



# Prise en Charge d'une Infection Complexe Chez le Sujet Agé: Spécificités et Enjeux

Emmanuel Forestier  
Service de maladies infectieuses



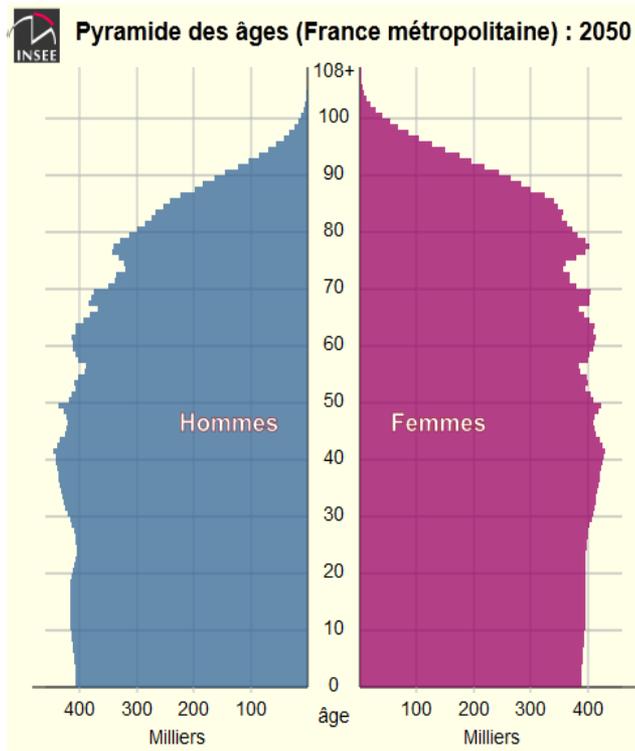


## Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : MSD, BMS**
- **Intérêts indirects : Gilead (invitation à des congrès)**

# Pré-requis

- Il y a de plus en plus de personnes âgées



Année	% ≥ 65 ans
1901	8,5
1950	11,4
2000	16
2050	26,2

# Pré-requis

Infection complexe

=

Morbi-mortalité importante

Prise en charge médico-chirurgicale

Antibiothérapie prolongée

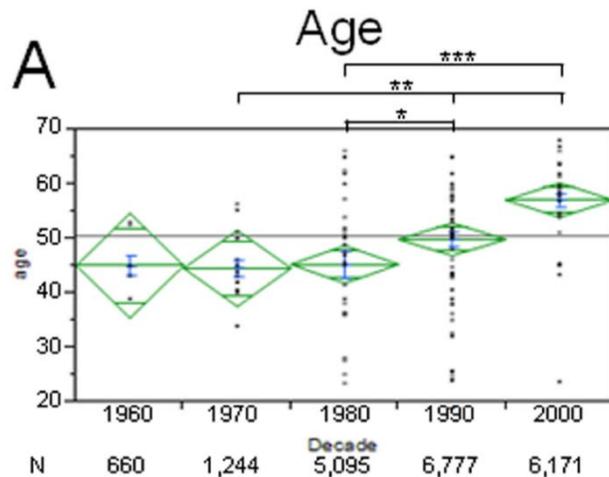
- **Donc:**

- Endocardite infectieuse
- Infections ostéo-articulaires (sur matériel)

# Enjeux Epidémiologique

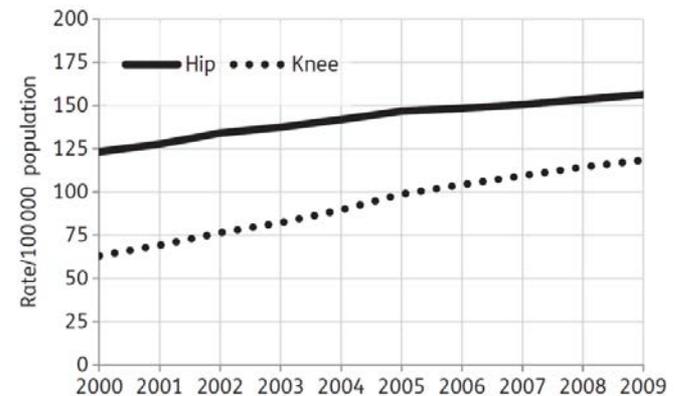
## Endocardite infectieuse

- 1/3 des patients  $\geq 70$  ans
- Pic d'incidence entre 75 et 79 ans: 194/million/an



## IOA

- Prévalence: 157/100000 après 70 ans
- 0,5 à 3% des prothèses posées (genou > hanche)



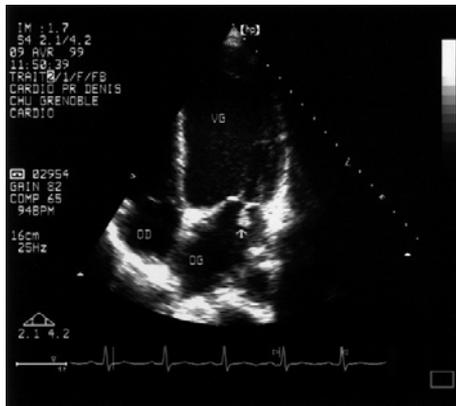
*Selton-Suty Clin Infect Dis 2012*  
*Grammatico-Guillon J Hosp Infect 2012*  
*Slipczuck Plos One 2013*  
*Lamagni J Antimicrob Chemother 2014*

# Enjeux

## *Morbi-mortalité et coût*

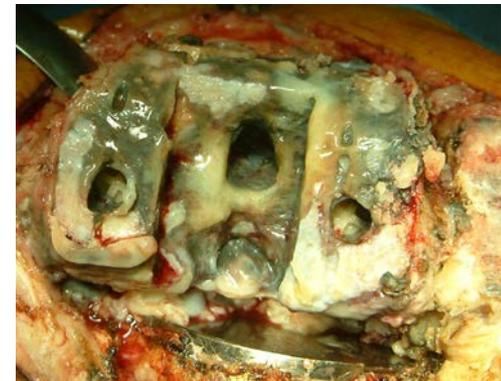
### Endocardite infectieuse

- Mortalité élevée
  - 16 à 45% pour les patients  $\geq 65$  ans
  - Age = facteur de risque de mortalité



### IOA sur matériel

- Létalité:
  - 8% chez le sujet âgé
- Coût:
  - 8000 à 10000 €/épisode



# Spécificités

## *Endocardite infectieuse*

### Cliniques

- . Comorbidités multiples
- . Présentation atypique
- . Moins d'évènements immunologiques et neurologiques



### Microbiologiques

- . *S. aureus* et streptocoques d'origine digestive prédominants
- . 1/3 de germes nosocomiaux

### Anatomiques

- . Et sur matériel (TAVI, PM, valve prothétiques)
- . Moins d'insuffisances valvulaires et de végétations
- . Plus d'abcès

*Selton-Suty Heart* 1997  
*Di Salvo Eur Heart J* 2003  
*Durante-Mangoni Arch Intern Med* 2008  
*Remadi Eur J Cardio-Thorac Surg* 2009  
*Lopez Circulation* 2010  
*Ramirez Duque J Infec* 2011  
*Forestier Clin Interv Aging* 2016

# Spécificités

## *Infections ostéo-articulaires*

### Cliniques

- . Aucune



### Microbiologiques

- . Plus de bacilles Gram négatif (*P. aeruginosa*, entérobactéries)
- . Polymicrobiens plus fréquent
- . Plus de BMR

### Anatomiques

- . Infections sur clou Gamma et PIH

# Spécificités *Thérapeutiques*

- Administration des antibiotiques
- Tolérance des antibiotiques
- Interactions médicamenteuses
- Risque opératoire
- Considérations éthiques

# Spécificités *Thérapeutiques*

- **Administration des antibiotiques**

- Voie orale

- Problème d'observance (confusion)
- Troubles de la déglutition

- Voie parentérale

- IV: Réseau veineux limité, risques d'arrachage et de surinfection
- IM: Contre-indiquée en cas d'anticoagulation efficace, douleur

# Spécificités *Thérapeutiques*

- **Tolérance des antibiotiques**

- 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...)

# Spécificités *Thérapeutiques*

- **Interactions médicamenteuses**

- 58.4% des sujets de plus de 75 ans ont  $\geq 6$  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

- Rifampicine: inducteur (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19)
    - Fluoroquinolones: inhibiteur (CYP3A4, CYP1A2)
    - Macrolides (sauf azythromycine): inhibiteur (CYP3A4)

*Corsonello Clin Microbiol Infect 2015*

# Spécificités *Thérapeutiques*

- **Risque opératoire**

- Endocardite infectieuse

- Mortalité: résultats discordants des études

- Les sujets âgés sont moins opérés que les plus jeunes

- Les sujets âgés opérés ont une meilleure survie mais ont moins de comorbidités que les non opérés

- Morbidité: aucune étude

- Infections ostéo-articulaires

- Morbi-mortalité: aucune étude

*Selton-Suty Heart 1997*

*Di Salvo Eur Heart J 2003*

*Remadi Eur J Cardio-Thorac Surg 2009*

*Lopez Circulation 2010*

*Ramirez Duque J Infec 2011*

# Spécificités *Thérapeutiques*

- **Considérations éthiques**

Jusqu'où aller dans une prise en charge médico-chirurgicale lourde chez un patient âgé?

Alors, comment s'adapte-t-on?



# Monothérapie optimisée

- A privilégier probablement
  - Antibiotiques les moins toxiques
    - Ex: Daptomycine vs Glycopeptides
  - Perfusion continue?
    - Rationnel PK/PD pour les ATB temps-dépendant
    - Mais contrainte du « fil à la patte » déterminant pour l'autonomie
- Le présent, et surtout l'avenir: les dosages sériques

# Association optimisée

- Associations sans aminosides
  - Ex: EI à *E. faecalis* 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 <sup>a</sup> (4%)	0.67

<sup>a</sup> These patients had received 28, 36, and 42 days of ampicillin plus gentamicin, respectively.

# Association optimisée

- Aminosides
  - A réserver aux chocs septiques et EI à staphylocoque sur valve prothétique
  - Posologie optimale?
  - Une injection par jour
  - Durée brève +++ (3 jours max)
  - Association à la vancomycine contre-indiquée
  - Eviter les autres drogues néphrotoxiques associées (IEC, ARA II, iode...)

# Traitement ambulatoire

- Objectif
  - Raccourcir l'hospitalisation pour limiter le déclin fonctionnel et la confusion
- Indications et modalités
  - Guidelines IDSA 2004
  - Pas de recommandation spécifique chez le sujet âgé
- Etudes récentes dans l'EI
  - Sûr et efficace (sauf avec glycopeptides?)
  - Coût efficace

*Tice Clin Infect Dis 2004*

*Amodeo J Infect 2009*

*Cervera Enferm Infecc Microbiol Clin 2011*

*Partridge Postgrad Med J 2012*

*Duncan J Antimicrob Chemother 2013*

*Lacroix Med Mal Infect 2014*

# Voies d'administration alternatives

- Voie orale

- Endocardite infectieuse

- 7 études observationnelles (bétalactamine 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...

# La voie SC en pratique

- Très utilisée... en France uniquement!
  - 96,1 % des gériatres et infectiologues prescrivent des antibiotiques par voie sous-cutanée

*Forestier Clin Microbiol Infect 2015*

- Tolérance et efficacité globalement satisfaisantes
  - 20% d'effets indésirables locaux, bénins et régressifs

*Roubaud-Baudron Age Ageing (revision en cours)*

*Gauthier Med Mal Infect 2014*

*Destrem JNI 2016*

- Nécessité de données PK complémentaires +++

# Prise en charge chirurgicale optimisée

- Endocardite infectieuse
  - Identification des patients à pronostic post-opératoire favorable (scores de risque)
  - Intégration des données gériatriques dans l'évaluation pré-opératoire (cf TAVI)
    - Etat cognitif, fonctionnel, nutritionnel
  - Etude Elderl-IE terminée, analyse en cours
    - 128 patients inclus, suivi prospectif avec évaluation gériatrique à M0 et M3



# Stratégie médico-chirurgicale adaptée

- IOA sur prothèse
  - Privilégier le changement de prothèse en un temps ou la conservation de l'implant
- Antibiothérapie suspensive
  - Peu de données et recommandations
  - Etude ABS sur 136 patients de plus de 75 ans
    - Grande hétérogénéité des ATB utilisés
    - 30% d'échec (arrêt ATB 18.5%, évolution septique 3.7%, décès 17.6%) sur un délai médian de suivi de 16 mois

*De Angelis Infection 2015*

*Prendki ECCMID 2016*

# Take Home Message

- Infections complexes du SA = enjeu de santé publique
- Caractéristiques générales impactant peu la prise en charge
- Spécificités thérapeutiques cruciales, imposant une adaptation de la stratégie médico-chirurgicale
  - *Primum non nocere*
  - Privilégier et optimiser la monothérapie
  - Attention aux interactions médicamenteuses
  - Problématique de la voie d'administration
  - Modalités de sélection des patients à haut risque opératoire?
- Question éthique



# Merci

