

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Obtenu après soutenance du Mémoire du Diplôme d'Études Spécialisées de
Pharmacie Hospitalière : Pratique et Recherche

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 septembre 2020

Par Charlotte ROUGIER

Née le 16 mai 1991 à Bordeaux

**Évaluation de l'usage des antibiotiques dans un service de soins
aigus de gériatrie**

Thèse dirigée par Jérémy Jost et Édouard Desvaux

Examineurs :

Pr Nicolas Picard, PU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges
Pr Philippe Cestac, PU-PH, Université Toulouse 3 - CHU Toulouse
Dr Voa Ratsimbazafy, PH, CHU Limoges
Dr Jérémy Jost, MCU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges
Dr Édouard Desvaux, CCA, CHU Limoges

Président du jury
Juge
Juge
Directeur de thèse
Directeur de thèse



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Obtenu après soutenance du Mémoire du Diplôme d'Études Spécialisées de
Pharmacie Hospitalière : Pratique et Recherche

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 septembre 2020

Par Charlotte ROUGIER

Née le 16 mai 1991 à Bordeaux

**Évaluation de l'usage des antibiotiques dans un service de soins
aigus de gériatrie**

Thèse dirigée par Jérémie JOST et Édouard DESVAUX

Examineurs :

Pr Nicolas Picard, PU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges
Pr Philippe Cestac, PU-PH, Université Toulouse 3 - CHU Toulouse
Dr Voa Ratsimbazafy, PH, CHU Limoges
Dr Jérémie Jost, MCU-PH, Université de Limoges - CHU Limoges
Dr Édouard Desvaux, CCA, CHU Limoges

Président du jury
Juge
Juge
Directeur de thèse
Directeur de thèse

Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

À mon Président du jury,

Au Pr. Nicolas Picard, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

À mes Juges,

Au Pr. Philippe Cestac, je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec vous mais je sais l'intérêt que vous portez à la pharmacie clinique. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury.

Au Dr. Voa Ratsimbazafy, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Nous n'avons malheureusement pas pu travailler ensemble sur ce projet en gériatrie mais je suis ravie que vous soyez parmi nous aujourd'hui pour pouvoir vous présenter ce travail.

À mes co-Directeurs de thèse,

Au Dr. Jérémie Jost, pour ton accompagnement tout au long de mon parcours depuis mes premiers pas en pharmacie clinique à Limoges. Merci pour ta présence, ton soutien et ton implication dans chacun de mes projets mais aussi pour m'avoir accepté telle que je suis dans mes meilleurs jours (merci le yoga) comme dans les mauvais.

Au Dr. Édouard Desvaux, pour ton accueil et pour la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce travail dès mon arrivée dans le service de gériatrie. Merci pour ta disponibilité, tes idées, tes anecdotes et ton éternelle bonne humeur. C'était un réel plaisir de travailler quotidiennement avec quelqu'un comme toi.

À l'équipe de gériatrie du CHU de limoges,

Au Pr Achille Tchalla, pour m'avoir permis d'effectuer ce travail en gériatrie. **À Marie-Camille**, pour ta gentillesse et pour m'avoir aussi bien accueillie dans le service, **À Nico**, pour nos disputes de « vieux couples », c'était un bonheur de venir travailler avec vous chaque jour !!

À l'équipe de la pharmacie de Limoges, pour les 5 semestres partagés ensemble : préparateurs, internes et pharmaciens. J'ai créé à travers ces années des liens avec vous et j'aurais aimé qu'on puisse continuer cette aventure ensemble.

À Hélène Géniaux, pour m'avoir vendu Limoges quand on s'est rencontré au Pyla avant l'internat. Si j'ai tenté l'expérience Limougeaude c'est un peu grâce à toi, merci pour ton énergie exemplaire au travail et toutes ces discussions qu'on a pu avoir.

À ma famille,

À mes parents, les mots ne seront jamais suffisants pour vous dire à quel point je suis reconnaissante et chanceuse de vous avoir. Au-delà de la merveilleuse vie que vous avez su m'offrir durant mes 29 premières années, merci de votre intarissable soutien tout au long de ces 11 longues années d'études (oui parce que passer les concours 2 fois c'est plus amusant...). Vous avez su être présents pour moi en toutes circonstances, pour les moments de fêtes mais aussi pour les moments difficiles et j'espère qu'aujourd'hui vous êtes aussi fiers de moi que je le suis d'être votre fille.

À mes frères et sœur, merci pour cette incroyable équipe qu'on forme tous les quatre.

À Alexandre, pour avoir été un grand frère exemplaire et m'avoir montré qu'en travaillant dur on obtient tout ce qu'on veut. J'admire ta capacité à allier une carrière prenante et une telle disponibilité au quotidien pour les gens qui t'entourent... et aussi un peu ton aptitude à picoler comme personne sans avoir la gueule de bois le lendemain.

À Guillaume, pour avoir toujours les mots qu'il faut, ta capacité d'écoute et ta compréhension sans jugement sont indispensables pour moi au quotidien. Merci de prendre autant soin de moi depuis toujours et de me transmettre ta sagesse à travers tes conseils si précieux que je devrais surement plus souvent écouter.

À Marie, pour notre relation aussi fusionnelle qu'explosive à travers les années, je sais la chance que j'ai d'avoir une grande sœur comme toi avec qui je peux partager absolument tout. Merci de la confiance que tu m'apportes aujourd'hui en faisant de moi la marraine d'Arthur, cet adorable petit bonhomme, j'espère être à la hauteur de vos attentes.

Nos différences et notre complémentarité à tous les quatre font de nous la meilleure fratrie possible.

Je suis évidemment plus que ravie d'avoir dernièrement accueilli dans notre famille vos moitiés, **Tiffany, Charline** et **Nathanaël** qui viennent agrandir cette belle famille que nous avons déjà. Merci à vous aussi pour votre soutien durant ces dernières années.

À mes amis,

À ceux qui ont partagé avec moi les bancs de la fac, à **Marie et Samy**, la team VP soirée qui est devenue tellement plus... Pour votre amitié qui m'est si chère, pour ces heures de psychologie mutuelle, pour toutes ces soirées partagées entre Bordeaux et Bayonne et pour votre incroyable soutien tout au long de ces années... **À Marion, Marie-No, Charline, Vincent et Bruno**, merci pour tous les moments partagés, de ces journées de BU interminables aux soirées pharmas... Malgré la distance et le fait que vous m'ayez abandonnée seule dans la voie de l'internat vous aurez toujours une place dans ma vie.

À cette incroyable première année à l'internat : **Paola** l'inséparable duo 206-207, **Flo, Céline**, les 3 mimies **Ariane, Manon, et Soso** ! Et à nos hommes, **JB, Théo, Seb, Julien, les 2 PA, platek, Hugo, Armand** et j'en passe... Merci à tous d'avoir fait de cette année l'une des plus belles de ma vie, remplie de beaucoup de rires, de journées piscine, de soirées, de souvenirs, et surtout de magnifiques rencontres... ce qui m'amène...

À toi Amaury, pour la grande place que tu occupes dans ma vie. Merci pour tous ces magnifiques moments qu'on a pu partager ensemble et pour le soutien que tu m'apportes.

Aux « copines d'abord » Elo, Laura, Lauriane, Marie, mag, Manon et paupau, pour tous ces merveilleux moments durant cette année d'internat partagée à Bordeaux avec vous. Merci pour ces 150 notifications quotidiennes qui nous permettent de garder le lien malgré la distance, même si vos « on vaaaa en boite ce soiiir ? » me manquent énormément !

À mes 2 dinos, Soso et Béné, parce qu'on a tenu ensemble jusqu'au bout...ok les cours de yoga ont surement beaucoup aidés !! Vous étiez les meilleures partenaires de galères de thèse dont on puisse rêver. Merci pour vos conseils, votre soutien et votre amitié au quotidien.

À moundir 2.0, Marie-Lyne, parce qu'on aurait fait un super binôme à La Réunion, moi écrivant tes textos et toi t'occupant de mon compte Instagram !! **Lucile**, pour ton incroyable soutien jour après jour et ta présence sans faille, je sais que je pourrais toujours compter sur toi, **Lucille**, pour cette amitié créée autour de nombreux verres de Birlou, et ces samedis à compter les rencontres insolites...

Les filles merci pour tous ces moments partagés de la terrasse du 1900 à celle de l'internat en passant par le relais H, le lep, le cril, le bon tempo, le Dali (ok erreur de parcours) et la fabrique du café, malgré la séparation je sais qu'on trouvera toujours une terrasse pour se retrouver !

À tous mes autres co-internes de la pharmacie pour m'avoir supporté toutes ces années, **à JP**, pour tes compliments entre 2 mots grossiers et notre passion commune pour vinted, **à Augustin**, pour ton écoute, je te lègue officiellement ma plante à mon départ, **à Lise**, binôme au top, merci de ton soutien **à Elodie et Valentin** : l'équipe clinique de choc en temps de crise, ces relais H à 8h du mat ont sauvé nos journées !! **à Mich-Mich**, pour prendre soin de la gériatrie et pour ta bonne humeur, **à Adrien**, pour tous ces cœurs et ces coucous partagés...

À tous les autres ... A Camille et Jehan, mon petit couple modèle, **à Fanny, aux moitiés** ... à tous ceux qui ont croisé ma route durant ce long parcours et que j'ai oublié (parce que j'en ai forcément oublié) ...

Aux copains du Pyla, et particulièrement à toi **MJ** pour avoir été à mes côtés depuis mes premiers pas et mes premiers biberons de menthe ! Été après été vous étiez pour moi une véritable bouffée d'oxygène. Je sais que vous avez trouvé mes études interminables mais ça y est, il va être temps de dire au revoir à la vie d'étudiante et de commencer une nouvelle vie...

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. Introduction	18
I.1. La personne âgée : un terrain particulier	18
I.1.1. Données épidémiologiques de la personne âgée	18
I.1.1.1. Définition de « personnes âgées »	18
I.1.1.2. Vieillesse de la population	18
I.1.1.3. Situation en Limousin	19
I.1.2. Description de la population	20
I.1.2.1. Polypathologie, comorbidités et polymédication	20
I.1.2.2. L'immunosénescence de la personne âgée	21
I.1.2.2.1. L'immunité innée et adaptative	21
I.1.2.2.2. Description du concept d'immunosénescence	21
I.1.2.2.3. Effets sur l'organisme	22
I.1.2.3. Les modifications pharmacocinétiques de la personne âgée	23
I.1.2.3.1. Définition	23
I.1.2.3.2. L'absorption	23
I.1.2.3.3. La distribution	24
I.1.2.3.4. Le métabolisme	24
I.1.2.3.5. L'élimination	25
I.1.2.4. La pharmacodynamie	25
I.1.2.4.1. Définition	25
I.1.2.4.2. L'impact de l'âge	26
I.1.2.5. Les modifications de l'écologie bactérienne	26
I.1.2.5.1. Définition du microbiote	26
I.1.2.5.2. L'impact de l'âge	26
I.1.2.6. La dénutrition	27
I.2. Généralités sur les antibiotiques	28
I.2.1. La consommation en France	28
I.2.1.1. L'évolution de la consommation en France	28
I.2.1.2. L'évolution de la consommation à l'hôpital	29
I.2.1.3. L'évolution de la consommation par classe d'antibiotique	29
I.2.2. L'évaluation de l'usage des antibiotiques	30
I.2.2.1. Le bon usage des antibiotiques	30
I.2.2.1.1. Les objectifs de bon usage des antibiotiques	30
I.2.2.1.2. Indicateur de bon usage	31
I.2.2.2. Le concept d'« antimicrobial stewardship »	31
I.2.2.3. Société savante en infectiologie	32
I.2.3. L'Antibiorésistance	32
I.2.3.1.1. Définition	32
I.2.3.1.2. Données épidémiologiques	33
I.2.3.1.3. Moyens de lutte contre l'antibiorésistance	34
I.2.4. Les effets indésirables et risques d'interactions médicamenteuses chez la PA	35
I.3. Les infections chez la personne âgée	36
I.3.1. Le choix de la voie d'administration	36
I.3.2. Le diagnostic des infections	37
I.3.3. Les infections les plus fréquentes	38

I.3.3.1. Épidémiologie	38
I.3.3.2. Définition des infections associées aux soins	38
I.3.3.3. Infections urinaires	39
I.3.3.3.1. Épidémiologie	39
I.3.3.3.2. Diagnostic	39
I.3.3.3.3. Formes cliniques.....	39
I.3.3.4. Infections pulmonaires	41
I.3.3.4.1. Épidémiologie	41
I.3.3.4.2. Présentation clinique	41
I.3.3.4.3. Diagnostic	42
I.3.3.4.4. Agents causals	42
I.3.3.5. Infections cutanées	43
I.3.3.5.1. Généralités	43
I.3.3.5.2. Formes cliniques.....	43
I.3.3.5.3. Diagnostic	43
I.4. Le parcours patient.....	44
I.4.1. Les services de gériatrie	44
I.4.1.1. L'unité de court séjour gériatrique	44
I.4.1.2. Les unités de soins de suite et de réadaptation	44
I.4.2. La pharmacie clinique	45
I.4.2.1. Définition de la pharmacie clinique.....	45
I.4.2.2. Les activités de pharmacie clinique.....	45
I.5. Justification de l'étude et objectifs de recherche	48
II. Matériels et Méthode.....	49
II.1. Période d'étude et cadre de l'étude	49
II.2. Lieu de l'étude	49
II.3. Considérations éthiques	50
II.4. Critères de jugement	50
II.5. Critères d'inclusion et non inclusion	50
II.6. Recueil des données	51
II.7. Recommandations utilisées.....	51
II.8. Analyse statistique.....	52
III. Résultats	53
III.1. Description de la population	53
III.2. Évaluation du choix de la molécule et du schéma d'administration	55
III.3. Évaluation de la conformité au niveau de la réévaluation	62
III.4. Évaluation de l'antibiothérapie suite à la réévaluation de l'antibiothérapie	64
III.5. Description des infections retrouvées.....	66
III.6. Descriptions des données microbiologiques	68
III.7. Description des antibiotiques utilisés en primo-prescription.....	70
III.8. L'apport de la pharmacie clinique	71
IV. Discussion	73
Conclusion	78
Références bibliographiques.....	79
Serment De Galien.....	90

Table des illustrations

Figure 1 : Cercle vicieux infection et nutrition	27
Figure 2 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France.....	28
Figure 3 : Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital.....	29
Figure 4 : Résistance aux C3G et production de BLSE.....	33
Figure 5 : Densité d'incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1000JH. Analyse SPARES.....	34
Figure 6 : Stratégie de prise en charge globale des infections urinaires	40
Figure 7 : Modèle intégratif de la pharmacie clinique.....	46
Figure 8 : La conciliation des traitements médicamenteux rétroactive	47
Figure 9 : Diagramme de flux de l'évaluation du choix de la molécule et du schéma d'administration pour l'antibiothérapie initiale.....	55
Figure 10 : Diagramme de flux de la réévaluation de l'antibiothérapie	62
Figure 11 : Diagramme de flux du choix de la molécule après réévaluation.....	64
Figure 12 : Motifs d'hospitalisation des infections communautaires après passage aux urgences	66
Figure 13 : Types de problèmes identifiés par les IP	71
Figure 14 : Interventions engendrées par les interventions pharmaceutiques.....	72
Figure 15 : Mode de transmission des interventions pharmaceutiques	72

Table des tableaux

Tableau 1 : Projection de la population par grand groupe d'âges (Insee 2013-2070)	18
Tableau 2 : Principales interactions médicamenteuses avec les antibiotiques utilisés en gériatrie	35
Tableau 3 : Seuil de significativité en fonction des espèces bactériennes	39
Tableau 4 : Les pneumopathies communautaires	41
Tableau 5 : Description de la population.....	54
Tableau 6 : Analyse inférentielle du choix de la molécule vis-à-vis d'une indication donnée	57
Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'un choix inadapté de molécule en primo-prescription (régression logistique).....	58
Tableau 8 : Évaluation de la posologie lors de la primo-prescription d'antibiotique.....	59
Tableau 9 : Choix de la voie et recherche de facteurs prédictifs	60
Tableau 10 : Évaluation du choix initiale pour la durée de l'antibiothérapie et facteurs prédictifs de durée inadaptée.....	61
Tableau 11 : Évaluation de l'antibiothérapie si changement après l'étape de réévaluation...	65
Tableau 12 : Description des infections retrouvées	67
Tableau 13 : Description des prélèvements microbiologiques effectués en fonction du point d'appel.....	68
Tableau 14 : Les résultats microbiologiques.....	69
Tableau 15 : Les classes antibiotiques de primo-prescription	70
Tableau 16 : Antibiotiques en cause dans les interventions pharmaceutiques.....	71

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATB : Antibiotique

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

BLSE : Béta-lactamase de spectre étendu

BMR : Bactérie multirésistante

BU : Bandelette urinaire

C2G-C3G-C4G : Céphalosporine de 2^{ème} 3^{ème} et 4^{ème} génération

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CPIAS : Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins

CRP : Protéine C Réactive

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

DDJ : Dose définie journalière

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHBNN : Dermo-hypodermite bactérienne non nécrosante

DPI : Dossier Patient Informatisé

DPU : Dossier Patient Unique

ECBC : Examen cytbactériologique des crachats

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendants

EI : Effet indésirable

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénèmases

EPP : Évaluation des pratiques professionnelles

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

ES : Établissement de santé

FQ : Fluoroquinolone

HAS : Haute Autorité de Santé

HC : Hospitalisation conventionnelle

HDJ : Hôpital de jour

IAS : Infection associée aux soins

IAM : Interaction médicamenteuse

IM : Intra-musculaire

IMC : Indice de masse corporelle
IN : Infection nosocomiale
IP : Intervention pharmaceutique
IPP : Inhibiteur de pompe à protons
IU : Infection urinaire
IV : Intraveineux
LPS : Lipopolysaccharide
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
MIG : Médecine interne gériatrique
MUPA : Médecine d'Urgence de la Personne Agée
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Personne(s) âgée(s)
PAC : Pneumonie aigue communautaire
PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns
PD : Pharmacodynamie
PK : Pharmacocinétique
PNA : Pyélonéphrite aigue
PNI : Pneumopathie d'inhalation
PO : Per os
PPP : Plan pharmaceutique personnalisé
PPR : Pattern Recognition Receptors
PUG : Post urgence gériatrique
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
SC : Sous-cutané
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SNG : Sonde nasogastrique
SPARES : Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Établissements de Santé
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SPLF : Société Française de Pneumologie
SSR : Soins de suite et de réadaptation
TLRS : Toll-like receptors
VD : Volume de distribution
VO : Voie orale

I. Introduction

I.1. La personne âgée : un terrain particulier

I.1.1. Données épidémiologiques de la personne âgée

I.1.1.1. Définition de « personnes âgées »

Dans la littérature, les âges retenus pour définir les populations de personnes âgées (PA) varient selon les auteurs et les époques. Le seuil de 65 ans initialement utilisé est aujourd'hui moins pertinent face à l'accroissement de l'espérance de vie et à l'état de santé des jeunes retraités.

A ce jour, le concept de PA ne prend pas seulement en compte la dimension de l'âge (1). Le Centre d'Analyse Stratégique a proposé des « groupes d'âge » qui ont été définis à travers un croisement des critères d'état de santé et d'âge (2). Concernant les « personnes âgées » c'est autour de 75 ans que la santé se dégrade et que des vulnérabilités plus ou moins importantes apparaissent. Cela recouvre une vie sociale moins intense et des processus de retrait qui commencent à s'observer. Au-delà de 85 ans, on entre dans « le grand âge », le risque de perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne s'accroît très fortement.

I.1.1.2. Vieillesse de la population

Au 1^{er} janvier 2020, la proportion de PA de plus de 75 ans correspondait à 9,5% de la population générale soit 6 371 052 habitants, près d'un habitant sur dix (3). Selon la projection de la population par tranche d'âge, 17,9% de la population devrait avoir plus de 75 ans en 2070 soit une proportion de personnes de plus de 75 ans pratiquement doublée en 50 ans (Tableau 1).

Tableau 1 : Projection de la population par grand groupe d'âges (Insee 2013-2070)

	Population au 1 ^{er} janvier en millions	Moins de 20 ans	20 ans à 59 ans	60 ans à 64 ans	65 ans à 74 ans	75 ans ou plus
2025	69,1	23,7	48,3	6,2	11,0	10,8
2030	70,3	23,0	47,4	6,2	11,2	12,2
2035	71,4	22,4	46,5	6,2	11,4	13,5
2040	72,5	22,2	46,1	5,6	11,5	14,6
2050	74,0	22,3	44,9	5,7	10,8	16,3
2060	75,2	21,7	44,9	5,5	10,7	17,2
2070	76,4	21,3	44,2	5,8	10,8	17,9

Cette forte augmentation est inéluctable et résulte majoritairement de l'amélioration de l'espérance de vie qui s'est déjà produite ainsi que de l'arrivée dans cette classe d'âge de toutes les générations issues du baby-boom (4). En France, en 2017, l'espérance de vie à la naissance est de 85,3 ans pour les femmes et de 79,5 ans pour les hommes. En 20 ans, l'espérance de vie des femmes a donc progressé de 3,0 ans et celle des hommes de 5,0 ans.

I.1.1.3. Situation en Limousin

Les données datant de 2007, le Limousin était encore séparé de l'Aquitaine en termes de région et se trouvait être la région la plus vieille de France. Il devrait de plus le rester selon une projection en 2030 avec une moyenne d'âge de 46,5 ans soit 4 ans de plus que l'âge moyen national (5).

Au niveau de la Haute-Vienne, les personnes âgées de plus de 75 ans représentaient en 2016 12% de l'ensemble de la population soit 45 131/ 374 978 habitants (6). Cette proportion est 2,8% plus importante que la proportion nationale qui était de 9,2% en 2016.

I.1.2. Description de la population

I.1.2.1. Polypathologie, comorbidités et polymédication

Les patients de plus de 75 ans présentent souvent de nombreuses comorbidités et sont polymédiqués. Il n'y a pas de définition consensuelle de la polymédication et on en retrouve donc plusieurs possibles :

- **La polymédication**, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est définie comme : « *l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments* »(7). Classiquement, « nombreux médicaments » se traduit par la prise régulière d'au moins 5 médicaments.
- Une définition plus qualitative inclue la notion de polypathologie : la polymédication est alors définie « *comme la prise régulière de plusieurs médicaments nécessaires au traitement de plusieurs maladies chroniques* » (1).

Cette prise parfois excessive de médicaments entraîne des risques importants pour la santé en particulier dans cette population d'âge avec une association significative entre polymédication, effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses (IAM). Chaque nouvelle spécialité administrée augmenterait de 12 à 18% le risque d'effet indésirable (7). Plus de 10% des PA de plus de 75 ans prennent quotidiennement entre 8 à 10 médicaments(1).

La **polypathologie** se définit comme « *la co-occurrence de plusieurs maladies chroniques (au moins 2) chez le même individu pendant la même période* ». Il s'agit d'un concept issu d'une approche généraliste et centrée sur le patient. Ce terme ne doit pas être confondu avec comorbidité qui est un concept issu d'une approche centrée sur la maladie (1). L'échelle de Charlson est un index de comorbidité prédictif de survie qui permet de mesurer les comorbidités en associant à chacune d'elles 4 niveaux de pondération afin d'obtenir un score global pour un patient donné (8) (Annexe1).

Les comorbidités retrouvées chez ces patients sont une prédisposition à certaines infections (9) :

- Le diabète : infections de la peau et du tractus urinaire,
- La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive : pneumopathies, bronchites et broncheectasies,
- Les Accidents Vasculaires Cérébraux, la mauvaises déglutition et l'altération de l'état mental : risque de pneumopathie d'inhalation,
- Troubles du tractus urinaires avec sondage urinaire au long cours : infections urinaires,
- Les prothèses : arthrites septiques ou endocardites si situées au niveau des valves cardiaques,
- Une mobilité réduite : des plaies de pressions.

La polypathologie joue un rôle majeur dans la fréquence et la gravité des épisodes infectieux, d'autant plus qu'il s'associe chez la PA à un phénomène qu'est l'immunosénescence.

I.1.2.2. L'immunosénescence de la personne âgée

I.1.2.2.1. L'immunité innée et adaptative

Le système immunitaire est basé sur deux systèmes complémentaires dans la défense antibactérienne : l'immunité innée et l'immunité acquise.

- Dans l'**immunité innée**, la défense repose sur une réaction inflammatoire locale et systémique. Une fois que la bactérie a franchi le revêtement cutanéomuqueux, il y a une activation des cellules locales du système immunitaire (macrophages etc...) qui seront à l'origine de l'activation d'une cascade immunitaire (10) :
 - Libération des peptides chimiotactiques,
 - L'opsonisation des bactéries,
 - La formation de complexes d'attaque des membranes.

De plus l'infection induit la production de cytokines. Les cellules de l'immunité innée reconnaissent des motifs spécifiques des pathogènes les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) par des récepteurs les PRR (Pattern Recognition Receptors) parmi lesquels les TLR (Toll Like Receptor) constituent un rôle majeur.

- L'**immunité adaptative** correspond à une réponse immunitaire acquise. Les bactéries possèdent de nombreuses molécules antigéniques activant les différentes sous-populations de cellules T et B.
 - Les bactéries à développement extracellulaire sont détruites par fixation des anticorps à la surface de l'agent pathogène, l'activation du complément favorisant l'opsonisation et la phagocytose.
 - Celles à développement intracellulaire sont détruites par des macrophages interagissant avec les lymphocytes T ou Natural Killer (NK) directement ou par l'intermédiaire de cytokine.

L'**immunosénescence** est le phénomène naturel de perte marquée d'efficacité du système immunitaire, induite par le vieillissement de l'individu. Elle vise à décrire les modifications des défenses de l'organisme observées au-delà de la maturité.

I.1.2.2.2. Description du concept d'immunosénescence

L'**immunosénescence** est un vieillissement physiologique, ce n'est donc pas une détérioration du système immunitaire mais un remodelage de certaines fonctions de manière non homogène, l'immunité innée apparaît augmentée tandis que l'immunité adaptative cellulaire est altérée (11).

Avec l'âge la fonction des récepteurs TLRs diminue (12). Or, ces récepteurs présents à la surface des cellules présentatrice d'antigène ont un rôle majeur pour reconnaître des molécules comme le lipopolysaccharide (LPS), composant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Une fois activés, ces TLRs ont pour rôle d'activer la production de cytokines pro-inflammatoires et d'orchestrer la réponse adaptative. Avec le vieillissement, on observe des modifications des populations lymphocytaires avec l'accumulation des lymphocytes mémoires. Les réponses immunitaires contre les antigènes connus peuvent être

conservées mais la capacité d'immunisation vis-à-vis des nouveaux antigènes décline significativement expliquant la plus grande sensibilité aux nouveaux pathogènes.

Cette dysrégulation du système immunitaire contribue à une augmentation de la susceptibilité des sujets âgés aux maladies infectieuses, mais aussi à la diminution de la réponse vaccinale (ex : la grippe) et probablement aux phénomènes d'auto-immunité et à la pathologie cancéreuse (12).

Plusieurs sources indiquent que l'inflammation chronique est une caractéristique du vieillissement du système immunitaire. En particulier, on observe chez les PA une élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires par rapport aux adultes jeunes qui, associées à d'autres productions, peuvent affecter la capacité des PA à répondre à des nouveaux pathogènes ou vaccins. Cet état pro-inflammatoire se retrouve sous le terme « inflamm-aging »(13).

I.1.2.2.3. Effets sur l'organisme

On observe des effets à plusieurs niveaux sur l'organisme. La peau, les poumons, le tractus gastro-intestinal sont des barrières épithéliales qui empêchent la pénétration d'agents pathogènes. Or, le vieillissement est associé à une altération de ces barrières ce qui favorise l'invasion de ces tissus par des organismes pathogènes.

Avec l'âge, on note la diminution de l'élasticité et de l'épaisseur du **tissu cellulaire sous-cutané** ainsi qu'une sécheresse cutanée : ces modifications trophiques augmentent le risque de lésions cutanées et donc le risque d'infection par effraction cutanée (11,14).

Certaines anomalies de l'**appareil respiratoire** souvent retrouvées chez le sujet âgé vont favoriser l'agression de l'épithélium bronchique : diminution du réflexe de toux, diminution de la clairance des sécrétions bronchiques. L'épithélium bronchique est un activateur de la défense immunitaire ainsi qu'un stimulateur des défenses spécifiques ou adaptatives par l'intermédiaire de cytokines. Lors de la dégradation de celui-ci, on observe donc une altération de la mise en œuvre des défenses immunitaires avec une réduction de l'immunité locale et l'entrée d'agents infectieux à transmission aérienne est favorisée (14). Une modification de la flore oropharyngée, favorisée par des facteurs comme la mauvaise hygiène buccodentaire, la pression de sélection des antibiotiques (ATB), l'atrophie gastrique ou l'hypochlorhydrie, joue un rôle dans l'épidémiologie microbienne des pneumonies puisque la contamination se fait souvent via l'oropharynx à l'occasion de troubles de la déglutition ou de micro-inhalations (11).

Le **vieillessement digestif** concerne à la fois des aspects moteurs, biochimiques et histologiques. En effet, la muqueuse du tractus gastro intestinal est amincie et on observe une diminution de la motricité intestinale. La réduction de l'acidité gastrique représente également une diminution des moyens de défenses anti-infectieux (14).

Au niveau du **tractus urinaire**, plusieurs facteurs peuvent favoriser sa colonisation ou son infection chez la PA. En effet, on observe des modifications mécaniques, une diminution de la capacité vésicale, une diminution du flux vésical et du résidu post-mictionnel favorisée par l'hypertrophie prostatique et/ou l'atonie vésical (11). Les dysfonctionnements vésico-sphinctériens altèrent l'efficacité de la vidange vésicale entraînant une stase urinaire qui favorise la multiplication bactérienne (14).

I.1.2.3. Les modifications pharmacocinétiques de la personne âgée

I.1.2.3.1. Définition

La **pharmacocinétique** (PK) a pour but d'étudier en fonction du temps, le devenir d'une substance après son introduction dans un organisme vivant.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la PK d'un médicament, qui peuvent toutes être influencées par l'âge :

- L'absorption,
- La diffusion dans l'organisme,
- Le métabolisme,
- L'élimination de l'organisme.

I.1.2.3.2. L'absorption

L'absorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation sanguine. Elle est décrite par la biodisponibilité (F) de la molécule c'est-à-dire le pourcentage de la molécule qui atteint la circulation systémique. Lorsque la dose est administrée entièrement par voie intraveineuse (IV), 100% de la dose est biodisponible. Certains ATB ont une excellente biodisponibilité par voie orale c'est le cas par exemple des fluoroquinolones, du métronidazole, des tétracyclines ou encore du triméthoprime-cotrimoxazole qui ont donc des doses orales proches des doses IV (15). L'amoxicilline et l'amoxicilline + acide clavulanique ont une bonne biodisponibilité. Au niveau des céphalosporines orales, malgré un spectre large, la biodisponibilité faible des C3G (<50% pour la cefixime), la mauvaise diffusion tissulaire et l'impact important sur le microbiote doit faire limiter leur utilisation par voie orale (16).

Le vieillissement a un impact sur l'absorption lorsque la prise est orale car la diminution de la sécrétion d'acide entraîne une augmentation du pH gastrique, ceci pouvant entraîner une modification de la dissolution de la forme galénique, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules. De même, on observe la modification de certaines fonctions : diminution de la vidange gastrique, atrophie des surfaces des muqueuses, réduction de la motilité intestinale et du flux sanguin splanchnique et donc une diminution de l'absorption (17,18).

Au-delà de l'âge cette diminution de l'acidité gastrique peut aussi et surtout résulter des comorbidités et de la prise concomitante de d'autres médicaments comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), souvent prescrits chez le sujet âgé (19). De même, les médicaments contenant de l'aluminium, du fer, du magnésium et du zinc (anti-acide, sucralfate, etc.) et donc plus généralement les pansements gastriques diminuent l'absorption des ATB comme les fluoroquinolones (FQ) ou les tétracyclines (15). Il est aussi notable que l'absorption orale, même d'agents hautement biodisponibles, peut-être altérée par une mauvaise circulation sanguine associée à l'hypotension artérielle.

Une fois la barrière digestive franchie, le médicament subit généralement l'effet de premier passage hépatique (EPPH) avec des biotransformations par des systèmes enzymatiques des hépatocytes réduisant la biodisponibilité de la substance active. Avec l'âge, la diminution de la masse hépatique, du flux sanguin hépatique ou encore du pouvoir métabolique hépatique diminue cet effet de premier passage hépatique.

I.1.2.3.3. La distribution

La distribution est le processus par lequel un médicament se diffuse à partir de l'espace liquide intravasculaire vers les différents tissus de l'organisme, il est caractérisé par le volume de distribution (VD). Ce VD est un volume théorique de liquide organique dans lequel un médicament est dissout, c'est un déterminant de la concentration du médicament (15). Les ATB hydrophiles (aminoglycosides, glycopeptides, β -lactamines) sont très solubles dans l'eau et sont fortement liés aux protéines, leur diffusion est faible et ils restent principalement dans les compartiments vasculaires.

En vieillissant, le volume dans lequel le médicament va se répartir peut être modifié pour plusieurs raisons : augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire, une diminution de l'eau corporelle totale, une diminution de la perfusion sanguine des tissus ainsi qu'une modification de la liaison aux protéines plasmatiques. Ceci a pour conséquence une réduction pour les ATB hydrophiles du VD, à contrario cette augmentation de la masse grasseuse entraîne son augmentation pour les ATB lipophiles (17–19).

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est un facteur déterminant dans l'intensité de l'action pharmacologique d'un ATB, seule la forme libre considérée comme la forme active atteindra le site d'action (18). Les médicaments peuvent se lier sur différentes protéines mais l'albumine est quantitativement celle la plus importante dans le plasma. L'hypoalbuminémie est très fréquente chez la PA : la concentration en sérum albumine est 19% plus faible chez le sujet âgé que chez l'adulte (18). Ceci peut être la conséquence d'une diminution de la fonction rénale, de la capacité de synthèse protidique du foie ou encore d'une malnutrition. Cette hypoalbuminémie entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines et donc une augmentation de la forme active et des concentrations (20).

I.1.2.3.4. Le métabolisme

Les ATB passent ensuite par une étape de métabolisation : il s'agit d'une transformation chimique du médicament en métabolites plus solubles et plus faciles à excréter. L'objectif est d'inactiver le médicament donc de diminuer sa toxicité potentielle et de le rendre plus hydrophile pour qu'il puisse être excrété par la bile ou dans les urines. Ce mécanisme concerne donc surtout les médicaments lipophiles.

Les voies métaboliques de phase I, les réactions d'oxydation sont les plus touchées avec l'âge en raison de la diminution de l'activité des enzymes microsomiales et en particulier du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (18). Ce dernier joue un rôle primordial dans le métabolisme des médicaments. En effet, des antibiotiques comme les macrolides qui sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 peuvent augmenter la toxicité de nombreux médicaments métabolisés par ce cytochrome en particulier chez le sujet âgé polymédiqué. C'est le cas par exemple des statines, des antidépresseurs tricycliques, de la warfarine, de la ciclosporine ou encore des anti-arythmiques (21). Cependant, peu ou pas de changements sont observés dans les processus de conjugaison, biotransformation de phase II (18).

I.1.2.3.5. L'élimination

Les antibiotiques sont éliminés par des mécanismes hépatobiliaires ou rénaux. Ceux hydrosolubles sont principalement éliminés au niveau rénal où l'impact de l'âge sur la PK est le plus important. Avec l'âge, la fonction rénale diminue du fait d'une diminution de la fonctionnalité de filtration du glomérule ou encore d'un flux sanguin rénal réduit. Lorsqu'un antibiotique est éliminé par voie rénale pour plus de 60% de sa dose, les conséquences pharmacocinétiques peuvent être considérables avec une diminution de l'excrétion des ATB et une accumulation dans l'organisme. En effet à partir de 50 ans, le flux sanguin rénal diminue d'environ 1% par an, la diminution de la filtration glomérulaire est donc physiologique à partir d'un certain âge en dehors de toute pathologie. On observe également une perte de la fonction tubulaire et une diminution de la capacité de réabsorption (17–19). Ceci a pour conséquences une augmentation du risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses plus qu'une diminution de l'efficacité du traitement (22).

La mesure de la clairance de la créatinine est un bon paramètre pour estimer l'état fonctionnel du rein en termes de capacité d'élimination. Une revue de la littérature de 1999 à 2016 par Legris (23), présente les formules d'estimation les plus connues, celles de Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) et, plus récemment, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Aucun consensus particulier n'est établi chez la PA, cependant il a été montré par Robert (24), que la formule MDRD surestime la fonction rénale chez la PA. De plus dans la pratique courante, les cliniciens préfèrent utiliser la formule de Cockcroft et Gault car « *même si cette formule sous-estime le résultat pour les patients âgés, elle permet une plus grande prudence dans l'ajustement des doses administrées à cette population souvent plus vulnérable aux effets secondaires et toxiques de leurs traitements médicamenteux* »(23). Cependant, dernièrement la formule CKD-EPI commence à trouver sa place et c'est d'ailleurs la formule que l'on retrouve au niveau du logiciel cyberlab® du CHU de Limoges.

I.1.2.4. La pharmacodynamie

I.1.2.4.1. Définition

La **pharmacodynamie** (PD) correspond à l'étude de l'action exercée par un médicament sur l'organisme. Pour les antibiotiques, c'est donc la relation entre la concentration sérique et la capacité à interagir avec la cible bactérienne afin d'entraîner l'inhibition de la croissance ou la mort des cellules.

En microbiologie, la concentration minimale inhibitrice (CMI) correspond à « *la concentration minimale inhibant la croissance bactérienne in vitro* ». La concentration minimale bactéricide (CMB) est « *la concentration minimale bactéricide laissant un nombre de bactéries survivantes égales ou inférieur à 0,01% d'un inoculum bactérien standardisé à 10⁶ bactéries/ml* » (25). Pour un ATB bactériostatique, les CMB sont significativement plus élevées que les CMI alors que pour un ATB bactéricide, les CMB sont proches des CMI.

Les antibiotiques sont regroupés en 2 classes : pour les antibiotiques temps dépendant, l'efficacité est corrélée au temps passé au-dessus de la CMI. Pour les antibiotiques concentration dépendant, l'activité dépend de la concentration maximale de l'ATB (21,25).

I.1.2.4.2. L'impact de l'âge

Les données à propos des changements pharmacodynamiques liés à l'âge sont très limitées et l'âge ne semble pas avoir de conséquences directes sur la pharmacodynamie du médicament. Il est cependant certain que la PK a un impact sur la PD et les effets de l'âge affectent donc, par le biais de la PK, la PD. Par conséquent le ratio PK/PD qui permet de prédire l'effet thérapeutique d'un ATB sur un microorganisme va évoluer avec l'âge.

I.1.2.5. Les modifications de l'écologie bactérienne

I.1.2.5.1. Définition du microbiote

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes : bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes dits commensaux qui vivent dans un environnement spécifique. Il existe dans l'organisme différents microbiotes (peau, bouche, vagin) mais le plus important d'entre eux est le microbiote intestinal. On sait désormais qu'il joue un rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques. En conséquence la dysbiose, c'est à dire l'altération qualitative et fonctionnel de la flore intestinale, est une piste pour comprendre certaines maladies sous-tendues par des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires.

Un traitement antibiotique réduit la qualité et la quantité du microbiote sur plusieurs jours à plusieurs semaines. Les espèces initiales sont capables de se rétablir en grande partie mais certaines différences peuvent subsister (26).

I.1.2.5.2. L'impact de l'âge

Le vieillissement de l'intestin est soumis à un certain nombre de changements physiologiques qui ont un impact sur la digestion, sur l'absorption des aliments ainsi que sur la fonction immunitaire. Le processus de vieillissement inflammatoire est caractérisé par une activation persistante de l'immunité innée médiée par le facteur de transcription NF- κ B ainsi qu'une perte des proportions de cellules T CD4+ naïves comme vu précédemment (27).

Les études sur la PA démontrent que le microbiote intestinal est corrélé à l'état nutritionnel, aux comorbidités, au taux basal d'inflammation et au lieu de résidence (28,29). En effet, le microbiote des sujets âgés présente une plus grande variation interindividuelle que celui des jeunes adultes et cela est dû à leur lieu de résidence. Les sujets âgés vivant à domicile auraient une alimentation plus riche en fibres et moins riche en graisses que ceux vivant en institution. Il en résulte que les sujets âgés vivant en soins de longue durée ont un microbiote moins diversifié que ceux en communautaires.

La perte de cette diversité du microbiote est corrélée à une fragilité accrue mais aussi à divers problèmes cliniques touchant les personnes âgées : l'atrophie vulvo-vaginale, le carcinome colorectal, la maladie athérosclérotique et particulièrement la colite à *Clostridioides difficile*. En effet l'association entre l'infection à *Clostridioides difficile* et l'exposition antérieure aux ATB suggère que la dysbiose prédispose le patient à la colonisation mais aussi à la production de la toxine lorsque le microbiote intestinal est exposé à l'agent pathogène (28). La diarrhée à clostridium est la 1^{ère} cause de diarrhée nosocomiale et représente 15 à 25% des diarrhées post-ATB. Les ATB les plus à risque sont les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) devant la clindamycine, les C2G et C4G, les FQ et enfin l'amoxicilline + acide clavulanique. Une seule dose suffit et 25% des diarrhées guérissent spontanément à l'arrêt de l'ATB en cause (30).

I.1.2.6. La dénutrition

La dénutrition et les carences vitaminiques fréquentes chez le sujet âgé sont impliquées de façon nette dans la survenue d'infections. Elle semble être une des causes principales de diminution de la fonction immunitaire mais sans lien avec l'immunosénescence car contrairement au vieillissement physiologique qu'est l'immunosénescence, la dénutrition est une cause curable. De base, une infection entraîne une dénutrition supplémentaire de par l'agression qu'elle représente, et les répercussions métaboliques et systémiques qu'elle provoque (effet anorexigène des cytokines, catabolisme des protéines accru, fièvre, frissons augmentant les pertes énergétiques) (Figure 1) (31). Cette dénutrition qui à son tour augmente la probabilité d'une évolution plus grave de l'infection ou de l'acquisition d'événements infectieux supplémentaires est donc un cercle vicieux qu'il faut prendre en charge.

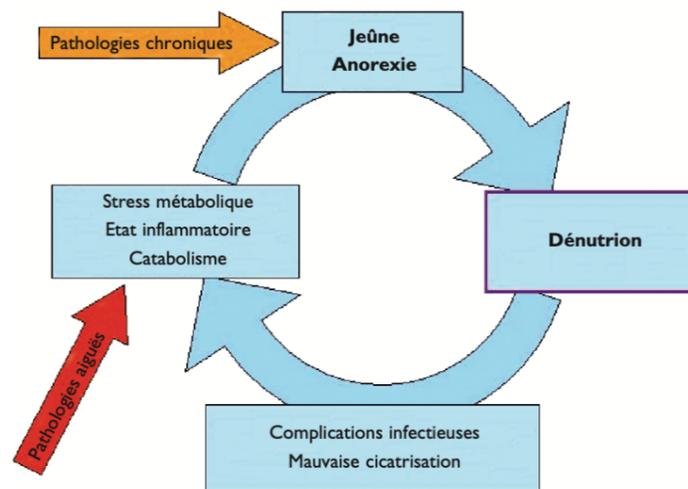


Figure 1 : Cercle vicieux infection et nutrition

La malnutrition protéino-énergétique touche en moyenne 50% des patients âgés hospitalisés, 15 à 40% des sujets âgés vivant en établissement d'hébergement pour personnes âgées (EHPAD) ainsi que 10 à 25% des sujets âgés vivant à domicile. Les cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages au cours d'un épisode infectieux entraînent un hyper catabolisme à l'origine d'une dénutrition endogène par mobilisation des réserves nutritionnelles de l'organisme (protéolyse, lipolyse, ostéolyse). Celles-ci ne seront pas reconstituées en l'absence de régime hyper protidique, hypercalorique chez un sujet déjà fragilisé (11,22).

La malnutrition chez la PA peut être représentée comme une carence calorique globale, une carence en protéine et/ou une carence en micronutriments donc vitamines et oligo-éléments. Les carences en micronutriments ont un rôle important sur l'immunité :

- La vitamine A contribue au maintien de l'intégrité de l'épithélium des tractus respiratoires et gastro-cœsophagiens,
- La vitamine E est un antioxydant, une supplémentation participe à la restauration du déclin de la fonction cellulaire T lié à l'âge,
- La vitamine D a des effets antimicrobiens (11).

I.2. Généralités sur les antibiotiques

I.2.1. La consommation en France

I.2.1.1. L'évolution de la consommation en France

Le rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2017 expose l'évolution des consommations d'ATB en France entre 2000 et 2015 en dose définie journalière (DDJ) pour 1000 habitants et par jour. Il en résulte que la consommation d'antibiotiques totale (ville et hôpital) a baissé de 11,4% entre 2000 et 2015 (32,33) (Figure 2).

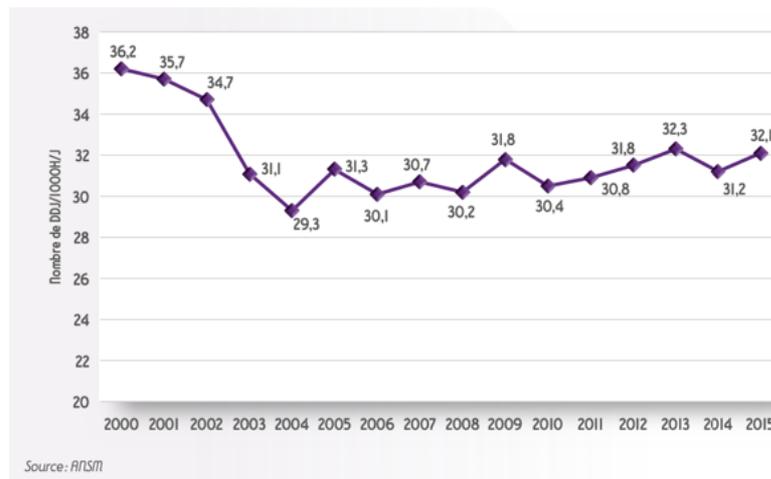


Figure 2 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France

On remarque 3 étapes dans cette évolution :

- Tout d'abord une forte baisse continue de 18,9% de la consommation entre 2000 et 2004 probablement en lien avec le premier plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques de 2001-2005 et la campagne d'information « *les antibiotiques, c'est pas automatique* ».
- Entre 2005 et 2010, l'évolution fluctue malgré la 2^{ème} phase du plan national 2007-2010 qui ne permet donc pas de confirmer cette diminution de la consommation.
- Depuis 2010 une tendance à la reprise de la consommation se confirme chaque année. En 2011 est donc lancé le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, lutte pour une juste utilisation des antibiotiques qui s'articule autour de 3 axes :
 - Renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients,
 - Préserver l'efficacité des antibiotiques existants,
 - Promouvoir la recherche (34).

Cette consommation des antibiotiques provient en particulier du secteur de la ville avec 93% de la consommation contre 7% dans le secteur hospitalier.

I.2.1.2. L'évolution de la consommation à l'hôpital

Les derniers chiffres sont ceux de 2016 où la consommation s'est établie à 2,19 DDJ/1000habitants/jour, ce chiffre est stable depuis 2006 (courbe verte, Figure 2). La DDJ est une unité de mesure internationale reconnue. Elle a été établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kg. Cependant, lorsque l'on ramène le nombre de DDJ au nombre de journées d'hospitalisations, la consommation tend à augmenter (courbe violette Figure 2) (32).

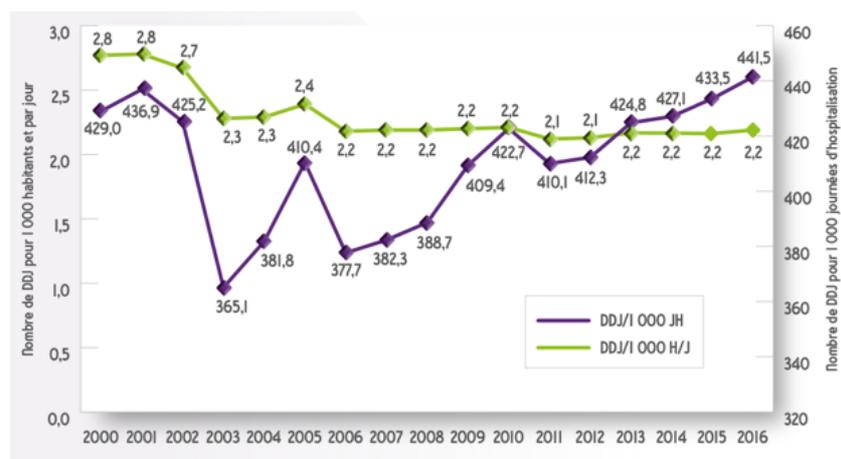


Figure 3 : Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital

Par exemple, durant l'année 2019, la DDJ de la ceftriaxone dans le service de soins aigus de gériatrie était de 72,6DDJ/1000JH.

I.2.1.3. L'évolution de la consommation par classe d'antibiotique

La consommation d'ATB a diminué dans toutes les classes pharmacothérapeutiques depuis les années 2000. Cependant, au sein de certaines grandes classes, une utilisation accrue de plusieurs substances ou famille est observée. C'est par exemple le cas de l'amoxicilline, des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et des céphalosporines de 4^{ème} génération (C4G) au sein des β -lactamines. Au contraire, l'usage des fluoroquinolones (FQ) a diminué depuis 2000, quant aux carbapénèmes la consommation semble stabilisée.

Les pénicillines (seules ou associées) représentent à elles seules 58% de la part totale d'ATB consommés dans le secteur hospitalier. Le second rang est tenu par les céphalosporines qui représentent 15,3% de la consommation (33).

En 2013, l'ANSM a publié une première liste d'antibiotiques dits « critiques » qui a été actualisée en 2015. Ce sont des ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes et dits « de derniers recours » car leur utilisation en 1^{ère} intention doit être évitée sauf dans le cas particulier de certaines infections. Parmi cette liste on retrouve les carbapénèmes, la colistine injectable, l'amoxicilline + acide clavulanique et la ceftriaxone (32).

I.2.2. L'évaluation de l'usage des antibiotiques

I.2.2.1. Le bon usage des antibiotiques

Le bon usage des ATB fait partie des priorités nationales de santé publique. La forte consommation d'ATB, la prévalence des résistances bactériennes et les surcoûts engendrés imposent aux établissements de santé (ES) de s'engager dans une démarche d'amélioration de leurs pratiques.

La sélection de bactéries résistantes est un effet inéluctable lors de l'utilisation des ATB, il est donc essentiel de suivre une politique de « bon usage des antibiotiques » (25,35). La prescription d'ATB est un acte médical qui vient conclure une procédure diagnostique ayant pour finalité la guérison d'un malade tout en ayant une efficacité optimale, la meilleure tolérance, des conséquences écologiques les plus réduites possibles et un coût acceptable. Il s'agit d'apporter le meilleur traitement possible au patient et de limiter l'émergence de bactéries résistantes.

I.2.2.1.1. Les objectifs de bon usage des antibiotiques

Au niveau national, des recommandations sur le bon usage des antibiotiques ont été émises dès 1996 par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) (36). En 2008 une réactualisation par la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place une grille d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur le bon usage des antibiotiques dans les ES. On y retrouve différents objectifs au sein du service clinique :

- Assurer une prescription des ATB conforme aux bonnes pratiques :
 - Une prescription nominative,
 - Inscrite dans le dossier patient unique (DPU),
 - Présence d'une réévaluation entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure inscrite dans le DPU,
 - Dans le cas où la durée est supérieure à 4 jours elle est motivée et soumise à l'avis d'un sénior et si elle est supérieure à 7 jours elle est justifiée par le sénior.
- Assurer une antibiothérapie curative conforme aux bonnes pratiques :
 - L'origine bactérienne est identifiable dans le DPU,
 - L'antibiothérapie tient compte des résultats microbiologiques et/ou est conforme aux recommandations (ou au référentiel local),
 - La durée de l'antibiothérapie est précisée,
 - La désescalade est réalisée si elle est possible et si elle n'est pas réalisée la justification doit être inscrite dans le DPU (37).

I.2.2.1.2. Indicateur de bon usage

Depuis 2006, il existe un indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB). Cet indicateur vise à qualifier et quantifier la prise en charge des patients pour permettre la mise en place d'actions visant à prévenir les résistances bactériennes aux antibiotiques. La dernière version ICATB.2 est composé de 3 chapitres liés :

- A l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des ATB,
- Aux moyens mobilisés,
- Aux actions mises en œuvre.

Le suivi de cet indicateur s'intègre dans une démarche globale d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (38).

Le bon usage des ATB repose aussi sur des actions complémentaires : la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire, l'utilisation d'outils efficaces avec des protocoles de traitement, un système d'aide à la prescription, l'évaluation des prescription d'ATB, la surveillance des résistances bactériennes et la diffusion des résultats pour guider les actions (35).

I.2.2.2. Le concept d'« antimicrobial stewardship »

Dans la continuité de cette démarche de bon usage des ATB et de lutte contre l'émergence de résistances vient le concept anglo-saxon d'antimicrobial stewardship. L'utilisation de ce terme s'est largement répandue ces dernières années sans qu'une définition soit clairement établie.

A l'origine, il est suggéré qu'un antimicrobial stewardship consiste à utiliser les ATB de manière responsable c'est-à-dire « *trouver un équilibre entre le besoin individuel d'un besoin approprié et le besoin sociétal à long terme d'un accès durable à une thérapie efficace* ». La courte définition qui est alors suggéré est « *Un ensemble cohérent d'actions conçues pour utiliser les antimicrobiens de manière responsable.* » (39).

Le concept quant à lui correspond donc à un programme de bon usage : le but premier est d'obtenir des résultats cliniques optimaux et de garantir la rentabilité de la thérapie tout en réduisant au minimum les conséquences involontaires de l'utilisation d'agents antimicrobiens, notamment les effets toxiques, la sélection des organismes pathogènes et l'apparition de résistances (40).

L'impact d'un antimicrobial stewardship peut être démontré à plusieurs niveaux :

- L'impact clinique : la durée de séjour, le taux de réadmission et la mortalité,
- L'impact sur la qualité de la prise en charge : l'exposition aux ATB, la durée de l'antibiothérapie et son délai d'efficacité, le taux d'infection à *Clostridioides difficile*, le contrôle de la résistance bactérienne,
- L'impact économique : le coût des ATB et de la prise en charge globale.
- L'impact sur les indicateurs de qualité que sont la prévention des infections associées aux soins (IAS) et les infections à bactéries multi-résistantes (BMR).

I.2.2.3. Société savante en infectiologie

La Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française (SPILF) est une association loi 1901 regroupant les professionnels de la santé intéressés par les maladies infectieuses et tropicales. Cette société créée en 1974 possède plusieurs objectifs :

- Aider les pouvoirs publics dans la diffusion et l'application des recommandations concernant le diagnostic, le traitement, la prévention des infections.
- Faciliter l'éducation de tous acteurs de santé se consacrant à l'infection.

Cette société, en lien avec les autorités de santé publique françaises et d'autres sociétés savantes, propose des recommandations sur l'utilisation des anti-infectieux et les rendent consultables par le grand public (www.infectiologie.com/site/dia_consensus.php) (41).

D'autres sociétés savantes comme la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), qui a pour but l'étude, l'avancement et l'enseignement de l'anesthésie et de la réanimation, a aussi émis des recommandations au niveau infectieux. C'est le cas de « *la Prise en charge des infections intra-abdominales* »(42).

I.2.3. L'Antibiorésistance

I.2.3.1.1. Définition

Il existe deux grands types de résistance bactérienne aux antibiotiques :

- La **résistance naturelle** : certaines souches sont naturellement résistantes à certains antibiotiques ce qui représente donc une caractéristique d'espèce ou d'un genre donné.
- La **résistance acquise** : certaines souches qui sont en conditions naturelles sensibles à un antibiotique ont acquis des mécanismes de résistances à cet antibiotique (25).

La surconsommation d'ATB et leurs mauvais usages favorisent l'émergence des bactéries résistantes compromettant l'efficacité des traitements pour les humains et les animaux. Suite à l'émergence des résistances, on retrouve :

- Les **Bactéries Multi-Résistantes (BMR)** : bactéries résistantes à plus d'une molécule dans plus de 3 classes d'antibiotiques habituellement utilisées pour traiter les infections dues à cette bactérie. Ce sont des souches à fort potentiel de diffusion.
- Les **Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe)** : bactéries qui représentent un fort taux de risque d'impasse thérapeutique et présentent des mécanismes de résistances transférables (EPC : entérobactéries productrices de carbapénèmases et ERG : entérocoques résistants aux glycopeptides)

I.2.3.1.2. Données épidémiologiques

La résistance est un phénomène naturel dans l'évolution bactérienne potentialisée par la pression de sélection des antibiotiques et la transmission croisée. La surveillance de la résistance bactérienne aux ATB s'inscrit dans la politique de lutte contre les IAS dans les établissements de santé.

La résistance aux C3G chez les entérobactéries a continué d'augmenter jusqu'en 2016, en particulier dans les ES. Pour les souches isolées de *E. coli* dans les infections graves, le pourcentage de résistance est passé de 0,8% en 2002 à 11,2% en 2016, depuis il tend à se stabiliser voire à diminuer. Pour *K. pneumoniae* il est passé de 4,1% en 2005 à 30,5% en 2015 avec une certaine stabilisation depuis 2016 qui reste à confirmer (43) (Figure 4).

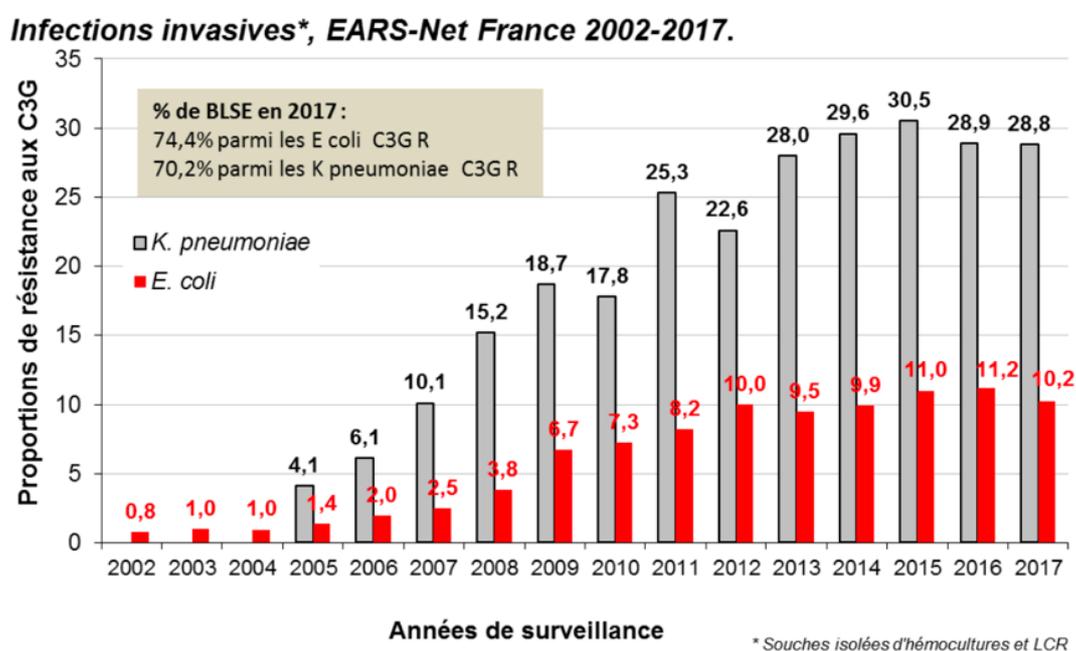


Figure 4 : Résistance aux C3G et production de BLSE

Le mécanisme de résistance le plus fréquent pour *E. Coli* est la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) présent dans 75% des cas. On observe une forte hausse de l'incidence globale des EBLSE de 27 à 71 cas pour 100 000 journées d'hospitalisation entre 2008 et 2016 (44). Depuis 2016, une légère baisse semble s'amorcer en corrélation avec la diminution des résistances des entérobactéries aux C3G, signe des efforts mis en œuvre pour un meilleur usage des ATB en ES. L'incidence des *Staphylococcus aureus* résistants à la métilicine (SARM) continue elle de baisser depuis 2004 (44,45) (Figure 5).

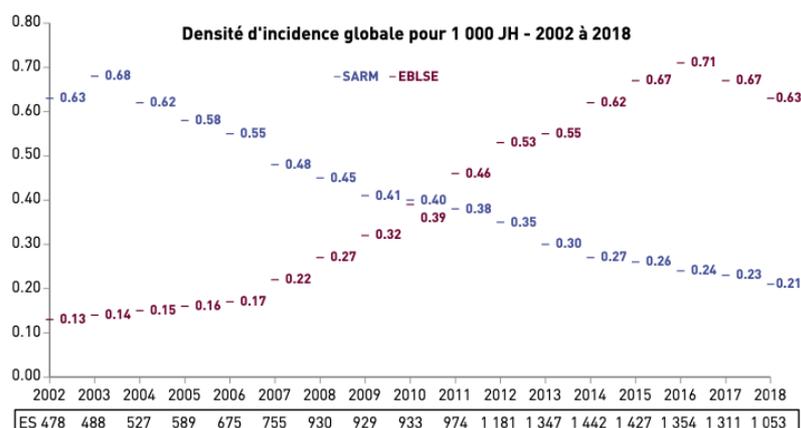


Figure 5 : Densité d'incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1000JH. Analyse SPARES

I.2.3.1.3. Moyens de lutte contre l'antibiorésistance

Durant ces 5 dernières années, différents projets ont vu le jour pour lutter contre l'antibiorésistance :

- Janvier 2015, la « **Task Force Antibiorésistances** », groupe de travail spécialisé pour la préservation des antibiotiques a été créé avec comme objectif de diminuer la sur-prescription d'antibiotiques et d'améliorer le dialogue patient-médecin.
- **Projet Propias 2015** : programme national d'actions de prévention des IAS. L'axe 2 a pour mission de renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins.
- En novembre 2016, lancement d'un **programme interministériel** « Antibiorésistance : un risque maîtrisable pour la santé humaine, animale, et pour l'environnement ». On y retrouve un ensemble de 13 mesures sur 5 grands axes (34) :
 - Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé,
 - Formation des professionnels de santé et bon usage des ATB,
 - Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance,
 - Mesure et surveillance de l'antibiorésistance,
 - Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance.
- Mise en place d'une mission nationale Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissements de Santé (SPARES) par le Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIAS), avec un ensemble d'outils pour :
 - Faciliter la surveillance de la consommation des ATB et des résistances bactériennes,
 - Accompagner la diffusion et l'utilisation des données par des rapports et des indicateurs annuels,
 - Les enquêtes de pratiques permettent d'évaluer la prévention de la transmission croisée BMR et BhRE (35).

I.2.4. Les effets indésirables et risques d'interactions médicamenteuses chez la PA

En général, la fréquence des événements indésirables liés aux médicaments augmente avec l'âge ; cependant, l'âge n'a pas été identifié comme un facteur de risque indépendant (19). Il est possible que des facteurs liés à l'âge, tels que les comorbidités et la polymédication, soient un facteur confondant et masquent le risque d'effets indésirables spécifique à l'âge. Les personnes âgées courent un risque plus élevé de développer une toxicité rénale, auditive et vestibulaire avec des durées de traitement plus longues, une créatinine sérique de base élevée et l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et ototoxiques

Les effets indésirables sont les mêmes que chez l'adulte plus jeune mais il faut signaler la plus grande fréquence des diarrhées (5 à 25%). Il est également recommandé de rechercher une candidose buccale dont le risque est plus important dans cette population, d'autant plus chez le patient diabétique ou prenant des psychotropes (20) (Tableau 2).

Tableau 2 : Principales interactions médicamenteuses avec les antibiotiques utilisés en gériatrie

Antibiotiques	Associés à	Effets
Penicilline A	Allopurinol	Réactions cutanées
C3G et apparentés	Antivitamines K (AVK)	Risque hémorragique
Quinolones	Pansements gastriques AVK Théophylline Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diminution de l'absorption Risque hémorragique Surdosage Effet épileptogène potentiel
Macrolides	Bromocriptine, triazolam Dérivés de l'ergot de seigle Carbamazépine, digoxine, théophylline AVK	Surdosage Ergotisme Surdosage Risque hémorragique
Sulfamides	Sulfamides hypoglycémiants Phénytoïne AVK	Hypoglycémie Surdosage Risque hémorragique
Cyclines	Pansements gastriques AVK	Diminution de l'absorption Risque hémorragique
Aminosides	Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion Ticarcilline, carbénicilline Héparine	Augmentation de la néphro-ototoxicité Inactivation partielle Incompatibilité physique

I.3. Les infections chez la personne âgée

L'antibiothérapie chez la PA est souvent urgente. D'abord probabiliste, elle doit être d'action rapide, bactéricide et à large spectre. La posologie doit être la plus simple possible et il est important d'utiliser la voie la plus adaptée.

I.3.1. Le choix de la voie d'administration

La **voie intraveineuse (IV)** est la voie de référence pour les infections graves car elle évite les aléas de l'absorption et permet d'obtenir rapidement des concentrations efficace (25). Cette voie est nécessaire si :

- L'infection est particulièrement grave et localisée dans un endroit anatomique où la pénétration de la drogue est difficile,
- La voie orale est impossible,
- L'ATB est disponible uniquement sous forme parentérale,
- La biodisponibilité digestive de l'ATB est mauvaise.

La voie IV présente cependant des difficultés d'administration avec la possibilité d'un réseau veineux limité chez les sujets âgés, un risque d'arrachage des perfusions et donc de surinfection ou encore un retentissement négatif sur les capacités de mobilisation et donc sur l'autonomie (46).

La **voie orale (VO)** est la voie préférentielle lorsque :

- L'infection est initialement peu grave,
- L'adhésion thérapeutique du patient est bonne,
- La biodisponibilité de l'ATB est excellente,
- L'on souhaite faire un traitement de relais après une évolution favorable (25).

Pour la VO, le patient doit pouvoir avaler ou avoir un accès par sonde nasogastrique (SNG) ou par l'alimentation entérale. Au vu des difficultés pour avaler chez de nombreux sujets âgés, il est indispensable de connaître les ATB disponibles sous forme buvable ou qui se dissolvent facilement et qui peuvent être écrasés pour un passage dans la SNG. Pour cela il existe des outils comme la liste des médicaments écrasables de l'OMEDIT (47) consultable en ligne (<http://geriatrie.sfpc.eu/application/choose>) sur le site de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).

Il est également important que le tractus gastro-intestinal absorbe correctement l'ATB, il ne faut donc pas donner de manière concomitante un traitement risquant d'inactiver l'ATB. Un intervalle de 2h est primordial avec les cations divalents comme le calcium ou l'aluminium (17).

La **voie sous-cutanée (SC)** peut être utilisée pour certains ATB mais elle expose à des risques de sur- et de sous-dosage du fait de la variabilité interindividuelle en termes de résorption (25). C'est une voie pratique et fréquente en gériatrie car il s'agit d'une alternative simple aux problèmes de capital veineux et pour les patients en soins palliatifs. Cependant les ATB présentant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette voie sont rares et il existe des effets secondaires locaux parfois graves (46).

La voie **intra-musculaire (IM)** est peu utilisée en gériatrie du fait de la douleur qu'elle engendre, du risque hémorragique en cas de prise concomitante d'anticoagulant et du risque de nécrose.

I.3.2. Le diagnostic des infections

Les infections sont fréquentes chez les sujets âgés mais le diagnostic de ces infections n'est pas aussi évident que chez l'adulte jeune. En effet, les signes et les symptômes qui se déclarent chez le sujet âgé ne sont pas forcément les signes cliniques typiques attendus comme la fièvre, les tremblements ou les frissons que l'on relie rapidement à l'infection. La fièvre connue pour être l'un des symptômes cardinaux de l'infection peut être absente dans plus de 1/3 des cas chez la PA (12).

Il n'est au contraire pas étonnant d'observer certains signes liés à une infection sous-jacente comme :

- Un syndrome confusionnel,
- Une perte brutale et rapide de l'autonomie fonctionnelle,
- Une chute,
- Une grande fatigue,
- Une altération de l'état général,
- Une perte d'appétit/anorexie,
- La décompensation d'une comorbidité (48).

La confusion aiguë en particulier est l'un des signes atypiques le plus retrouvé chez la PA. Ceci complique d'autant plus le diagnostic du fait de la complexité de l'interrogatoire et d'une plus grande difficulté à obtenir des détails importants pour la prise en charge de l'infection. De plus les symptômes retrouvés dans les infections aiguës ne sont pas proportionnels à la sévérité de la maladie. Il est aussi à noter que tous ces symptômes sont aussi souvent retrouvés dans un contexte général chez la PA ne présentant pas d'infection, rendant encore plus difficile l'identification de l'épisode infectieux (12,22,49).

Les marqueurs inflammatoires ne sont pas toujours élevés ou à peine anormaux. Cette présentation atypique peut également entraîner un retard de diagnostic et de prise en charge de ces infections ou encore un mauvais diagnostic dans une population déjà à haut risque de morbi-mortalité (49).

I.3.3. Les infections les plus fréquentes

I.3.3.1. Épidémiologie

Les infections sont fréquentes et graves en gériatrie et représentent la 3^{ème} cause de mortalité après les cancers et les maladies cardio-vasculaires. Elles sont 3 à 5 fois plus fréquentes que chez l'adulte jeune pour les différentes raisons déjà évoquées : déficit relatif du système immunitaire, dénutrition fréquente, existence de troubles neuropsychiatriques, troubles de la déglutition, autres pathologies associées et un nombre conséquent de médicaments utilisés. En cas d'hospitalisation, il existe de nombreux facteurs de risques d'infections nosocomiales dont les gestes invasifs : administration par voie parentérale, sondes urinaires, SNG (20).

Les infections les plus fréquentes peuvent être classées selon le lieu de vie. Une PA vivant à la maison et plutôt indépendante est plus à risque de développer des infections respiratoires : bronchites, pneumonies, suivi par les infections urinaires et des infections gastro-intestinales (12). Les infections respiratoires basses et les pneumonies sont la cause majoritaire de morbi/mortalité chez la PA, elles représentent à elles seules près de 50% des causes d'hospitalisation pour infection (49).

Les patients hospitalisés eux, sont très à risque de contracter une pneumopathie d'inhalation particulièrement s'ils présentent des troubles de la déglutition. Viennent ensuite les infections urinaires souvent dues au sondage urinaire, les infections de cathéters périphériques (particulièrement en soins intensifs) (12).

I.3.3.2. Définition des infections associées aux soins

- **Infection associée aux soins (IAS) :** « Une infection est considérée associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge. » Le critère principal définissant une IAS est constitué par la délivrance d'un acte ou d'une prise en charge de soins au sens large par un professionnel de santé (50).
- **Infection nosocomiale (IN) :** « infection acquise dans un établissement de soins. Une infection est considérée comme telle lorsqu'elle était absente à l'admission. Lorsque l'état infectieux du patient à l'admission est inconnu, l'infection est classiquement considérée comme nosocomiale si elle apparaît après un délai de 48h d'hospitalisation. » (50).

La fréquence des infections nosocomiales est largement augmentée avec l'âge du fait d'une augmentation du risque d'infection par jour d'hospitalisation (22). On distingue plusieurs types d'IN :

- L'origine endogène si le malade s'infecte avec ses propres germes à la faveur d'un acte invasif ou en raison d'une fragilité particulière.
- L'origine exogène s'il s'agit d'une infection croisée transmise d'un malade à un autre par le biais du personnel médical ou paramédical, ou liée à la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, matériel, alimentation) (16).

Une infection communautaire est une infection survenant en dehors d'un établissement de santé, par opposition à une infection nosocomiale. Ce type d'infection est le plus fréquent.

I.3.3.3. Infections urinaires

I.3.3.3.1. Épidémiologie

Les infections urinaires (IU) représentent le 2^{ème} site d'infection bactérienne communautaire après l'arbre respiratoire. Les facteurs favorisants sont : le sexe féminin (faible distance urètre-anus), la modification de la flore vaginale, les anomalies sous-jacentes de l'arbre urinaire et le cathétérisme des voies urinaires (51).

I.3.3.3.2. Diagnostic

Pour le diagnostic, la bandelette urinaire (BU) permet une orientation en détectant les leucocytes témoins d'une inflammation et les nitrites signant la présence d'une entérobactérie, la valeur prédictive négative est supérieure à 95%. Cet examen est suffisant pour les cystites simples. Pour les autres IU, seul l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) permettra l'identification de la bactérie responsable et la réalisation d'un antibiogramme pour initier l'ATB le plus adapté et la détection des résistances aux ATB. Le seuil de significativité est différent selon les espèces comme exposé dans le tableau 3.

Tableau 3 : Seuil de significativité en fonction des espèces bactériennes

Espèces bactériennes	Seuil de significativité (UFC/mL)	
	Homme	Femme
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoque, <i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$

Les espèces les plus retrouvées sont *E. coli* devant *S. saprophyticus* ou encore *P. mirabilis* (51–53).

I.3.3.3.3. Formes cliniques

La colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique correspond à la présence d'agents infectieux à un taux significatif dans les urines, sans qu'ils ne génèrent par eux-mêmes de manifestations cliniques, qu'il existe ou non une leucocyturie associée.

Ces infections correspondent à différentes situations associant des signes cliniques locaux ou généraux et des signes biologiques. Les tableaux sont de gravité variable, de la cystite bénigne au choc septique (51). Chez la personne âgée, une définition universelle de l'IU n'existe pas et il est difficile de distinguer une IU d'une bactériurie asymptomatique (48).

L'examen clinique classique retrouve des signes liés à une atteinte vésicale : pollakiurie, brûlures mictionnelles, émissions d'urines troubles parfois hématuriques. La présence de fièvre témoigne d'une atteinte parenchymateuse et des signes focaux orientent vers une atteinte rénale ou prostatique (51).

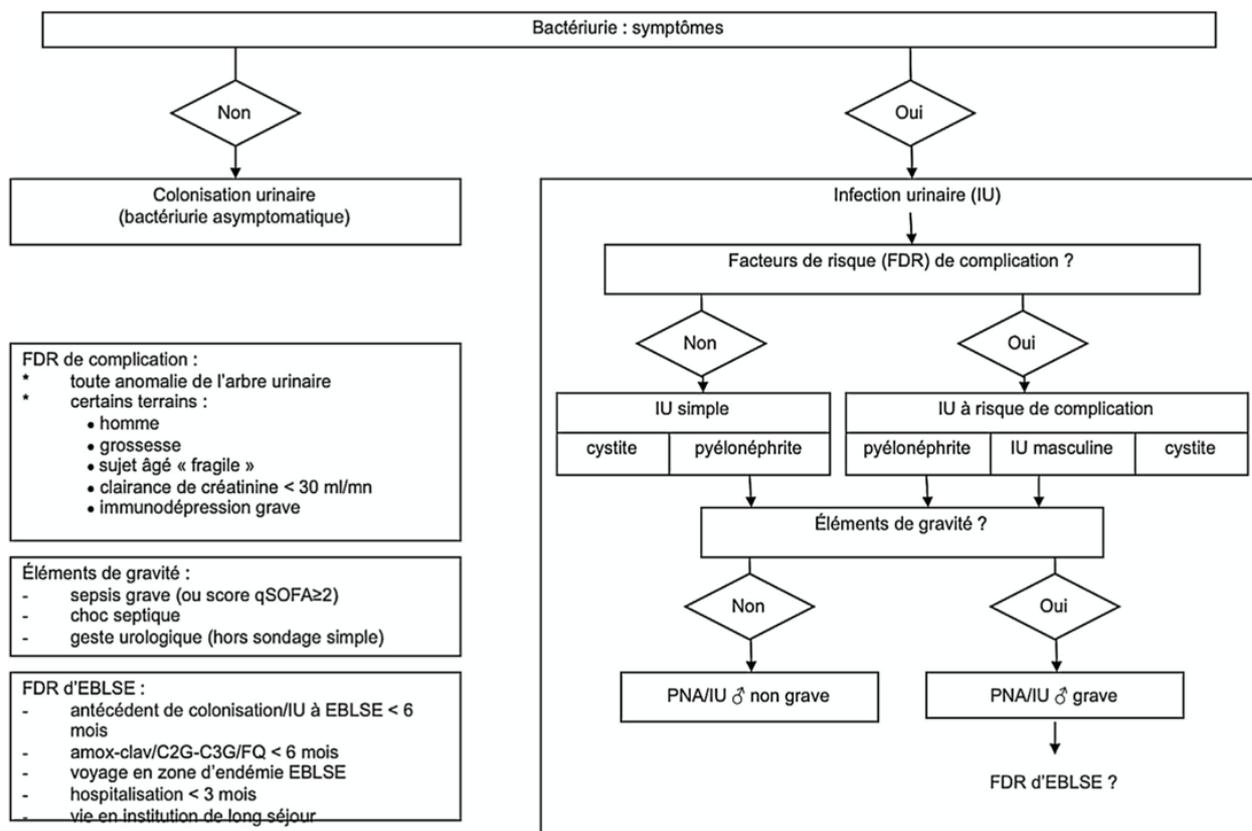


Figure 6 : Stratégie de prise en charge globale des infections urinaires

Pour les femmes on retrouve d'un côté les IU basses regroupant : la cystite simple, la cystite récidivante (si au moins 4 épisodes sur 12 mois) et la cystite à risque de complication qui est la forme qui nous intéresse chez la PA. Une IU est considérée comme à risque de complication s'il y a présence d'au moins un facteur de risque de complication (Figure 6). En ce qui concerne les sujets âgés on retrouve alors 2 possibilités pour caractériser l'IU comme à risque de complication :

- Sujet âgé de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilités selon Fried (55): perte de poids involontaire au cours de la dernière année (>4,5kg ou >5% du poids total), vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité réduite,
- Sujet âgé de plus de 75 ans.

De l'autre côté les IU hautes avec la pyélonéphrite (PNA) simple ou à risque de complication aussi très fréquentes chez la PA.

Pour les hommes le terme d'IU masculine a remplacé celui de prostatite. Dans certaines formes l'atteinte prostatique est cliniquement évidente : douleur pelvienne, prostate augmentée de volume tendue et douloureuse au toucher rectal, l'IU peut alors être qualifiée de prostatite (51–53).

I.3.3.4. Infections pulmonaires

I.3.3.4.1. Épidémiologie

Parmi les pathologies pulmonaires retrouvées chez la PA, la pneumonie aiguë communautaire (PAC) tient la première place. L'incidence annuelle des PAC est de 5 à 12/1000 adultes, elle est bien plus élevée aux âges extrêmes de la vie avec une incidence atteignant jusqu'à 34/1000 chez les sujets âgés de plus de 75 ans (55).

La PAC est définie comme une infection du parenchyme pulmonaire d'évolution aiguë et elle est dite communautaire si elle est acquise en milieu extra-hospitalier ou si elle survient dans les 48 premières heures suivant l'admission à l'hôpital (56).

I.3.3.4.2. Présentation clinique

En pratique, la PAC associe des signes fonctionnels : toux, expectoration parfois purulente, douleur thoracique, dyspnée, mais aussi des signes physiques qui varient des simples râles bronchiques au syndrome de condensation (crépitants, matité, souffle tubaire) associés à de la fièvre et des frissons. Le diagnostic est parfois plus difficile d'autant plus chez le sujet âgé du fait du manque de spécificité des symptômes, inconstance de la toux (60% chez la PA) mais aussi inconstance de la fièvre. La symptomatologie peut donc juste se limiter à une toux fébrile avec ou sans expectoration, voire une fièvre isolée ou une décompensation d'une pathologie sous-jacente. Une altération de l'état mental est retrouvé chez 45% des cas dans certaines études (48).

La distinction entre la pneumopathie franche lobaire et la pneumopathie atypique est exposée ci-dessous (55).

Tableau 4 : Les pneumopathies communautaires

	Pneumonie franche lobaire aiguë	Pneumonie atypique
Terrain	Déficient	Indifférent
Début	Brusque, horaire	Progressif > 24h
Frissons	Intenses	Rares
Température	Élevée 39-40°C	Moyenne 38-39°C
Douleur thoracique	Habituelle	Rare
Toux	Productive	Sèche, quinteuse
Expectoration	Purulente	Absente ou muqueuse
Signes physiques	Syndrome de condensation (râles crépitants, matité, souffle tubaire)	Discrets (râles bronchiques)
Radio de thorax	Opacité alvéolaire homogène systématisée souvent unilatérale avec réaction pleurale	Images mal systématisées mais possible syndrome alvéolaire systématisé
Hémogramme	>15 000 GB/mm ³	< 15 000 GB/mm ³
Hémocultures	Parfois positives	Stériles
Examen cyto bactériologiques des crachats (ECBC)	Prédominance d'un agent infectieux	Flore polymorphe banale

GB = Globules Blancs

La pneumopathie d'inhalation (PNI) se définit par l'inhalation du contenu gastrique ou oropharyngé dans le larynx ou les voies aériennes inférieures. Les PNI sont liées à l'altération du réflexe glottique permettant le passage du contenu oropharyngé dans le larynx. Plusieurs mécanismes peuvent y être associés : retard à la vidange gastrique, hypersécrétion gastrique, facteurs favorisant le reflux gastro-œsophagien et atteinte laryngée lésionnelle ou réflexe. Elle survient essentiellement chez des malades présentant une altération de la conscience, cela correspond à 70% des PNI et d'autant plus chez les patients en institution. La PA est particulièrement sujette aux troubles de la déglutition, mais aussi à l'augmentation du volume des sécrétions oropharyngées. De plus l'incidence augmente dans cette catégorie d'âge face à l'augmentation de dysphagie et du reflux œsogastrique. On estime que 5 à 24% des PAC sont des PNI et cela peut monter jusqu'à 30% en institution (57).

I.3.3.4.3. Diagnostic

La clinique étant parfois peu contributive chez la PA, il est impératif d'avoir recours à l'imagerie médicale. L'examen de base est une radiographie thoracique de face et de profil mais qui se trouve parfois difficilement interprétable du fait de résultats radiologiques non spécifiques et d'une qualité non optimale. Si cette dernière est difficile d'interprétation, il est alors possible d'effectuer un examen tomodensitométrie pulmonaire.

Le diagnostic microbiologique repose sur un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) mais c'est un examen difficilement réalisable chez la PA et donc rarement effectué. Devant cette difficulté d'obtention des échantillons pour la culture, très peu de pneumopathie sont documentées. Les hémocultures sont systématiques et la recherche d'antigènes urinaires de légionelle peut être effectuée (49,55).

I.3.3.4.4. Agents causals

L'agent causal reste méconnu dans environ 50% des cas pour des raisons diverses : antibiothérapie préalable, investigations insuffisantes, agent encore inconnu ou non cultivable(55).

L'antibiothérapie des PAC est donc probabiliste : elle tient compte des pathogènes les plus fréquemment impliqués. Le plus fréquent est *Streptococcus pneumoniae* connu sous le nom de pneumocoque. Il représente 30 à 47% des cas (56). Viennent ensuite les bactéries dites « atypiques » à développement intracellulaire: *Légionella pneumophila* ou encore *Mycoplasma pneumoniae*. Cette antibiothérapie doit être instaurée dès que le diagnostic est porté, idéalement dans les 4 premières heures et son efficacité sera réévaluée dans les 48-72h. En cas de pneumonie d'inhalation, il est essentiel de prendre en compte les anaérobies dans la prise en charge.

Chez les sujets âgés, il est possible que la PAC soit post-grippale, dans ce cas il faut prendre en compte certaines bactéries : *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et les streptocoques du groupe A (55,56). Pour les infections pulmonaires, la prévention primaire de ces infections repose sur la vaccination : une vaccination pour la grippe est recommandée chaque année chez la PA ainsi qu'une vaccination à jour contre le pneumocoque à renouveler tous les 3 à 5 ans (22).

I.3.3.5. Infections cutanées

I.3.3.5.1. Généralités

Chez la PA, dans le cas des infections cutanées, les principales étiologies et complications sont dues aux comorbidités, en particulier les maladies vasculaires périphériques, le diabète sucré, les escarres de décubitus dues à une mobilité réduite (9).

L'âge affecte tous les composants de la peau : épiderme, derme et tissu sous-cutané (59). L'activité de renouvellement cellulaire de la peau diminue, on observe donc un amincissement de l'épiderme. Les cellules de Langerhans qui sont responsables de l'immunité cellulaire diminuent de presque 50% en nombre avec les années. Tout ceci a pour conséquence une plus grande fragilité, un retard de cicatrisation et une porte d'entrée pour les micro-organismes.

I.3.3.5.2. Formes cliniques

Les infections cutanées s'expriment sous de multiples formes, mais chez les PA hospitalisées on retrouve principalement l'érysipèle qui est une forme de dermohypodermite bactérienne non nécrosantes (DHBNN) correspondant à l'apparition brutale de :

- Signes généraux : fièvre élevée à 39-40°C associée à des frissons,
- Signes locaux : placard inflammatoire érythémateux bien circonscrit avec bourrelet périphérique parfois douloureux et chaud mais sans suppuration.

Cette infection touchant le derme et l'hypoderme est le plus souvent située au niveau des membres inférieurs. Une porte d'entrée locorégionale doit être activement recherchée ainsi qu'une initiation d'antibiothérapie active sur la bactérie la plus souvent retrouvée : *Streptococcus pyogenes* (streptocoque B-hémolytique du groupe A) (59,60).

La DHBNN requiert une hospitalisation en urgence dans plusieurs situations : signes de gravité locaux ou régionaux, risque de décompensation d'une comorbidité, contexte social défavorable empêchant une bonne observance thérapeutique ou chez les PA de plus de 75 ans poly-pathologiques. Le traitement antibiotique s'accompagne de repos, d'une contention veineuse efficace, du traitement de la porte d'entrée qui peut correspondre à des antifongiques par voie topique, et à des antalgiques. Les AINS sont contre-indiqués du fait d'un risque d'évolution vers des formes graves. Il est également important de proposer une mise à jour du calendrier vaccinal et en particulier du tétanos (60).

Les autres types d'infections de la peau et des tissus mous les plus courants chez la PA sont la cellulite et les escarres infectés. La cellulite est une infection aiguë de la peau et des tissus sous-cutanés généralement causée par des streptocoques ou *Staphylococcus aureus*. Les escarres infectées sont souvent associées à une cellulite environnante et à des abcès tissulaires plus profonds. Ces sites sont généralement recouverts d'un matériau exsudatif et souvent colonisés, les cultures de surface ne sont donc que peu informatives (9).

I.3.3.5.3. Diagnostic

Il existe un syndrome inflammatoire souvent marqué avec une augmentation de la protéine C réactive (CRP) et des polynucléaires neutrophiles. L'érysipèle est souvent caractérisé par une faible densité bactérienne au niveau de la lésion ce qui rend difficile un isolement bactériologique. La seule étiologie clairement démontrée est celle des streptocoques en particulier du groupe A et plus rarement des groupes B, C et G (60).

I.4. Le parcours patient

I.4.1. Les services de gériatrie

I.4.1.1. L'unité de court séjour gériatrique

La Circulaire DHOS/02 no 2007-117 du 28 mars 2007 donne une définition de l'unité de court séjour gériatrique : « *L'unité de court séjour gériatrique prend en charge en hospitalisation complète des patients gériatriques, généralement âgés de soixante-quinze ans et plus, se caractérisant par la coexistence de plusieurs pathologies chroniques invalidantes à l'origine d'une dépendance physique et/ou psychique ou d'un risque de dépendance majeure, et par l'intrication fréquente des pathologies neurodégénératives et somatiques et de problèmes sociaux surajoutés.* » (61).

Ces patients sont alors hospitalisés suite à l'aggravation d'une de ces pathologies ou de la survenue d'une affection aiguë comme une infection par exemple. L'unité de court séjour gériatrique répond à trois fonctions :

- Assurer une hospitalisation directe ou bien indirect après passage aux urgences,
- Assurer une période d'investigation ou d'équilibrage de traitement,
- Assurer l'orientation du patient adaptée au décours d'une hospitalisation de quelques jours. En effet, une fois que l'épisode aigu est passé, le patient peut soit rentrer à domicile, soit partir en institution, soit partir en soins de suite et réadaptation (SSR).

L'unité de court séjour gériatrique dispose d'un savoir-faire gériatrique permettant une approche globale des patients, appropriée à leur poly-pathologie et/ou à leur risque de dépendance. Chaque patient y bénéficie d'une prise en charge assurée par une équipe pluridisciplinaire formée à la médecine gériatrique et à la prise en charge gérontologique.

I.4.1.2. Les unités de soins de suite et de réadaptation

La Circulaire DHOS/02 no 2007-117 du 28 mars 2007 donne une définition des SSR : « *Les SSR ont pour objet de prévenir ou réduire les conséquences fonctionnelles, physiques, cognitives, psychologiques, sociales, des déficiences et limitations de capacité et de promouvoir la réadaptation du patient.*

Les SSR gériatriques accueillent en hospitalisation complète ou partielle en hôpital de jour des patients âgés, généralement de plus de 75 ans, présentant des risques particuliers de décompensation, pouvant relever d'une ou de plusieurs pathologies chroniques ou invalidantes, risquant d'entraîner l'installation ou l'aggravation d'une déficience source de dépendance physique ou psychique difficilement réversible.

Les SSR gériatriques prennent en charge des patients soit à l'issue d'un séjour dans un établissement de santé, notamment dans les suites d'une affection médicale aiguë ou d'une intervention chirurgicale afin d'optimiser les chances de récupération fonctionnelle garantissant le retour dans le milieu de vie, domicile ou substitut du domicile (EHPAD, USLD...), ou en cours de séjour dans une structure médico-sociale, soit directement du domicile dans une approche programmée. Les SSR gériatriques formalisent toutes les coopérations nécessaires à la mise en œuvre de leurs missions. » (61).

I.4.2. La pharmacie clinique

I.4.2.1. Définition de la pharmacie clinique

La pharmacie clinique a été définie pour la première fois par Charles Walton en 1961 comme « *l'utilisation optimale de jugement et de connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients.* » (62).

En septembre 2016, la SFPC a proposé une nouvelle définition de la pharmacie clinique « *La pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce, en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants.* »(62).

L'ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016, relative aux pharmacies à usage intérieur (PUI) introduit règlementairement la pharmacie clinique dans les missions des PUI, article L. 5126-1 2° : le pharmacien de la pharmacie à usage intérieur se doit « *de mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient* » (63).

I.4.2.2. Les activités de pharmacie clinique en gériatrie

Seules les activités de pharmacie clinique en lien avec les activités pouvant être réalisées dans un service de soins aigus de gériatrie seront évoquées dans cette partie.

Selon la SFPC, l'analyse d'ordonnance est « *une expertise structurée et continue des thérapeutiques du patient, de leurs modalités d'utilisation et des connaissances et pratiques du patient. Son objectif est d'obtenir une optimisation de l'efficacité et de la sécurité des thérapeutiques, ainsi qu'une minimisation des coûts et une pharmacodépendance optimale.* » (64).

La situation clinique du patient est une source d'information principale et l'accès à certaines données est indispensable tels que le motif d'hospitalisation, les allergies, les antécédents, l'historique médicamenteux complet ainsi que les traitements chroniques actuels, les données microbiologiques et biologiques.

La SFPC recommande aujourd'hui de travailler à travers un modèle intégratif de la pharmacie clinique comprenant 3 types de prestation : la dispensation, le bilan de médication et le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) comme l'explique Allenet en 2019 (Figure 7) (65).

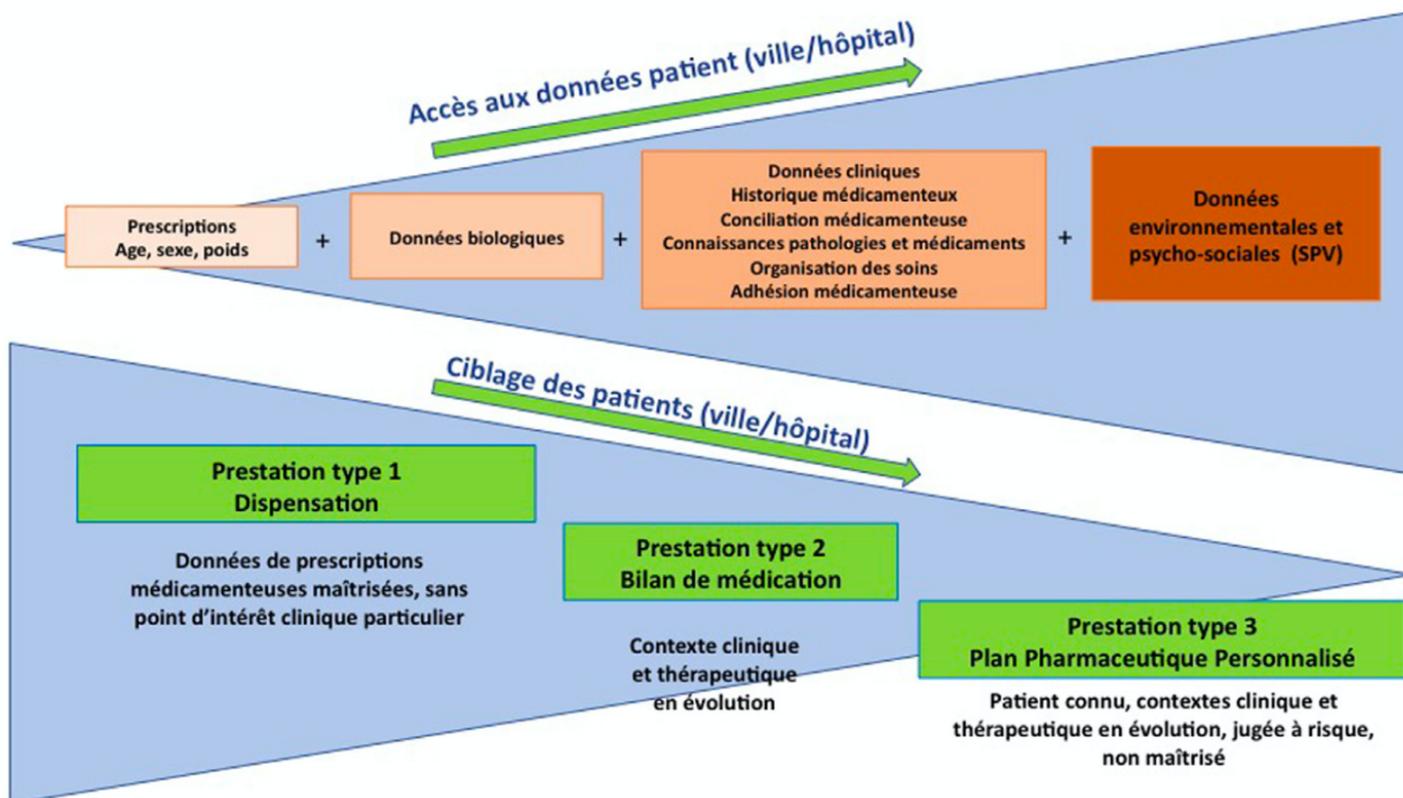


Figure 7 : Modèle intégratif de la pharmacie clinique

Au sein du service de gériatrie, la prestation la plus utilisée est la 2 : le bilan de médication. Elle consiste en une analyse pharmaceutique de type expertise pharmaceutique clinique par l'utilisation des données cliniques, paracliniques et biologiques du patient qui permettent d'aboutir chez certains patients à formuler des Interventions Pharmaceutiques (IP). Ces IP permettent ensuite un dialogue avec le médecin afin de résoudre au mieux le problème médicamenteux soulevé.

Ce bilan de médication est aussi utilisé pour la conciliation médicamenteuse. La conciliation des traitements médicamenteux s'inscrit parmi les stratégies de terrain pour favoriser le parcours de soins du patient. La définition établie par le collège de la HAS en 2015 est « *La conciliation des traitements médicamenteux est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts.* » (66).

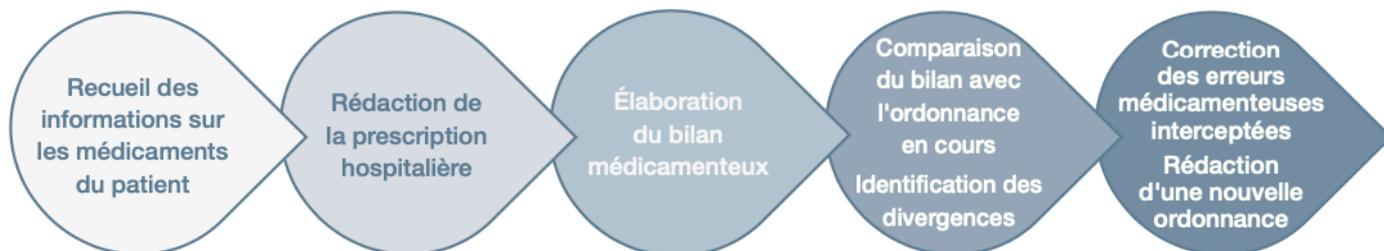


Figure 8 : La conciliation des traitements médicamenteux rétroactive

Les objectifs de la conciliation médicamenteuse attendus sont une réduction des erreurs médicamenteuses, une diminution du recours à l'hospitalisation, une continuité médicamenteuse. Toutes les erreurs médicamenteuses ne sont pas graves mais il a été montré dans 4 études qu'entre 5,6 et 11,7% des erreurs médicamenteuses interceptées auraient pu avoir des conséquences majeures, critiques ou catastrophiques pour le patient (66). Dans le service de soins aigus de gériatrie à Limoges, la conciliation médicamenteuse est faite de manière rétroactive (Figure 8).

I.5. Justification de l'étude et objectifs de recherche

A ce jour, la surconsommation d'antibiotiques en France et l'émergence de résistances aux antibiotiques sont des préoccupations majeures de santé publique. Les prescriptions inadaptées et l'apparition de résistances bactériennes semblent liées. En parallèle la proportion de sujets âgés en France est en constante augmentation et le Limousin fait partie des régions les plus vieilles de France

La iatrogénie des médicaments chez le sujet âgé est importante avec de possibles effets indésirables graves liés aux antibiotiques. De plus, des terrains de fragilité, la polymédication et des organisations médicales parfois défavorables comme les hospitalisations non-programmées sont autant de facteurs de mésusage et/ou de iatrogénie. Une vigilance accrue dans cette population est indispensable et des interventions visant à prévenir ces risques sont nécessaires.

Des recommandations de bon usage des antibiotiques ont été publiées notamment par les autorités comme la HAS en 2018 mais aussi par des sociétés savantes comme la SPILF, régulièrement mises à jour. Néanmoins, il existe encore des erreurs médicamenteuses évitables pour lesquelles des études et interventions s'avèrent nécessaires pour documenter et améliorer la prise en charge médicamenteuse de cette population à risque.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la primo-prescription d'antibiotique vis-à-vis d'une étiologie donnée dans un service de soins aigus de gériatrie par rapport aux recommandations en vigueur.

Les objectifs secondaires étaient :

- Évaluer les modalités d'administration de l'antibiothérapie :
 - Choix de la posologie et adaptation à la fonction rénale,
 - Choix de la durée initiale de traitement,
 - Choix de la voie d'administration.
- Décrire la réévaluation de l'antibiothérapie entre 48 et 72h,
- Décrire les infections retrouvées chez le sujet âgé ainsi que leur documentation,
- Décrire la consommation des antibiotiques dans le service afin d'identifier et de décrire les classes les plus utilisées,
- Décrire les actions de pharmacie clinique en termes d'intervention pharmaceutique.

II. Matériels et Méthode

II.1. Période d'étude et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective qui s'est déroulée sur une durée de 4 mois entre le 1^{er} décembre 2019 et le 31 mars 2020.

II.2. Lieu de l'étude

Cette étude a été menée au sein du service de soins aigus de gériatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Dupuytren à Limoges. Ce service est composé de 2 ailes : la médecine interne gériatrique (MIG) et le post urgence gériatrique (PUG) qui regroupent 36 lits d'hospitalisation conventionnelle (HC). Durant l'année 2019, le nombre de séjour a été de 1181 et la durée moyenne de séjour était de 11 jours environ. Le service d'HC se compose du chef de service et de 4 médecins, 2 dans chaque unité, accompagnés de manière facultative de 2 internes en médecine et de 1 interne en Pharmacie.

Au niveau de l'entrée en gériatrie, 2 schémas sont possibles :

- Entrée programmée

La régulation des entrées programmées est coordonnée par 5 médecins : les 4 du service de soins aigus de gériatrie et un de l'hôpital de jour (HDJ). Chaque semaine un médecin est de « régulation » et reçoit les appels des médecins généralistes qui souhaitent faire hospitaliser des patients. Le nom du patient est inscrit sur une liste et lorsqu'il y a de la place dans le service, le médecin régulateur appelle le patient pour prévoir son entrée directe dans le service de soins aigus dans la journée. Certains patients non stables peuvent éventuellement être hospitalisés directement à partir de L'HDJ.

- Entrée non programmée

Les entrées non programmées se font à partir du service des urgences. Il est à noter que ce dernier est encore trop souvent la porte d'entrée principale de l'hospitalisation des personnes âgées. En effet 46 % des admissions en court séjour gériatrique ont lieu après un passage au service des urgences (67).

Il existe au sein du CHU de Limoges une équipe de Médecine d'Urgence de la Personne Agée (MUPA). Leur activité a débuté au sein même des urgences en novembre 2014 et l'équipe est composée de 4 gériatres, de 4 infirmières spécialisées en gérontologie et d'une assistante sociale. Cette équipe au sein des urgences était essentielle face à l'augmentation du nombre de passages aux urgences des patients âgés de plus de 75 ans présentant de nombreuses comorbidités, souvent polymédiqués et présentant des situations médicales ou sociales complexes. Cette équipe permet d'avoir une prise en charge plus spécialisée dès l'arrivée aux urgences et donc de réduire le temps passé aux urgences qui peut être lourd de conséquences dans cette catégorie d'âge. Cette équipe de la MUPA est opérationnelle au sein même des urgences du lundi au vendredi de 8h30 à 18h30. En dehors de ces horaires, les sujets âgés sont accueillis dans le circuit classique des urgences du CHU de Limoges.

II.3. Considérations éthiques

Cette étude a obtenu un avis favorable du Comité d'Éthique du CHU de Limoges sous le n°380-2020-36. Les patients ayant participé à cette étude ont tous été informés soit par le biais d'une note d'information affichée dans le service soit par une note d'information envoyée par courrier.

II.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de prescriptions adaptées en termes de choix molécule vis-à-vis de l'étiologie par rapport aux recommandations de la SPILF ou autre si pas de consensus par la SPILF (30,42,52,53,55,68).

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Le pourcentage de prescriptions adaptées (rythme d'administration, durée) vis-à-vis de l'étiologie par rapport aux résumés des caractéristiques des produits (RCP) et aux recommandations (SPILF) (30,42,52,53,56,68).
- Le pourcentage de prescriptions répondant aux bonnes pratiques des recommandations de la HAS en terme de réévaluation (37).

II.5. Critères d'inclusion et non inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Une primo-prescription d'antibiotique pour un épisode infectieux entre le 1^{er} décembre 2019 et le 31 mars 2020,
- Patient recevant un antibiotique à visée curative sur germes documentés ou en probabiliste,
- Patient recevant un antibiotique à visée systémique,
- Patient hospitalisé dans le service de soins aigus de gériatrie au CHU Dupuytren de Limoges ou bien admis via le service des urgences avec une antibiothérapie débutée aux urgences datant de moins de 72h avant l'arrivée dans le service de soins aigus de gériatrie.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Patient ayant débuté son antibiothérapie pour un épisode donné avant le début de l'étude (1^{er} décembre 2019),
- Patient recevant un antibiotique à visée prophylactique,
- Patient décédé dans les 24 à 72h suivant le début de l'antibiothérapie,
- Patient ayant débuté son antibiothérapie à domicile,
- Patient inclus dans un protocoles de recherche sur les antibiotiques.

II.6. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers constitués par l'interne en pharmacie lors de son activité d'analyse quotidienne des prescriptions du service de soins aigus de gériatrie. Le recueil des données était structuré en utilisant dans un premier temps une fiche de validation utilisée pour l'ensemble des patients du service de gériatrie (Annexe 2).

Les principales variables collectées dans cette fiche étaient : âge, date d'entrée et de sortie du service, motif d'hospitalisation, médicaments chroniques du patient à domicile, antécédents et allergies du patient ainsi que des données biologiques parmi lesquelles la clairance de la créatinine et l'albuminémie.

Pour chaque patient présentant les critères d'inclusion de l'étude, une fiche plus exhaustive centrée exclusivement sur la prescription des antibiotiques est renseignée en plus de la fiche de validation classique (Annexe 3).

Pour cela, les données suivantes ont été recherchées dans le dossier patient unique des patients inclus : le prescripteur initial ainsi que la date d'initiation de l'antibiothérapie, l'infection présumée ainsi que son point d'appel et la notification ou non dans le dossier de cette primo-prescription d'antibiotique, la ou les molécules de cette primo-prescription et leur durée prévue, la posologie utilisée, la voie utilisée, ainsi que les dates de début et de fin.

La présence ou non d'une réévaluation a été recherchée avec la date, la notification dans le dossier de l'antibiotique et/ ou de la durée après réévaluation ainsi que l'utilisation ou non de la fonction réévaluation du logiciel d'aide à la prescription. De plus les résultats microbiologiques de chaque patient ont été récupérés.

L'ensemble des données ont été saisies dans une base de données Excel anonymisée, stockée sur un serveur sécurisé du CHU Dupuytren.

II.7. Recommandations utilisées

Afin d'évaluer la pertinence de la primo-prescription, l'ensemble des prescriptions initiales d'antibiotiques ont été comparées aux recommandations de la SPILF ou à d'autres recommandations si la SPILF ne proposait pas de consensus :

Pour la prise en charge des infections broncho-pulmonaires : nous avons utilisé « *Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte* » (56) co-écrit par l'ANSM, la SPILF en collaboration avec la Société Française de Pneumologie (SPLF). Ces recommandations datent de 2010.

Pour la prise en charge des infections urinaires, l'ensemble des recommandations déjà émises par la SPILF ont été actualisées en 2017 sous l'égide de la SPILF et en collaboration avec des experts des disciplines concernées : infectiologie, microbiologie, urologie, médecine générale, gériatrie et radiologie. Nous avons utilisé l'article « *Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte* » (53).

Pour la prise en charge des infections cutanées, des recommandations ont été élaborées en 2019 par la Haute Autorité de Santé (HAS), la Société Française de Dermatologie (SFD) et la SPILF « *Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes* » (68). Nous avons également utilisé le chapitre 49 du PILLY 2020 « *Dermohypodermes aigus bactériennes : de l'érysipèle à la fasciite nécrosante* » (60).

Pour la prise en charge des infections intra-abdominales, des recommandations actualisées par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), société savante à l'initiative de la première Conférence de consensus, la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), la SPILF, l'Association Française de Chirurgie (AFC) et la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) en 2014 : « *prise en charge des infections intra-abdominales* » (42).

Pour la prise en charge des infections à Clostridioïdes difficile, "*Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children*" mis à jour en 2017 par : the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)(30).

Pour qu'une molécule soit jugée adaptée, il fallait qu'elle soit en accord avec la première ligne figurant dans la recommandation utilisée. Si plusieurs antibiotiques d'une même classe étaient recommandés aucune différence n'a été faite entre ces antibiotiques en termes de ligne. Si la prescription était pour une infection sur germe(s) documenté(s), la molécule choisie devait correspondre à la ligne la plus haute des recommandations tout en prenant en compte les résistances bactériennes à l'antibiogramme. Les allergies ainsi que les potentielles ruptures de marché des antibiotiques ont été prises en compte.

La posologie était jugée comme adaptée lorsque son adaptation à la clairance rénale était conforme aux recommandations des Guides de Prescription et Rein disponibles en ligne sur <http://sitegpr.com/fr/>.

La pertinence du diagnostic n'a pas été évaluée dans la présente étude.

La collecte des données et l'interprétation des informations ont été réalisées par l'interne en pharmacie et les dossiers posant des difficultés d'analyses ont été rediscutés par un groupe composé de l'interne en pharmacie et d'un gériatre.

II.8. Analyse statistique

Pour l'analyse descriptive des données, les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et fréquences. Les variables quantitatives ont été décrites par des indices de position (moyenne, médiane) et des indices de dispersion (écart type, étendue, intervalle de confiance à 95%).

Le test du CHI2 ou exact de Fisher en fonction des conditions d'applications ont été utilisés pour les analyses inférentielles des variables qualitatives.

Une analyse univariée et multivariée a été réalisée en utilisant le modèle de la régression logistique pour évaluer la force de l'association entre les variables indépendantes recueillies et la variable dépendante « non-respect du choix de la molécule vis-à-vis des recommandations ». Le seuil de significativité utilisé en analyse multivariée a été fixé à 0,25 pour l'inclusion des variables dans le modèle final selon une méthode pas à pas descendante. Le degré de significativité globale des analyses a été fixé à 0,05.

Le nettoyage de la base de données et le traitement des variables ont été effectués en utilisant la version 16.1 de Stata (StataCorp, College Station, TX, ÉTATS-UNIS).

III. Résultats

III.1. Description de la population

Durant la période d'étude, 183 épisodes infectieux ont été identifiés pour être inclus dans l'étude. Un total de 6 a été finalement exclu car présentant des situations trop complexes et un manque de données empêchant une analyse des données. Au final, 177 épisodes infectieux correspondant à 161 patients, (16 patients ont présenté 2 évènements infectieux durant la période d'étude) ont été inclus. La description des variables sociodémographiques et clinico-biologiques est détaillée dans le tableau 5. Certaines variables restent sur un effectif de 177 car ayant potentiellement évoluées entre les 2 évènements infectieux d'un même patient.

L'échantillon étudié était majoritairement féminin avec un sexe-ratio homme/femme à 0,52. La moyenne d'âge était alors de 88,5 +/- 5,3 ans. La grande majorité des patients était dans la tranche d'âge de 85 à 94 ans avec 69,5% des patients.

Concernant l'indice de masse corporelle (IMC), 31 patients soit 17,3% présentaient une dénutrition plus ou moins sévère c'est-à-dire un IMC < 21 (69). Une proportion de 76,2% présentaient une hypoalbuminémie. Il est cependant difficile d'interpréter l'hypoalbuminémie et d'en tirer des conclusions sans la valeur de la CRP associée et en contexte infectieux.

Au niveau de la fonction rénale, environ 60% des patients présentaient une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30mL/min/1,73m²) ou modérée (DFG entre 30 et 59mL/min/1,73m²) demandant une vigilance accrue lors de l'instauration d'une antibiothérapie car de nombreux antibiotiques s'adaptent à la fonction rénale.

En ce qui concerne les comorbidités, le score de Charlson était en moyenne de 3,1 +/- 1,8. Pour un score de 3-4, la mortalité à un an serait de 52,0% (8). Plus de 80,0% des patients vivaient encore à domicile avant leur admission, en autonomie dans la gestion médicamenteuse. Une proportion de 75,8% des patients étaient polymédiqués dont plus de 19,3% en hyperpolymédication (>10 médicaments chroniques par jour).

Sur le plan du parcours des patients, la très grande majorité soit 89,8% était admis via les urgences.

Au final la population étudiée était majoritairement très âgée (plus de 85 ans) avec une fonction rénale diminuée, une dénutrition et une polymédication importante.

Tableau 5 : Description de la population

	N	Pourcentage (%) Moyenne +/- écart type
Sexe	161	
Femme	106	65,8
Homme	55	34,2
Age (années)	161	
Age moyen +/- écart type		88,5 +/- 5,3
75-84 ans	36	22,4
85-94 ans	112	69,5
≥ 95 ans	13	8,1
Poids (kg)	177	
Poids +/- écart type		64,3 +/- 15,0
Indice de Masse Corporelle (IMC)	177	
Maigre < 18,5	10	5,6
18,5 ≤ normal < 25	60	33,9
25 ≤ surpoids < 30	35	19,8
<i>Dont < 21 (seuil dénutrition PA)</i>	21	11,7
Obésité ≥ 30	20	11,3
NR	52	29,4
Albuminémie N : (35-52 g/L)	177	
Hypoalbuminémie	135	76,3
Albumine normale	29	16,4
NR	13	7,3
Insuffisance rénale modérée ou sévère	177	
Non	72	40,7
Oui	105	59,3
Allergie médicamenteuse	161	
Non	111	68,9
Oui	23	14,3
<i>Dont antibiotiques</i>	10	6,2
NR	27	16,8
Score de Charlson	177	
Score moyen +/- écart type		3,1 +/- 1,8
Score = 0	14	7,9
Score = 1-2	54	30,5
Score = 3-4	76	42,9
Score ≥ 5	33	18,6
Nombre de médicaments chroniques	161	
0-4	39	24,2
5-9	91	56,5
10-14	31	19,3
Hospitalisation récente (3 mois)	177	
Non	129	72,9
Oui	48	27,1
Type d'admission	177	
Urgences	159	89,8
Médecin traitant	10	5,6
HDJ	4	2,3
Autre service	2	1,1
NR	2	1,1
Lieu de vie	177	
Domicile	142	80,2
Institution	34	19,2
NR	1	0,6

N = Effectif ; NR = non renseigné ; Variables qualitatives : Pourcentage (%), variables quantitatives : Moyenne +/- écart type

III.2. Évaluation du choix de la molécule et du schéma d'administration

Un total de 141 prescriptions soit 76,7% présentaient un choix d'antibiothérapie initiale vis-à-vis d'un diagnostic donné en adéquation avec les recommandations (Figure 9).

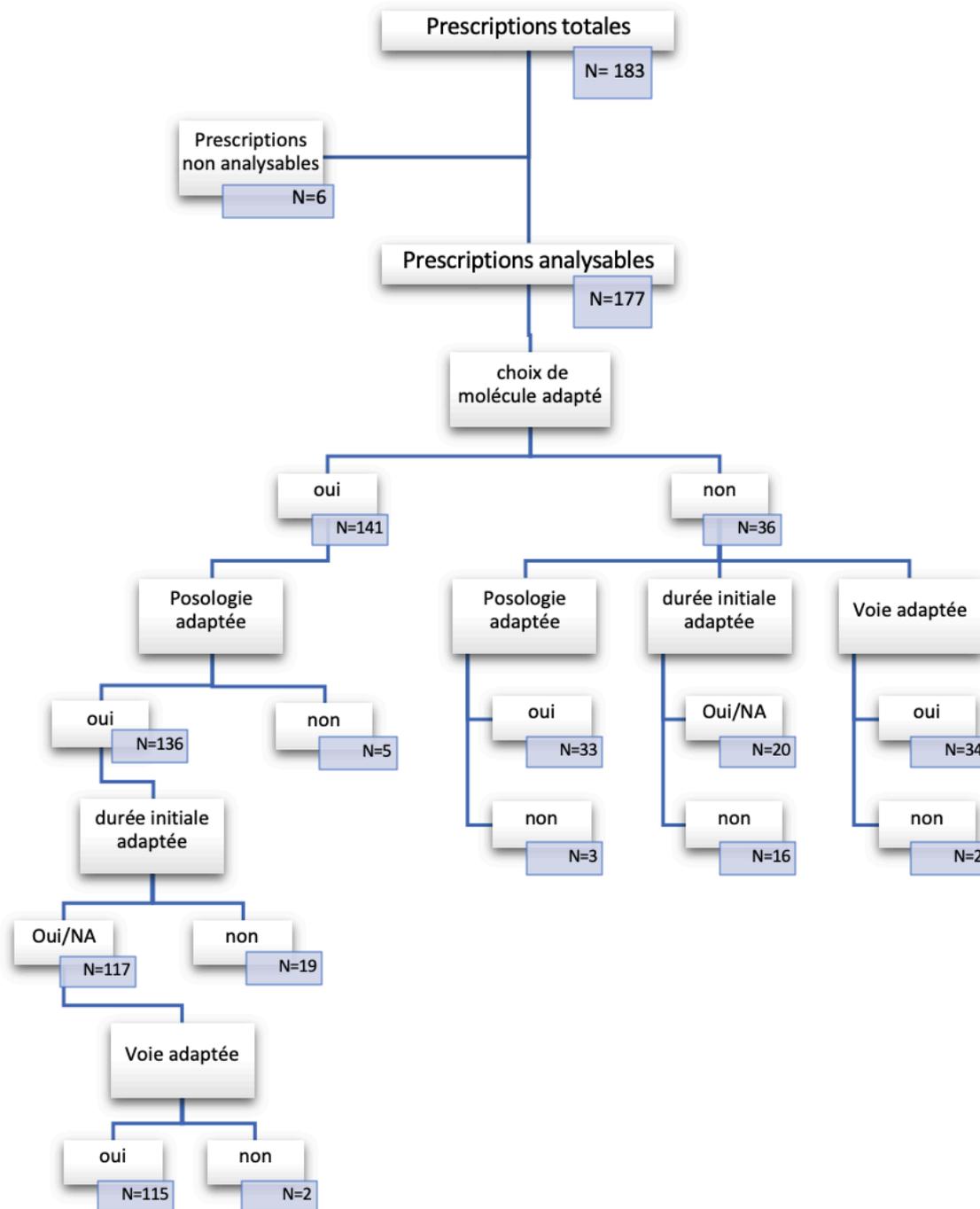


Figure 9 : Diagramme de flux de l'évaluation du choix de la molécule et du schéma d'administration pour l'antibiothérapie initiale.

Il est à noter que dans cette étude, la pertinence du diagnostic n'a pas été évaluée. Seule l'adéquation entre la thérapeutique choisie pour une indication donnée et les recommandations à ce sujet était évaluée.

Dans l'ensemble 63 sur 177 prescriptions (35,6%) remplissaient l'ensemble des critères des recommandations :

- Choix de molécule et schéma d'administration de primo-prescription adaptés,
- Notification de l'antibiothérapie dans le DPI,
- Réévaluation de l'antibiothérapie,
- Choix de molécule et schéma d'administration adaptés après la réévaluation.

Ce chiffre descendait à 49 sur 177 soit 27,7% des prescriptions si l'on rajoutait comme critère la réévaluation à 7 jours.

La comparaison entre les patients pour lesquels le choix de la molécule pour une indication suivait les recommandations et ceux où ce n'était pas le cas est résumé dans le tableau 6.

Tableau 6 : Analyse inférentielle du choix de la molécule vis-à-vis d'une indication donnée

Variables	Choix de molécule adapté, N (%)	Choix de molécule inadapté, N (%)	p
Effectif n=177 (%)	141 (79, 7%)	36 (20,3%)	
Sexe			0,004
Féminin	86 (73,5%)	31 (26,5%)	–
Masculin	55 (91,7%)	5 (8,3%)	–
Prescripteur initial			0,013
Gériatre	80 (72,7%)	30 (27,3%)	0,003
Autres	61 (91,0%)	6 (9,0%)	0,003
<i>Astreinte</i>	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,799
<i>Urgence</i>	25 (96,2%)	1 (3,8%)	0,024
<i>MUPA</i>	26 (92,9%)	2 (7,1%)	0,059
Microbiologie			
Infection documentée	19 (57,6%)	14 (42,4%)	< 0,0001
Infection probabiliste	122 (84,7%)	22 (15,3%)	< 0,0001
Indication			< 0,0001
Infections urinaires	53 (66,2%)	27 (33,8%)	<0,0001
Infections pulmonaires	62 (95,4%)	3 (4,6%)	<0,0001
Infections digestives	10 (100%)	0	0,100
Infection cutanée	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0,001
Autres	14 (93,3%)	1(6,7%)	0,169
Classe antibiotique : Monothérapie n=159	125 (78,6%)	34 (21,4%)	
J01C-D β -lactamines	109 (81,3%)	25 (18,7%)	0,052
<i>Amoxicilline</i>	6 (100%)	0	0,193
<i>Amoxicilline + Ac-clav</i>	54 (77,1%)	16 (22,9%)	0,69
<i>Ceftriaxone</i>	48 (84,2%)	9 (15,8%)	0,198
J01M Fluoroquinolones	10 (62,5%)	6 (37,5%)	1,097
Autres	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,368
Bithérapie n=18	16 (88,9%)	2 (11,1%)	
Imidazoles + C3G	14 (100%)	0	–
Autre	2 (50%)	2 (50%)	–

N = Effectif ; p = p value

Les résultats de l'analyse multivariée pour l'étude de l'association entre le choix de la molécule et les différentes variables étudiées sont résumés dans le tableau 7. Le sexe féminin était associé avec un aOR à 3,4 (IC95% 1,07 – 10,7). La prescription par les gériatres était significativement associée avec un aOR à 3,5 (IC95% 1,2 - 10,6). Deux indications étaient significativement associées, les infections urinaires et cutanées avec respectivement un aOR à 6,2 (IC95% 1,9 – 20,0) et 69,8 (IC95% 8,7 – 561,5).

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'un choix inadapté de molécule en primo-prescription (régression logistique).

	Choix de molécule adapté N (%)	Choix de molécule inadapté N (%)	Analyses univariées			Analyses multivariées		
			OR	p	IC95%	aOR	p	IC95%
Sexe	141	36						
Féminin	86 (61%)	31 (86,1%)	3,9	0,007	1,45 - 10,81	3,4	0,037	1,07 - 10,7
Masculin	55 (39%)	5 (13,9%)	0,3	0,007	0,092 - 0,68			
Prescripteur initial	141	36						
Gériatre	80 (56,7%)	30 (83,3%)	3,8	0,005	1,49 - 9,73	3,5	0,026	1,2 - 10,6
Autres	61 (43,3%)	6 (16,7%)	0,3	0,005	0,10 - 0,67			
<i>Astreinte</i>	10 (7,1%)	3 (8,3%)	1,2	0,799	0,31 - 4,57			
<i>Urgence</i>	25 (17,7%)	1 (2,8%)	0,1	0,052	0,017 - 1,01			
<i>MUPA</i>	26 (18,4%)	2 (5,6)	0,3	0,076	0,06 - 1,15			
Microbiologie								
Infection documentée	19 (13,5%)	14 (38,9%)	4,1	0,001	1,8 - 9,3			
Infection probabiliste	122 (86,5%)	22 (61,1%)	0,2	0,001	0,107 - 0,56			
Indication	141	36						
Infections urinaires	53 (37,6%)	27 (75,0%)	5,0	0,000	2,17 - 11,4	6,2	0,002	1,9 - 20,0
<i>IU basse</i>	6 (11,3%)	22 (81,5%)	35,4	<0,0001	12,3 - 101,8			
<i>IU haute</i>	34 (64,2%)	3 (11,1%)	0,29	0,049	0,08 - 0,99			
<i>iU masculine</i>	13 (24,5%)	2 (7,4%)	0,58	0,486	0,12 - 2,69			
Infections pulmonaires	62 (44,0%)	3 (4,6%)	0,1	0,001	0,034 - 0,39			
Infections digestives	10 (7,1%)	0	NA	NA	NA			
Infection cutanée	2 (1,4%)	5 (13,8%)	11,2	0,005	2,08-60,47	69,8	<0,0001	8,7 - 561,5
Autres	14 (9,9%)	1 (6,7%)	0,3	0,200	0,03 - 2,04			
Classe ATB :Monothérapie n=159	125	34						
J01C-D β-lactamines	109 (87,2%)	25 (73,5%)	0,4	0,057	0,16 - 1,02			
<i>Amoxicilline</i>	6 (4,8%)	0	NA	NA	NA			
<i>Amoxicilline + Ac-clav</i>	54 (43,2%)	16 (47,0%)	127	0,688	0,54 - 2,50			
<i>Ceftriaxone</i>	48 (34%)	9 (26,5%)	0,6	0,202	0,25-1,34			
J01M Fluoroquinolones	10 (8%)	6 (17,6%)	2,5	0,106	0,82 - 7,35			
Autres	6 (4,8%)	3 (8,8%)	1,3	0,375	0,45 - 8,11			
Bithérapie n=18	16	2						
Imidazoles + C3G	14 (87,5%)	0	NA	NA	NA			
Autres	2 (12,5%)	2 (100%)	NA	NA	NA			

N = Effectif OR = odds ratio, aOR = odds ratio ajusté ; IC95% = intervalle de confiance à 95% ; NA= non applicable

Lorsque l'on rajoute au choix de la molécule initiale les modalités d'administration (posologie, durée de traitement initialement prévue et la voie utilisée), 115 prescriptions soit près de 65% répondaient aux recommandations (Figure 9).

Tout d'abord quand on s'intéresse à la posologie, 8 prescriptions présentaient des posologies inadaptées :

- 5 cas où l'association amoxicilline + acide clavulanique n'était pas adaptée à une insuffisance rénale sévère (DFG < 30mL/min).
- 3 cas dans le cadre d'infections cutanées où la posologie de l'amoxicilline ou de l'association amoxicilline + acide clavulanique était inférieure à la dose recommandée de 50mg/kg/j.

La posologie de la primo-prescription des gériatres pour les différentes variables étudiées a été analysée afin de rechercher une possible association à une posologie inadaptée (Tableau 8). La seule indication qui montrait une différence significative en analyse univariée était les infections cutanées avec un OR de 24,7 (IC95% 4,3 – 141,2) ce qui correspondait donc à un facteur de risque de posologie inadapté. Au vu des résultats obtenus, une analyse multivariée n'a pas pu être effectuée.

Tableau 8 : Évaluation de la posologie lors de la primo-prescription d'antibiotique

	Choix de la posologie adaptée N (%)	Choix de la posologie inadaptée N (%)	Analyses univariées		
			OR	p	IC95%
Effectif n=177 (%)	169 (95,5%)	8 (4,5%)			
Sexe	169	8		0,72	
Féminin	111 (65,7%)	6 (75%)	1,6	0,59	0,3 – 8,0
Masculin	58 (34,3%)	2 (25%)	0,6	0,59	0,12 – 3,3
Indication	169	8		NA	
Infections pulmonaires	61 (36,1%)	4 (50%)	1,8	0,431	0,43 – 7,3
Infections urinaires	80 (47,3%)	0	NA	NA	NA
Infection digestive	10 (5,9%)	0	NA	NA	NA
Infection cutanée	4 (2,4%)	3 (37,5%)	24,7	< 0,0001	4,3 – 141,2
Autre	14 (8,3%)	1 (12,5%)	1,6	0,68	0,18 – 13,8
Classe antibiotique	152	7		1	
Monothérapie n=159					
J01C-D β -lactamines	127 (83,6%)	7 (100%)	NA	NA	NA
<i>Amoxicilline + Ac-clav</i>	63 (41,5%)	7(100%)	NA	NA	NA
<i>Ceftriaxone</i>	57 (37,5%)	0	NA	NA	NA
<i>Autre</i>	7 (4,6%)	0	NA	NA	NA
J01M Fluoroquinolones	16 (10,5%)	0	NA	NA	NA
Autre	9 (5,9%)	0	NA	NA	NA
Bithérapie n=18	17	1		0,166	
Imidazolés + C3G	14 (82,4%)	0	NA	NA	NA
Autre	3 (17,6%)	1 (25%)	NA	NA	NA

N = Effectif ;OR = odds ratio ; aOR = odds ratio ajusté ; IC95% = intervalle de confiance à 95% ; NA = non applicable

On s'est ensuite intéressé au choix de la voie (Tableau 9), ce choix qui était inadapté par rapport aux recommandations dans seulement 4 prescriptions.

Au niveau des indications, le choix inadapté de la voie touchait particulièrement les infections cutanées avec 3 prescriptions inadaptées sur les 7, il s'agissait donc d'un facteur de risque avec un OR à 126 (95% 10,7 – 1499).

Au niveau des classes antibiotiques, l'amoxicilline montrait aussi des résultats significatifs avec une association à un choix de voie inadapté avec un OR à 15,1 (95% 1,2 – 195,4).

Tableau 9 : Choix de la voie et recherche de facteurs prédictifs

Variables	Choix de la voie adaptée N (%)	Choix de la voie inadaptée N (%)	Analyses univariées		
			OR	p	IC95%
Effectif n=177 (%)	173 (97,7)	4 (2,3)			
Sexe	173	4			
Féminin	115 (66,5%)	2 (50%)	0,5	0,499	0,07 – 3,7
Masculin	58 (33,5%)	2 (50%)	1,98	0,499	0,008 – 0,14
Indication	173	4			
Infection digestive	9 (5,20%)	1 (25%)	6,1	0,134	0,57- 64,4
Infection cutanée	4 (2,3%)	3 (75%)	126	<0,0001	10,7 - 1499
Classe antibiotique	156	3			
Monothérapie n=159					
J01C-D β-lactamines	131(84,0%)	3 (100%)	NA	NA	NA
<i>Amoxicilline</i>	5 (3,2%)	1 (25%)	15,1	0,038	1,2 – 195,4
<i>Amoxicilline + Ac-clav</i>	68 (43,6%)	2 (50%)	2,6	0,441	0,23 – 29,1
Bithérapie n=18	17	1			
Imidazolés + C3G	13 (76,5%)	1 (100%)	NA	NA	NA

N = Effectif ; OR = odds ratio ; p= p value; IC95% = intervalle de confiance à 95% ; NA = non applicable

La durée initiale, lorsque cette dernière était renseignée, n'était pas en adéquation avec les recommandations dans 26,5% des cas (Tableau 10). Il y avait cependant 45 prescriptions pour lesquelles l'évaluation n'était pas applicable car la durée était non renseignée.

En ce qui concerne les indications, les infections urinaires étaient significativement associées à une durée initiale de prescription de l'antibiothérapie inadaptée avec un OR à 7,2 (95% 2,9 - 17,6). Les infections pulmonaires étaient significativement moins associées à une durée de prescriptions de l'antibiothérapie inadaptée avec un OR à 0,02 (95% 0,003 - 0,16).

En s'intéressant à la classe antibiotique, l'association amoxicilline + acide clavulanique était significativement peu associée à une durée initiale inadaptée avec un OR à 0,3 (95% 0,13 - 0,72) alors que la ceftriaxone était significativement associée avec un OR à 2,5 (95% 1,1- 5,9).

Devant ces résultats, deux analyses multivariées ont été effectuées. Une pour les variables ayant un effectif à 132 et une pour celle ayant un effectif à 126. La ceftriaxone et les fluoroquinolones sont alors associées à une durée initiale inadaptée avec des OR à 3,7 (95% 1,5 – 9,4) et 5,1 (95% 1,5 – 16,9). L'association amoxicilline + acide clavulanique ne montrait plus d'association significative dans le modèle multivarié.

Tableau 10 : Évaluation du choix initiale pour la durée de l'antibiothérapie et facteurs prédictifs de durée inadaptée

	Choix de la durée initiale adaptée N (%)	Choix de la durée initiale inadaptée N (%)	Analyses univariées			Analyses multivariées		
			OR	p	IC95%	aOR	p	IR95%
Effectif n=132 (%)	97 (73,5)	35 (26,5%)						
Sexe	97	35						
Féminin	62 (63,9%)	22 (62,9%)	1,0	0,91	0,4 – 2,1			
Masculin	35 (36,1%)	13 (37,1%)	1,0	0,91	0,5 - 2,3			
Indication	97	35						
Infections pulmonaires	56 (57,7%)	1 (2,9%)	0,02	<0,0001	0,003 – 0,16	0,021	< 0,0001	0,003 – 0,16
Infections urinaires	31(32,0%)	27 (77,1%)	7,2	<0,0001	2,9 – 17,6			
Infection digestive	4 (4,1%)	3 (8,6%)	2,2	0,324	0,46 – 10,3			
Infection cutanée	3 (3,1%)	2 (5,7%)	1,9	0,493	0,31 – 11,9			
Autre	3 (3,1%)	2 (5,7%)	1,9	0,493	0,31 – 11,9			
Classe antibiotique								
Monothérapie n=126	94	32						
J01C-D β -lactamines	79 (84%)	24 (75%)	0,6	0,256	0,22 – 1,5			
<i>Amoxicilline</i>	4 (4,2%)	1 (3,1%)	0,7	0,778	0,08 – 6,7			
<i>Amoxicilline + Ac-clav</i>	53 (56,4%)	9 (28,1%)	0,3	0,007	0,13 – 0,72			
<i>Ceftriaxone</i>	22 (23,4%)	14 (43,8%)	2,5	0,030	1,1 – 5,9	3,7	0,006	1,5 – 9,4
J01M Fluoroquinolones	8 (8,5%)	7 (21,9%)	3,0	0,051	0,99 – 9,11	5,1	0,008	1,5 – 16,9
Autre	7(7,5%)	1 (3,1%)	0,4	0,401	0,047 – 3,4			
Bithérapie n=6	3	3						
Imidazolés + C3G	3 (100)	3 (100)	NA	NA	NA			
Autre	0	0	NA	NA	NA			

N = Effectif ; OR = odds ratio ; aOR = odds ratio ajusté ; p = p value; IC95% = intervalle de confiance à 95% ; NA = non applicable

III.3. Évaluation de la conformité au niveau de la réévaluation

Selon la HAS (37), pour assurer une prescription des antibiotiques conforme aux bonnes pratiques, la **réévaluation** de l'antibiothérapie est indispensable (Figure 10).

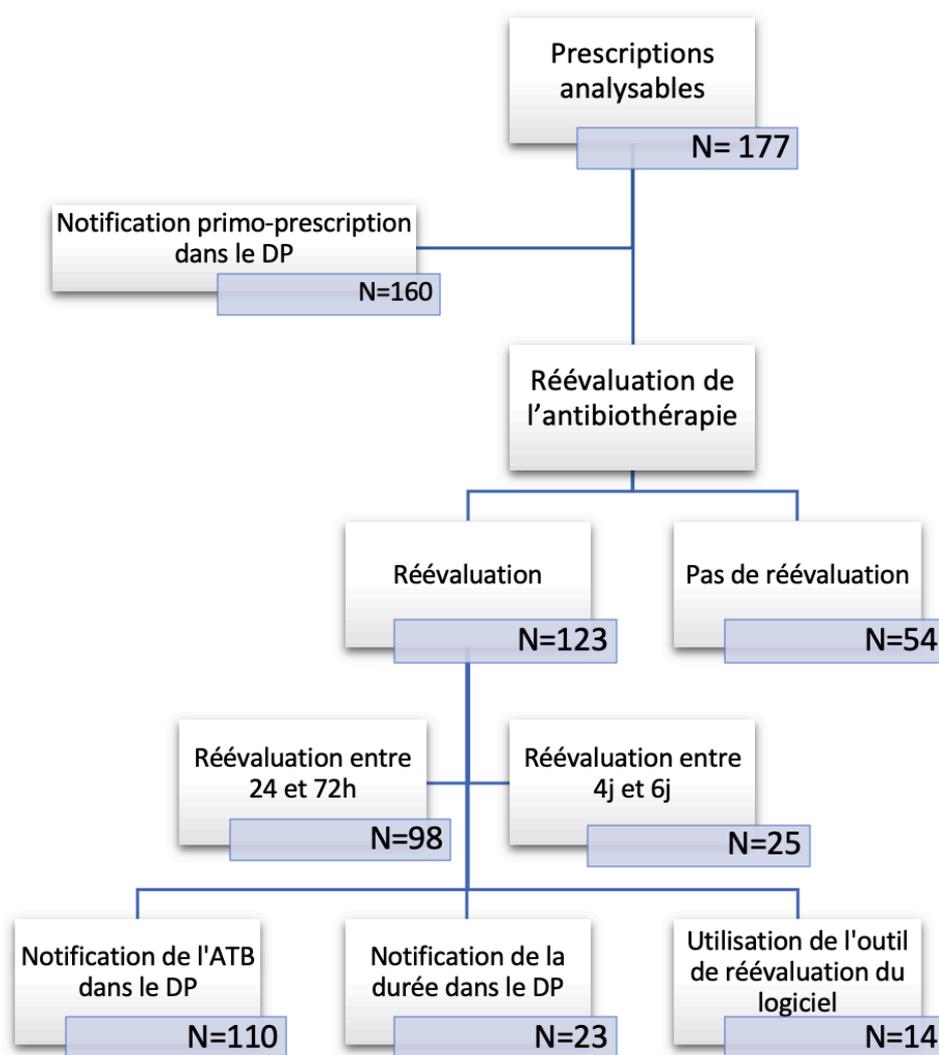


Figure 10 : Diagramme de flux de la réévaluation de l'antibiothérapie

La prescription initiale de l'antibiothérapie était inscrite dans le DPI pour environ 90% des patients. Selon les recommandations de bonnes pratiques, une réévaluation de l'antibiothérapie doit avoir lieu dans les 24 à 72h après le début de l'antibiothérapie. Cette réévaluation permet l'adaptation microbiologique en cas de documentation ou un changement de thérapeutique en cas d'inefficacité du traitement initial. Dans notre étude, la réévaluation de l'antibiothérapie a bien eu lieu pour 69,5% des prescriptions dont près de 80% dans l'intervalle recommandé de 24 à 72h. Les retards de réévaluations étaient dus au week-end ou encore à un oubli du prescripteur.

Pour les patients ayant reçu une réévaluation (N=123), la notification dans le dossier patient était présente pour :

- L'antibiotique dans 110 DPI (89,4%),
- La durée prévue dans 23 DPI (18,7%).

Le formulaire informatique de réévaluation de l'antibiothérapie dans le logiciel d'aide à la prescription M-Crossway® n'était utilisé que dans 11,4% des cas.

Parmi les 115 prescriptions (65%) qui présentaient une antibiothérapie initiale ainsi qu'un schéma d'administration en adéquation avec les recommandations, 82 prescriptions ont bien été réévaluées soit un total de 46,3% des prescriptions suivant les recommandations.

III.4. Évaluation de l'antibiothérapie suite à la réévaluation de l'antibiothérapie

Suite à la réévaluation, 63 prescriptions sur les 177 ont été modifiées (35,6%) (Figure 11). Parmi les 63 prescriptions, 53 étaient initialement adaptées (84,1%) et 10 non adaptées (15,9%).

Dans 22 prescriptions soit 34,9% des cas le choix de la molécule n'était pas adapté. Parmi elles, 8 prescriptions (36,4%) n'ont montré aucune désescalade alors que celle-ci était possible et pour 10 prescriptions (45,5%) une désescalade a bien été engagée mais pas jusqu'au spectre le plus étroit. Les autres prescriptions inadaptées correspondaient à des choix thérapeutiques non en adéquation avec les recommandations ou à des spectres non adaptés.

Du point de vue de la posologie, le choix n'était pas adapté pour 3 prescriptions, 2 inadéquations avec la fonction rénale et un non-respect des recommandations.

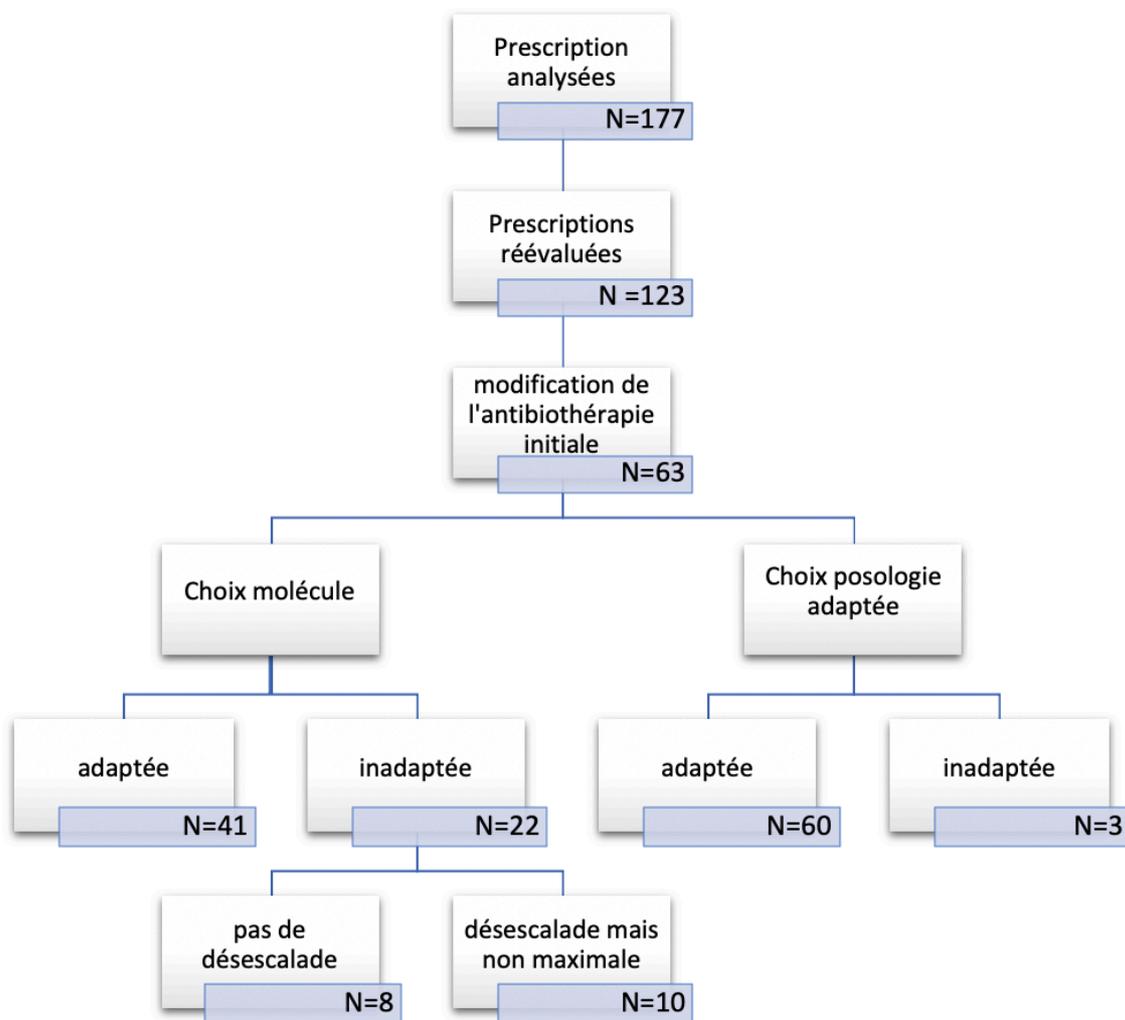


Figure 11 : Diagramme de flux du choix de la molécule après réévaluation

L'évaluation de l'antibiothérapie initiée après la réévaluation a donc montré 65,1% de choix de molécule adaptée et 34,9% non adaptée (Tableau 11). Les infections urinaires étaient significativement associées à un choix inadapté de molécule avec un OR à 4,29 (95% 1,23 - 14,88). Parmi ces infections urinaires, on retrouvait plus particulièrement les infections urinaires basses avec un OR à 5,7 (IC95% 1,01 – 32,5). Pour la classe antibiotique, l'utilisation des fluoroquinolones était significativement associée à une antibiothérapie inadaptée avec un OR à 4,2 (95% 1,16 – 15,2).

Tableau 11 : Évaluation de l'antibiothérapie si changement après l'étape de réévaluation

	Choix de molécule adaptée N (%)	Choix de molécule inadaptée N (%)	Analyses univariées		
			OR	p	IC95%
Effectif n=63	41 (65,1%)	22 (34,9%)			
Sexe	41	22			
Femme	25 (61%)	15 (68,2%)	1,37	0,572	0,46 – 4,1
Homme	16 (39%)	7 (31,8%)	0,73	0,572	0,24 – 2,18
Indication	41	22			
Pulmonaire	12 (29,3%)	3 (13,6%)	0,38	0,175	0,09 – 1,53
Urinaire	21 (51,2%)	18 (81,8%)	4,29	0,022	1,23 -14,88
<i>IU haute</i>	15 (36,6%)	9 (40,1%)	1,2	0,736	0,42 - 3,47
<i>IU basse</i>	2 (4,9%)	5 (22,7%)	5,7	0,049	1,01 – 32,5
<i>IU masculine</i>	4 (9,8%)	4 (18,2%)	2,05	0,345	0,46 – 9,17
Autre	8 (19,5%)	1 (4,5%)	0,20	0,138	0,02 – 1,69
Classe antibiotique					
Monothérapie n=54	33	21			
J01C-D β -lactamines	23 (69,7%)	11 (52,4%)			
<i>Amoxicilline ou autre</i>	9 (27,3%)	2 (9,5%)	0,28	0,130	0,54 – 1,46
<i>Amoxicilline + Ac-clav</i>	9 (27,3%)	5 (23,8%)	0,83	0,777	0,24 – 2,95
C2G/C3G	5 (15,2%)	4 (19%)	1,32	0,71	0,31 – 5,6
J01M Fluoroquinolones	5 (15,2%)	9 (42,9%)	4,2	0,029	1,16 – 15,2
Autre	5 (15,2%)	1 (4,7%)			
Bithérapie n=9	8	1			
Imidazolés + C3G	5 (62,5%)	1 (100%)	NA	NA	NA
Gentamicine + C3G	2 (25%)	0	NA	NA	NA
Autre n=1	1 (12,5%)	0	NA	NA	NA

N = Effectif ; OR = odds ratio ; p= p value; IC95% = intervalle de confiance à 95% ; NA = non applicable

Lorsque l'on s'est intéressé à la durée finale d'antibiothérapie pour chaque évènement infectieux, le pourcentage de durée adaptée était alors de 69,5% (105/151), 26 prescriptions restant non analysables en termes de durée du fait d'infections mixtes, de complications ou d'un décès ne permettant pas de suivre les recommandations.

III.5. Description des infections retrouvées

Dans cette étude, plusieurs types d'infections ont été identifiés. Tout d'abord la plupart des infections étaient communautaires et pour la majorité soit 93,4%, elles faisaient suite à un passage aux urgences pour un motif d'hospitalisation souvent en lien avec une infection latente (Figure 12). Si la majorité des patients, soit 31 patients, était bien rentrée directement pour une infection, les motifs d'hospitalisation des autres patients présentant une infection communautaire étaient bien représentatifs des formes cliniques atypiques que l'on peut retrouver chez la personne âgée.

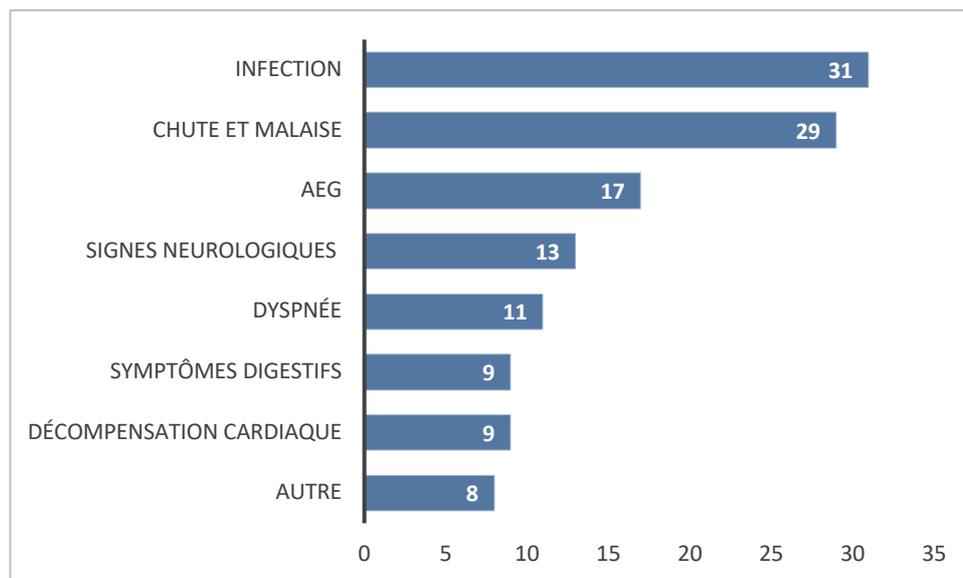


Figure 12 : Motifs d'hospitalisation des infections communautaires après passage aux urgences

Pour 81,4% des prescriptions, l'antibiothérapie était d'abord probabiliste (Tableau 12). Les infections les plus retrouvées étaient les infections urinaires avec 80 cas soit 45,1% des infections totales regroupant 37 infections urinaires féminines hautes, 28 infections urinaires féminines basses et 15 infections urinaires masculines. Les infections pulmonaires viennent se placer en seconde position avec 36,7% des infections. S'en suivent les infections digestives avec 5,7% puis les infections cutanées 3,9% ou encore les bactériémies 3,4%. 5 infections ont été classées comme mixtes (4 associations infection urinaire/pulmonaire et une association infection urinaire/digestive) pour lesquelles les 2 points d'appel ont été traités par une même antibiothérapie.

Tableau 12 : Description des infections retrouvées

	N	Pourcentage (%)
<i>Type d'infection</i>	177	
Communautaire	145	81,9
Nosocomiale	32	18,1
<i>Type de prise en charge</i>	177	
Documentée	33	18,6
Probabiliste	144	81,4
<i>Indication</i>	177	
Pulmonaire	65	36,7
Infections urinaires (IU)	80	45,1
<i>IU Féminine haute</i>	37	20,9
<i>IU Féminine basse</i>	28	15,8
<i>IU Masculine</i>	15	8,5
Infections digestives	10	5,7
<i>Diarrhée infectieuse</i>	8	4,5
<i>Infection intra-abdominale</i>	2	1,1
Érysipèle	7	3,9
Bactériémie	6	3,4
Infection mixte	5	2,8
Autre	4	2,3

III.6. Descriptions des données microbiologiques

Pour chacune de ces infections, des prélèvements microbiologiques ont été réalisés pour documenter l'infection (Tableau 13).

Au niveau respiratoire :

- L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) est un examen clé difficilement réalisable chez des patients âgés. Dans cette étude, seulement 1 patient a pu en bénéficier. Une recherche d'antigènes urinaires à légionnelle a été effectuée chez 22 patients soit 33,8% des patients porteurs d'une infection pulmonaire et un panel respiratoire chez 26 patients soit 40% des patients. Une hémoculture a été réalisée dans plus de la moitié des cas. Au final une seule infection pulmonaire a pu être documentée par le biais de ces prélèvements microbiologiques.

Au niveau urinaire :

- Les résultats microbiologiques ont été plus contributifs. Sur les 80 patients présentant des signes d'infections urinaires, la totalité a eu un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) ce qui a permis de documenter 72 infections urinaires. Les bactéries mises en évidence étaient *Escherichia coli* (n=57) et d'autres bactéries de la classe des entérobactéries : *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Parmi les 9 infections urinaires non documentées, 7 avaient un ECBU polybactérien.

Tableau 13 : Description des prélèvements microbiologiques effectués en fonction du point d'appel

Variables	N	Pourcentage (%)
Pulmonaire	65	
ECBC	1	1,5
Antigénurie	22	33,8
Panel respiratoire	26	40
Hémoculture	32	49,2
<i>Infection documentée</i>	1	1,5
Urinaire	80	
ECBU	80	100
Hémoculture	9	11,3
<i>Infection documentée</i>	72	90
Digestif	10	
Coproculture	8	80
Hémoculture	4	40
<i>Infection documentée</i>	7	70
Bactériémie	6	
Hémoculture	6	100
<i>Infection documentée</i>	5	83,3

Au niveau digestif :

- Pour les diarrhées fébriles la coproculture a permis de mettre en évidence 4 diarrhées fébriles à *Clostridioides difficile* et une diarrhée à *Campylobacter spp.* Au final 70% des infections étaient documentées au niveau digestif.

Pour les bactériémies :

- Les hémocultures réalisées chez 100,0% des patients ont permis d'identifier 83,3% des bactéries responsables donc de documenter 5 infections : 3 *Staphylococcus spp.*, *Morganella morganii* et *Escherichia coli*.

Dans 90 prescriptions soit 50,8% des cas, au moins une espèce bactérienne a pu être identifiée (Tableau 14). Parmi elles, 5 cas présentaient deux bactéries soit 95 espèces identifiées au total. La bactérie la plus retrouvée était *Escherichia coli* qui représentait à elle seule 62,1% des prescriptions documentées soit 59 cas. On trouvait ensuite les autres entérobactéries dans 17,9% des infections documentées, les bactéries à gram positif dans 11,6% et les anaérobies dans seulement 5,3% des prescriptions documentées.

Un antibiogramme a été effectué dans 86 cas, ce qui a permis de mettre en évidence 4 BMR ainsi que 24 bactéries présentant une résistance à plus de 2 classes d'antibiotiques pour lesquelles elles étaient sensibles à l'état sauvage.

L'absence de documentation bactérienne était due pour 51,7% des cas à l'absence de prélèvement microbiologique, pour 33,3% des cas à un résultat microbiologique négatif, pour 9,2% des cas un prélèvement polybactérien et pour 5,7% des cas à une infection virale.

Tableau 14 : Les résultats microbiologiques

	N	Pourcentage (%)
Microbiologie bactérienne		
Oui	90	50,8
Espèces bactériennes identifiées :		
<i>Escherichia coli</i>	59	62,1
Entérobactéries (autres que E. coli)	17	17,9
Autres Gram négatif	3	3,1
Gram positif	11	11,6
Anaérobies	5	5,3
Antibiogramme	86	95,6
BMR	4	4,6
Résistances autre que BMR	24	27,9
Non	87	49,2
Causes absence de microbiologie :		
Pas de prélèvements	45	51,7
Résultat négatif	29	33,3
Polybactérien	8	9,2
Virus	5	5,7

III.7. Description des antibiotiques utilisés en primo-prescription

Sur les 177 prescriptions, 159 correspondaient à des monothérapies et 18 à des bithérapies ce qui ramenait le nombre total d'antibiotiques utilisés en primo-prescription à 195 antibiotiques (Tableau 15).

Tableau 15 : Les classes antibiotiques de primo-prescription

Variables	N	Pourcentage (%)
Nombre de prescription n = 177	177	
Monothérapie	159	89,8
Bithérapie	18	10,2
Classe d'antibiotiques n = 195	195	
J01C Antibactériens β -lactamines, pénicillines	81	41,5
<i>Amoxicilline</i>	8	4,1
<i>Amoxicilline + Acide-clavulanique</i>	71	36,4
<i>Autre</i>	2	1,0
J01D Autres antibactériens β -lactamines	72	36,9
<i>Ceftriaxone</i>	72	36,9
<i>Autre</i>	0	0
J01F Macrolides, lincosamides et streptogramines	4	2,1
J01G Antibactériens aminosides	2	1,0
J01M Antibactériens quinolones	16	8,2
J01XA Antibactériens glycopeptides	3	1,5
J01XD Dérivés de l'imidazole + P01AB Dérivés nitro-imidazolés	15	7,7
Autres classes	2	1,0

La classe majoritaire était celle des β -lactamines, elle correspondait à 78,5% de l'ensemble des prescriptions d'antibiotiques. Cette classe regroupait :

- D'un côté les pénicillines, classe Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) J01C avec 41,5% des prescriptions totale dont 36,4% pour l'association amoxicilline + acide clavulanique,
- De l'autre côté les « autres β -lactamines », (J01D) qui sont ici représentées exclusivement par les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) dont la seule molécule utilisée était la ceftriaxone qui représentait à elle seule 36,9% des prescriptions.

Venaient ensuite la classe des fluoroquinolones, (J01M) regroupant l'ofloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine pour un total de 8,2% des prescriptions. Puis le métronidazole (J01XD pour la forme IV et P01AB pour la forme *per os*) avec 7,7% des prescriptions que l'on retrouvait intégralement sous forme de bithérapie en association à la ceftriaxone.

Les macrolides, aminosides, glycopeptides et autres classes ne représentaient que 11 prescriptions sur 177 soit 5,6% des prescriptions totales.

III.8. L'apport de la pharmacie clinique

Le site ACTiP a permis de retracer les différentes interventions pharmaceutiques (IP) effectuées dans le service de gériatrie. Une recherche en particulier sur les antibiotiques (classes ATC J01 et P01AB) a été effectuée ce qui a permis d'obtenir 51 IP. Ces IP concernaient pour 56,9% des cas des femmes et pour 43,1% des hommes. Les classes antibiotiques les plus retrouvées étaient les β -lactamines avec 49,0% des prescriptions et les fluoroquinolones avec 43,1% (Tableau 16).

Tableau 16 : Antibiotiques en cause dans les interventions pharmaceutiques

Antibiotiques	N	Pourcentage (%)
β -lactamine	25	49
<i>Amoxicilline + ac-clav</i>	12	23,5
C3G	9	17,7
Autre β -lactamine	4	7,8
Fluoroquinolone	22	43,1
Imidazole	2	3,9
Autre classe	2	3,9

Les principaux problèmes identifiés (Figure 13) étaient liés à la posologie avec 66,7% des interventions totales que ce soit pour une posologie supra-thérapeutique (risque de surdosage et/ou de toxicité) ou pour une posologie infra-thérapeutique (manque d'efficacité et/ou risque de sélection de résistances). Les non-conformités à des consensus ne représentaient que 9,8% des interventions et la prescription d'un médicament sur une durée non indiquée 1,9%.

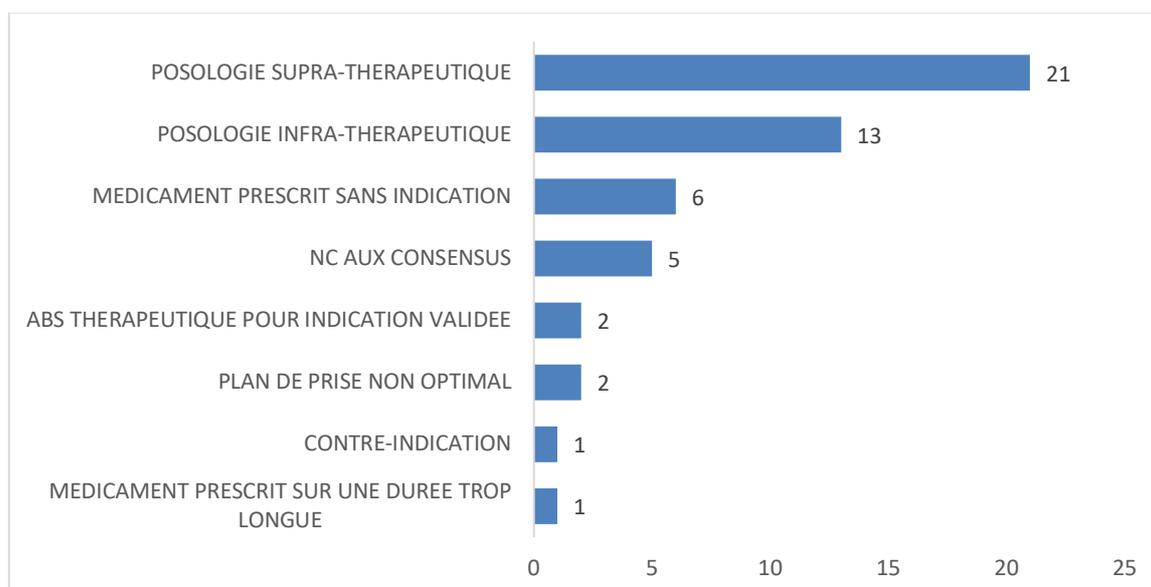


Figure 13 : Types de problèmes identifiés par les IP

La description des interventions pharmaceutiques était cohérente avec les problèmes pharmacothérapeutiques à savoir l'adaptation de la posologie dans 62,7% des actions. (Figure 14). Les autres interventions proposées étaient la substitution de molécule, des optimisations de modalités de prise ou encore un arrêt de prescription.

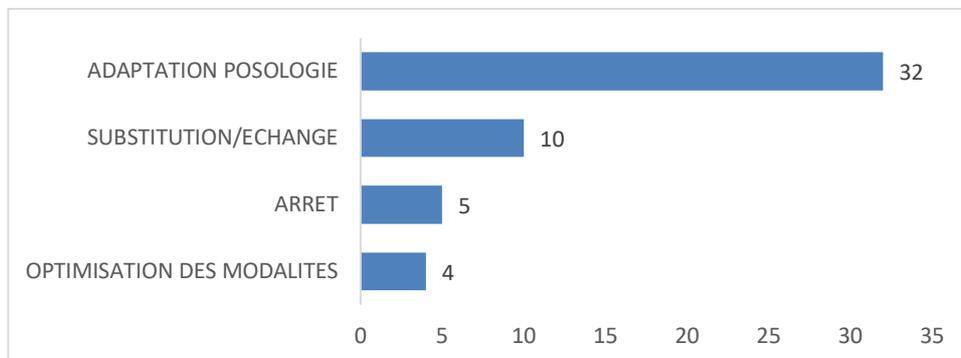


Figure 14 : Interventions engendrées par les interventions pharmaceutiques

Les interventions liées à la posologie étaient les plus fréquemment identifiées par les internes en pharmacie. Cette observation n'est pas en adéquation avec celles de la présente étude rapportant un total de 8 inadéquations sur 177 prescriptions liés à un défaut sur la posologie.

Les problèmes de posologie dans les IP recueillies concernaient pour 50,0% des prescriptions les fluoroquinolones, pour 23,5% l'amoxicilline + ac-clavulanique ou encore pour 11,7% des C3G.

Le mode de transmission était majoritairement téléphonique avec 49% des interventions suivi de près par la transmission orale directe associée ou non à un autre mode avec 47% des cas. (Figure 15)

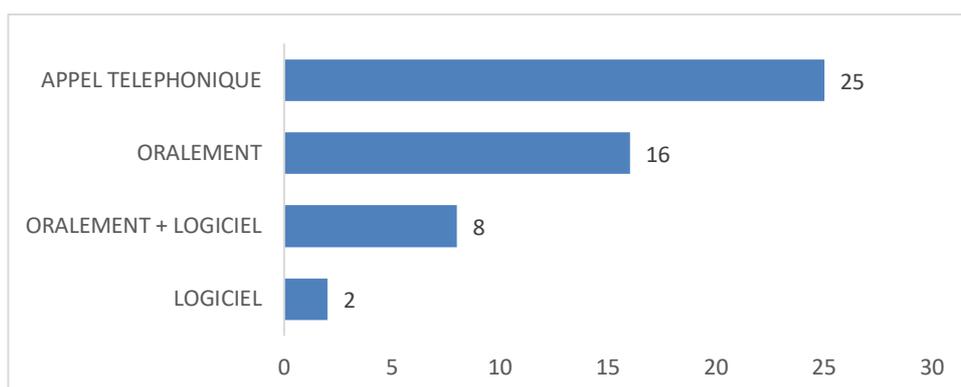


Figure 15 : Mode de transmission des interventions pharmaceutiques

Une proportion de 88,0% des interventions ont été acceptées. Le croisement des modes de transmission et des décisions des gériatres a permis de montrer que 92% des IP par appel téléphonique ont été acceptés, 87,5% pour les transmissions orales directes et l'association orale + logiciel et seulement 50% pour le logiciel seul.

IV. Discussion

Les résultats de notre étude ont montré que 79,7% des prescriptions présentaient un choix de molécule adapté aux recommandations. Ce chiffre diminue à 65,0% si l'on prend en compte le schéma d'administration (posologie, voie, durée) et tombe à 35,6% si l'on y rajoute la notification de l'antibiothérapie dans le DPI et la réévaluation du traitement. Il n'est cependant pas facile de comparer les résultats obtenus à d'autres publications car les paramètres étudiés dans les études ne sont pas forcément les mêmes : populations différentes, référentiels différents, critères d'inclusion/non inclusion différents, etc.

Parmi les études retrouvées évaluant les prescriptions d'antibiotiques, un certain nombre concernait plusieurs services d'un même hôpital ou même de plusieurs hôpitaux à la fois et regroupait donc des services de médecine générale comme de chirurgie (70–74). D'autres se sont consacrées spécifiquement à l'évaluation des prescriptions d'antibiotiques au niveau des urgences (75–78). Au final, les études dans des services de gériatries sont plutôt rares, et concernent surtout des services de SSR ou des EHPAD au lieu des services de soins aigus (79–83).

La majorité des études qui avaient des objectifs de recherche portant sur le bon usage des prescriptions d'antibiotiques décrivaient des populations différentes notamment sur l'âge (moyenne d'âge de 40 à 54 ans dans les études réalisées dans les services d'urgences, 64 à 75 ans dans celles multi-services). De même, le sex-ratio majoritairement féminin dans notre étude est souvent inversé dans la littérature (73,75,76). Cependant, les études chez les plus de 75 ans présentaient une majorité de femme, au-delà de 65,0% (79,80,83) proche de la proportion dans notre étude (66,1%). Cette tendance est cohérente avec les chiffres actuels de population où en 2020, le pourcentage d'homme de plus de 75 ans est de 38,9% et celui des femmes de 61,1%(3). Très peu d'études ont utilisé le score de Charlson pour décrire les comorbidités de la population. L'étude de Smithson en 2019 (84) sur la prise en charge des infections urinaires masculines montre pour la catégorie des hommes « âgés » de plus de 65 ans un score de Charlson de 5,1 +/- 1,7, signe d'une population avec une forte prévalence de comorbidités et dans celle de Stucker (85) ce score était de 2,7 +/- 1,7. D'autres études sur des populations gériatriques montraient des résultats compris entre les 2 résultats précédents dont la nôtre avec un score de 3,1 +/- 1,8. Notre échantillon se trouve dans la fourchette basse, ceci pouvant s'expliquer par le fait que la plupart des patients vivaient à domicile avant leur hospitalisation et correspondaient donc à une population relativement autonome donc potentiellement avec moins de comorbidités.

Les critères d'évaluation des prescriptions d'antibiotique diffèrent d'une étude à l'autre. Certaines études utilisaient l'algorithme de Gyssens (79,81,83). Cet algorithme apporte entre autres un jugement sur l'indication en elle-même avec une évaluation sur la nécessité ou non de traiter, ceci étant un point qui ne rentrait pas dans nos objectifs d'étude. D'autres études comme celle de Asseray (72) ont établi leur propre score de conformité. Au final il n'existe aucun réel consensus pour évaluer les prescriptions d'ATB afin de pouvoir facilement comparer les pourcentages obtenus.

On retrouve dans la littérature une proportion de prescriptions adaptées en termes de choix de molécule allant de 42,5% à 80,0%. Lorsque l'on s'intéresse à la molécule seule, Fagan en 2011 (82), a rapporté une proportion de 80,0% de choix de molécule en adéquation avec les recommandations nationales ce qui est proche de nos chiffres. Cette tendance est la même pour l'étude de Grenet (86) qui montre 60,0% de molécule inadaptée dont 40,0% du fait d'une absence d'indication. Pour les autres études s'intéressant à une population gériatrique, Asseray (72) retrouve 71,0% d'adéquation entre la molécule et l'indication et Boivin (81) 62,2%. Dans notre étude, le pourcentage d'adéquation semble donc meilleur que dans de nombreuses études.

L'étude de Asseray (72) a utilisé un score de conformité sur 10 regroupant la pertinence de la molécule, la posologie et son rythme, la durée, la documentation et l'adaptation secondaire correcte de l'antibiothérapie. Une proportion de 37,0% des prescriptions avait une conformité à 10/10 et ce chiffre est comparable à nos résultats bien que nous ayons évalué en plus la notification dans le DPI. L'étude de Afekouh (79) en SSR ne montre que 17,6% de prescriptions conformes et réévaluées. Cela peut s'expliquer par le fait que 19% des prescriptions de cette étude-là ont été jugé inutiles.

Au niveau des indications, la plupart des études retrouvent majoritairement des infections respiratoires et des infections urinaires. Dans notre étude les infections urinaires étaient largement majoritaires suivies par les infections pulmonaires puis les infections digestives et cutanées. Ces types d'infections sont les plus retrouvées dans l'ensemble des études sur les populations gériatriques. Cependant, il est important de noter que les infections urinaires représentent en général entre 18,0% et 28,0% des infections mais dans notre étude le taux s'élevait à 45,1%. Ce pourcentage important d'infection urinaire pourrait s'expliquer par le fait que l'indication n'est pas évaluée dans cette étude. En effet, de nombreuses infections urinaires chez la PA sont des colonisations qui ne nécessitent pas de traitement antibiotique comme le montre l'étude de Afekouh en 2015 puis en 2017 (79,80) chez qui 50% des infections urinaires traitées étaient en fait de simples colonisations. Une bactériurie qui ne demande donc pas de traitement antibiotique serait présente chez 20 à 50% des femmes de plus de 80 ans et 5 à 20% des hommes d'après Trivalle (20). Par ailleurs les infections urinaires étaient dans notre étude un facteur prédictif de mauvais choix de molécule. Lorsque l'on décompose les infections urinaires par niveau anatomique, on se rend compte que les infections urinaires hautes c'est-à-dire les pyélonéphrites sont en réalité un facteur prédictif de bon choix de molécule et que ce sont les infections urinaires basses donc les cystites qui sont plus à risque de mauvais choix de molécule. La prise en charge des infections urinaires basses chez la personne âgée est une des causes principales de mauvais choix de molécule. Dans l'étude de Akekouh en 2017 qui étudie spécifiquement les infections urinaires chez la personne âgée, au niveau des 31 cystites évaluées, 54,8% étaient inutiles, 41,9% étaient inadaptées et seulement 3,2% étaient adaptées ce qui confirme la difficulté de prise en charge de la cystite simple chez la PA.

Les autres indications souvent inadaptées étaient les infections cutanées. La majorité des inadéquations correspondait à des dermohypodermes, montrant un manque d'adhésion aux recommandations avec une utilisation de l'amoxicilline + acide clavulanique au lieu de l'amoxicilline seule.

Lorsque l'on s'intéresse aux classes antibiotiques les plus représentées dans notre étude, les pénicillines ressortent en majorité (41,5%) avec en particulier l'association à un inhibiteur de β -lactamases. C'est d'ailleurs la classe présentant le plus d'inadéquation en termes de posologie, de voie et de durée. La plus représentée ensuite est celle des céphalosporines de 3^{ème} génération (36,9%) puis des fluoroquinolones et enfin le métronidazole. Dans la littérature, les 3 classes les plus retrouvées sont les pénicillines, les C3G et les FQ. Il est cependant difficile de les comparer car les recommandations évoluent rapidement et certaines études datent d'il y a 10 ou 20 ans. Il est important de souligner que l'amoxicilline + acide-clavulanique, les C3G en particulier la ceftriaxone, et les fluoroquinolones sont des antibiotiques que l'on classe dans la catégorie des antibiotiques « critiques » (Annexe 4). Ils sont appelés ainsi car particulièrement générateurs de résistances bactériennes, or 81,5% des prescriptions de notre étude concernaient ces classes.

L'intégralité des céphalosporines utilisées correspondait à la ceftriaxone, connue pour être facilement maniable en gériatrie : posologie simple, pas d'adaptation à la fonction rénale et une possibilité d'injection par voie SC pour les patients âgés ayant un capital veineux restreint. C'est cependant un antibiotique particulièrement pourvoyeur de résistances bactériennes comme vu précédemment et ayant un réel impact sur le microbiote intestinal avec un risque non négligeable de sélection de BLSE et de développer une colite à clostridium. Chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale et pouvant facilement recevoir des traitements par voie IV, il serait préférable d'utiliser la céfotaxime qui présenterait un impact écologique moindre par rapport à la ceftriaxone (16).

En novembre 2019, un communiqué de l'ANSM sur la ceftriaxone rappelle « *que la voie sous-cutanée n'est plus indiquée depuis fin 2014 dans les autorisations de mises sur le marché* » (87). Cette décision a été prise devant l'absence de données d'efficacité suffisantes pour justifier cette voie d'utilisation et du fait des effets indésirables qui peuvent survenir : réactions au site d'injection, de type érythème, rash, douleurs, œdèmes ou dans de rares cas, des nécroses. Cependant, plusieurs études ont montré que malgré l'apparition de certains effets indésirables (douleur, induration, érythème) aucun cas de nécrose n'a été retrouvé dans ces études (88). Cette voie ne peut pas être complètement proscrite notamment chez la PA car dans certaines conditions elle apporte une solution en cas d'absence de voie veineuse accessible et à l'impossibilité d'utilisation de la voie orale. Elle permet de faciliter le retour à domicile et est utile dans des situations de soins palliatifs.

De même, on retrouve une importante consommation d'amoxicilline + acide clavulanique par rapport à l'amoxicilline. Bien que dans certains cas la résistante à l'amoxicilline seule oblige à y associer un inhibiteur de β -lactamases, dans d'autres cas il aurait été possible de désescalader vers de l'amoxicilline. L'utilisation de l'amoxicilline + acide clavulanique à la place de l'amoxicilline semble être plus rassurante pour certains prescripteurs en gériatrie alors que son usage doit être conservé pour des situations à risque de pénicillinases.

Aucun antibiotique de « dernier recours » (Annexe 4) comme les carbapénèmes n'a été utilisé en première intention dans cette étude, témoin de la volonté de préservation de ces antibiotiques.

Quand on s'intéresse au schéma d'administration, Elbouti (75) montrait une non-conformité de posologie de l'ordre de 8,5%, Asseray (72) de 11,0% et Boivin (81) de 29,3%. Dans notre étude nous avons retrouvé une proportion de 4,5% de mauvaises posologies, qui pourrait s'expliquer en partie par l'utilisation majoritaire de la ceftriaxone (36,9% de nos prescriptions totales), antibiotique utilisé à dose fixe chez la personne âgée et qui ne demande pas d'adaptation à la fonction rénale.

La durée prévisionnelle était inadaptée pour 26,5% des cas ce qui est cohérent avec certaines études notamment celle de Asseray (72) avec 16,0%, 39,6% dans celle de Boivin (81). Quand on regarde dans notre étude les durées totales d'antibiothérapies non adaptées, celles-ci s'élevaient à 30,5%. Elles étaient parfois trop courtes au risque d'entraîner un manque d'efficacité, et parfois trop longues avec un risque d'effets indésirables, de conséquences sur le microbiote et d'acquisition de résistances. Les durées trop courtes concernaient en particulier les infections urinaires : des cystites traitées pour 5 jours au lieu de 7 jours, des prostatites traitées pour 10 jours au lieu de 14 jours (voir 21 jours dans certaines conditions), des pyélonéphrites traitées pendant 7 jours alors que chez la personne âgée, les PNA étant considérées comme à risque de complication, un traitement de 14 jours est recommandé (53). Les durées trop longues concernaient en particulier les dermohypodermes traitées la plupart du temps en 10 jours au lieu de 7 ou encore des pneumopathies traitées sur plus de 7 à 10 jours dans certains cas sans signes cliniques associés. Des cystites à risques de complications qui ne doivent pas dépasser normalement 7 jours de traitement arrivaient parfois à 10 ou 12 jours. Des durées de prescriptions trop longues peuvent parfois s'expliquer par la non prise en compte des jours d'antibiothérapie reçue aux urgences quand cette dernière commençait avant l'arrivée dans le service de gériatrie.

Notre étude montre également que lors du choix de l'antibiothérapie initiale, le statut de gériatre serait plus que les autres statuts associé à une inadéquation par rapport aux recommandations. Une proportion de 90% des antibiothérapie des infections urinaires basses ont été initiées par un gériatre exerçant dans le service. Or, les infections urinaires basses étaient la cause de la plupart des mauvais choix de molécule. Une des hypothèses de cette observation peut-être que les recommandations pour les cystites sont peu ou pas adaptées à la personne âgée. Aucune molécule recommandée en probabiliste dans les cystites à risque de complications (nitrofurantoïne, fosfomycine-trométamol) n'a été utilisée. De même, en situation sur germe documenté seule l'amoxicilline était utilisée lorsqu'elle était sensible à l'antibiogramme. Dans les autres situations, la prise en charge thérapeutique avait tendance à se rapprocher de celle des infections urinaires hautes (C3G injectables, FQ, amoxicilline + acide clavulanique) au lieu des molécules recommandées en cas de cystite à risque de complication documentée (53). Les antibiothérapies directement initiées aux urgences avant que le patient ne monte dans le service de gériatrie correspondaient en général à des situations infectieuses sévères comme les IU hautes pour lesquelles les recommandations étaient suivies.

Il ne nous semblait pas pertinent de faire une distinction junior/senior lors des prescriptions comme on peut le retrouver dans plusieurs études car les internes ne se trouvaient que dans un seul secteur de gériatrie (la MIG) et qu'aucune prescription antibiotique n'était initiée sans l'accord d'un sénior. Il n'était pas non plus possible de savoir qui été à l'initiative du choix de la molécule aux urgences et il n'y a pas d'interne à la MUPA.

La réévaluation de l'antibiothérapie a été décrite dans l'étude de Akefouh chez 47,2% des patients comparés à 69,5% dans notre étude. Bien que nos chiffres soient meilleurs, il reste toujours 30% de prescription non réévaluées. L'outil de réévaluation de l'antibiothérapie dans le logiciel d'aide à la prescription n'a été utilisé que dans 7,9% des prescriptions. Les données que l'on peut recueillir dans le DPI à propos de la réévaluation concernent en particulier la molécule utilisée mais la durée envisagée est rarement notifiée avec seulement 13,0% de notification.

Dans notre étude, le taux de résistances bactériennes était assez faible avec seulement 4 BMR, ceci peut s'expliquer par le fait que la plupart des patients (80,2%) vivaient à domicile et que seulement 27,1% avaient eu recours à une hospitalisation récente c'est-à-dire dans les 3 mois précédents l'étude.

Au niveau de l'activité du pharmacien dans le service, uniquement réalisé par des internes en pharmacie, les interventions liées à la posologie semblent les plus faciles à identifier dans son activité quotidienne. Cependant, au vu des autres problématiques identifiées dans l'étude (non-conformité aux recommandations et durée de traitement inadéquate) il faudrait les sensibiliser davantage lors de l'analyse pharmaceutique sur la recherche de ces problèmes liés à la thérapeutique. Le suivi du patient avec dans un premier temps une optimisation du choix de la molécule par rapport aux recommandations et la vérification de la sensibilité sur l'antibiogramme et dans un second temps le suivi de la prescription avec un contrôle de la durée de l'antibiothérapie sont à renforcer dans l'activité d'analyse pharmaceutique du service. En effet, la vérification de la sensibilité à l'antibiogramme n'est pas suffisante. Il est important de voir la place d'un antibiotique dans une stratégie thérapeutique afin d'utiliser si possible les antibiotiques avec le spectre le plus étroit, ayant le moins d'impact possible sur le microbiote et potentiellement un moindre coût.

Cette étude a plusieurs limites. La première concerne la complexité dans l'analyse des dossiers qui peut donner lieu à un biais d'information. Malheureusement, du fait de la crise sanitaire au moment de l'analyse des résultats, le groupe d'expert qui devait ré-évaluer des dossiers complexes (composé d'un gériatre, d'un interne en pharmacie, d'un pharmacien et d'un infectiologue) n'a pas pu se réunir. Seul l'interne et le gériatre ont pu discuter des dossiers difficilement analysables, mais l'avis d'un infectiologue et du pharmacien auraient peut-être amené d'autres conclusions. Le caractère rétrospectif de la collecte des données ne permet pas une précision parfaite de l'indication que le médecin a voulu traiter ou l'explication de certains changements d'antibiothérapie non documentés dans le DPI. Le fait de ne pas avoir analysé la pertinence des diagnostics peut aussi ressortir comme une faiblesse.

Et enfin, la présence d'un interne en pharmacie réalisant une analyse pharmaceutique quotidienne des prescriptions des patients de gériatrie et réalisant des interventions pharmaceutiques sur les antibiotiques utilisés a pu influencer certaines observations, et être contributif aux bons résultats d'adéquations vis-à-vis des recommandations. C'est le cas par exemple de la prise en charge des infections urinaires masculines qui étaient au début de l'étude prises en charge par de l'amoxicilline + acide clavulanique alors que la diffusion au niveau prostatique est faible. Cela était dû à un manque d'informations par rapport aux dernières recommandations. Les interventions pharmaceutiques de pratique courante ont donc pu modifier les pratiques de certains prescripteurs au cours de l'étude. Ce fait a cependant le mérite de souligner le caractère contributif et positif de la collaboration médecin-pharmacien au plus près des patients en termes de bon usage des médicaments.

Conclusion

Dans l'ensemble, les prescriptions d'antibiotiques pour une population gériatrique hospitalisée dans un service de soins aigus étaient de bonne qualité, autant dans le choix de la molécule que dans celui de la posologie, mais aussi au niveau de la réévaluation.

Des facteurs prédictifs de choix inadaptés ont été mis en avant comme les infections urinaires en particulier basses et les infections cutanées. Pour ces infections, il pourrait s'agir d'un choix délibéré et souhaité dans l'objectif de couvrir un spectre plus large et d'obtenir une efficacité plus rapidement, sans pour autant que cette stratégie soit validée par des études cliniques robustes. Il est à noter que devant le manque d'études sur des sujets âgés et donc l'absence de preuves scientifiques associées, les gériatres peuvent être parfois plus réticents à suivre les recommandations.

Il serait intéressant, en collaboration avec les gériatres, les infectiologues et les pharmaciens de créer un référentiel pour la prise en charge des infections dont les recommandations en vigueur ne sont pas systématiquement adaptées à une population gériatrique.

Ce référentiel et l'interaction médecin-pharmacien par le biais d'activité de pharmacie clinique contribuera à améliorer la pertinence du recours aux antibiotiques « critiques » et notamment ceux ayant un impact sur le microbiote, et favorisera la désescalade thérapeutique dès que possible.

Références

1. HAS. Note méthodologique et de synthèse documentaire : Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201504/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf
2. Centre d'analyse stratégique. Vivre ensemble plus longtemps : enjeux et opportunités pour l'action publique du vieillissement de la population française. Paris: La Documentation française; 2010.
3. insee. Population par âge [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
4. Insee. Espérance de vie [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303354?sommaire=3353488#consulter>
5. Insee. limousin: horizon 2030, projections de population [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1289761>
6. Insee. Evolution et structure de la population en haute-vienne [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1289761> <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-87#chiffre-cle-1>
7. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 2014;8.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. janv 1987;40(5):373-83.
9. Cristofaro PA. Infection and Fever in the Elderly. J Am Podiatr Med Assoc. mars 2004;94(2):126-34.
10. Pourcher. V. Infection et immunité anti-infectieuse. In: Pilly. 27; 2020. p. 8-13.
11. Créteil E, Veen I, Pierres A, Bongrand P, Gavazzi G. Immunosénescence et infections, mythe ou réalité ? Médecine Mal Infect. juin 2010;40(6):307-18.
12. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management. J Am Geriatr Soc. mars 2017;65(3):631-41.
13. Bandaranayake T, Shaw AC. Host Resistance and Immune Aging. Clin Geriatr Med. août 2016;32(3):415-32.
14. Berrut G, de Decker L. Immunosénescence : a review. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. sept 2015;13(S2):7-14.

15. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am.* déc 2009;23(4):791-815.
16. Valour.F, Conrad.A, Triffault-Fillit. C. B-lactamines. In: Pilly. 27^e éd. 2020. p. 37-45.
17. Bradley SF. Principles of Antimicrobial Therapy in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(3):443-57.
18. Pêhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir.* nov 2004;21(5):25-32.
19. Herring AR, Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(3):481-97, v.
20. Trivalle C. Antibiothérapie et personnes âgées.pdf. *Antibiotiques.* sept 2004;6(3):164-8.
21. Corsonello A, Abbatecola AM, Fusco S, Luciani F, Marino A, Catalano S, et al. The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. *Clin Microbiol Infect.* janv;21(1):20-6.
22. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* nov;2(11):659-66.
23. Legris M-È, Pharm B, Desforges K, Pharm B. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. :11.
24. Roberts GW, Ibsen PM, Schioler CT. Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients. *Age Ageing.* 1 nov 2009;38(6):698-703.
25. Piroth, L. Antibiothérapie : principes généraux. In: Pilly. 27^e éd. 2020. p. 26-32.
26. Inserm. Microbiote intestinal [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
27. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci.* 15 mars 2011;108(Supplement_1):4586-91.
28. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The Microbiota and Microbiome in Aging : Potential Implications in Health and Age-Related Diseases. *J Am Geriatr Soc.* avr 2015;63(4):776-81.
29. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* août 2012;488(7410):178-84.

30. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 19 mars 2018;66(7):987-94.
31. Rakotoarimanana R. nutrition et infection. Revue médicale suisse; 2009.
32. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 [Internet].2017. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/content/download/100401/1274505/version/1/file/ANSM-rapport-antibio_2016_bd2.pdf
33. ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016 [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/content/download/113089/1432671/version/1/file/Rapport+antibio_nov2017.pdf
34. Lescure, F-Xavier. Consommation antibiotique et Plan national Antibiotiques, Séminaire SPILF « Bon usage antibiotique » [Internet]. 2017 oct. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/sem-buatb-2017-cons-atb-lescore.pdf>
35. Dumartin, C. Maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques : politique nationale et évaluation. DU thérapeutique anti-infectieuse; 2019.
36. Carlet J, Cordonnier C, Decazes J, Saint-Louis H, Korinek A, Pitié-Salpêtrière H, et al. comité d'organisation. 1996;18.
37. HAS. Grilles d'évaluation des pratiques professionnelles [Internet]. 2008. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_grilles_epp.pdf
38. Direction générale de l'offre de soins. Fiche descriptive de l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques (ICATB.2) [Internet]. 2014. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_descriptive_-_icatb-2_-_2014-2-2.pdf
39. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect. nov 2017;23(11):793-8.
40. Lesprit P. Antimicrobial stewardship à l'hôpital : efficacité des interventions [Internet]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/sem-buatb-2017-stewardship-lesprit.pdf>
41. infectiologie.com. Qu'est ce que la SPILF ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/spilf-presentation.html>
42. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin Jean-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Prise en charge des infections intra-abdominales. Anesth Réanimation. févr 2015;1(1):75-99.

43. EARS-Net France. 2002-2017, Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2017.
44. Santé publique France. Bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en 2018 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/bacteries-multiresistantes-en-etablissements-de-sante-en-2018-mission-nationale-spares-novembre-2019.-donnees-2018-du-reseau-bmr-raisin>
45. Santé publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. :24.
46. Boutoille D. Infection chez le sujet âgé. In: Pilly. 27^e éd. p. 603-5.
47. Omedit Normandie. Liste des médicaments écrasables [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/19803/medicaments-ecrasables-2019-mise-a-jour-.pdf>
48. Vallet DH. Infections du sujet âgé : Particularités sémiologiques [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2018/avril-2018/conf1-particularites-semiologiques-des-infections-du-sujet-agehvallet.pdf>
49. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. Clin Microbiol Infect. janv;21(1):3-9.
50. Ministère des solidarités et de la santé. Les infections nosocomiales [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/les-infections-nosocomiales>
51. Caron F. Infections urinaires. In: Pilly. 27^e éd. 2020. p. 242-51.
52. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
53. Caron F, Galperine T, Fleteau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. Médecine Mal Infect. août 2018;48(5):327-58.
54. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1 mars 2001;56(3):M146-57.
55. Chidiac C, valour F, Ader F. pneumonies aiguës communautaires. In: Pilly. 27^e éd. 2020. p. 199-206.

56. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine Mal Infect.* mai 2011;41(5):221-8.
57. Chatellier D, Chauvet S, Robert R. Pneumopathies d'inhalation. *Réanimation.* juin 2009;18(4):328-33.
58. Cristofaro PA. Infection and Fever in the Elderly. *J Am Podiatr Med Assoc.* mars 2004;94(2):126-34.
59. Kish TD, Chang MH, Fung HB. Treatment of skin and soft tissue infections in the Elderly: A review. *Am J Geriatr Pharmacother.* déc 2010;8(6):485-513.
60. Ferry, T. dermohypodermes aiguës bactériennes: de l'érysipèle à la fasciite nécrosante. In: Pilly. 27^e éd. 2020. p. 278-81.
61. Ministère des solidarités et de la santé. Circulaire DHOS/02 no 2007-117 du 28 mars 2007 relative à la filière de soins gériatriques [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-04/a0040058.htm>
62. Ordre national des pharmaciens. LA PHARMACIE CLINIQUE: État des lieux et perspectives d'une discipline en développement [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429903/2024829/version/11/file/Cahier+thématique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf>
63. Ministère des solidarités et de la santé. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. 2016.
64. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin.* déc 2012;47(4):293-5.
65. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
66. HAS. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé Sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient lors de son parcours de soins [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201701/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf
67. Ministère des solidarités et de la santé. hôpital et personne âgée [Internet]. 2018. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_atelier_10_hopital_et_personne_agee_14_fev_2018_3_.docx.pdf
68. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. *Ann Dermatol Vénéréologie.* oct 2019;146(10):610-25.

69. Gourbail L. Diagnostic de la dénutrition de la personne âgée. mars 2020;8.
70. Pulcini C, Cua E, Lieutier F, Landraud L, Dellamonica P, Roger PM. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 4 avr 2007;26(4):277-80.
71. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey. *Gregson A, éditeur. PLoS ONE*. 16 nov 2010;5(11):e14011.
72. Asseray N, Mallaret M-R, Sousbie M, Liberelle B, Schaerer L, Borrel E, et al. Antibiothérapie à l'hôpital : évaluation des pratiques de prescription dans le cadre d'un réseau interhospitalier. *Médecine Mal Infect*. sept 2002;32(9):468-76.
73. Patry I, Leroy J, Hénon T, Talon D, Hoen B, Bertrand X. Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier universitaire français. *Médecine Mal Infect*. juill 2008;38(7):378-82.
74. Bugnon-Reber AV, de Torrenté A, Troillet N, Genné D. Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly*. :6.
75. Elbouti A, Rafai M, Chouaib N, jidane S, Belkouch A, Bakkali H, et al. Evaluation des prescriptions antibiotiques au service des urgences de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2016 [cité 28 août 2020];25. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/162/full/>
76. Goulet H, Daneluzzi V, Dupont C, Heym B, Page B, Almeida K, et al. Évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Médecine Mal Infect*. janv 2009;39(1):48-54.
77. Gennai S, Pavese P, Vittoz J-P, Decouchon C, Remy S, Dumont O, et al. Évaluation de la qualité des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un centre hospitalier général. *Presse Médicale*. janv 2008;37(1):6-13.
78. Grenet J, Davido B, Bouchand F, Sivadon-Tardy V, Beauchet A, Tritz T, et al. Evaluating antibiotic therapies prescribed to adult patients in the emergency department. *Médecine Mal Infect*. juin 2016;46(4):207-14.
79. Afekouh H, Baune P, Abbas R, De Falvelly D, Guermah F, Haber N. Antibiotic prescription evaluation in the rehabilitation ward of a geriatric hospital. *Médecine Mal Infect*. nov 2015;45(11-12):427-35.
80. Afekouh H, Baune P, De Falvelly D, Guermah F, Ghitri S, Haber N. Evaluation of antibiotic prescriptions for urinary tract infections in a geriatric rehabilitation unit. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. mars 2017;15(1):47-54.

81. Boivin Y, Talon D, Leroy J, Floret N, Gbaguidi-Haore H, Bertrand X. Antibiotic prescription in nursing homes for dependent elderly people: A cross-sectional study in Franche-Comté. *Médecine Mal Infect.* avr 2013;43(4):163-9.
82. Fagan M, Mæhlen M, Lindbæk M, Berild D. Antibiotic prescribing in nursing homes in an area with low prevalence of antibiotic resistance: Compliance with national guidelines. *Scand J Prim Health Care.* mars 2012;30(1):10-5.
83. Raymond S, Bourdelin M, Becker M, Henon T, Patry I, Leroy J, et al. Antibiothérapie chez le sujet âgé : impact d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles. *Médecine Mal Infect.* juin 2011;41(6):330-5.
84. Smithson A, Ramos J, Niño E, Culla A, Pertierra U, Friscia M, et al. Characteristics of febrile urinary tract infections in older male adults. *BMC Geriatr.* déc 2019;19(1):334.
85. Stucker F, Herrmann F, Graf J-D, Michel J-P, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and Infection in Elderly Patients: procalcitonin in older people. *J Am Geriatr Soc.* août 2005;53(8):1392-5.
86. Grenet J, Davido B, Bouchand F, Sivadon-Tardy V, Beauchet A, Tritz T, et al. Evaluating antibiotic therapies prescribed to adult patients in the emergency department. *Médecine Mal Infect.* juin 2016;46(4):207-14.
87. ANSM. Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Rappel sur les voies d'administration. 2019.
88. Forestier E, Paccalin M, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Gavazzi G, Gaillat J. Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks. *Clin Microbiol Infect.* avr 2015;21(4):370.e1-370.e3.

Annexe 1. Fiche patient, suivi pharmaceutique en routine.

Fiche patient

NOM: ---

Prénom : --

MIG

PUG

Age:

Poids:

IMC:

Date d'entrée :

Date de sortie :

Conciliation : oui non

Motif d'hospitalisation

Traitement habituel

Traitement durant l'hospitalisation/Evolution

Antécédents

Paramètres à surveiller

Infectiologie/microbiologie

Date	Hb	PI (187-420G/L)	INR	K ⁺ (3.7-5.4mmol/l)	CLr	Albu (35-52g/L)

Annexe 4. Liste ANSM antibiotiques critiques et de derniers recours.

Liste ANSM 2013	Liste ANSM révisée 2015 (avec modifications par rapport à la liste 2013)	Mouvements d'évolution de la liste 2013-2015
<p>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - association amoxicilline-acide clavulanique - céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations ; préoccupation pour la ceftriaxone - fluoroquinolones 	<p>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - association amoxicilline-acide clavulanique - céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone - fluoroquinolones - témocilline* <p>*Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Ajouts de la catégorie « autres céphalosporines » -Déplacement de la témocilline : suppression de la catégorie 2 pour une mention en catégorie 1, avec précision sur une pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie
<p>Antibiotiques de dernier recours</p> <p>Vis à vis des <i>cocci</i> à Gram positif</p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomycine - linézolide <p>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</p> <ul style="list-style-type: none"> - colistine injectable - tigécycline - pénèmes - fosfomycine injectable - phénicolés - <i>témocilline</i> (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale) 	<p>Antibiotiques de dernier recours</p> <p><u>Vis à vis des <i>cocci</i> à Gram positif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomycine - glycopeptides** - linézolide, tédizolide <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - colistine injectable - pénèmes** - fosfomycine injectable - phénicolés -témocilline* <p>*potentiellement particulièrement-générateur de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - tigécycline <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfomycine injectable <p>**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Ajouts de : .tédizolide .glycopeptides -Précision pour glycopeptides et pénèmes de : *Particulièrement générateurs de résistances bactériennes - Déplacement de la témocilline : suppression de la catégorie 2 pour une mention en catégorie 1 -Reclassement de la fosfomycine dans une sous-catégorie «Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif» au sein de la même catégorie

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Évaluation de l'usage des antibiotiques dans un service de soins aigus de gériatrie

Objectif : Évaluer le choix de l'antibiothérapie vis-à-vis d'une étiologie donnée par rapport aux recommandations en vigueur, ainsi que le schéma d'administration et la réévaluation.

Patients et méthodes : Analyse rétrospective sur 4 mois, des prescriptions d'antibiotiques dans le service de soins aigus de gériatrie du CHU de Limoges. Évaluation des prescriptions selon les recommandations en vigueur de la Société de pathologie infectieuse de langue française ou autres référentiels si elle ne proposait pas de consensus.

Résultats : Population majoritairement féminine 66,1% avec une moyenne d'âge de 88,6 ans +/- 5,3. Cent soixante-dix-sept prescriptions analysées concernant les infections urinaires (45,1%), respiratoires (36,7%), digestives (5,7%) et cutanées (3,9%). Le choix de la molécule initiale a été jugé adapté pour 76,7% des prescriptions, 65% si l'on évaluait en plus l'adéquation du schéma d'administration (posologie, voie, durée) et 35,6% si l'on rajoutait la notification de l'antibiothérapie dans le dossier patient, la réévaluation de l'antibiothérapie, et l'adéquation de l'antibiothérapie secondaire. Les antibiotiques les plus retrouvés étaient la ceftriaxone et l'amoxicilline + acide clavulanique.

Conclusion : Cette étude a permis d'avoir une meilleure connaissance des prescriptions antibiotiques en soins aigus de gériatrie et d'exposer des axes d'amélioration et de sécurisation du recours aux antibiotiques.

Mots-clés : Gériatrie, Infections, Antibiotiques, Pharmacie Clinique

Assessment of Antibiotic Use in an Acute Geriatric Care Unit

Objective: To evaluate the choice of antibiotic therapy for a given etiology in relation to current recommendations, as well as the administration regimen and re-evaluation.

Patients and methods: Retrospective analysis, over a 4 months period, of antibiotic prescriptions in an acute geriatric department of the Limoges Teaching Hospital. Evaluation of the prescriptions according to the current guidelines of the French Infectious Diseases Society or other guidelines if it did not propose a consensus.

Results: Majority female population 66.1% with an average age of 88.6 years +/- 5.3. We reviewed one hundred and seventy-seven prescriptions concerning urinary (45.1%), respiratory (36.7%), digestive (5.7%) and cutaneous (3.9%) infections. The choice of the initial molecule was considered appropriate for 76.7% of the prescriptions, 65% if the adequacy of the administration regimen was also assessed (dosage, route of administration, duration) and 35.6% if the notification of the antibiotic therapy in the patient medical file, the reassessment of the antibiotic therapy, and the adequacy of the secondary antibiotic therapy were considered. The most common antibiotics were ceftriaxone and amoxicillin + clavulanic acid.

Conclusion: This study provided a better understanding of antibiotic prescriptions in an acute geriatric department and suggested ways of improvement and securing the use of antibiotics.

Keywords: Geriatrics, Infection, Antibiotics, Clinical Pharmacy

