

## Dans ce numéro

Introduction .....	1
Une plus grande vulnérabilité à l'infection de même qu'à l'iatrogénie .....	1
Optimiser la prescription du traitement antimicrobien chez la personne âgée.....	2
Étape 1 : <i>Sélectionner le traitement approprié</i> .....	2
Étape 2 : <i>Déterminer la posologie</i> .....	5
Étape 3 : <i>Choisir la voie d'administration optimale</i> .....	6
Étape 4 : <i>Déterminer la durée du traitement</i> .....	7
Étape 5 : <i>Planifier et assurer le suivi</i> .....	7
Conclusion : mieux vaut prévenir que guérir! .....	9
Références .....	10



## Optimiser la prescription des antimicrobiens chez le sujet âgé : un défi de taille!

### Introduction

L'usage optimal des antimicrobiens repose sur une évaluation rigoureuse de la sélection, du dosage, de la voie d'administration et de la durée du traitement antimicrobien. Ce précepte s'applique de la même façon au traitement des infections chez les personnes âgées. Toutefois, étant donné la grande hétérogénéité rencontrée dans cette population, en particulier du fait des modifications physiologiques liées au vieillissement, de la pluropathologie et de la polymédication, la prescription d'un traitement antimicrobien, quoique courante, est loin d'être banale. [1-4](#)

### Une plus grande vulnérabilité à l'infection de même qu'à l'iatrogénie

La maladie infectieuse est fréquente chez le sujet âgé. Son diagnostic peut être difficile en raison, entre autres, de la présentation plus souvent atypique ou non spécifique du tableau clinique. La gravité est accrue et mène plus souvent à une hospitalisation. De plus, l'infection causée par un agent pathogène résistant est plus fréquente.[2,4](#) Les facteurs associés à la plus grande vulnérabilité aux

infections et l'approche diagnostique de l'infection chez les personnes âgées sont résumés dans une publication de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le lecteur est invité à la consulter.<sup>5</sup>

L'usage des antimicrobiens chez les personnes âgées est fréquemment impliqué dans la survenue d'événements indésirables menant à une visite aux urgences, une hospitalisation ou une réadmission à l'hôpital en moins de trente jours.<sup>6,9</sup> De ces événements, une bonne proportion est souvent qualifiée par les chercheurs de prévisible, donc de potentiellement évitable. Afin d'améliorer l'efficacité et l'innocuité du traitement antimicrobien, nous analyserons les précautions qui s'appliquent à chaque étape de la prescription.

## Optimiser la prescription du traitement antimicrobien chez la personne âgée

### Étape 1 : Sélectionner le traitement approprié.

La sélection judicieuse du traitement antimicrobien repose généralement sur plusieurs éléments dont un diagnostic précis, une évaluation de la gravité de l'infection et de la probabilité de complications, de même que la connaissance des guides thérapeutiques reconnus et adaptés à l'écologie locale. Aussi, une attention devra être portée au milieu de vie du patient âgé.<sup>1,4</sup>

Afin de sélectionner l'antimicrobien le plus approprié, évaluer minutieusement les **interactions** entre le traitement antimicrobien et les comorbidités ou leurs traitements.

À ces préceptes s'ajoutent l'évaluation des interactions entre le traitement antimicrobien et les maladies chroniques ou les médicaments administrés à la personne âgée, étape qui s'avère souvent très ardue. En effet, les paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination) et pharmacodynamiques des médicaments, déjà modulés par les effets du vieillissement physiologique, peuvent être grandement modifiés en présence de certaines pathologies ou de la coadministration de certains médicaments.<sup>2-3,10</sup>

La majorité des interactions pathologie-médicament ou médicament-médicament résultent en une augmentation de l'exposition à l'antimicrobien (augmentation du pic plasmatique ou de l'aire sous la courbe) et, par le fait même, du risque de toxicité en raison d'une diminution du métabolisme ou de l'excrétion rénale. L'évaluation rigoureuse du potentiel d'interactions s'avère donc une étape incontournable et peut mener à une révision de l'antimicrobien sélectionné. Les **tableaux 1 et 2** présentent des exemples fréquents d'interactions impliquant les antimicrobiens.<sup>3,10,12</sup>

TABLEAU 1. Interactions pathologie-antimicrobien fréquentes chez le sujet âgé [8,10,11](#)

Pathologie	Antimicrobien	Conséquences possibles
<b>Convulsions</b>	β-lactamines à haute dose Quinolones	↑ du risque de convulsions chez le patient prédisposé
<b>Insuffisance cardiaque</b>	Volume ou contenu sodé de certaines solutions pour administration IV (ex. : pipéracilline-tazobactam)	↑ du risque d'insuffisance cardiaque aiguë
<b>Insuffisance rénale</b>	Aminosides TMP-SMX Vancomycine	↑ du risque de néphrotoxicité
<b>Intervalle QTc allongé</b>	Antifongiques azolés Macrolides Quinolones	↑ du risque de torsades de pointe
<b>Trouble neurocognitif</b>	β-lactamines à haute dose Quinolones	↑ du risque de delirium

Note : liste non exhaustive; se référer aux sources d'information complètes.

TABLEAU 2. Interactions médicament-antimicrobien fréquentes chez le sujet âgé [8,10,12](#)

Médicaments	Antimicrobiens	Mécanisme d'interaction pharmacocinétique	Conséquences possibles
<b>DIMINUTION DE L'ABSORPTION</b>			
IPP, antiacides	Itraconazole, kéroconazole β-lactamines Macrolide	↑ du pH gastrique	Échec du traitement antimicrobien
Antiacides, calcium, fer, magnésium, sévélamer, sucralfate, nutrition entérale	Quinolones Tétracyclines	Formation de complexes non absorbés	Échec du traitement antimicrobien
<b>MODIFICATION DU MÉTABOLISME</b>			
Anticoagulants oraux directs	Antifongiques azolés Macrolides	Inhibition du CYP 3A4 +/- inhibition de la gp-P	↑ du risque de saignement
Bloqueurs des canaux calciques	Antifongiques azolés Macrolides	Inhibition du CYP 3A4 +/- inhibition de la gp-P	↑ de l'effet hypotenseur +/- de l'effet chronotrope négatif
Digoxine	Macrolides	Inhibition de la gp-P	↑ de la toxicité de la digoxine
Hypoglycémiants oraux insulinosécréteurs (sulfonylurées, répaglinide)	Antifongiques azolés Macrolides Métronidazole TMP-SMX	Inhibition du CYP 2C9 et/ou CYP 3A4 +/- inhibition de la gp-P	↑ du risque hypoglycémique
Olanzapine	Ciprofloxacine	Inhibition du CYP 1A2	Réaction extrapyramidal, somnolence, chute
Phénytoïne	Ciprofloxacine	Incertain	↓ phénytoïne sérique
Phénytoïne	TMP-SMX Métronidazole	Inhibition du CYP 2C9	↑ phénytoïne sérique
Statines	Antifongiques azolés Macrolides	Inhibition du CYP 3A4 +/- inhibition de la gp-P	↑ du risque de rhabdomyolyse ou d'hépatotoxicité
Warfarine	Antifongiques azolés Macrolides Métronidazole Quinolones TMP-SMX	Inhibition du CYP 2C9 et/ou CYP 1A2 et/ou CYP 3A4	↑ du risque de saignement
Valproate	Carbapénèmes	Incertain; ↓ possible de la recirculation entérohépatique	↓ Valproate sérique
<b>DIMINUTION DE L'EXCRÉTION RÉNALE</b>			
Méthotrexate	β-lactamines	↓ de la sécrétion tubulaire	↑ de la toxicité du méthotrexate
Méthotrexate	TMP-SMX	↓ de l'excrétion rénale +/- autres mécanismes	↑ du risque de dyscrasie sanguine
<b>EFFET CUMULATIF (INTERACTION PHARMACODYNAMIQUE)</b>			
ARA, IECA, Spironolactone	Nitrofurantoin TMP-SMX	n/a	↑ du risque d'hyperkaliémie
Hypoglycémiants oraux	Quinolones	n/a	↑ du risque hypoglycémique

Note : liste non exhaustive; se référer aux sources d'information complètes.

### Étape 2 : Déterminer la posologie

La posologie de l'antimicrobien doit tenir compte du risque d'infection grave ou de bactéries multirésistantes, de même que du mécanisme d'action concentration-dépendant ou temps-dépendant de l'agent choisi.<sup>2</sup> Les posologies habituelles conviennent à tout adulte de poids moyen et ayant une fonction rénale normale. De façon générale, le poids influence la sélection de la dose alors que la fonction rénale influence l'intervalle posologique.

Utiliser systématiquement les paramètres de **poids** et de **fonction rénale** pour déterminer la posologie de l'antimicrobien. Obtenir un poids récent objectivé. Au-delà de 80 ans, **comparer** deux méthodes de calcul afin d'estimer la fonction rénale le plus précisément possible.

On rencontre dans la population âgée une bonne proportion d'individus obèses. À l'inverse, on retrouve des individus de très faible poids corporel, voire cachectiques, et ce bien plus souvent que dans la population adulte plus jeune. Il est donc primordial **d'obtenir un poids récent objectivé** pour toute personne âgée hospitalisée. Bien qu'il existe maintenant des données quant aux doses à administrer en présence d'obésité, nous disposons malheureusement de bien peu d'informations quant aux doses à privilégier chez les patients de faible poids.<sup>13</sup> Dans les cas les plus extrêmes, généralement lorsque le poids est inférieur à 45 kg, la sélection de la dose pourra être guidée par la comparaison de la dose adulte à la dose pédiatrique calculée en mg/kg.

L'insuffisance rénale est très prévalente dans la population âgée, et quasi obligatoire au-delà de 80 ans. Pour ajouter à la complexité, rappelons que le très grand âge, les poids extrêmes et la sarcopénie rendent plus hasardeuse l'estimation de la fonction rénale.<sup>2,10,12</sup> Au-delà de 80 ans, il est plus prudent d'estimer la fonction rénale en comparant deux méthodes de calcul, soit **la formule Cockcroft-Gault** d'une part et **la formule CKD-EPI ajustée pour la surface corporelle du patient†** d'autre part.<sup>12,14,15</sup> Bien sûr, le praticien utilisera son jugement clinique pour sélectionner la dose et l'intervalle qui convient aux paramètres de poids et de fonction rénale, de même qu'à la gravité du tableau clinique.

Un coup d'œil au **tableau 3** suffira à convaincre que l'ajustement posologique des antimicrobiens selon la fonction rénale concerne une majorité d'antibiotiques.<sup>14</sup>

Pour faciliter cette étape cruciale, le regroupement des pharmaciens experts en infectiologie a récemment mis à jour leur outil sur l'ajustement posologique des antimicrobiens selon la fonction rénale. Le lecteur est invité à s'y référer.<sup>14</sup>

† Le laboratoire fournit le résultat de la formule CKD-EPI standardisé pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>; **on doit ajuster ce résultat à la surface corporelle réelle du patient.**

TABLEAU 3. Antimicrobiens à ajuster en insuffisance rénale [14](#)

ANTIBACTÉRIENS	
<b>Aminosides</b>	Amikacine, Gentamicine, Tobramycine
<b>Céphalosporines</b>	Céfadroxil, Céfazoline, Céfémide, Céfixime, Céfotaxime, Cefprozil, Ceftazidime, Céfuroxime, Céphalexine
<b>Carbapénèmes</b>	Ertapénem, Imipénem-cilastatine, Méropénem
<b>Macrolides</b>	Clarithromycine
<b>Pénicillines</b>	Amoxicilline, Amoxicilline-clavulanate, Ampicilline, Pénicilline V, Pénicilline G, Pipéracilline-tazobactam
<b>Fluoroquinolones</b>	Ciprofloxacine, Lévofloxacine
<b>Autres</b>	Daptomycine, Triméthoprime-sulfaméthoxazole, Vancomycine
ANTIFONGIQUES AZOLÉS	
<b>Fluconazole</b>	
ANTIVIRaux	
<b>Acyclovir, Famciclovir, Ganciclovir, Oseltamivir, Valacyclovir, Valganciclovir</b>	

Note : liste non exhaustive; voir la référence [14](#)

### Étape 3 : Choisir la voie d'administration optimale

La voie d'administration d'un antimicrobien repose généralement sur ses paramètres pharmacocinétiques et sur son mécanisme d'action (pharmacodynamie). Or, malgré tout le soin apporté aux premières étapes de la prescription de l'antimicrobien, il arrive assez fréquemment chez le sujet âgé que l'administration par la voie habituelle pose problème. En effet, les difficultés d'installation ou de maintien du cathéter intraveineux, l'atteinte de l'état de conscience liée à l'infection, le manque de collaboration du patient atteint d'un trouble neurocognitif ou d'un delirium, de même que la présence de dysphagie sont des situations courantes qui compromettent le succès du traitement.<sup>3</sup>

La voie intraveineuse est habituellement choisie en cas d'infection grave ou en présence d'un pathogène résistant. En cas d'impossibilité d'administration de l'antimicrobien idéal par cette voie, on doit rapidement convenir d'une alternative. Exceptionnellement, l'administration d'un antimicrobien par la voie intramusculaire peut être envisagée.<sup>3</sup> Toutefois, elle n'est applicable qu'à un nombre limité d'agents (des céphalosporines, telles que la céfazoline et la ceftriaxone, par exemple) et peut être douloureuse, particulièrement en présence de sarcopénie. L'administration par voie orale peut être la seule option possible.<sup>3</sup> Le choix de l'agent ou la posologie doivent alors être révisés pour tenir compte du contexte clinique.

AdAPTER le traitement antimicrobien précocement en cas de **difficultés d'administration**. Les soins infirmiers doivent être sensibilisés afin de rapporter toute difficulté le plus tôt possible.

En présence de dysphagie ou d'incapacité à avaler les comprimés, il est possible d'écraser la majorité des comprimés d'antimicrobiens destinés à l'administration par voie orale, à l'exception bien sûr, des formulations à libération prolongée (ex. : ciprofloxacine XL, nitrofurantoin LA). Le goût des comprimés écrasés est le principal obstacle à cette méthode et peut entraîner des nausées ou un refus. Le goût des formulations orales liquides peut être plus acceptable.<sup>3</sup> Aussi, certaines précautions s'appliquent à l'administration des antimicrobiens par tube entéral.<sup>3,16-17</sup> En cas de difficultés d'administration, le pharmacien est le professionnel le mieux placé pour aider à déterminer la solution de rechange la plus acceptable pour le patient.

#### **Étape 4 : Déterminer la durée du traitement**

Respecter la durée de traitement des guides thérapeutiques reconnus pour la population adulte.

Bien que le praticien pourrait être tenté d'opter pour une durée plus longue de traitement en raison de l'immunosénescence ou de la vulnérabilité du patient, il doit plutôt se référer à la durée de traitement proposée dans les lignes directrices de traitement établies pour la population adulte, selon le type d'infection.<sup>5</sup> En revanche, il est vrai qu'on rencontre plus souvent chez le patient âgé des infections compliquées ou des facteurs de probabilité de complications de l'infection. Les durées de traitement proposées dans ces cas pour la population adulte s'appliquent de la même manière à la population âgée.<sup>5</sup>

À moins d'une situation clinique où les avantages d'un traitement de suppression à long terme sont clairement définis dans la littérature ou d'une situation exceptionnelle où on aura minutieusement soupesé les avantages et les risques après consultation d'un expert en infectiologie, ou doit éviter d'exposer les patients âgés à une antibioprophylaxie de longue durée.<sup>5</sup>

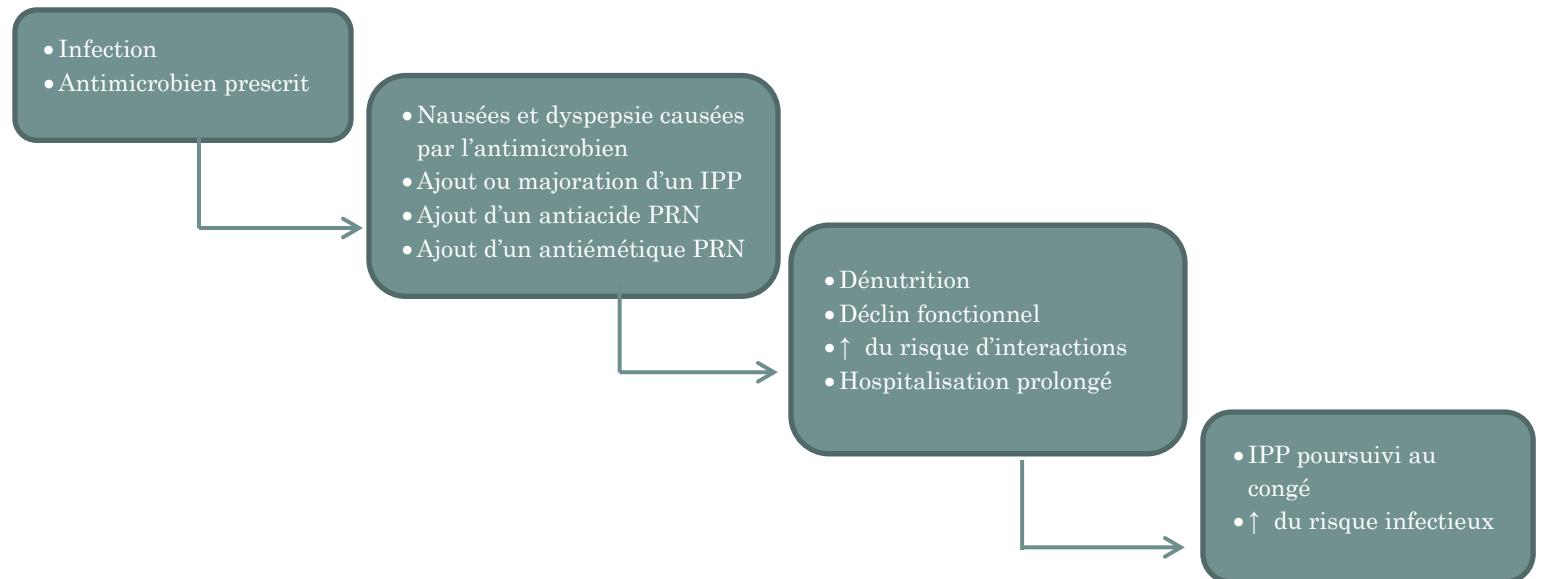
#### **Étape 5 : Planifier et assurer le suivi**

Réévaluer après 48 à 72 heures pour optimiser l'efficacité du traitement; vérifier l'innocuité aux 2 à 3 jours tout au long du traitement.

Un suivi approprié se planifie à l'amorce du traitement. Le premier moment de réévaluation doit survenir entre 48 et 72 heures suivant le début du traitement, afin d'ajuster le choix, la posologie et la durée de l'antimicrobien en fonction des résultats des investigations et des cultures, de même qu'en fonction de l'évolution clinique du patient, plus spécifiquement de la symptomatologie et de la fonction rénale.<sup>1-2, 5, 10</sup>

Les antimicrobiens peuvent fréquemment provoquer des toxicités gastro-intestinales, rénales ou neurologiques et des troubles électrolytiques chez le sujet âgé.<sup>2-3, 12</sup> Plus rarement, outre les réactions idiosyncrasiques de type allergiques, ils peuvent causer des toxicités cardiaques, hépatiques ou hématologiques.<sup>2-3, 12</sup> En l'absence d'un suivi planifié, ces toxicités peuvent mener à d'autres conséquences, tels la fatigue, l'hypotension, le delirium et les chutes. Ces conséquences sont décrites comme une cascade iatrogénique. La **figure 1** illustre un exemple fréquent de cascade iatrogénique chez la personne âgée hospitalisée qui reçoit un antimicrobien.<sup>18</sup>

**FIGURE 1. Exemple de cascade iatrogénique chez le sujet âgé hospitalisé pour une infection<sup>18</sup>**



Une connaissance approfondie de la toxicité intrinsèque potentielle de chaque agent et de son influence possible sur les pathologies ou les autres médicaments associés permet une meilleure planification du suivi et une détection précoce des effets indésirables associés au traitement antimicrobien ou résultant d'une interaction.<sup>2</sup> Une évaluation de l'innocuité aux 2 à 3 jours jusqu'à la fin du traitement permet généralement d'intercepter les effets indésirables avant que les conséquences ne soient plus graves. Lorsque la vancomycine ou les aminosides sont prescrits, les dosages plasmatiques et la fonction rénale doivent impérativement être suivis.<sup>2</sup>

## Conclusion : mieux vaut prévenir que guérir!

La prescription individualisée d'antimicrobiens chez les sujets âgés comporte bien des défis ! Il est important d'avoir une approche globale qui tient compte des comorbidités et des traitements associés dans l'évaluation du patient âgé présentant une infection. La collaboration des professionnels et la mise en commun des expertises sont essentielles à l'usage optimal des antimicrobiens pour cette clientèle hétérogène.<sup>1,2</sup> Plus spécifiquement, l'avis du pharmacien peut s'avérer particulièrement utile dans l'évaluation des interactions ou de l'ajustement posologique.<sup>4</sup> Pour ce faire, il doit avoir accès à l'information sur le diagnostic et l'état clinique du patient.

La prévention des infections demeure notre meilleure alliée. L'application des mesures de prévention et de contrôle des infections, de même que la vaccination sont des moyens simples à notre disposition.

**Rédigé par :** Josée Bergeron et Julie Bissonnette, pharmaciennes IUGS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

**Révisé par :** René Thibault, pharmacien IUGS et Dre Geneviève Ricard, gériatre, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

## Références

1. Herring AR, Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23: 481-497.
2. Tolsma V, et coll. Antibiothérapie du sujet âgé : on peut toujours mieux faire. *Can J Aging* 2016; 35:385-392.
3. Giarratano A, et coll. Review of antimicrobial use and considerations in the elderly population. *Clin Interv Aging* 2018; 13:657-667.
4. Beckett CL, et coll. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:3-9.
5. Guide d'usage optimal : utilisation des antibiotiques chez les personnes âgées hébergées en établissement de soins de longue durée. INESSS, juin 2012. [www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides\\_antibio\\_II/P\\_ASLD\\_2012\\_web\\_FR.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_antibio_II/P_ASLD_2012_web_FR.pdf)
6. Olivier P, et coll. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging* 2009; 26:475-482.
7. Budnitz DS, et coll. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *NEJM* 2011; 365:2002-2012.
8. El Morabet N, et coll. Prevalence and preventability of drug-related hospital readmissions: a systematic review. *JAGS* 2018; 66:602-608.
9. Shehab N, et coll. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA* 2016; 316(20):2115-2125.
10. Corsonello A, et coll. The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:20-26.
11. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *JAGS* 2019; 67:674-94.
12. Faulkner CM, et coll. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *CID* 2005; 40:997-1004.
13. Trobec K, et coll. Pharmacokinetics of Drugs in Cachectic Patients: A Systematic Review. *Plos One* 2013;8(11):1-12.
14. Regroupement des pharmaciens experts en infectiologie. Ajustement posologique des antimicrobiens en insuffisance rénale. APES, octobre 2019. [www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages\\_spécial\\_ises/20191101\\_pub\\_ajustement\\_antimicrobiens.pdf](http://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_spécial_ises/20191101_pub_ajustement_antimicrobiens.pdf)
15. Legris ME, et coll. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. *Pharmactuel* 2017; 50(1):34-44.
16. Beckwith C, et coll. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. 2004; 39(3):225-237.
17. Williams NT, et coll. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65:2347-2357.
18. Brath H, et coll. What is known about preventing, detecting, and reversing prescribing cascades: a scoping review. *JAGS* 2018; 66:2079-2085.