



Les particularités des anti-infectieux chez le sujet âgé

De la théorie à la pratique

Emmanuel Forestier

Service de médecine interne et maladies infectieuses



Mme L. Derli, 81 ans

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



Mme L. Derli, 81 ans

- 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
Ticoplanine	S
Ciprofloxacine	R
Rifampicine	S
Acide fusidique	S
Trimétho-sulfate	S
Fosfomycine	S

└

Néphrotoxicité → A proscrire!

└

Intolérance digestive?

Toxicité hématologique?

Néphrotoxicité → Privilégier daptomycine?

(Neurotoxicité, risque cardiaque)

Interaction rivaroxaban? Intolérance digestive?

└

Intolérance digestive? Hyperkaliémie?

Risque d'insuffisance cardiaque?

AUCUN ANTIBIOTIQUE IDEAL

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

La théorie

- 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)

La théorie

- 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

La théorie

- Distribution
 - Augmentation de la proportion de tissu adipeux ($\approx 30\%$)
 - \nearrow demi-vie des ATB liposolubles (rifam, FQ, cyclines...)
 - \nearrow concentrations sériques des ATB hydrosolubles (β L, aminosides)
 - Hypoalbuminémie
 - \nearrow 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

La théorie

- 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
 - Nitrofurantoine

La pratique

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

La pratique

- 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

La pratique

Table 2. Drug interactions among antimicrobials prescribed to elderly persons. From *Faulkner Clin Infect Dis* 2005

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, sulfonyleureas, 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
	Sulfonyleureas	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.

La pratique

- 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

La pratique

- Tolérance

- 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...)

La pratique

- 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?

Alors, 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

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

Monothérapie optimisée

- A privilégier probablement
 - Antibiotiques les moins toxiques
 - Ex: Daptomycine vs Glycopeptides
 - Perfusion continue
 - Vancomycine +++
 - Bétalactamines (oxacilline)?
- Le présent, et surtout l'avenir: les dosages sériques

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.

Association optimisée

- Aminosides
 - A réserver aux chocs septiques et EI à staphylocoque sur valve prothétique
 - Posologie optimale?
 - Une injection par jour?
 - Durée brève +++ (3 à 5 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

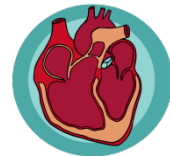
Partridge Postgrad Med J 2012

Duncan J Antimicrob Chemother 2013

Lacroix Med Mal Infect 2014

Voies d'administration alternatives

- Voie orale
 - Ex: 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...

Bibliographie sur ATB SC

- Homme

Données générales

Robelet A, Presse Med 2009, 38(3):366-376.

Tanguy-Goarin C, Therapie. 2010;65(6):525-31

Forestier E Clin Microb Infect 2015; 21:370.e1-3

Ampicilline

Champoux N, Br J Clin Pharmacol 1996, 42(3):325-331.

Céfépime

Walker P, J Pain Symptom Manage 2005, 30(2):170-174.

Ceftriaxone

Gauthier D, Med Mal Infect. 2014 Jun;44(6):275-80

Bricaire F, Pathol Biol (Paris). 1988 Jun;36(5 Pt 2):702-5.

Borner K, Chemotherapy. 1985;31(4):237-45.

Harb G, Curr Med Res Opin. 2010 Feb;26(2):279-88.

Centeno Cortés C, Med Clin (Barc). 2008 Mar 29;130(11):439.

Teicoplanine

Carpentier E, Arch Pediatr 2013 Jul;20(7):775-8

Barbot A, Intensive Care Med 2003, 29(9):1528-1534.

Ertapénème

Ferry T, J Infection 2012, 65(6):579-582.

Forestier E, Med Mal Inf 2012, 42: 440-443.

Frasca D, Antimicrob Agents Chemother 2010, 54(2):924-926.

Aminosides

Champoux N, Br J Clin Pharmacol 1996, 42(3):325-331.

Leng B, Nouvelle Presse Med 1979, 8(42):3421-3425.

Plantin P, Presse Med 1993, 22(29):1366.

Doutre MS, Therapie 1985, 40(4):266-267.

Duterque M, Ann Dermatol Venereol 1985, 112(9):707-708.

Penso D, Presse Med 1984, 13(25):1575-1576.

Taillandier J, Presse Med 1984, 13(25):1574-1575.

Babinet P, Nouvelle Presse Med 1976, 5(39):2640.

Courcol RJ, J Antimicrob Chemother 1986, 18(5):646-647.

- Animal

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 globalement satisfaisante
 - 20% d'effets indésirables locaux, bénins et régressifs

Roubaud-Baudron Age Ageing (revision en cours)

- Nécessité de données PK complémentaires +++

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
- Traitement ambulatoire dans la mesure du possible
- Utiliser la voie SC en en connaissant les limites
- Question éthique

Tout reste à faire, rejoignez l'intergroupe SPILF/SFGG !