



Les particularités des anti-infectieux chez le sujet âgé

Emmanuel Forestier
Service de Maladies infectieuses



Cas clinique 1



« Bonjour,

Chez un patient de 90 ans en EHPAD, une ECBU a été faite dans le cadre d'une fatigue inhabituelle ...

Voici le résultat (en pj). Il n'a pas d'autres symptômes cliniques. On se propose de faire une exploration bio ce jour pour évaluer l'atteinte tissulaire (PNA, prostate).

Dans le cas où l'atteinte tissulaire est confirmée : comment peut-on le traiter ?

Merci de votre avis d'experts »

Cas clinique 1

- PNN 11,3 G/L, CRP 142 mg/L
- ECBU

Escherichia coli : >1 000 000 UFC/ml
*présence de Bactérie multi-Résistante; prévoir la mise en place des précautions complémentaires contact selon le protocole du CLIN de l'établissement.
Gram (-) Entérobactéries Urinaires VITEK AST N340
Germe testé..... Escherichia coli
Mecillinam** Sensible
Ampicilline..... ----- Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique (autre que cystite) ----- Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique (cystite) Sensible
Ticaracilline*(H)..... ----- Résistant
Pipéracilline + tazobactam*(H) ----- Résistant
Céfoxitine..... Sensible
Céftriaxone..... ----- Résistant
Céftazidime*(H)..... ----- Résistant
Céfixime..... ----- Résistant
Ertapénème*(H)..... Sensible
Amikacine*(H)..... Sensible
Gentamicine..... Sensible
Promycine..... Sensible
Oxaciline..... ----- Résistant
Ciprofloxacine..... ----- Résistant
Furazolidone***..... Sensible
Triméthoprim + sulfamides ----- Résistant
* (H) Usage hospitalier
**Pour e.coli seulement
***Usage restreint: pas chez l'homme ni en traitement prophylactique et pour une durée courte 5-7j
(cf note ANSM 26/5/16)
Recherche de Bêta lactamase à Spectre Elargi
Germe testé..... Escherichia coli
RECHERCHE BLSE..... Présence de Bêta-lactamase à Spectre Elargi.

QUEL TRAITEMENT?

Quel traitement?

Escherichia coli : >1 000 000 UFC/ml
 *présence de Bactérie multi-Résistante; prévoir la mise en place des précautions complémentaires contact selon le protocole du CLIN de l'établissement.
 Gram (-) Entérobactéries Urinaires VITEK AST N340
 Germe testé..... Escherichia coli

Mecillinam**	Sensible
Ampicilline.....	Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique (autre que cystite)	Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique (cystite)	Sensible
Ticarcilline*(H).....	Résistant
Pipéracilline + tazobactam*(H).....	Résistant
Céfoxitine.....	Sensible
Céftriaxone.....	Résistant
Céftazidime*(H).....	Sensible
Céfixime.....	Résistant
Ertapénème*(H).....	Sensible
Amikacine*(H).....	Sensible
Gentamicine.....	Sensible
Fosfomycine.....	Sensible
Ofloxacine.....	Résistant
Ciprofloxacine.....	Résistant
Furanes***.....	Sensible
Triméthoprim + sulfamides.....	Résistant

* (H) Usage hospitalier
 ** Pour e.coli seulement
 *** Usage restreint: pas chez l'homme ni en traitement prophylactique et pour une durée courte 5-7j
 (cf note ANSM 26/5/16)
 Recherche de Bêta lactamase à Spectre Elargi
 Germe testé..... Escherichia coli
 RECHERCHE BLSE..... Présence de Bêta-lactamase à Spectre Elargi.

C2G
 Utilisable sous réserves de peu de données
Pénicilline + β L
 Ceftriaxone
 Cefazolin utilisable
Antibio utilisables
 Utilisable en cas de cystite uniquement en cas de récidive
 mais risque de cystite de récidive
Antibio utilisables
PO chez l'homme

Cas clinique 2

- Mme Fried, 81 ans
- Antécédents
 - HTA
 - ACFA
 - IRnC modérée (CKD 40ml/min)
 - Myélodysplasie
 - Troubles cognitifs débutants
- Traitement
 - Ramipril
 - Hydrochlorothiazide
 - Rivaroxaban



Cas clinique 2



- Hospitalisée pour lombalgie fébrile aiguë révélant une spondylodiscite L2-L3 avec abcès du psoas à SARM (3 hémocultures positives, pas d'EI à l'ETO)
- Biologie initiale
 - NFS: GB 13 G/L, Hb 104 g/L, Plaq 234G/L
 - CRP 286 mg/L
 - Créatinine 167 $\mu\text{mol/L}$ (CKD 25 ml/min/m²), urée 22 mmol/L

Quelle antibiothérapie?

Molécules	S/I/R
Pénicilline	R
Oxacilline	R
Amikacine	S
Gentamicine	S
Tétracycline	S
Erythromycine	R
Clindamycine	S
Pristinamycine	S
Linézolide	S
Vancomycine	S
Teicoplanine	S
Ofloxacin	R
Rifampicine	S
Acide fusidique	S
Trimétho-sulfate	S
Fosfomycine	S

└ Néphrotoxicité

Intolérance digestive?

Toxicité hématologique?

└ Néphrotoxicité

(Neurotoxicité, risque cardiaque)

Interaction rivaroxaban? Intolérance digestive?

└ Intolérance digestive? Hyperkaliémie?

Risque d'insuffisance cardiaque?

Quelle antibiothérapie?

- Séquence antibiotique
 - Cloxacilline IV (probabiliste)
 - Puis daptomycine + cotrimoxazole
 - Puis vancomycine + cotrimoxazole
 - Puis cotrimoxazole + rifampicine
 - Puis cotrimoxazole + acide fusidique
 - Puis cotrimoxazole + teicoplanine IV
 - Puis teicoplanine SC

- Evolution favorable après 3 mois d'antibiothérapie

- Multiples modifications physiologiques liées à l'âge
- Concernent toutes les étapes de la biotransformation des antibiotiques
- Particulièrement vrai en cas d'administration orale
- Impact potentiel
 - **Efficacité (baisse des concentrations sériques)**
 - **Tolérance (augmentation des concentration sériques)**

Faulkner Clin Infect Dis 2005
Noreddin Drugs Aging 2007
Corsonello Clin Microbiol Infect 2015

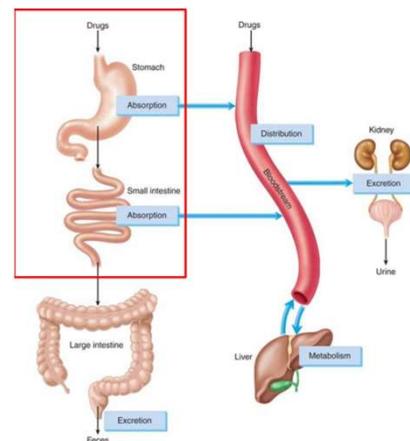
- **Absorption**

- **Diminution de l'acidité gastrique**

- β lactamines, macrolides, azolés, dapsons

- **Diminution de la vidange gastrique, du flux sanguin splanchnique et du péristaltisme**

- AMX/CLAV, FQ



Faulkner Clin Infect Dis 2005
Noreddin Drugs Aging 2007
Corsonello Clin Microbiol Infect 2015

- **Distribution**

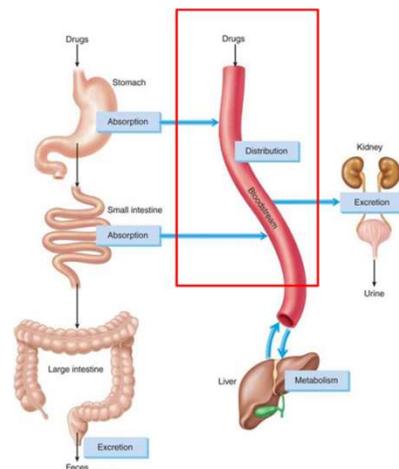
- **Augmentation de la proportion de tissu adipeux (≈ 30%)**

- demi-vie des ATB liposolubles (rifam, FQ, cyclines...)

- concentrations sériques des ATB hydrosolubles (β L, aminosides)

- **Hypoalbuminémie**

- demi-vie de certains ATB (ex: vancomycine, teicoplanine, daptomycine...)



Faulkner Clin Infect Dis 2005
Noreddin Drugs Aging 2007
Corsonello Clin Microbiol Infect 2015
Mizuno Clin Interv Aging 2013

- **Métabolisme**

- **Réduction du métabolisme hépatique**

- Macrolides

- **Excrétion**

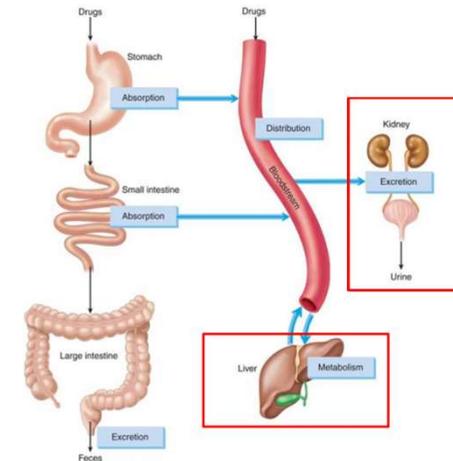
- **Difficulté à estimer le DFG chez le sujet âgé**

- **Diminution du DFG → risque de surdosage**

- β L, aminosides, glycopeptides, daptomycine, oseltamivir

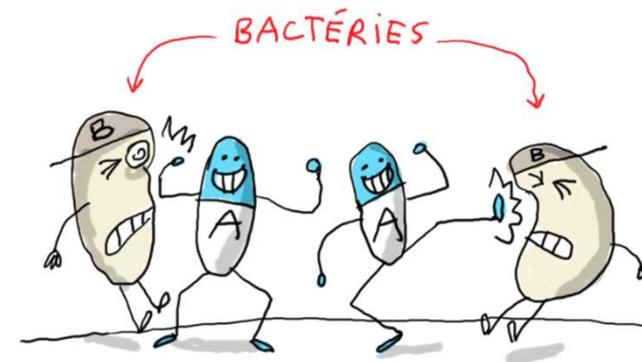
- **Diminution de l'excrétion → concentration urinaire d'ATB diminuée → risque d'efficacité diminuée**

- Nitrofurantoïne



Faulkner Clin Infect Dis 2005
Noreddin Drugs Aging 2007
Corsonello Clin Microbiol Infect 2015

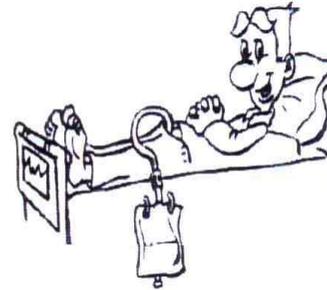
- Peu d'impact réel de ces modifications physiologiques lors de la prescription d'ATB en pratique quotidienne
- « Vraies » problématiques
 - **Quand et quoi commencer?**
 - **Interactions médicamenteuses**
 - **Difficultés d'administration**
 - **Tolérance**
 - **Question éthique**



Quand commencer ?

- **Présentation clinique atypique**
 - **Moins de fièvre et de frissons**
 - **Aggravation sd gériatrique**

Van Duin Clin Infect Dis 2012



- **Causes multiples de syndrome inflammatoire**
 - **Cancer, plaie chronique, arthrite microcristaline...**
- **Colonisations bactériennes fréquentes (urine +++)**

Quoi commencer?

- **Fréquence des BMR**
 - **Communautaire**

Multidrug-resistant bacteria	Prevalence (number, %)		P value ^b
	≥ 65 years	18-64 years	
3GC-resistant Enterobacteriaceae	706 (11.1)	298 (7.2)	<0.001
ESBL-E	592 (9.3)	262 (6.4)	<0.001
ESBL-producing <i>Escherichia coli</i>	421 (8.2)	173 (4.9)	<0.001
Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a	35 (5.7)	31 (11.7)	0.005
MRSA	154 (51.9)	38 (21.2)	<0.001
Vancomycin-resistant enterococci (VRE)	6 (0.6)	1 (0.1)	NS

Gravey Med Mal Infect 2017
Aschbacher Antimicrob Resist Infect Control 2016

- **Ehpad**

	France <i>Prev'Ehpad 2016</i> (ECBU)	Italie <i>Aschbacher et al</i>
SAMR	72,1%	7,8-38,7%
C3G-R	26,3%	-
Dont BLSE	13,3%	49-64%
Carbapénémase	0	1-6,3%



Interactions médicamenteuses

- 58.4% des sujets de plus de 75 ans ont ≥ 6 médicaments

Shuler Wien Klin Wochenschr. 2008

- ATB = médicaments les plus pourvoyeurs d'effets indésirables liés aux autres traitements

Field Arch Intern Med 2001

- Antibiotiques les plus pourvoyeurs
 - **Macrolides (sauf azythromycine): inhibiteur (CYP3A4)**
 - **Rifampicine: inducteur (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19)**
 - **Fluoroquinolones: inhibiteur (CYP3A4, CYP1A2)**

Corsonello Clin Microbiol Infect 2015



Interactions médicamenteuses

From *Faulkner Clin Infect Dis* 2005

Table 2. Drug interactions among antimicrobials prescribed to elderly persons.

Antimicrobial class/agent(s)	Interacting agent(s)	Potential clinical effect
Aminoglycosides	Amphotericin B, cyclosporin, cisplatin, loop diuretics, tacrolimus, and vancomycin	Additive nephrotoxicity
Amoxicillin and ampicillin	Allopurinol	Rash
Fluoroquinolones	Pharmaceuticals containing aluminum, iron, magnesium, or zinc; antacids; and sucralfate	Decreased absorption of fluoroquinolones
Ciprofloxacin	Antiarrhythmics	Ventricular arrhythmia
	Calcium supplements	Decreased absorption of ciprofloxacin
	Theophylline	Increased theophylline concentration
	Warfarin	Increased anticoagulant effect
Linezolid	Serotonergic agents (SSRIs, TCAs, and MAOIs)	Serotonin syndrome
Macrolides		
Azithromycin	Pharmaceuticals containing aluminum or magnesium	Decreased azithromycin absorption
Clarithromycin and erythromycin	Calcium channel blockers, HMG-CoA-reductase inhibitors, cyclosporine, digoxin, theophylline, and warfarin	Increased concentration or effect of interacting drug; increased concentration of macrolide (calcium channel blockers)
Metronidazole	Warfarin	Increased anticoagulant effect
Rifampin	Alcohol (including alcohol-containing pharmaceuticals)	Disulfiram-like reaction
	Antacids	Decreased rifampin absorption
Tetracyclines	Antiarrhythmics, benzodiazepines, calcium-channel blockers, corticosteroids, digoxin, enalapril, estrogens and/or progestins, methadone, phenytoin, tamoxifen, theophylline, valproate, voriconazole, and warfarin	Decreased concentration or effect of interacting drug
	Pharmaceuticals containing aluminum, calcium, iron, or magnesium; antacids; and bismuth subsalicylate	Decreased tetracycline absorption
Triazole antifungals	Digoxin	Digoxin toxicity
	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and rifampin	Decreased antifungal concentration
	Antiarrhythmics, benzodiazepines, calcium-channel blockers, corticosteroids, digoxin, HMG-CoA-reductase inhibitors, sulfonylureas, and warfarin	Increased concentration or effect of interacting drug
Itraconazole, ketoconazole	Antacids, H ₂ -receptor antagonists, and proton-pump inhibitors	Decreased antifungal absorption
Voriconazole	Phenytoin and proton-pump inhibitors	Increased concentration or effect of interacting drug
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Phenytoin	Increased phenytoin concentration
	Sulfonylureas	Hypoglycemia
	Warfarin	Increased anticoagulant effect

NOTE. Data are from [26]. HMG-CoA, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

Difficultés d'administration



- Voie orale
 - **Problème d'observance (confusion)**
 - **Troubles de la déglutition**
- Voie parentérale
 - **IV: Réseau veineux limité, risques d'arrachage et surinfection**
 - **IM: Contre-indiqué en cas d'anticoagulation efficace, douleur**

- **Age = FDR indépendant de survenue d'EI dans le traitement des IOA à SAMS**

Valour Antimicrob Agents Chemother 2014

- **ATB = médicaments les plus pourvoyeurs d'EI**

Field Arch Intern Med 2001

- **Principaux effets indésirables**

- **Intolérance digestive**
- **Néphrotoxicité (aminosides, glycopeptides)**
- **Confusion (effet direct (FQ) et indirect (hospitalisation prolongée))**
- **Autres (urticaire, cytopénie, hépatite, troubles du rythme...)**

Considérations éthiques



- Antibiothérapie = pression de sélection = augmentation du risque de BMR
 - Antibiothérapie efficace = prolongation de la vie = augmentation des coûts de santé
- **Quels sens médical et sociétal chez un patient en fin de vie ou avec démence avancée?**

Leibovici Clin Microbiol Infect 2015

Comment fait-on en pratique ?



Le bon usage, avant tout!



- **Limiter le nombre de prescriptions d'ATB**
- **Adapter le traitement en fonction des facteurs de risque d'infection grave, de BMR, et de survenue d'effets indésirables pour chaque patient**
- **Desescalader dès que possible**
- **Privilégier les traitement courts**
- **Vigilance notamment dans les établissement de long séjour**

Accepted Manuscript

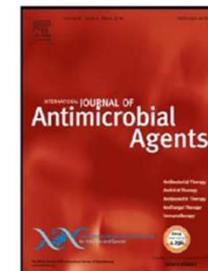
Title: Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older patients: a compilation derived from a systematic review

Author: Nicolas Baclet, Grégoire Ficheur, Serge Alfandari, Laurie Ferret, Eric Senneville, Emmanuel Chazard, Jean-Baptiste Beuscart

PII: S0924-8579(17)30303-5

DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.08.011>

Reference: ANTAGE 5235



Antibiotic stewardship in LTCF



- Discourage antibiotic prescribing without clinical examination
- Education (medical and nursing staff, patients and their families)
- Target areas where antibiotic misuse is common: antibiotic prophylaxis, bacterial colonization, topical antibiotics, durations of treatment (see Table 4)
- Use locally adapted diagnostic and therapeutic guidelines for the most common infections
- Reassess antibiotic treatments at around day 3
- Limit unnecessary microbiological investigations
- Improve the reporting from the microbiology laboratory
- Use point-of-care diagnostic tests
- Test innovative strategies and integrate antimicrobial stewardship programmes in existing quality/safety/ infection prevention and control programmes

TABLE 4. Common causes of antibiotic misuse in long-term care facilities

- Unnecessary antibiotic treatments for colonization (e.g. asymptomatic bacteriuria)
- Unnecessary antibiotic treatments for urinary tract infection prophylaxis
- Unnecessary antibiotic treatments for viral infections (e.g. influenza)
- Unnecessary use of topical antibiotics
- Absence of reassessment of antibiotic therapies at around day 3
- Longer-than-necessary durations

Dyar Clin Microbiol Infect 2015

Monothérapie optimisée

- Privilégier les antibiotiques les moins toxiques
 - **Ex: Daptomycine vs Glycopeptides**
- Perfusion discontinue?
- Le présent, et surtout l'avenir: les dosages sériques
 - **Glycopeptides et aminosides bien sûr**
 - **Mais aussi amoxicilline fortes doses, fluoroquinolones...**



Sandoe J Antimicrob Chemother 2013
Cataldo J Antimicrob Chemother 2012
Carugati Antimicrob Agents Chemother 2013
Hughes Antimicrob Agents Chemother 2009

Association optimisée



- **Associations sans aminosides**
 - **Ex: EI à entérocoque traitée par amoxicilline + ceftriaxone**

Etude observationnelle prospective multi-centrique

Variable	Ampicillin + Ceftriaxone (n = 159)	Ampicillin + Gentamicin (n = 87)	P Value
Failures			
Death during treatment	35 (22%)	18 (21%)	0.81
Death during 3-mo follow-up	13 (8%)	6 (7%)	0.72
Adverse effects requiring treatment withdrawal	2 (1%)	22 (25%)	<0.001
Treatment failure requiring change of antimicrobials	2 (1%)	2 (2%)	0.54
Relapse	3/124 (3%)	3/69 ^a (4%)	0.67

^a These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

Fernandez Hidalgo Clin Infect Dis 2013
Munita Clin Infect Dis 2013

Voies d'administration alternatives

- Voie orale

- **Ex: endocardite infectieuse**

- 7 études observationnelles (béta lactamine orale, ciprofloxacine/rifampicine, linézolide)

- 2 études comparatives: AMX orale vs ceftriaxone IV, ciprofloxacine/rifampicine vs traitement IV conventionnel

Al Omari BMC Infect Dis 2014

- Etudes française (RODEO) et danoise en cours



Rodéo

648 patients, 45 centres sur 3 ans

Voies d'administration alternatives



- **Voie sous-cutanée**

	IV	SC	PO
Voie d'abord	---	+	++
Contraintes d'utilisation	--	+	+
Effets indésirables potentiels	--	--	--
Variabilité des concentrations sériques	+++	+/-	---
Disponibilité pour tous les antibiotiques	+++	+/-	--
Traitement ambulatoire	-	+	++

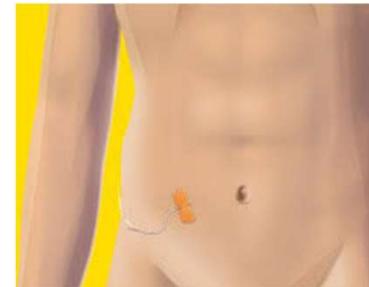
(+) = avantages

(-) = inconvénient

Circonstances cliniques particulières:

Nécessité d'une antibiothérapie parentérale (selon type d'infection et/ou de bactérie), agitation, problème absorption digestive, soins palliatifs...

- Très utilisée... en France uniquement!
 - **96,1 % des gériatres et infectiologues prescrivent des antibiotiques par voie sous-cutanée**
Forestier Clin Microbiol Infect 2015
- Tolérance globalement satisfaisante
 - **20% d'effets indésirables locaux, bénins et régressifs**
Roubaud-Baudron Age Ageing 2017
- Nécessité de données PK complémentaires +++
 - **Etude PhaSage à venir**



Mesures associées



• En cours d'hospitalisation

- Mettre en place dans l'ensemble des services hospitaliers recevant des PA : le dépistage, la prévention, le suivi et le traitement des 6 causes principales de dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation des PA : le syndrome d'immobilisation, la confusion aiguë, la dénutrition, les chutes, l'incontinence urinaire *de novo* et les effets indésirables des médicaments.
- Organiser dans l'établissement le recours à une expertise gériatrique pour les services hospitaliers recevant des PA, en particulier par le développement des équipes gériatriques intrahospitalières.
- Adapter l'environnement et les équipements du service aux besoins spécifiques des PA.
- Améliorer l'interface ville/ hôpital, à l'admission et en sortie d'hospitalisation.
- Adapter l'organisation du service pour répondre à ces enjeux.
- Ces mesures doivent s'inscrire dans le projet d'établissement et supposent une organisation ad hoc du fonctionnement des services, une démarche d'amélioration continue de la qualité, et la formation et l'accompagnement des personnels à tous les niveaux de l'organisation hospitalière (administrative, médicale et paramédicale), afin de mettre en place et de soutenir le changement des pratiques sur le long terme.



Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées

• Raccourcir l'hospitalisation par le recours à l'ambulatoire

Tice Clin Infect Dis 2004

Antibiothérapie chez le sujet âgé

Take Home Message



- **Bon usage des ATB = encore plus indispensable chez le sujet âgé!**
- *Primum non nocere*
- **Privilégier et optimiser la monothérapie**
- **Attention aux interactions médicamenteuses**
- **Utiliser la voie SC en en connaissant les limites**
- **Prévenir les complications iatrogènes liées à l'hospitalisation**
- **Question éthique**

Merci

