

# Note de politique et pratique / Policy and Practice Note

## Antibiothérapie du sujet âgé : On peut toujours mieux faire

Violaine Tolsma,<sup>1</sup> Jacques Gaillat,<sup>1</sup> et Leonardo Pagani<sup>2,3</sup>

### ABSTRACT

Antimicrobials are among the most prescribed drugs and their prescription increases with age, due to frailty and accrued risk factors for acquiring infections. Antimicrobial prescription in elderly patients must not only account for the risk of toxicity due to drug overexposure, but also of treatment failure or promotion of antimicrobial resistance due to under-dosage. This paper reviews the main antimicrobial, pharmacokinetic and pharmacodynamic variations induced by aging, comorbidities and polypharmacy, and how to take them into account to optimize antimicrobial prescription in elders.

### RÉSUMÉ

Les antibiotiques figurent parmi les traitements les plus fréquemment utilisés et leur prescription augmente avec l'âge, du fait de la fragilité et d'autres facteurs qui augmentent le risque d'infection dans la population gériatrique. La prescription d'un traitement anti-infectieux chez le sujet âgé doit tenir compte du risque de toxicité liée au surdosage mais aussi de celui d'échec ou d'émergence de résistance en cas de sous-dosage. Cet article décrit les principales modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques induites par le vieillissement physiologique, les comorbidités ou la polymédication, et comment les prendre en compte pour optimiser la prescription des antibiotiques.

<sup>1</sup> Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Annecy-Genevois (CHANGE), Annecy; France.

<sup>2</sup> Programme de Bon Usage des Antimicrobiens, Centre Hospitalier Annecy-Genevois (CHANGE), Annecy; France.

<sup>3</sup> Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Central de Bolzano, I-39100, Bolzano; Italie

Manuscript received: / manuscrit reçu : 02/06/15

Manuscript accepted: / manuscrit accepté : 07/01/16

**Keywords:** antimicrobials, pharmacokinetics, pharmacodynamics, elderly patients (subjects)

**Mots clés :** anti-infectieux, pharmacocinétique, pharmacodynamie, sujets âgé

La correspondance et les demandes de tiré à part doivent être adressées à : / Correspondence and requests for offprints should be sent to:

Leonardo Pagani, M.D.  
Service de Maladies Infectieuses  
Hôpital Central de Bolzano  
Bolzano, Italie  
(lpagani.id@gmail.com)

### Introduction

La pathologie infectieuse est particulièrement fréquente chez le sujet âgé, et est responsable d'une morbidité et mortalité élevées avec des surcoûts liés aux soins (Htwe, Mushtaq, Robinson, Rosher, & Khardori, 2007). Son diagnostic peut être difficile et une présentation souvent atypique peut en masquer la gravité (Bentley et al., 2000; Norman & Yoshikawa, 1996). Du fait de traitements pré-alables nombreux, d'hospitalisations itératives et de la vie en institution, le sujet âgé a aussi plus de risques de

présenter une infection liée à un agent pathogène résistant aux antibiotiques usuels (Kirby, Fritsche, & Jones, 2006; Strausbaugh, Sukumar, & Joseph, 2003).

D'une manière générale, au cours du vieillissement, il existe des altérations morphologiques et/ou fonctionnelles de certains organes, des modifications de la composition corporelle et des difficultés pour maintenir les mécanismes d'homéostasie (Gavazzi & Krause, 2002). La plus grande fréquence de pathologies chroniques chez les patients âgés est à l'origine

d'un plus grand nombre de traitements au long cours (polymédication), augmentant le risque d'interactions médicamenteuses. Tous ces éléments peuvent être à l'origine d'une modification des différents paramètres pharmacocinétiques (PK) des médicaments dans la population gériatrique.

Cette modification des paramètres PK et pharmacodynamiques (PD) doit être prise en compte pour un traitement antibiotique bien adapté. Les données spécifiques pour les modalités de prescription des anti-infectieux chez le sujet âgé sont limitées, car ces patients ne sont souvent pas inclus (ou le sont en nombre insuffisant) dans la plupart des essais cliniques à l'origine des recommandations et très peu d'études sont réalisées spécifiquement chez le sujet âgé.

Cet article a pour objectifs de décrire les modifications PK et PD induites par le vieillissement physiologique, les comorbidités et les traitements associés, d'en illustrer les implications pour la prescription de différentes classes d'antibiotiques couramment utilisées, et de donner les outils et perspectives pour optimiser la prescription de l'antibiothérapie chez le sujet âgé.

Pour réaliser cette mise au point, nous avons fait une recherche dans des bases de données (Pubmed, Google Scholar) en utilisant les mots clés suivants : « antibiotic » ou « antimicrobial therapy », « elderly », « geriatric population », « pharmacokinetic » et « pharmacodynamic parameters ». Nous avons utilisé des documents sources uniquement en langue anglaise ou française. Il ne s'agit donc pas d'une revue systématique de la littérature, celle-ci n'étant pas exhaustive. Nous avons néanmoins sélectionné les articles qui nous semblaient les plus pertinents (adéquation avec le sujet, précision et exhaustivité, caractère récent).

#### *Les principales modifications pharmacocinétiques lors du vieillissement*

La pharmacocinétique étudie quatre paramètres fondamentaux : absorption, distribution, métabolisme et élimination (ou clairance) des médicaments.

Concernant l'**absorption**, le vieillissement du tube digestif est à l'origine d'une diminution du péristaltisme œsophagien (Gregersen, Pedersen, & Drewes, 2008) qui entraîne une majoration du reflux gastro-œsophagien à l'origine d'une prise fréquente d'antiacide. Il existe aussi une diminution de la sécrétion acide gastrique (Feldman, 1997). Ces éléments peuvent entraîner une augmentation locale du pH et une réduction consécutive de l'absorption de plusieurs antibiotiques (notamment  $\beta$ -lactamines et macrolides). Le retard de la vidange gastrique, la diminution de la motricité intestinale, du flux sanguin splanchnique et de la surface d'échange intestinale peuvent conduire

à une réduction de l'absorption et du passage systémique des traitements administrés par voie orale (Ciccocioppo et al., 2002; Orr & Chen, 2002). Néanmoins, il n'y a pas de preuve évidente dans la littérature d'une modification cliniquement significative de l'absorption et donc de la biodisponibilité des antibiotiques induite par le vieillissement.

La **distribution** des médicaments repose sur trois paramètres : le volume de distribution (Vd, qui correspond à la diffusion dans l'organisme), la demi-vie ( $t_{1/2}$ , temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié) et la fixation protéique (liaison réversible avec les protéines plasmatiques). Au cours du vieillissement, il existe une évolution de la composition corporelle avec une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre et de la composition en eau (Forbes & Reina, 1970; Kyle et al., 2001). Ceci entraîne une majoration du Vd et un allongement de la  $t_{1/2}$  pour les molécules lipophiles et, à l'inverse, une diminution du Vd pour les molécules hydrophiles, avec par conséquent une augmentation des concentrations plasmatiques. La dénutrition, particulièrement fréquente chez le sujet âgé, est associée à une diminution de la masse grasse, cause aussi d'une modification de la distribution (Hickson, 2006). La prescription adaptée seulement au poids peut donc être inadéquate. La fixation protéique est impliquée dans la distribution de tous les antibiotiques avec un équilibre entre la fraction liée aux protéines (essentiellement à l'albumine) et la fraction libre. Il faut préciser que seule la fraction libre (non liée aux protéines) est efficace sur la cible. Les comorbidités, fréquentes chez le sujet âgé, sont responsables d'une hypoalbuminémie, en particulier les pathologies hépatiques, rénales, cardiaques, les néoplasies et le diabète. Il en résulte une augmentation de la fraction libre dont l'impact sera plus important (cliniquement significatif) pour les molécules avec une forte liaison aux protéines (Roberts, Pea, & Lipman, 2013). Cet impact clinique dépend également de la fonction rénale : l'augmentation de la fraction libre expose au risque de toxicité en cas d'insuffisance rénale (clairance insuffisante), en contrepartie l'augmentation de la fraction libre s'accompagne d'une augmentation de la clairance avec risque de sous-dosage, si la fonction rénale est conservée (Benet & Hoener, 2002; Grandison & Boudinot, 2000; Rolan, 1994).

Concernant le **métabolisme**, la clairance hépatique des médicaments se fait selon deux modalités, la première est dépendante de façon linéaire du flux sanguin hépatique (correspond à l'effet « premier passage hépatique », molécule à clairance hépatique élevée) ; la seconde est proportionnelle à l'activité enzymatique de deux types d'enzymes, celles dites de type 1 ou d'oxydoréduction et celles dites de type 2 ou de conjugaison (clairance hépatique faible).

Les modifications hépatiques liées au vieillissement sont une diminution du volume et du flux sanguin hépatique ainsi qu'une réduction de l'activité enzymatique de métabolisation, principalement pour les enzymes de type 1 (le cytochrome P450) (Anantharaju, Feller, & Chedid, 2002; McLean & Le Couteur, 2004; Zeeh & Platt, 2002). Les comorbidités fréquentes chez le sujet âgé (diabète de type 2, obésité, insuffisance cardiaque ou dénutrition) sont responsables de lésions de stéatose et de fibrose qui contribuent également à la dysfonction hépatique (Teli, James, Burt, Bennett, & Day, 1995).

On peut donc observer une diminution de la clairance hépatique des médicaments « flux sanguin hépatique dépendant », avec augmentation de la biodisponibilité et risque de surdosage. Par ailleurs, la diminution de l'activité enzymatique a un impact pour les molécules métabolisées par les enzymes de type 1 avec une réduction de la biodisponibilité et un risque de sous-dosage qui est cliniquement significatif si ces molécules ont des métabolites actifs (Schmucker, 2001). La prise concomitante d'autres médicaments peut induire une compétition au niveau du métabolisme hépatique, en particulier sur le cytochrome P450, avec risque de surdosage d'autres molécules (les antivitaminés K, la digoxine ou les statines, par exemple) (Corsonello et al., 2015, Schmucker, 2001).

La clairance des molécules au niveau rénal (**excrétion**) est conditionnée par trois mécanismes : la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire. Au cours du vieillissement, on observe de façon physiologique une diminution du débit de filtration glomérulaire, une baisse du flux sanguin rénal et une réduction de la sécrétion tubulaire (Esposito & Dal Canton, 2010; Rodriguez-Castro & Cordova, 2011). L'estimation de la fonction rénale est difficile chez le sujet âgé : elle ne peut plus reposer uniquement sur la mesure de la créatinine plasmatique puisque sa production diminue avec l'âge, suite à une réduction de la masse maigre qui concerne principalement la masse musculaire (sarcopénie), et à la

baisse des apports alimentaires. De ce fait, il peut exister une insuffisance rénale avec des valeurs normales de créatinine. Des formules ont été développées pour estimer le débit de filtration glomérulaire en utilisant la valeur de la créatinine en fonction de l'âge, du sexe et du poids ou de l'origine ethnique. Leur fiabilité n'est cependant pas parfaite et reste débattue chez le sujet âgé (Andro, Estivin, Comps, & Gentric, 2011). Seule la clairance mesurée sur des urines de 24 h permet d'obtenir une valeur fiable (Fliser, 2008; Garasto et al., 2014; Van Pottelbergh, Van Heden, Mathei, & Degryse, 2010), mais elle n'est pas réalisable en routine.

L'altération de la fonction rénale est responsable d'une diminution de la clairance des molécules hydrophiles, ou des métabolites hydrophiles des molécules lipophiles, avec une augmentation de  $t_{1/2}$  et donc un risque d'accumulation. Certains antibiotiques avec une néphrotoxicité intrinsèque (les aminosides en particulier) entraînent une altération rapide de la fonction rénale qui peut aggraver ce phénomène. Il y a également un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, pour les  $\beta$ -lactamines ou les pénèmes par exemple, en cas d'interactions avec des traitements qui diminuent la sécrétion tubulaire. On note aussi un risque important de déshydratation ou de troubles ioniques en cas d'interaction avec des diurétiques, du fait d'une compétition au niveau tubulaire.

L'ensemble des principales modifications des paramètres PK est résumé dans le tableau 1.

#### *Les principales modifications pharmacodynamiques lors du vieillissement*

La pharmacodynamie reflète les modifications biochimiques et physiologiques induites par une molécule et son récepteur. Les différents paramètres impliqués sont la concentration atteinte au site d'action, le nombre et l'affinité du récepteur, la réponse cellulaire du récepteur et les processus de régulation de l'homéostasie (Sera & McPherson, 2012).

**Tableau 1 : Principales modifications des paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé.**

Paramètres PK	Modifications physiologiques chez le sujet âgé	Implications cliniques potentielles
Absorption	Augmentation du pH gastrique Diminution de la surface d'absorption Diminution du flux sanguin splanchnique Diminution de la motricité intestinale	Diminution de l'absorption des molécules pH-dépendantes Diminution de l'absorption Diminution de l'absorption Diminution ou retard de l'absorption
Distribution	Augmentation de la masse grasse Diminution de l'eau totale Hypoalbuminémie	Augmentation de la $t_{1/2}$ des molécules lipophiles Augmentation des concentrations des molécules hydrophiles Augmentation de la fraction libre
Métabolisme	Diminution du flux sanguin hépatique Diminution de l'activité enzymatique de type 1 (cytochrome P450)	Diminution du premier passage hépatique Augmentation de la $t_{1/2}$ des molécules métabolisées par les enzymes de type 1
Élimination	Diminution du flux sanguin rénal Diminution du débit de filtration glomérulaire	Augmentation de la $t_{1/2}$ des molécules à élimination rénale

Concernant les anti-infectieux, les propriétés PD sont définies par l'interaction entre la molécule et sa cible thérapeutique (le pathogène), avec sa capacité à obtenir une réponse clinique en fonction de la concentration au site de l'infection (Craig, 1998a,b).

Plusieurs facteurs, parmi lesquels l'âge, peuvent entraîner une modification des paramètres PD (Aymanns, Keller, Maus, Hartmann, & Czock, 2010; Bowie & Slattum, 2007). En effet, il peut exister une diminution du nombre ou de la sensibilité des récepteurs. Le rapport PK/PD dépend à la fois du patient, de la molécule et de l'agent pathogène responsable de l'infection (Craig, 1998a).

Les modifications de la réponse sont particulièrement importantes au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire. On peut citer en exemple le risque de confusion avec les fluoroquinolones ou l'allongement du QT avec les macrolides (Corsonello, Pedone, & Incalzi, 2010; Shi & Klotz, 2011).

Tous les antibiotiques peuvent être classés dans deux profils principaux d'activité PD : les molécules concentration dépendantes, où le paramètre qui importe est le pic plasmatique obtenu après l'administration ( $C_{max}$ ) ou l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique sur 24 h ( $AUC_{0-24}$ ) ; et les molécules temps dépendantes, où l'efficacité va dépendre du pourcentage du temps sur 24 heures avec une concentration plasmatique supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Le paramètre PK/PD fournit une prédiction de la réponse clinique grâce au rapport  $C_{max}/CMI$  ou  $AUC_{0-24}/CMI$  pour les antibiotiques concentration-dépendants et selon  $T > CMI$  (pourcentage du temps sur 24 h avec une concentration plasmatique supérieure à la CMI) pour les antibiotiques temps dépendants. Ceci est illustré dans la figure 1.

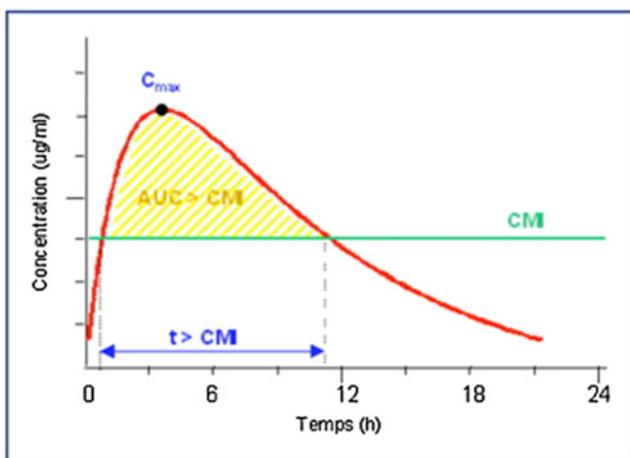


Figure 1: Principaux paramètres pharmacodynamiques

Selon les caractéristiques des molécules, des recommandations ou précautions d'utilisation sont nécessaires chez le sujet âgé. Ceci est détaillé pour les classes d'antibiotiques les plus souvent utilisées chez le sujet âgé dans le cadre d'infections graves ou nécessitant des doses bien adaptées pour une meilleure réponse clinique (endocardite, infection ostéoarticulaire, présence de matériel).

#### Les aminosides

Il s'agit d'antibiotiques hydrophiles, qui ne sont pas absorbés par voie entérale, avec une faible liaison aux protéines (20 %), un Vd limité, une courte  $t_{1/2}$  (2 heures) et une élimination rénale exclusive. Ce sont des antibiotiques bactéricides, avec un fort effet post-antibiotique, concentration dépendants, dont le meilleur paramètre prédictif de l'efficacité est le rapport  $C_{max}/CMI$  (qui doit être  $> 10$ ). Ces caractéristiques entraînent une augmentation de la concentration plasmatique (par diminution du Vd) et un allongement de la  $t_{1/2}$  chez le sujet âgé, phénomène majoré en cas d'insuffisance rénale. Il n'y a pas d'impact en cas d'hypoalbuminémie du fait de la faible liaison protéique. Ces antibiotiques ont une néphrotoxicité intrinsèque favorisée par un surdosage ou un traitement prolongé. On recommande une seule administration intraveineuse par jour et les traitements prolongés (pas plus de 3 jours sauf pour des indications spécifiques) doivent être évités. La fonction rénale doit être évaluée régulièrement et de la façon la plus juste possible. En cas d'altération de la fonction rénale, la dose initiale ne doit pas être réduite, par contre il est nécessaire d'espacer ensuite les administrations et de réaliser un monitoring des dosages plasmatiques, surtout celui du taux résiduel (TR) en cas d'administration prolongée du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique et de l'allongement de la  $t_{1/2}$  (retard d'élimination). La réadministration ne se fait que si le TR est inférieur au seuil de toxicité. Leur utilisation doit donc être réservée aux infections graves (signes cliniques de gravité ou infection difficile à traiter comme l'endocardite), et doit être discutée en cas d'insuffisance rénale sévère. Il faut être aussi vigilant quant à la prise concomitante d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques, en particulier les diurétiques ou les Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ou à l'injection récente de produit de contraste (Fraisie et al., 2014).

#### Les fluoroquinolones

Ce sont des antibiotiques lipophiles, avec une bonne absorption orale, un grand Vd (avec des concentrations tissulaires et intracellulaires élevées, supérieures aux concentrations plasmatiques), une faible liaison protéique et une élimination hépatique et/ou rénale (Stahlman & Lode, 2010). Ils sont bactéricides, concentration dépendants, ont un effet post-antibiotique

et le rapport  $AUC_{0-24}/CMI$  est celui qui est le plus prédictif de leur efficacité. L'hypoalbuminémie ne modifie pas les concentrations plasmatiques. L'administration par voie orale doit être privilégiée. Les précautions d'utilisation nécessaires chez le sujet âgé sont l'adaptation à la fonction rénale avec réduction et espacement des prises, puisqu'il existe un risque important d'accumulation avec allongement de la  $t_{1/2}$  en cas d'altération de la fonction rénale (en particulier pour l'ofloxacine, la ciprofloxacine et la levofloxacine qui ont une élimination principalement rénale). Les dosages des concentrations plasmatiques ne sont actuellement pas réalisés en routine. Il n'y a pas de données sur une toxicité dose-dépendante, mais le risque de toxicité intrinsèque est connu, avec troubles neurologiques, hypoglycémie, insuffisances rénale et hépatocellulaire (Aspinall et al., 2009; Bird, Etminan, Brophy, Hartzema, & Delaney, 2013; Chou et al., 2013; Paterson, Mamdani, Manno, & Juurlink, 2012; Stahlmann & Lode, 2010). Il faut être vigilant quant aux interactions médicamenteuses, en cas de compétition au niveau du métabolisme enzymatique hépatique (inhibition des CYP3A4 et CYP1A2), en particulier avec les anticoagulants oraux, les benzodiazépines et les statines, étant donné le risque d'hémorragie, de somnolence ou de rhabdomyolyse du fait de surdosage ou lors de la prise de certains antidiabétiques oraux (en particulier les sulfonyles) avec potentialisation du risque d'hypoglycémie (Pea, 2015; Stahlmann & Lode, 2010).

#### *Les $\beta$ -lactamines*

Ce sont des antibiotiques hydrophiles, avec une courte  $t_{1/2}$ , une fixation protéique de faible à modérée (en dehors de la ceftriaxone et de l'ertapénem qui sont à 90 pour cent liés aux protéines plasmatiques) et une élimination rénale. Ils sont bactéricides, temps dépendants et leur efficacité est corrélée au rapport  $T > CMI$ . Il est donc préférable d'utiliser en perfusion continue les molécules stables sur 24 heures avec une courte  $t_{1/2}$  (telles que l'association pipéracilline/tazobactam, la ceftazidime ou les pénicillines M) après réalisation d'une dose de charge pour atteindre plus rapidement la concentration cible (Kasiakou, Lawrence, Choulis, & Falagas, 2005). Pour les molécules qui ne sont pas stables dans une perfusion sur 24 heures (carbapénèmes ou pénicilline A), il convient d'allonger la durée de chaque perfusion (sur 3 à 4 heures, au lieu de 30 minutes). Chez le sujet âgé, on observe une diminution du  $V_d$  (augmentation de la concentration plasmatique). L'hypoalbuminémie profonde ( $< 20$  g/l) doit faire éviter l'utilisation de la ceftriaxone (privilégier le cefotaxime) ou de l'ertapénème. Une adaptation (réduction des doses) est nécessaire en cas d'altération de la fonction rénale ou de dysfonction hépatique sévère. Il n'est pas recommandé en routine de faire

des dosages plasmatiques. La principale toxicité est neurologique (confusion, convulsions) en cas de surdosage (Mattappalil & Mergenhagen, 2014).

#### *Les glycopeptides*

La vancomycine, le plus souvent utilisée, est hydrophile, avec une fixation protéique modérée et variable (de 10 à 50 %), une  $t_{1/2}$  de six heures, un faible volume de distribution, une faible absorption orale et une élimination principalement rénale. L'efficacité est corrélée au paramètre  $AUC_{24}/CMI$  et il existe un effet post-antibiotique modéré. La molécule possède une néphrotoxicité intrinsèque en cas de surdosage ou de durée d'administration prolongée ( $> 7$  jours). Il est recommandé d'utiliser une administration intraveineuse, de préférence en perfusion continue, après une dose de charge, pour permettre un ajustement plus rapide de la dose quotidienne et prévenir ainsi la toxicité liée au surdosage. Les concentrations plasmatiques risquent d'être augmentées chez le sujet âgé. Il faut faire des dosages réguliers pour dépister les surdosages et prévenir la toxicité. Il n'y a pas d'impact majeur de l'hypoalbuminémie. La posologie doit être adaptée, avec réduction de la dose quotidienne, en cas de fonction rénale altérée. Il faut être vigilant en cas d'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques.

La teicoplanine a des paramètres PK différents, en particulier une forte fixation protéique (90 %) et une longue  $t_{1/2}$  (80-182 heures). La fraction libre est donc augmentée en cas d'hypoalbuminémie. L'administration se fait par voie intraveineuse, en deux administrations par jour. Un dosage plasmatique est recommandé le 3<sup>e</sup> jour de traitement (avant la 5<sup>e</sup> injection) pour adapter secondairement la posologie, en particulier, en cas d'insuffisance rénale.

#### *Optimisation de la prescription des antibiotiques*

La prescription d'un traitement anti-infectieux chez le sujet âgé repose sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque avec, d'un côté, l'efficacité clinique et la prévention de l'émergence de résistance, et de l'autre, l'iatrogénie.

Dans une série française de patients admis aux urgences pour effet indésirable lié au traitement, la prise d'un traitement antibiotique était un facteur de risque d'admission aux urgences pour effet indésirable médicamenteux avec un OR à 4,04 (95 % CI 1.50, 10.83) (Olivier et al., 2009). Plusieurs autres études ont montré que les antibiotiques sont une des classes de médicaments les plus souvent responsables de la survenue d'effets indésirables chez les sujets âgés (Evans, Lloyd, Stoddard, Nebeker, & Samore, 2005; Schneitman-McIntire, Farnen, Gordon, Chan, & Toy, 1996).

Pour améliorer la prescription des antibiotiques chez le sujet âgé, nous recommandons les précautions suivantes :

- Connaître la **toxicité intrinsèque** de l'antibiotique utilisé pour permettre de choisir le traitement le mieux adapté au terrain (éviter néphrotoxicité ou neurotoxicité par exemple).
- Évaluer le plus justement possible la **fonction rénale** (au mieux par la clairance mesurée). En cas de fonction rénale altérée, privilégier des antibiotiques ayant une clairance non modifiée par une fonction rénale altérée, adapter la posologie pour les antibiotiques à élimination rénale et éviter les antibiotiques néphrotoxiques (aminoside, vancomycine).
- Être vigilant par rapport aux autres médicaments associés à l'antibiothérapie pour prévenir ou surveiller les **interactions** (surdosage d'un autre médicament ou toxicité cumulée).
- Éviter les antibiotiques ayant une forte liaison aux protéines (> 90 %, ceftriaxone, teicoplanine ou ertapénem) en cas d'**hyoalbuminémie** importante (< 20 g/l)
- Réaliser, lorsque cela est recommandé et disponible en routine, des **dosages** des concentrations plasmatiques pour dépister le surdosage (prévenir la toxicité) et les sous-dosages (risque d'échec clinique et d'émergence de résistance).

Étant données les modifications des paramètres PK/PD chez le sujet âgé, il serait intéressant de réaliser, en plus des recommandations actuelles, des dosages pour tous les antibiotiques, afin d'adapter la posologie le plus finement possible selon les objectifs PK/PD pour une efficacité clinique et microbiologique optimale, en réduisant au maximum le risque d'effets indésirables (et éventuellement pour avoir des modèles prédictifs), comme cela est actuellement envisagé pour les patients de réanimation. Néanmoins, la plupart de ces dosages ne sont pas actuellement disponibles facilement ou avec un délai de réponse trop long pour permettre une adaptation pendant la durée de l'antibiothérapie.

- Envisager une **collaboration** entre les gériatres et les infectiologues qui s'inscrit dans le cadre d'une politique globale de bon usage des antibiotiques.

De plus, Herring et Williamson ont publié une liste des grands principes à appliquer pour une prescription appropriée des anti-infectieux chez les sujets âgés (Herring & Williamson, 2007) :

- Évaluer le risque d'infection grave ou de bactéries multi-résistantes selon le mode de vie et les comorbidités
- Prescrire une antibiothérapie probabiliste précoce et à large spectre en s'appuyant sur les recommandations nationales et l'écologie locale, si elle est disponible
- Après obtention d'un historique complet des pathologies et traitements en cours, sélectionner avec attention le traitement anti-infectieux afin de prévenir les interactions médicamenteuses ou les comorbidités

- Adapter la posologie en considérant les modifications des paramètres PK et PD induites par l'âge mais sans trop réduire la dose par crainte des effets secondaires
- Adapter secondairement l'antibiothérapie selon l'évolution clinique et la documentation microbiologique à 48-72 h
- Modifier les modalités d'inclusion des patients dans les études afin d'inclure davantage, voire de façon systématique, des sujets de plus de 75 ans pour obtenir des données adaptées à cette population.

## Conclusion

La prescription individualisée des antibiotiques pour les patients gériatriques est un grand défi pour le futur et doit systématiquement tenir compte des comorbidités et des traitements associés. La réévaluation à 48-72 h, pour adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique et des données microbiologiques complémentaires, ne doit pas être oubliée. Les dosages plasmatiques et l'inclusion de patients âgés dans les études devraient être généralisés pour permettre d'améliorer encore les pratiques actuelles.

## References

- Anantharaju, A., Feller, A., & Chedid, A. (2002). Aging liver. A review. *Gerontology*, 48(6), 343–353.
- Andro, M., Estivin, S., Comps, E., & Gentric, A. (2011). Assessment of renal function in elderly after eighty years: Cockcroft and Gault or modification of diet in renal disease equation? *La Revue de Medecine Interne*, 32(11), 698–702.
- Aspinall, S. L., Good, C. B., Jiang, R., McCarren, M., Dong, D., & Cunningham, F. E. (2009). Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: A class effect? *Clinical Infectious Diseases*, 49(3), 402–408.
- Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B., & Czock, D. (2010). Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(2), 314–327.
- Benet, L. Z., & Hoener, B. A. (2002). Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 71(3), 115–121.
- Bentley, D. W., Bradley, S., High, K., Schoenbaum, S., Taler, G., & Yoshikawa, T. T. (2000). Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *Clinical Infectious Diseases*, 31(3), 640–653.
- Bird, S. T., Etminan, M., Brophy, J. M., Hartzema, A. G., & Delaney, J. A. (2013). Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *Canadian Medical Association Journal*, 185(10), E475–E482.
- Bowie, M. W. & Slattum, P. W. (2007). Pharmacodynamics in older adults: a review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 5(3), 263–303.
- Chou, H. W., Wang, J. L., Chang, C. H., Lee, J. J., Shau, W. Y., & Lai, M. S. (2013). Risk of severe dysglycemia among

- diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*, 57(7), 971–980.
- Ciccocioppo, R., Di Sabatino, A., Luinetti, O., Rossi, M., Cifone, M. G. & Corazza, G. R. (2002). Small bowel enterocyte apoptosis and proliferation are increased in the elderly. *Gerontology*, 48(4), 204–208.
- Corsonello, A., Abbatecola, A. M., Fusco, S., Luciani, F., Marino, A., Catalano, S., et al. (2015). The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(1), 20–26.
- Corsonello, A., Pedone, C., & Incalzi, R. A. (2010). Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Current Medicinal Chemistry*, 17(6), 571–584.
- Craig, W. A. (1998a). Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases*, 26(1), 1–10.
- Craig, W. A. (1998b). Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear, Nose & Throat Journal*, 77(6), 7–11.
- Esposito, C., & Dal Canton, A. (2010). Functional changes in the aging kidney. *Journal of Nephrology*, 23(15), S41–S45.
- Evans, R. S., Lloyd, J. F., Stoddard, G. J., Nebeker, J. R., & Samore, M. H. (2005). Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(7–8), 1161–1168.
- Feldman, M. (1997). The mature stomach. Still pumping out acid? *The Journal of the American Medical Association*, 278(8), 681–682.
- Fliser, D. (2008). Assessment of renal function in elderly patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(6), 604–608.
- Forbes, G. B., & Reina, J. C. (1970). Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism Clinical and Experimental*, 19(9), 653–663.
- Fraisse, T., Gras Aygon, C., Paccalin, M., Vitrat, V., De Wazieres, B., Baudoux, V., et al. (2014). Aminoglycosides use in patients over 75 years old. *Age & Ageing*, 43(5), 676–681.
- Garasto, S., Fusco, S., Corica, F., Rosignuolo, M., Marino, A., Montesanto, A., et al. (2014). Estimating glomerular filtration rate in older people. *BioMed Research International*, 2014, 1–12.
- Gavazzi, G., & Krause, K. H. (2002). Ageing and infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(11), 659–666.
- Grandison, M. K., & Boudinot, F. D. (2000). Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, 38(3), 271–290.
- Gregersen, H., Pedersen, J., & Drewes, A. M. (2008). Deterioration of muscle function in the human esophagus with age. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(12), 3065–3070.
- Herring, A. R., & Williamson, J. C. (2007). Principles of antimicrobial use in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, 23(3), 481–497.
- Hickson, M. (2006). Malnutrition and ageing. *Postgraduate Medical Journal*, 82(963), 2–8.
- Htwe, T. H., Mushtaq, A., Robinson, S. B., Rosher, R. B., & Khardori, N. (2007). Infection in the elderly. *Infectious Disease Clinics of North America*, 21(3), 711–743.
- Kasiakou, S. K., Lawrence, K. R., Choulis, N., & Falagas, M. E. (2005). Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs*, 65(17), 2499–2511.
- Kirby, J. T., Fritsche, T. R., & Jones, R. N. (2006). Influence of patient age on the frequency of occurrence and antimicrobial resistance patterns of isolates from hematology/oncology patients: Report from the chemotherapy alliance for neutropenics and the control of emerging resistance program (North America). *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 56(1), 75–82.
- Kyle, U. G., Genton, L., Hans, D., Karsegard, V. L., Michel, J. P., Slosman, D. O., et al. (2001). Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(12), 1633–1640.
- Mattappalil, A., & Mergenhagen, K. A. (2014). Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clinical Therapeutics*, 36(11), 1489–1511.
- McLean, A. J., & Le Couteur, D. G. (2004). Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 56(2), 163–184.
- Norman, D. C., & Yoshikawa, T. T. (1996). Fever in the elderly. *Infectious Disease Clinics of North America*, 10(1), 93–99.
- Olivier, P., Bertrand, L., Tubery, M., Lauque, D., Montastruc, J. L., & Lapeyre-Mestre, M. (2009). Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs & Aging*, 26(6), 475–482.
- Orr, W. C., & Chen, C. L. (2002). Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 283(6), G1226–G1231.
- Paterson, J. M., Mamdani, M. M., Manno, M., & Juurlink, D. N. (2012). Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *Canadian Medical Association Journal*, 184(14), 1565–1570.
- Pea, F. (2015). Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Current Opinion in Pharmacology*, 24, 18–22.
- Roberts, J. A., Pea, F., & Lipman, J. (2013). The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(1), 1–8.

- Rodriguez-Castro, E. M., & Cordova, H. R. (2011). Aging and the kidney. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, 103(3), 57–62.
- Rolan, P. E. (1994). Plasma protein binding displacement interactions—Why are they still regarded as clinically important? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 37(2), 125–128.
- Schmucker, D. L. (2001). Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs & Aging*, 18(11), 837–851.
- Schneitman-McIntire, O., Farnen, T. A., Gordon, N., Chan, J., & Toy, W. A. (1996). Medication misadventures resulting in emergency department visits at an HMO medical center. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 53(12), 1416–1422.
- Sera, L. C., & McPherson, M. L. (2012). Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 273–286.
- Shi, S., & Klotz, U. (2011). Age-related changes in pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*, 12(7), 601–610.
- Stahlmann, R., & Lode, H. (2010). Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs & Aging*, 27(3), 193–209.
- Strausbaugh, L. J., Sukumar, S. R., & Joseph, C. L. (2003). Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons. *Clinical Infectious Diseases*, 36(7), 870–876.
- Teli, M. R., James, O. F., Burt, A. D., Bennett, M. K., & Day, C. P. (1995). The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*, 22(6), 1714–1719.
- Van Pottelbergh, G., Van Heden, L., Mathei, C., & Degryse, J. (2010). Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. *Age & Ageing*, 39(5), 542–548.
- Zeeh, J., & Platt, D. (2002). The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology*, 48(3), 121–127.