. Trivalle, C. (2004). Antibiothérapie et personnes âgées. *ANTIBIOTIQUES*, 6 (3), 164-168.

28. Raschilas, F., Blain, H., Jeandel, C. Infection et sujet âgé. EMC -Traité de Médecine Akos, Elsevier SAS, Eds. ; Paris, 2006, 1, 3-1129.
29. McCue, JD. (1999). Antibiotic Use in the Elderly: Issues and Nonissues. *Clinical infectious diseases*, 28 (4), 750–752.
30. Heppner, HJ., Cornel, S., Walger P., Bahrmann P., Singler K. (2013). Injections in the Elderly. *Critical Care Clinics*, 29 (3), 757-774. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.016>
31. Prévenir la iatrogénèse médica-menteuse chez le sujet âgé (04/05/2005). Disponible en ligne : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/recommandations-pour-les-medicaments>. (Consulté le 27/11/2021).
32. Crossley, K. Infections in the Elderly. *Clinical Infectious Diseases*; Schlossberg, D. Eds.; Cambridge: Cambridge University Press, UK, 2008, 643-646.
33. Couderc, S., Picard, N. (2017). Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités pharmaceutiques*, 56 (570), 47-50.
34. Hujer, AM., Bethel, CR., Hujer, KM., Bonomo, RA. (2004). Antibiotic resistance in the institutionalized elderly. *Clinics in Laboratory Medicine*, 24 (2), 343–361.
35. Yoshikawa, TT. (2002). Antimicrobial Resistance and Aging: Beginning of the End of the Antibiotic Era?. *Journal of the American Geriatric Society*, 50 (s7), 226–229. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.50.7s.2.x>
36. Bonomo, RA. (2000). Multiple Antibiotic-resistant Bacteria in long-term-care facilities: An emerging problem in the practice of infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 31(6), 1414–1422. <https://doi.org/10.1086/317489>
37. Pournaras, S., Iosifidis, E., Roilides, E. (2009). Advances in Antibacterial Therapy Against Emerging Bacterial Pathogens, 46 (3), 198-211.
38. Wenzel, RP., Edmond, MB. (1998). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Infection control considerations. *Clinical Infectious Diseases*, 27 (2), 245–249.
39. Chien, JW., Kucia ML., Salata, RA. (2000). Use of linezolid, an Oxazo-lidinone, in the Treatment of Multidrug-resistant Gram-Positive Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 30 (1), 146–151. <https://doi.org/10.1086/313597>
40. Donskey, CJ., Chowdhry, TK., Hecker, MT. et al. (2000). Effect of Antibiotic Therapy on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in the Stool of Colonized Patients. *New England Journal of Medicine*, 343, 1925–1932. DOI:10.1056/NEJM200012283432604
41. Boutoille, D. (2017). Nouveaux antibiotiques. EA3826: «Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections». Disponible online : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-mardi-10-oct/nouveaux-antibiotiques-dboutoille.pdf> (consulté le 30/12/2021).
42. Gauzit, R. (2021). Les nouveaux antibiotiques ciblent les bactéries multirésistantes. Disponible online : <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblent-les-bacteries-multiresistantes.html> (consulté le 30/12/2021).
43. Kline, KA., Bowdish, DME. (2016). Infection in an aging population. *Current Opinion in Microbiology*, 29, 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.11.003>