



HAL
open science

L'atypie sémiologique, facteur de risque de mortalité des bactériémies chez le sujet âgé

Caroline Hyernard

► **To cite this version:**

Caroline Hyernard. L'atypie sémiologique, facteur de risque de mortalité des bactériémies chez le sujet âgé . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01585497

HAL Id: dumas-01585497

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01585497>

Submitted on 11 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

UFR : Sciences médicales

Année 2017 Thèse n°3059

DOCTORAT EN MÉDECINE

Spécialité : Médecine Interne

présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2017

Par

Mademoiselle Caroline HYERNARD

née le 19/01/1987

L'ATYPIE SÉMIOLOGIQUE, FACTEUR DE RISQUE DE MORTALITÉ DES BACTÉRIÉMIES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Directrice de thèse : Docteur Claire ROUBAUD-BAUDRON

Présidente du jury :

Professeur Muriel RAINFRAY

Membres du jury :

Professeur Charles CAZANAVE

Professeur Estibaliz LAZARO

Docteur Geneviève PINGANAUD

Docteur Emilie BESSÈDE

Remerciements

Aux membres du jury,

A la présidente du Jury, Madame le Professeur Muriel Rainfray. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également de m'avoir guidée tout au long de mon parcours d'interne, afin de faire les meilleurs choix pour ma formation de future gériatre. Merci de la confiance que vous m'accordez pour mon futur clinicat. Recevez ici l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Claire Roubaud-Baudron. Merci de m'avoir accompagnée dans ce long travail, même depuis les États-Unis. Merci pour ta disponibilité, pour ta gentillesse et ton soutien. Merci pour tout ce que tu m'as déjà appris. En espérant que cette thèse ne soit que le début de notre collaboration. Reçois toute ma reconnaissance et mon admiration.

Monsieur le Professeur Charles Cazanave. Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse, en plus de mon master 2. Merci pour tout ce que tu m'as appris en Maladies Infectieuses, de ton soutien et ta compréhension dans mes choix professionnels. Reçois tout mon respect et mon admiration.

Madame le Professeur Estibaliz Lazaro. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, de profiter de tes immenses connaissances. Merci de m'avoir recommandée pour mon master 2. Reçois toute ma reconnaissance et mon admiration.

Madame le Docteur Geneviève Pinganaud. Merci de participer à ce jury. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble mais j'attends avec impatience de profiter de votre savoir et votre expérience clinique notamment dans le domaine des soins palliatifs et de l'infectiologie du sujet âgé. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

Madame le Docteur Emilie Bessède. Merci d'avoir acceptée de juger cette thèse. Votre expertise en bactériologie apportera une aide précieuse à ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance.

Aux autres médecins qui m'ont tant apporté :

A Madame le Professeur Isabelle Bourdel-Marchasson qui a été ma première chef en gériatrie et m'a permis de confirmer mon choix pour cette discipline. Merci de votre confiance pour mon futur clinicat.

A Madame le Docteur Sandrine Richard-Harston, également pour mon premier stage en gériatrie en tant qu'interne, pour son humanité et ses connaissances impressionnantes que j'espère pouvoir partager.

A Madame le Docteur Joanne Jenn, la première gériatre que j'ai rencontrée. Vous m'avez donné envie d'exercer ce métier dès mon externat. Je n'ai pas changé d'avis depuis. Merci pour votre exemple.

A Madame le Docteur Sophie Duc pour m'avoir beaucoup aidé pour les statistiques dans ce travail, pour sa pédagogie et le temps précieux qu'elle m'a accordé.

A Messieurs les Professeurs Didier Neau et Charles Cazanave, au Docteur Marc-Olivier Vareil qui m'ont fait confiance en Maladies Infectieuses et m'ont poussée à aller plus loin, à croire en moi. Merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis.

A Monsieur le Docteur Pierre Germain que j'admire pour ses compétences, son humanité et son relationnel avec les patients, ainsi que pour son humour !

A toutes les équipes soignantes avec qui j'ai travaillé notamment celle de l'Hôpital Suburbain du Bouscat pour ses nombreux sourires, son humanité, sa bienveillance.

A toute l'équipe du laboratoire ImmunoConcEpt où j'ai effectué mon master 2. Merci à Benjamin Faustin pour le projet sur lequel on a travaillé, merci à Madame le Docteur Isabelle Pellegrin pour son soutien, pour m'avoir appris la rigueur scientifique, pour sa disponibilité et son dynamisme. Merci à Isabelle Douchet pour m'avoir appris à me servir d'une pipette, à manipuler, à mettre au point mon projet et à tenir le coup quand rien ne fonctionnait comme prévu. A Xavier pour sa bonne humeur et tout son enseignement de biologie moléculaire. Enfin, un grand merci à Monsieur le Professeur Patrick Blanco pour m'avoir offert la possibilité de faire ce master, dans une équipe dynamique, pour son encadrement, ses conseils précieux, pour toute la rigueur scientifique que ce travail m'a apporté et pour toutes les compétences que cela m'a permis de développer.

A mes amis,

A Marie H. pour tous les moments partagés ensemble et tous ceux à venir. Tu m'as aidée à y voir plus clair dans mes projets, tu m'as toujours soutenue. Merci à toi pour cette super amitié qui peut résister à tout !

A Camille, ma Nancéenne favorite. Quel plaisir que ces 10 années ensemble ! Plein de super souvenirs ! Tu vas me manquer ainsi que David et les filles maintenant que vous êtes dans le Nord-Est. Mais ça ne change rien à notre amitié.

A Audrey. Ca fait bientôt 30 ans que l'on se connaît et on ne s'est pas perdues de vue ! Il faut que ça dure !

A Marion, pour cette belle amitié depuis le basket ! A Natacha. Merci pour ces souvenirs de voyage et de bac !!

A Carole, pour cette amitié qui m'a fait découvrir d'autres horizons que la médecine et plus encore.

A Amélie, la première que j'ai vue soutenir une thèse. Non, moi je ne répondrai pas aux questions en anglais !

Aux autres amis de médecine :

- Laure avec qui on a relevé le défi du master 2 et de la thèse en même temps !

- Charlotte qui m'a beaucoup aidée et soutenue pendant le master 2, grande découverte amicale. Merci la recherche !
- Céline, Romain, Laure, Laetitia avec qui on a survécu à notre stage et tout affronté ensemble. C'est génial de voir comment nos parcours évoluent depuis !
- Géraldine, même si tu es à Angoulême, on garde le contact et tu es là pour tous les moments importants de ma vie.
- Mathilde, Noémie, Didier pour notre super promo d'internistes, avec chacun son petit brin de folie, certains plus que d'autres. Bon courage pour vos futurs parcours respectifs !
- Gwenaëlle pour m'avoir fait découvrir le tempérament breton ! Merci pour toutes tes attentions et ton immense gentillesse. On forme une super équipe !
- Marie et Morgane pour m'avoir accueillie dans votre ville, pour m'avoir fait découvrir Toulouse, pour ces 6 mois que j'ai adorés.

A ma famille

A mes parents, pour leur amour. Vous m'avez donné envie de toujours bien faire, d'aller plus loin. Vous m'avez toujours soutenue dans mon parcours. Vous avez cru en moi. Merci pour la belle famille que vous avez fondée. Merci pour l'exemple que vous m'avez donné.

A mes sœurs, dont je suis très fière et que j'adore. Merci pour tous ces moments. Je mesure la chance de vous avoir près de moi. Je vous souhaite tout plein de bonheurs à venir.

A mon beau-frère, avec qui je partage ma passion pour ce métier, et pour mon petit neveu !

A mes grands-parents paternels, que je regrette de ne pas voir plus souvent.

A mes grands-parents maternels partis trop tôt. Je pense à eux et c'est pour eux aussi que je fais ce métier.

A ma belle-famille. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre vie.

Enfin, à Charly ma plus belle rencontre, mon plus beau cadeau. Merci pour ton soutien indéfectible, ton amour, tous nos projets ensemble. Tu me pousses toujours à me dépasser, tu m'écoutes, tu me fais rire. Merci pour tout.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Liste des abréviations

ADL : *Activities of Daily Living* (Activités de la vie quotidienne)

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

AUC : *Area Under the Curve* (Aire sous la courbe)

BMR : Bactérie Multi-Résistante

CDC : *Center for Diseases Control*

CIRS-G : *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*

CMIT : Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales

CMV : CytoMégaloVirus

CRP : *C Reactive Protein*

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

ED : *Emergency Department* (Service des urgences)

EGS : Évaluation Gériatrique Standardisée

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

ETT : Échographie Trans-Thoracique

IADL : *Instrumental Activities of Daily living* (Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne)

IC : Intervalle de Confiance

IDSA : *Infectious Diseases Society of America*

IL : Interleukine

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

NK : *Natural Killer*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odd Ratio*

PaCO₂ : Pression artérielle en CO₂

PCT : Procalcitonine

qSOFA : *Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*

ROC (courbe) : *Receiver Operating Characteristic* (Courbe de caractéristique de performance)

RPA : Résidence pour Personnes Âgées

RR : Risque Relatif

RVP : Rapport de Vraisemblance Positif

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

Th1/Th2 : lymphocyte T helper 1/2

TNF α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

VPP : Valeur Prédicative Positive

VZV : Varicella-Zona Virus

Table des matières

Remerciements.....	2
Serment d’Hippocrate	5
Liste des abréviations	6
Table des matières.....	8
Table des figures et tableaux.....	10
Introduction.....	11
Partie I : Contexte	12
1. L’atypie sémiologique chez la personne âgée	14
1.1 Caractéristiques de l’atypie sémiologique	14
1.2 Origines de l’atypie sémiologique.....	14
1.3 Modèle 1+2+3 de Jean Pierre Bouchon	17
1.4 Conséquences de l’atypie sémiologique en gériatrie	19
2. Particularités des infections chez le sujet âgé.....	20
2.1 Particularités diagnostiques.....	20
2.2 La vulnérabilité aux infections chez les personnes âgées.....	26
2.3 Morbi-mortalité élevée des infections chez les sujets âgés	29
3. Les bactériémies chez le sujet âgé	30
3.1 Définition et critères diagnostiques des bactériémies	30
3.2 Sémiologie typique des bactériémies chez l’adulte.....	30
3.3 Epidémiologie des bactériémies chez le sujet âgé	33
3.4 Ecologie microbienne et portes d’entrée des bactériémies du sujet âgé.....	36
3.5 Présentation clinique des bactériémies du sujet âgé	38
Question de recherche et objectifs du travail	42
Partie II : Article	43

Partie III : Discussion - Perspectives	69
Conclusion	78
Bibliographie.....	79
Annexes	86
Annexe 1 : Score de Charlson	86
Annexe 2 : CIRS-G (<i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i>)	87
Annexe 3 : Echelle ADL (<i>Activities of Daily Living</i>) de Katz (modifiée)	89
Annexe 4 : Echelle des IADL (<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>)	90

Table des figures et tableaux

FIGURES

Figure 1 : Proportion de la population âgée de 60 ans ou plus par pays, projections pour 2050 (1)	12
Figure 2 : Projection de population (en %) en 2060 et structure par âge en France métropolitaine (2)	13
Figure 3 : Cascade gériatrique selon Bouchon (22).....	18
Figure 4: Courbes ROC de la CRP, la température, les leucocytes totaux et le nombre de polynucléaires neutrophiles dans le diagnostic d'infection	25
Figure 5 : Age et répertoire cellulaire T CD4+ (58).....	27
Figure 6 : Facteurs de vulnérabilité aux infections chez le sujet âgé	28

TABLEAUX

Tableau 1 : Intérêt du dosage de la C Reactive Protein dans le diagnostic des infections du sujet âgé	24
Tableau 2 : Intérêt du dosage de la procalcitonine dans le diagnostic des infections des sujets âgés.....	24
Tableau 3 : Mortalité des bactériémies chez les sujets de plus de 75 ans.....	35
Tableau 4 : Porte d'entrée des bactériémies du sujet âgé.	37
Tableau 5 : Agents bactériens responsables et portes d'entrée infectieuse des bactériémies chez les patients vivant en EHPAD	38
Tableau 6 : Seuils de température pour définir la fièvre et l'hypothermie dans les études sur les bactériémies du sujet âgé	39

Introduction

La prise en charge médicale des sujets âgés constitue un enjeu majeur de santé publique. Ces patients nécessitent une dépense de santé importante en raison de leurs nombreuses comorbidités et de leur perte d'indépendance fonctionnelle après une pathologie aiguë qui nécessite une rééducation fréquente, une majoration des aides à domicile voire une institutionnalisation. Leur prise en charge est également compliquée au plan diagnostique car la présentation clinique des pathologies dans cette population est souvent différente de celle des plus jeunes. L'origine de cette atypie sémiologique reste encore mal connue.

Cette sémiologie particulière du sujet âgé peut conduire à un retard diagnostique mais aussi thérapeutique et ainsi à un plus mauvais pronostic. Ce retard est particulièrement délétère dans le cadre des infections bactériennes. Les patients les moins fébriles lors d'un sepsis ont souvent un plus mauvais pronostic mais il n'est pas clairement établi si ce mauvais pronostic est lié au retard à l'initiation d'une antibiothérapie qui en découle ou à l'atypie sémiologique en elle-même.

Notre travail s'est intéressé à l'atypie sémiologique dans le cadre des bactériémies du sujet âgé. Ces infections sont fréquemment rencontrées dans cette population et ont un pronostic particulièrement sévère. Notre question de recherche était de savoir si les bactériémies des sujets âgés ayant une présentation clinique atypique ont un plus mauvais pronostic et quels sont les facteurs de risque de cette atypie clinique.

Ce travail s'articule en trois parties :

- La première partie précise le contexte de notre étude. Elle explore l'atypie sémiologique chez les sujets âgés, puis dans le cadre particulier des infections. Elle propose aussi une description détaillée de l'épidémiologie et la microbiologie de ces infections dans la population âgée. Cette partie est volontairement détaillée afin d'en extraire un premier article de revue portant sur la sémiologie atypique des infections chez le sujet âgé, tout particulièrement les bactériémies.
- La deuxième partie correspond à notre étude rédigée sous la forme d'un article en cours de préparation pour soumission.
- Enfin, la troisième partie reprend les principaux résultats, les discute et propose plusieurs perspectives de travail.

Partie I : Contexte

La population gériatrique n'a cessé de croître ces dernières décennies. L'espérance de vie s'allonge grâce au développement socio-économique des États qui a conduit, initialement à une baisse de la mortalité infantile, mais aujourd'hui aussi à un allongement de la durée de vie des personnes âgées, notamment dans les pays développés (1). Dans le monde, actuellement, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Japon est le pays qui compte la plus importante proportion de sujets âgés de plus de 60 ans. Les projections pour 2050 montrent que l'ensemble des pays d'Europe de l'Ouest, le Canada, le Chili et la Chine seront concernés à leur tour (**Figure 1**).

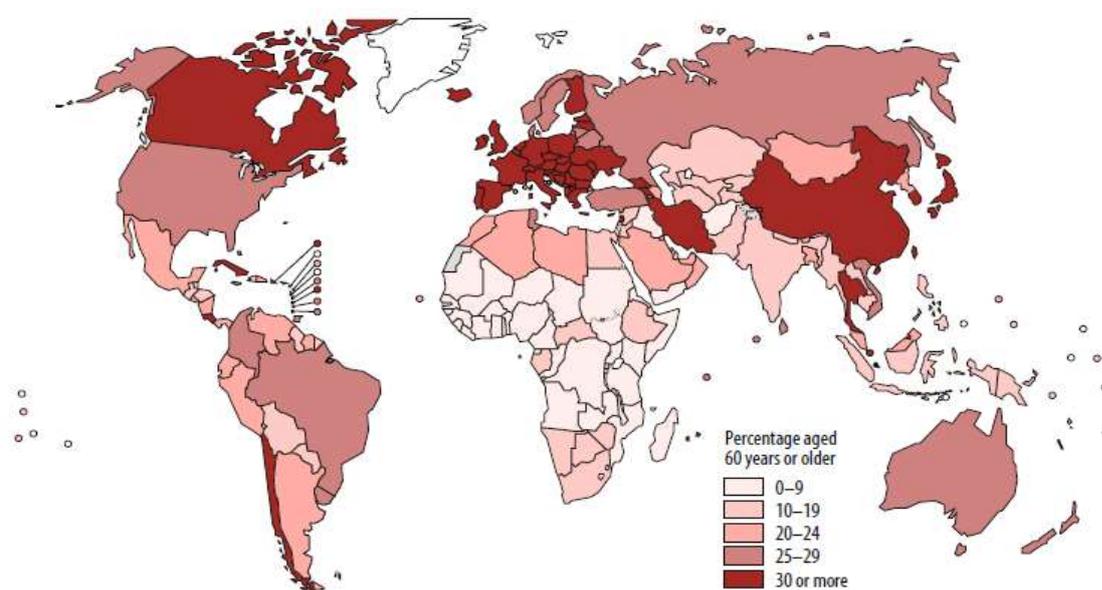


Figure 1 : Proportion de la population âgée de 60 ans ou plus par pays, projections pour 2050 (1)

En France, en 2015, 9,3% de la population avaient plus de 75 ans. Selon les projections de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (2), les personnes âgées de plus de 75 ans pourraient représenter 16,2% de la population française d'ici à 2060 (**Figure 2**).

Il n'existe pas de définition consensuelle du sujet âgé. Selon l'OMS, la vieillesse est définie par un âge supérieur à 65 ans. La définition sociale retient l'âge de cessation de l'activité professionnelle donc un âge un peu plus jeune, mais variable selon les pays. En terme d'aides publiques, l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) peut être versée en France aux personnes âgées de plus de 60 ans. Cet âge correspond également à l'âge minimum pour pouvoir résider en Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). Mais dans ces institutions, l'âge moyen des résidents est plus élevé puisqu'il atteint 85 ans (16). Dans les services de gériatrie, les patients sont hospitalisés s'ils ont plus de 75 ans. Enfin, dans la littérature, les études sur les personnes âgées différencient souvent les personnes âgées de plus de 65 ans, des très âgées ayant 80 ans et plus. Ces fluctuations dans

les définitions reflètent bien l'hétérogénéité de cette population.

La demande en soins des séniors est croissante. En 2010, les personnes âgées de plus de 65 ans ont représenté environ 30% des hospitalisations en médecine et chirurgie en France (3). Ces chiffres sont en augmentation régulière et les séniors représentent une part croissante des hospitalisations (4). Cette demande de soins est également coûteuse (en moyenne 900 euros de plus par jour en comparant les patients de plus de 80 ans à ceux de moins de 65 ans) (3). Le coût plus élevé de ces hospitalisations s'explique en partie par des durées moyennes de séjour plus longues (en 2015 : 8,3 jours pour les plus de 65 ans contre 5,5 jours chez les plus jeunes), (4) mais aussi par le caractère polypathologique des patients, complexifiant leur prise en charge et par la survenue plus fréquente de complications.

	Population au 1 ^{er} janvier en millions	Moins de 20 ans	20 ans à 59 ans	60 ans à 74 ans	75 ans ou plus
2015	64,5	24,2	51,0	15,5	9,3
2020	66,0	23,9	49,6	17,0	9,4
2025	67,3	23,5	48,4	17,2	10,9
2030	68,5	23,0	47,5	17,1	12,3
2035	69,7	22,6	46,7	17,1	13,6
2040	70,7	22,4	46,6	16,3	14,7
2050	72,3	22,3	45,9	15,9	16,0
2060	73,6	22,1	45,8	15,9	16,2

Figure 2 : Projection de population (en %) en 2060 et structure par âge en France métropolitaine (2)

Ces patients, en raison de leur perte d'autonomie fréquente nécessitent souvent un séjour en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) voire une institutionnalisation. Les patients de plus de 80 ans représentaient ainsi, en 2015, 40% des hospitalisations en SSR avec, ici aussi des durées moyennes de séjour plus longues (4). Les places dans ces structures d'aval pouvant manquer, cela rallonge également les séjours hospitaliers.

La prise en charge des sujets âgés coûte ainsi plus cher, est plus longue et complexe, constituant un enjeu majeur de santé publique.

La prise en charge des patients âgés doit tenir compte des spécificités de cette population comme leurs comorbidités, leur autonomie parfois précaire mais aussi, au plan clinique des symptômes atypiques que peuvent présenter ces patients comparativement aux plus jeunes.

1. L'atypie sémiologique chez la personne âgée

1.1 Caractéristiques de l'atypie sémiologique

La présentation clinique des pathologies est souvent atypique chez la personne âgée, ce qui peut retarder la mise en route d'un traitement adapté (5). Elle serait différente de celle classiquement décrite en population générale dans plus de 50% des cas. C'est ce que montrent Fried *et al.* (6) en 1991 : dans une étude rétrospective sur 86 sujets âgés puis prospective de validation sur 56, les auteurs mettent en évidence plusieurs grands tableaux sémiologiques chez les patients âgés. Le premier tableau correspond à une présentation classique où les signes présentés sont ceux typiquement décrits pour cette maladie (44% des cas). En revanche, dans 56% des cas, le tableau est autre : intrication des signes de différentes pathologies chroniques, plainte rapportée à une comorbidité déjà connue, mais en fait liée à une nouvelle maladie. Ils en concluent qu'il ne faudrait pas parler d'atypie clinique chez la personne âgée mais d'une sémiologie typique spécifique pour cette population.

Jarret *et al.* (5) montrent dans une cohorte prospective de 193 patients âgés de plus de 65 ans, hospitalisés aux urgences, toutes pathologies confondues, que seulement 54% présentent une symptomatologie classique de leur affection, 14% des signes atypiques et 32% une association des deux. **L'atypie sémiologique se caractérise donc d'abord par une absence des signes habituels de la maladie.**

Cette atypie se caractérise ensuite par la présence de symptômes aspécifiques qui seront soit isolés soit associés aux signes classiques. On peut ainsi citer la confusion, la chute, l'apparition d'une incontinence urinaire ou fécale, de troubles de l'équilibre ou de la marche, une baisse des capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne (habillage, toilette...) l'anorexie, une faiblesse générale. Ces symptômes sont dénommés des « syndromes gériatriques ». La particularité de ces syndromes gériatriques réside dans le fait qu'ils sont aspécifiques et ont des étiologies multiples, à l'inverse du syndrome défini typiquement comme un ensemble de signes permettant de conduire à un diagnostic unique (7). Ils vont donc égarer le diagnostic ou du moins le compliquer.

Il convient dès lors de chercher à comprendre pourquoi les signes habituels des maladies peuvent être absents chez la personne âgée ou masqués par des cortèges de symptômes aspécifiques. Il ressort souvent une différence de symptomatologie entre les plus de 80 ans et les plus jeunes mais est-ce vraiment l'âge qui en est à l'origine ?

1.2 Origines de l'atypie sémiologique

La particularité sémiologique de cette population s'explique par plusieurs facteurs : les changements physiologiques liés à l'âge, les comorbidités des patients âgés ou encore la difficulté à réaliser un interrogatoire fiable (5). S'y ajoutent les nombreux traitements

souvent reçus par cette population qui peuvent masquer des signes, c'est le cas des anti-inflammatoires pour la fièvre ou des bêtabloquants pour la tachycardie (8). Les syndromes gériatriques peuvent présenter des facteurs de risque communs comme le soulignent Inouye *et al.* (7) dans leur revue de la littérature : l'âge avancé, les troubles cognitifs, la perte d'autonomie et la diminution de mobilité étaient identifiés comme des facteurs de risque communs pour les chutes, la confusion et l'incontinence. La notion de facteurs de risque communs soulève la question de mécanismes physiopathologiques communs mais, pour le moment ils restent peu explorés.

Les comorbidités et l'autonomie pourraient, par conséquent, être impliquées dans la survenue d'une atypie sémiologique. Elles correspondent à deux notions clés de la prise en charge gériatrique, cela nécessite qu'on les définisse.

a) Les comorbidités

Feinstein (9) est un des premiers à définir ce terme comme toute affection ou état différent de la pathologie étudiée chez un patient, qui a existé ou apparaît en cours d'étude. Il peut s'agir d'un état physiologique comme la grossesse, ou d'un état pathologique, voire d'un symptôme comme des nausées. Akker *et al.* (10) différencient ensuite la notion de comorbidité et celle de multimorbidité. La multimorbidité correspond à la « co-occurrence de plusieurs conditions médicales chroniques chez un même individu », alors que la comorbidité serait l'ensemble des affections survenant en plus d'une maladie de référence. La question des comorbidités en gériatrie est centrale puisque celles-ci peuvent modifier à la fois la présentation clinique des pathologies mais aussi leur prise en charge diagnostique et thérapeutique et finalement leur pronostic. Des scores ont été développés afin de les prendre en compte dans les études, d'abord en population générale puis avec des adaptations gériatriques.

Plusieurs scores de comorbidités ont été validés en population gériatrique dont l'index de Charlson et le *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G) considérés comme les meilleurs (11).

L'index de Charlson a été développé en 1987 (12) (Annexe 1) à partir d'une population de 607 patients admis à l'hôpital toutes causes confondues et suivis pendant un an. Le décès était corrélé au nombre de comorbidités de chaque patient mais aussi à la sévérité intrinsèque de chaque affection. Ce score relève ainsi 19 comorbidités majeures et leur attribue à chacune un score selon leur gravité propre. Il a ensuite été validé dans une population de patients âgés hospitalisés pour cancer et a été amélioré par une pondération en fonction de l'âge des patients.

Le CIRS-G, lui, est une adaptation du CIRS (1968) à la géronto-psychiatrie initialement puis à la gériatrie générale (13,14) (Annexe 2). Ce score ne relève pas des comorbidités précises mais des affections concernant chaque système d'organe du corps humain, cotées de 1 à 4 selon leur gravité croissante. L'affection la plus grave sera prise en compte dans chaque système et sa sévérité cotée. Cet index donne quatre résultats : le nombre de catégories d'organe atteintes, le score total, un index global de sévérité (division du score total par le nombre de systèmes atteints et le nombre de catégorie avec un score élevé) et le nombre de catégories où l'atteinte d'organe est sévère.

Les comorbidités pourraient être associées à une présentation clinique atypique comme l'ont montré Negers *et al.* (15). Dans leur étude multicentrique et prospective portant sur 215 patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde, 34% des patients présentent une symptomatologie atypique caractérisée par l'absence de douleur thoracique. En analyse multivariée, le score de comorbidités CIRS-G est un facteur de risque de présentation clinique atypique (OR = 1.056 IC 95% [1.009-1.104], $p < 0,0001$) bien que l'association soit très faible. L'augmentation du nombre et de la sévérité des comorbidités est associée à une sémiologie atypique.

b) Autonomie et indépendance fonctionnelle

L'autonomie se définit comme la capacité à se gouverner soi-même. Elle nécessite à la fois des capacités physiques mais aussi cognitives. Elle n'est pas strictement opposée à la notion de dépendance puisque celle-ci désigne l'incapacité sans aide humaine à effectuer les activités de la vie quotidienne et à s'adapter à son environnement. On préfère d'ailleurs à ce terme ayant une connotation péjorative celui de « perte d'indépendance fonctionnelle » (16).

Les échelles d'autonomie du sujet âgé ont été développées à partir de la théorie de Lawton (17). Selon son modèle comportemental de l'Homme, les comportements humains pourraient être classés en « fonctions » permettant de réaliser des tâches plus ou moins complexes : les plus basiques permettant le maintien de la vie, puis le maintien d'une autonomie physique, ensuite instrumentale et enfin les plus complexes permettant le comportement social.

L'index des *Activities of Daily Living* (ADL) de Katz a été développé en 1963 par l'équipe du Dr Katz à Cleveland (18,19) (Annexe 3). Les ADL regroupent des activités que font habituellement, quotidiennement les sujets et de manière universelle. Cet index mesure six fonctions (se laver, s'habiller, aller aux toilettes, réaliser ses transferts, la continence et l'alimentation) pour lesquelles le patient sera évalué comme plus ou moins dépendant. L'indice de Katz reste à ce jour une référence pour la mesure des ADL dans la littérature. Il a permis d'affiner la mesure de l'autonomie chez les personnes âgées mais, en s'attachant à des activités fondamentales de la vie quotidienne, il est peu sensible pour détecter les prémices de cette perte d'indépendance. L'échelle des *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) a ici tout son intérêt.

L'échelle des IADL de Lawton et Brody a été développée en 1969 (17) (Annexe 4). Elle regroupe les capacités suivantes : faire les courses, préparer le repas, utiliser le téléphone, gérer l'argent, faire le ménage, faire la lessive, utiliser les transports et la responsabilité de son traitement. Faisant appel à des comportements plus élaborés, elle va mettre en évidence des pertes d'autonomie plus fines et plus précoces (20,21). Ainsi Katz propose dès 1981 d'associer l'index des ADL et l'échelle des IADL pour évaluer l'autonomie des personnes âgées ; l'échelle IADL étant plus adaptée à l'évaluation de patients vivant au domicile.

Concernant la sémiologie atypique des sujets âgés, Jarret *et al.* (5) dans leur étude montrent que les patients ayant un index de Barthel plus bas (<95) ont davantage de signes atypiques : 18 versus 7%.

La perte d'indépendance fonctionnelle est un facteur de risque d'atypie qui ressort également dans l'étude de Negers *et al.* (15). En analyse multivariée, le score ADL est négativement corrélé à une clinique atypique d'infarctus du myocarde (OR 0,756 IC 95% [0,586-0,970], p= 0,03) c'est-à-dire que plus le patient est autonome pour les actes de la vie quotidienne et plus il présente un tableau clinique typique.

Ainsi la perte d'indépendance fonctionnelle et les comorbidités seraient deux facteurs possiblement associés à une présentation clinique atypique des pathologies du sujet âgé.

Leur mesure est indispensable face à l'hétérogénéité de la population gériatrique. Elles participent à la création d'un profil gériatrique pour chaque patient allant du vieillissement réussi à la polymorbidité et la perte d'indépendance fonctionnelle. Cette trajectoire gériatrique, de même que les symptômes présentés par les sujets âgés sont bien mis en évidence par le modèle du 1+2+3 de Bouchon (22).

1.3 Modèle 1+2+3 de Jean Pierre Bouchon

Le modèle de la cascade gériatrique de Bouchon (1984) illustre bien la genèse des symptômes chez la personne âgée (22). Selon l'auteur et comme illustré dans la **Figure 3**, trois phénomènes y participent :

① : les altérations physiologiques des organes liées au vieillissement conduisent à une diminution des réserves physiologiques du sujet qui, en l'absence de pathologie surajoutée ne doivent pas entraîner d'insuffisance d'organe ni de manifestations cliniques.

② : si une maladie chronique vient se surajouter, elle accélère le déclin de la fonction d'organe et peut induire une insuffisance (cette accélération du déclin est illustrée dans la figure 3 par une accentuation de la pente du déclin de la fonction d'organe).

③ : un événement intercurrent tel qu'une anémie, une déshydratation, une infection, ou l'introduction d'un traitement va demander un effort supplémentaire à l'organe et entraîner une décompensation fonctionnelle de celui-ci. Celle-ci apparaîtra quand les autres organes qui compensaient la fonction atteinte vont être également altérés.

Par exemple, un patient âgé présente un vieillissement cardiaque physiologique ① auquel peut venir se surajouter une cardiopathie ischémique ②. A la faveur d'une anémie ③, le patient pourra présenter un tableau de décompensation cardiaque globale brutale.

Un symptôme peut, par conséquent, être le reflet de l'altération de multiples organes. Celui qui sera au premier plan pourra être soit le facteur précipitant, soit la décompensation aiguë d'une comorbidité masquant le facteur précipitant (on parle alors de sémiologie d'emprunt). Cette sémiologie d'emprunt explique, en partie, les tableaux cliniques atypiques rencontrés en gériatrie.

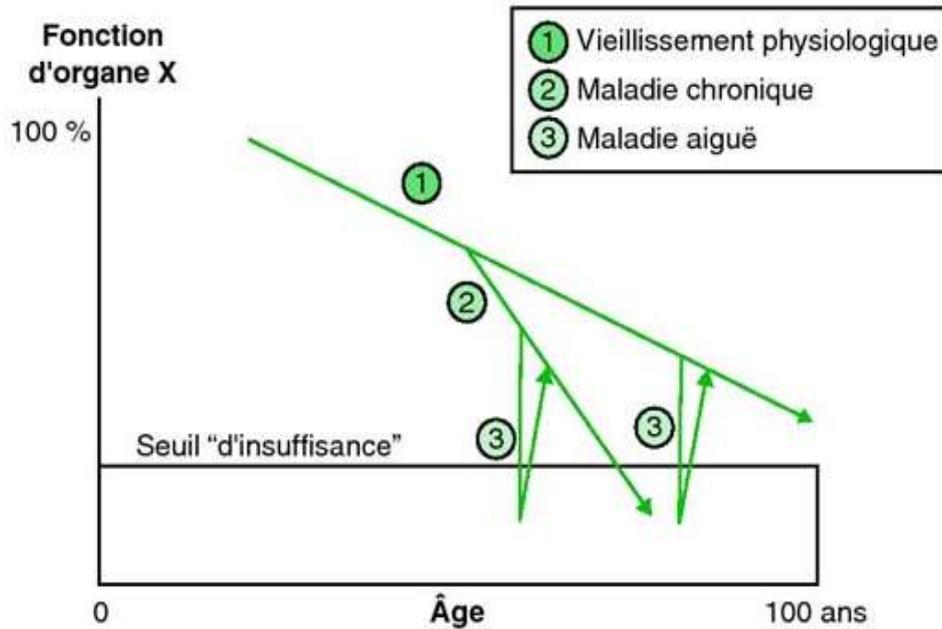


Figure 3 : Cascade gériatrique selon Bouchon (22)

Ce modèle met aussi en lumière les relations complexes existant entre les comorbidités et le niveau d'indépendance fonctionnelle des patients âgés.

La diminution de réserve physiologique correspond à l'état de Fragilité, concept développé par Fried en 2001 (23) : les sujets, bien que n'étant pas malades, du fait de la perte de leur réserve, vont être vulnérables vis-à-vis de différents événements de vie comme l'hospitalisation, les chutes. Ensuite, avec le temps, des comorbidités peuvent apparaître et limiter les activités fonctionnelles (l'arthrose limite la marche par exemple). Mais le statut fonctionnel du sujet peut aussi avoir un impact sur ses comorbidités : par exemple, la sédentarité aggrave l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ou l'obésité. Le niveau d'autonomie des patients peut modifier aussi les symptômes. Par exemple, dans le cadre de l'AOMI, les patients qui ne marchent pas ne décrivent jamais le stade 2 de la pathologie caractérisé par des crampes à l'effort.

Toute la prise en charge gériatrique vise donc à une évaluation des sujets qui doit tenir compte de l'ensemble de ces éléments et être globale, c'est l'Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS) (24). Elle comporte à la fois l'évaluation de la fragilité des sujets, le diagnostic et la prise en charge de leurs pathologies chroniques silencieuses ou non et la prévention de la survenue de facteurs intercurrents pour limiter le risque de décompensation. La prise en compte du niveau d'autonomie est également primordiale car celui-ci est intriqué avec les pathologies chroniques. Cette évaluation révèle des profils gériatriques très différents allant du vieillissement réussi pour des sujets autonomes (1) présentant des pathologies peu nombreuses et bien compensées, des sujets fragiles à risque de décompensations au moindre événement aigu jusqu'aux patients poly-pathologiques et totalement dépendants dans les gestes de la vie quotidienne.

Cette variabilité des profils gériatriques se rencontre également dans la présentation clinique des patients. Dans les études, différents profils cliniques de patients âgés se

dégagent : certains présentent une symptomatologie superposable à celle des plus jeunes, et d'autres ont une sémiologie plus « gériatrique ». La sémiologie atypique chez certains séniors a plusieurs conséquences à la fois au plan diagnostique et thérapeutique.

1.4 Conséquences de l'atypie sémiologique en gériatrie

L'atypie sémiologique rend le diagnostic étiologique plus complexe et ainsi plus long. Ce retard diagnostique peut être à l'origine d'un retard à l'initiation des traitements et donc être associé à un moins bon pronostic.

Negers *et al.* (15) ont montré que les patients avec présentation atypique d'infarctus du myocarde avaient un sur-risque de décès en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. Le facteur de risque de mortalité à 30 jours principal était le CIRS-G. Les auteurs font l'hypothèse qu'indépendamment de la sémiologie, les comorbidités sous-jacentes, qui peuvent expliquer cette atypie, grèvent le pronostic.

L'atypie sémiologique est un vrai enjeu dans la prise en charge gériatrique. Elle concerne toutes les pathologies et notamment les infections. Le délai diagnostique des pathologies infectieuses fréquemment rencontrées dans la population âgée comme les pneumonies ou les bactériémies a une influence majeure sur le pronostic des patients.

Pour les bactériémies, l'antibiothérapie retardée par une non reconnaissance du tableau infectieux (par exemple en l'absence de fièvre) est associée à un excès de mortalité (25) : dans une étude portant sur 131 patients âgés de plus de 65 ans présentant une bactériémie, le taux de décès en cas d'antibiothérapie retardée était de 79% versus 19% en cas d'antibiothérapie adaptée ($p < 0,007$). Une étude taïwanaise plus récente portant sur 994 bactériémies chez des sujets de plus de 18 ans, dont 57% de plus de 65 ans, observait un taux de survie à 1 mois de 12% chez les patients présentant un tableau fébrile typique et de 45% chez ceux restant aapyrétiqes (26).

Les phénomènes infectieux ont plusieurs particularités sémiologiques en gériatrie qui nécessitent un intérêt tout spécifique de part leur gravité potentielle du fait de retard diagnostique.

2. Particularités des infections chez le sujet âgé

2.1 Particularités diagnostiques

a) Sémiologie atypique des infections

Les épisodes infectieux chez les séniors ont fréquemment une sémiologie atypique (26-28).

Dans une étude comparant les signes cliniques de pneumopathies communautaires survenant chez 305 sujets de plus de 80 ans à 1169 patients plus jeunes, Fernandez-Sabé *et al.* (29) montrent que les patients âgés présentent deux fois plus de confusion que les plus jeunes et restent plus souvent apyrétiques. Les pneumopathies de la personne âgée peuvent aussi se présenter sans toux (8,30).

Arinzon *et al.* (31), s'intéressant aux infections urinaires chez des femmes de plus de 45 ans, montrent que l'âge avancé est corrélé positivement avec la survenue de signes non spécifiques tels que les douleurs abdominales et négativement avec la présence de brûlures mictionnelles. Par ailleurs, une autre étude rétrospective portant sur 25 millions de passages aux urgences avec un diagnostic d'infection urinaire a montré que le motif de consultation aux urgences des patients âgés présentant une infection urinaire était plus souvent une confusion (OR=2,49) que la présence de signes fonctionnels urinaires (OR=0,48) chez les plus de 85 ans versus les moins de 65 ans (32,33).

Les méningites également peuvent se présenter sans céphalées ni raideur nucale (8,34).

Les données de la littérature et l'expérience clinique montrent que les pathologies infectieuses s'accompagnent souvent de signes cliniques aspécifiques (confusion, chute...) et de l'absence de signe spécifique y compris de signes cardinaux comme la fièvre.

b) Les personnes âgées sont elles moins fébriles lors d'un épisode infectieux ?

La fièvre est un des signes cardinaux de l'infection. Cependant, plusieurs études ont montré que 20 à 30% d'infections certaines se présentaient sans fièvre dans la population âgée (27,35).

La question de la présence ou non d'une fièvre est rendue complexe par sa définition même. Dans les études, les seuils utilisés pour la définir sont variables. Chez les adultes, le Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) admet une définition classique de la fièvre comme une température > 38°C le matin et 38,3°C le soir (36). Dans le cadre bien codifié des neutropénies fébriles, la fièvre est définie par l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) comme une température buccale > 38,5°C ou 2 fois > 38°C à 2h d'intervalle (37) ou > 38,3°C selon l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (38). Enfin, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recommande en service de réanimation de considérer tout patient avec une température > 38,3°C comme fébrile et de rechercher alors

une infection, au moins de manière clinique. Ces recommandations précisent bien que le seuil pour définir la fièvre peut être modulable en fonction du niveau de sensibilité que l'on veut pour ce critère clinique (39).

L'absence de fièvre chez les sujets âgés peut s'expliquer par plusieurs phénomènes :

- La thermorégulation chez les sujets âgés est moins performante. Elle dépend de deux grands mécanismes : une régulation comportementale (porter des vêtements appropriés, modifier la température de l'environnement (chauffage ...)) et une régulation physiologique basée sur la vasomotricité cutanée (qui limite ou augmente la perte de chaleur par la peau), la capacité à frissonner (pour générer de la chaleur sans mouvement) et la sudation.

Ces régulations sont sous le contrôle de l'hypothalamus (40,41). La fièvre est secondaire à l'action de l'hypothalamus qui augmente la température corporelle sous l'effet de cytokines pyrogènes libérées notamment lors des processus infectieux comme le *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α) et l'Interleukine-1 (IL-1). Les mécanismes mis en jeu sont équivalents à une réponse au froid. Chez les sujets âgés, cette thermorégulation serait moins efficace avec une diminution de la capacité à frissonner en raison d'une atrophie musculaire, une vasoconstriction cutanée moins performante, ceci limitant la capacité de l'organisme à augmenter sa température. De plus, il existerait des anomalies quantitatives et qualitatives de la production de pyrogènes et de la réponse hypothalamique à ces substances. L'accès des pyrogènes à l'hypothalamus pourrait être altéré avec l'âge également (42). Pour ces différentes raisons, à l'état basal, les personnes âgées ont une température plus basse que les sujets jeunes. Ils sont plus à risque d'hypothermie. Lors d'un épisode infectieux, leur température risque de moins s'élever que chez les plus jeunes mais le décalage thermique peut rester significatif (40).

- La définition même de la fièvre chez le sujet âgé reste à préciser. Plusieurs études ont montré qu'un décalage thermique significatif peut être synonyme de fièvre dans cette population bien que la température corporelle n'atteigne pas les seuils définissant classiquement la fièvre. Une étude rétrospective réalisée chez des résidents d'EHPAD trouve une température basale moyenne de 36,1°C. En analysant la température relevée lors d'un épisode infectieux, les auteurs montrent que, bien que 47% des patients n'aient pas une température supérieure à 38,3°C, seulement 34% ont un delta de température par rapport à leur température de base inférieure à 1,3°C. Ils proposent de considérer ce delta comme un équivalent de fièvre à visée diagnostique sans pour autant présager de son efficacité physiologique dans la réponse anti-infectieuse (43).

Cette question du seuil diagnostique de la fièvre chez les personnes âgées a aussi été revue par Norman *et al.* (42) : la température tympanique, maintenant largement utilisée dans les services hospitaliers, aurait une sensibilité de 86% et une spécificité de 89% par rapport au thermomètre rectal pour un seuil de 37,2°C définissant la fièvre dans cette population (correspondant à une température rectale de 37,6°C) (44).

Il reste cependant difficile de s'accorder sur un seuil diagnostique pour parler de fièvre chez la personne âgée. L'étude précédente, en effet, s'intéressait aux patients vivant en institution donc très dépendants. Dans les recommandations IDSA de 2008 sur le diagnostic des infections chez les sujets âgés vivant en institution (45), les experts recommandent de

suspecter une infection en cas de fièvre supérieure à 37,8°C en rectal ou de décalage thermique >1,1°C ou en cas de signes cliniques tels que : déclin fonctionnel, confusion, incontinence, chute, diminution brutale de mobilité, perte d'appétit. Il n'existe en revanche pas de recommandations propres aux personnes âgées en général sur le seuil de température à considérer comme de la fièvre.

c) Intérêt des critères de Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) et de la nouvelle définition du sepsis chez la personne âgée

Des températures > 38°C ou < 36°C font partie des critères diagnostics du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) (46), mais ces critères s'entendent en population générale. Pour que le diagnostic de SRIS soit posé, il faut au moins deux critères positifs parmi les quatre suivants : température > 38°C ou < 36°C, fréquence cardiaque > 90 battements/min, tachypnée ou fréquence respiratoire > 20/min ou hyperventilation mesurée par une PaCO₂ < 4,3kPa, hyperleucocytose > 12 000/mm³ ou leucocytes < 4000/mm³ ou neutrophiles immatures > 10%.

Tout l'intérêt de diagnostiquer rapidement une infection réside dans la mise en route d'une antibiothérapie précocement afin d'éviter l'apparition de signes de gravité pouvant conduire au choc septique et au décès. Bien que le SRIS ne soit pas synonyme d'infection, la présence de ses critères chez un patient et notamment un sujet âgé peut aider le clinicien à suspecter un processus infectieux sous-jacent, le rechercher et, s'il est confirmé, le traiter. Malheureusement, les critères de SRIS sont moins fréquemment remplis chez la personne âgée que chez les plus jeunes lors d'une infection (47).

De plus, il a été montré que la sensibilité du SRIS peut être mise en défaut pour le diagnostic de sévérité d'une infection. Kaukonen *et al.* (48) ont observé que la mortalité augmentait linéairement selon le nombre de critères de SRIS positifs, sans effet de seuil à deux critères chez 109 000 patients admis en réanimation. Les patients n'ayant pas deux critères de SRIS étaient significativement plus âgés que ceux remplissant les critères (68 *versus* 65 ans). Le manque de critères de SRIS est donc faussement rassurant sur la gravité potentielle de l'infection en cours. Une deuxième étude a trouvé une sensibilité du SRIS de seulement 52% pour diagnostiquer les patients graves (décès précoce à l'hôpital ou séjour en réanimation d'au moins 24h) (49).

Les critères de définition du sepsis ont été révisés en 2016 par un groupe de travail de la «*Society of Critical Care Medicine* » et de la «*European Society of Intensive Care Medicine* » (46). Auparavant, le sepsis était défini comme l'association d'une infection et d'un SRIS. Il correspond, depuis cette 3^e Conférence de Consensus à une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital liée à une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Cette dysfonction d'organe correspond à une augmentation d'au moins 2 points du score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Des critères simplifiés ont également été proposés pour dépister un sepsis hors service de réanimation. Il s'agit du quick SOFA (qSOFA). Ce score évalue trois paramètres : fréquence respiratoire > 22/min, confusion et pression artérielle systolique < 100mmHg. Il permettrait d'identifier, quand il est supérieur ou égal à 2, les patients à risque

de mauvais pronostic (séjour prolongé en réanimation ou décès intra-hospitalier).

Le SRIS reste un prédicteur imparfait de l'infection et de sa sévérité chez les sujets âgés. Et, il n'y a pas encore d'études évaluant la sensibilité du qSOFA dans le diagnostic du sepsis chez les sujets âgés.

d) Limites du diagnostic paraclinique

Il peut être plus difficile chez les sujets âgés d'obtenir un prélèvement microbiologique en raison d'un défaut de coopération du patient (agitation), d'un accès veineux précaire, de modification anatomique (arthrose lombaire rendant la ponction lombaire difficile) ou de l'incontinence gênant l'obtention d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) de qualité. Cette absence de documentation microbiologique et de confirmation diagnostique peut conduire à la prescription d'antibiotique à tort avec un risque d'effets indésirables accru ou à la prescription d'une antibiothérapie probabiliste non adaptée au micro-organisme en cause avec un risque d'échec thérapeutique.

Le diagnostic d'infection est parfois plus difficile à poser et l'intérêt des biomarqueurs a été étudié notamment la C Reactive Protein (CRP) et la Procalcitonine (PCT).

La CRP est sensible mais manque de spécificité pour le diagnostic d'infection en particulier chez le sujet âgé (34). Les seuils évalués dans les études varient de 30 à 80 mg/L rendant les comparaisons difficiles (**Tableaux 1 et 2**). La PCT aurait des performances diagnostiques équivalentes à celles observées chez les plus jeunes mais elle ne permettrait pas de mieux prédire la probabilité de bactériémie que la CRP. Une méta-analyse taïwanaise de 2013 a regroupé quatre études de bonne qualité, correspondant à 760 patients âgés de plus de 65 ans. Il en ressort une sensibilité de 91% mais une spécificité de 36% seulement pour la CRP. Pour la PCT elles seraient respectivement de 83% et 83% mais avec des écarts de sensibilité allant de 24% à 96%. La PCT aurait essentiellement un rapport de vraisemblance négatif de 0,20 (IC 95% [0,04-0,97]) incitant les auteurs à proposer son dosage afin d'éliminer le diagnostic d'infection plus que pour le confirmer (50). Mais Hoenigl *et al.* remettent en cause cette affirmation. Dans leur étude portant sur 898 sujets ayant des critères de SRIS positifs et chez qui des hémocultures ont été prélevées, 7% des patients dont les hémocultures sont positives ont néanmoins une PCT < 0,1ng/mL (51).

La polynucléose neutrophile serait moins sensible et spécifique que la CRP pour le diagnostic d'infection chez les sujets âgés d'après la même méta-analyse taïwanaise (sensibilité 26%, spécificité 86%). Cela est décrit aussi dans une étude comparant les courbes ROC de la CRP, la température et la polynucléose neutrophile sur 232 patients d'âge moyen de 82 ans admis en gériatrie dont 83 étaient infectés (**Figure 4**) (52).

En ce qui concerne l'imagerie, la réalisation ou la rentabilité de certains examens peuvent être modifiées dans la population âgée, par manque de participation, de mobilité ou encore de modification anatomique. Par exemple, l'interprétation de l'échographie trans-thoracique (ETT) peut être gênée par la présence de calcifications des valves cardiaques pour le diagnostic d'endocardite (27).

A l'inverse, les examens paracliniques peuvent conduire à des sur-diagnostic chez la personne âgée. C'est le cas notamment des colonisations urinaires fréquentes chez le sujet âgé : l'ECBU demandé à tort chez un patient totalement asymptomatique est positif, il s'agit d'une colonisation et non d'une infection qui ne relève pas d'un traitement antibiotique (56).

Tableau 1 : Intérêt du dosage de la C Reactive Protein dans le diagnostic des infections du sujet âgé

Etude (référence)	Type d'infection	Nombre de patients inclus	Age des patients (ans)	AUC	Seuil CRP (mg/L)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Stucker 2005 (54)	Tout type	218	≥75	0,63	3	92	36
Steichen 2009 (53)	Infection bactérienne invasive	172	≥75	0,84	175	39	96
Liu 2010 (52)	Bactérienne	232	≥70	0,92	60	81	96

AUC : *Area under the Curve* (aire sous la courbe) ; CRP, *C Reactive Protein*. Adapté de la méta-analyse de Duin *et al.* (34)

Tableau 2 : Intérêt du dosage de la procalcitonine dans le diagnostic des infections des sujets âgés

Etude (référence)	Type d'infection	Nombre de patients inclus	Age des patients (ans)	AUC	Seuil PCT (ng/mL)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Stucker 2005 (54)	Tout type	218	≥75	0,71	0,5	24	94
Steichen 2009 (53)	Infection bactérienne invasive	172	≥75	0,85	0,51	64	94
Lai 2010 (55)	Bactériémie	155	≥75	0,817	0,383	96	63

AUC : *Area under the Curve* (aire sous la courbe) ; PCT, Procalcitonine. Adapté de la méta-analyse de Duin *et al.* (34)

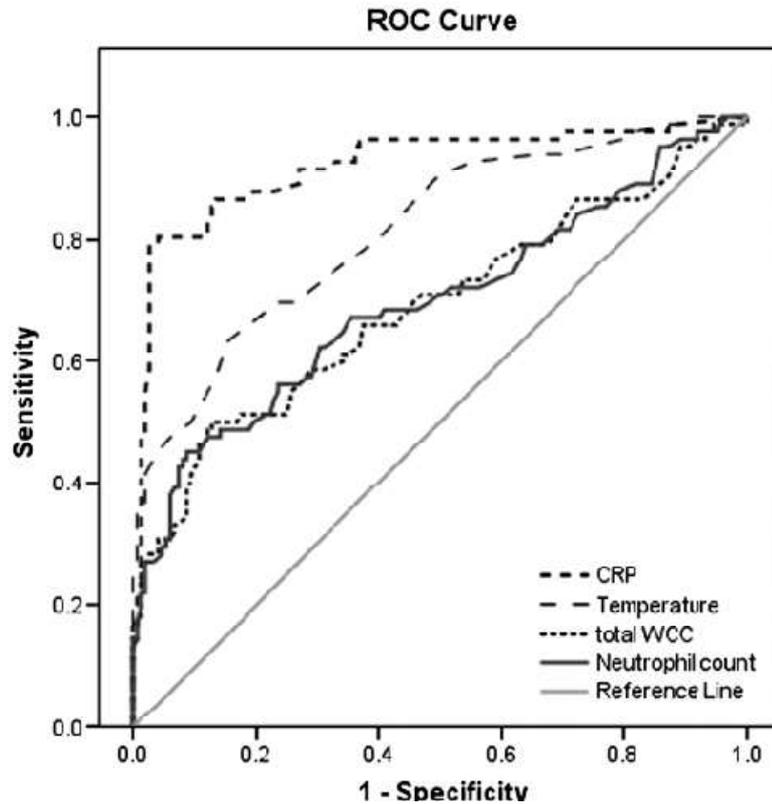


Figure 4: Courbes ROC de la CRP, la température, les leucocytes totaux et le nombre de polynucléaires neutrophiles dans le diagnostic d'infection chez la personne âgée

D'après Liu *et al.* (52). CRP, C Reactive Protein; ROC, Receiver Operating Characteristic; WCC, White Cells Count.

Ainsi, au plan clinique comme paraclinique, le diagnostic des infections du sujet âgé est particulier. Il convient de connaître ces spécificités, au risque, sinon, de passer à côté du diagnostic de ces pathologies au pronostic potentiellement sévère. D'autant plus que les séniors ont une vulnérabilité particulière aux infections.

2.2 La vulnérabilité aux infections chez les personnes âgées

Les infections chez le sujet âgé sont plus fréquentes et potentiellement plus graves que chez les plus jeunes. Une étude de cohorte prospective de Martin *et al.*, rassemblant les données médicales de patients consultant dans 500 hôpitaux américains sur 24 ans, a montré que les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 64% des 10 millions de sepsis répertoriés alors qu'ils ne correspondaient qu'à 37% des hospitalisations. Le risque de développer un sepsis chez les plus de 65 ans était 13 fois supérieur à celui des plus jeunes (57).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette susceptibilité aux infections (27,58) (**Figure 6**) :

- Tout d'abord, le **vieillessement du système immunitaire** ou « **Immuno-sénescence** » est maintenant bien documenté. Il est mis en évidence par exemple lors de l'évaluation de la protection vaccinale fournie par le vaccin contre le virus influenza. Les personnes âgées sont moins bien protégées, avec des titres d'anticorps spécifiques s'élevant moins après vaccination (58).

L'immuno-sénescence concerne à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative et relève davantage d'un déficit qualitatif que quantitatif (59). L'immunité innée correspond à une réponse du système immunitaire rapide, non spécifique, sans phénomène de mémoire qui survient dans les premières heures suivant la rencontre avec un élément reconnu comme dangereux par le système immunitaire. Elle met en jeu à la fois des cellules telles que les polynucléaires, les cellules *Natural Killer* (NK), les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques mais aussi des éléments non cellulaires : le système du complément, la CRP, la *serum amyloid protein* (59). Avec le vieillissement, les polynucléaires neutrophiles présentent une altération de leurs capacités de phagocytose, ils entrent davantage en apoptose sur les sites inflammatoires. Les monocytes/macrophages sont moins cytotoxiques car ils produisent moins de radicaux libres oxygénés. La clairance des pathogènes est donc potentiellement impactée. En revanche leur production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF α est augmentée, participant à l'inflammation chronique de bas grade classiquement observée dans le vieillissement (59,60). Les NK, également, deviennent moins cytotoxiques et fonctionnels mais cela est compensé par leur augmentation en nombre. Globalement l'immunité innée présente moins d'altérations au cours du vieillissement que l'immunité adaptative mais elle est clairement impliquée dans l'inflammation chronique de bas grade ou « Inflamm-ageing », elle-même impliquée dans le développement de pathologies chroniques comme le diabète, l'athérosclérose (61).

Quant à l'immunité adaptative, elle est à l'origine d'une réponse immunitaire secondaire, retardée, très spécifique, dotée d'une capacité de mémoire et mise en œuvre par les lymphocytes B et T. Avec l'âge, les cellules souches hématopoïétiques se différencient davantage en cellules myéloïdes que lymphoïdes, ce qui réduit le pool de cellules naïves T et B. La réponse humorale liée aux lymphocytes B est moins performante : le nombre de cellules B mémoires augmente, les anticorps produits sont d'une moindre diversité et affinité (62). Cela conduit à une moins bonne réponse vaccinale et une augmentation de la production d'auto-anticorps. Il existe aussi avec l'âge une altération du compartiment T. Le nombre de cellules naïves diminue en partie en raison de l'involution thymique. Une prolifération homéostatique compensatrice se produit, composée de cellules T mémoires

(62). Le répertoire lymphocytaire T se contracte au profit de nombreux lymphocytes T dirigés contre des virus latents et tout particulièrement le cytomégalovirus (27,58) (**Figure 5**).

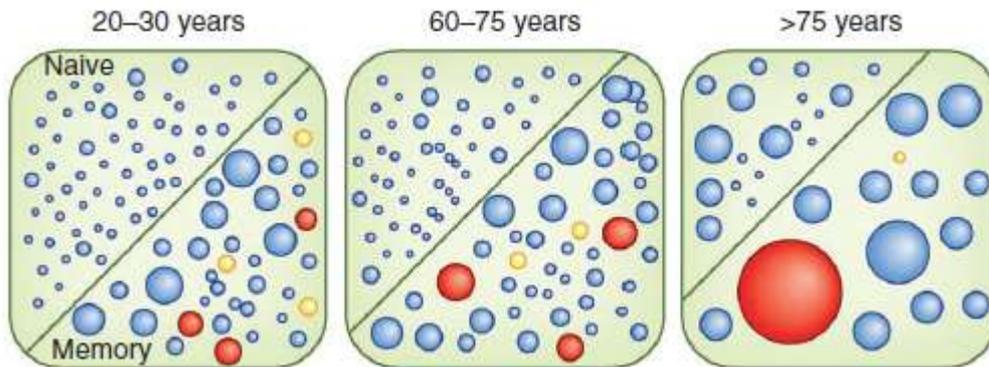


Figure 5 : Age et répertoire cellulaire T CD4+ (58).

Augmentation du contingent de CD4+ mémoires, contraction du répertoire, clones T spécifiques du VZV diminuant (cercles jaunes), clones T spécifiques du CMV devenant dominants (cercles rouges).

Il existe également une diminution de la réponse lymphocytaire T de type T helper 1 (Th1) au profit d'une exacerbation des réponses de profil T helper 2 (Th2), souligné par la production accrue d'IL-10. L'altération de la fonction des lymphocytes T se répercute sur la réponse humorale puisque les lymphocytes B ont besoin des lymphocytes T pour déclencher la réaction du centre germinatif. Tous ces éléments vont contribuer à une moins bonne réponse vis-à-vis de nouveaux antigènes et notamment de bactéries intracellulaires (63).

Enfin, l'immunité adaptative est en interaction permanente avec l'immunité innée : son activation nécessite une interaction avec des cellules telles que les cellules dendritiques, les monocytes qui vont lui présenter des antigènes. Cette communication cellulaire pourrait être altérée avec l'âge : d'une part, les cellules présentatrices d'antigène présenteraient moins de molécules de co-stimulation à leur surface et d'autre part, la modification de la composition lipidique de la membrane des lymphocytes T notamment CD4+ rendrait l'interaction avec ces cellules plus difficile. Cela est encore davantage montré chez la souris que chez l'Homme (59,60,63).

- Mais l'immuno-sénescence est probablement moins impliquée dans la susceptibilité aux infections des sujets âgés que les **pathologies chroniques** qui les affectent. Les études qui se sont intéressées à l'immuno-sénescence, bien souvent se sont concentrées sur des sujets âgés sains recrutés selon des critères stricts appelés critères SENIOR. Ce genre d'études élimine ainsi jusqu'à 90% des sujets de plus de 65 ans et ne reflète donc pas la réalité clinique des patients très souvent poly-pathologiques (63). Ainsi, le diabète et l'insuffisance rénale chronique sont classiquement associés à une augmentation du risque infectieux. Un autre exemple est l'hypertrophie bénigne de prostate qui favorise les résidus post-mictionnels et donc le risque d'infection urinaire. Les études sur l'immuno-sénescence ont bien montré que chez les patients polymorbides, les altérations fonctionnelles du système immunitaire sont plus importantes que chez les sujets âgés en bonne santé (49). La dénutrition protéino-énergétique peut aussi rentrer dans ce cadre en raison de

l'immunodépression, cette fois-ci réversible, qu'elle peut entraîner (carences vitaminiques notamment) (50). L'impact des comorbidités sur la sensibilité aux infections des sujets âgés est majeur. De plus, avec l'âge, les barrières mécaniques cutanéo-muqueuses deviennent moins efficaces contre les agents pathogènes. Par exemple, la clairance muco-ciliaire est altérée dans l'arbre trachéo-bronchique, le réflexe de protection des voies aériennes est moins efficace, l'acidité gastrique diminue, de même que la motricité intestinale favorisant une modification de la flore digestive et les surinfections. L'épaisseur de l'épiderme et du tissu sous cutané diminue favorisant le risque d'effraction cutanée (27).

- Au-delà de la susceptibilité aux infections, la fréquence accrue de ces affections chez les séniors est aussi liée parfois à un **moins bon accès aux soins**.

- Enfin, les personnes âgées, notamment celles vivant en institution présentent de **multiples facteurs de risque de colonisation bactérienne** et donc de potentielle infection : dénutrition, sondes urinaires à demeure, ulcères cutanés... (64). La fréquence accrue d'hospitalisation, mais aussi l'augmentation de la pose de matériel étranger comme les sondes urinaires, les perfusions, les prothèses articulaires sont autant d'éléments favorisant les infections bactériennes dans les systèmes de soin (27).

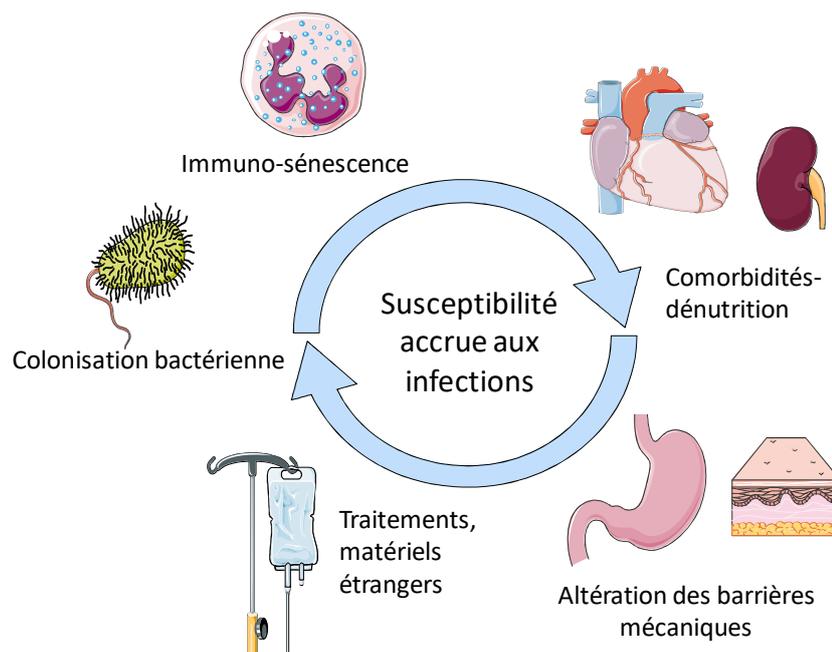


Figure 6 : Facteurs de vulnérabilité aux infections chez le sujet âgé

Cette vulnérabilité accrue aux infections chez les séniors se double malheureusement d'un plus mauvais pronostic.

2.3 Morbi-mortalité élevée des infections chez les sujets âgés

Les pneumopathies, la grippe et les bactériémies sont trois des dix causes de décès les plus fréquentes chez les séniors, ce qui montre bien la gravité des infections dans cette population (28). La pneumopathie est la principale infection pourvoyeuse de décès chez les sujets âgés alors que l'infection urinaire est la plus fréquente des infections d'origine bactérienne (64). L'étude de Martin *et al.*, en plus de démontrer le sur-risque de sepsis chez les sujets âgés, a également montré que l'âge supérieur à 65 ans était associé à un sur-risque de décès (OR 2,26, IC95% [2,17-2,36]) en ajustant sur la sévérité, l'origine du sepsis, le nombre de comorbidités (57).

L'excès de morbi-mortalité constaté s'explique par de multiples raisons :

- Tout d'abord, **les sujets âgés présentent essentiellement des infections d'origine bactérienne** contrairement aux plus jeunes chez qui les infections virales sont plus courantes. (exceptions de la grippe et du zona très fréquents avec l'âge.)
- **Les pathogènes rencontrés sont plus souvent nosocomiaux** ou acquis dans des établissements de long séjour donc potentiellement multi-résistants et plus difficiles à traiter. L'écologie bactérienne dans cette population est différente de celle observée chez les plus jeunes et souvent plus diverse. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre en probabiliste, en raison de cette écologie microbienne, a un impact négatif sur la flore des patients. En effet, elle favorise la sélection de pathogènes plus résistants qui nécessitent des antibiothérapies probabilistes à large spectre et conduit ainsi à un cercle vicieux (64).
- La diminution de réserve physiologique chez les séniors et le **terrain polypathologique sous-jacent** (avec un risque de décompensation des comorbidités en cas d'infection) aggravent le pronostic (65).
- Le **retard à l'initiation des antibiotiques** (possiblement en raison de la sémiologie atypique) est aussi associé à une surmortalité (28) comme l'ont montré Whitelaw *et al.* qui constataient chez 121 sujets âgés présentant une bactériémie une surmortalité chez les patients dont l'antibiothérapie était retardée (25).
- La physiopathologie du sepsis chez le sujet âgé est particulière, marquée par un état inflammatoire prolongé délétère, favorisant notamment la dénutrition et donc **l'immunodépression des patients à distance de l'infection**. Un épuisement des lymphocytes T après un sepsis sévère chez les patients âgés a bien été démontré également. Cela conduit à un risque d'infection secondaire accru (33,66,67).
- Enfin, **les séniors sont davantage sujets aux effets indésirables des traitements** et notamment des antibiotiques, par exemple en raison d'une insuffisance rénale plus fréquente (27). Le terrain parfois débilité des patients entraîne également une mauvaise tolérance des procédures invasives diagnostiques et thérapeutiques (voie intraveineuse (IV), transfert en réanimation).

Les patients âgés présentent une susceptibilité accrue aux infections et la mortalité associée à ces pathologies est plus importante que chez les plus jeunes. Ces infections sont également plus difficiles à diagnostiquer, ce qui complique la prise en charge thérapeutique.

Parmi les infections classiquement présentées par les sujets âgés, les bactériémies sont précisément une cause importante de morbi-mortalité et, comme d'autres épisodes infectieux, elles peuvent se présenter de manière atypique.

3. Les bactériémies chez le sujet âgé

3.1 Définition et critères diagnostiques des bactériémies

Les bactériémies sont définies comme la présence d'une bactérie viable dans le sang qui ne soit pas issue d'une contamination lors du prélèvement. Le diagnostic formel est posé par l'identification d'une bactérie dans un flacon d'hémoculture (68,69).

Selon le Center for Diseases Control (CDC) (69), plus précisément, le diagnostic de bactériémie est retenu si le patient présente : 1/ au moins une hémoculture positive (au moins un flacon) à une bactérie reconnue pathogène (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* et autres entérobactéries, *Listeria*...) ou 2/ au moins deux hémocultures de deux paires différentes positives à un germe considéré comme un contaminant car rarement pathogène (staphylocoques à coagulase négative, *Bacillus non anthracis*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Streptococcus viridans*, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp.) associées à la présence d'un des trois signes suivants : fièvre >38°C, frissons ou hypotension ; l'antibiogramme de ces bactéries devant être identique. Une paire ou une série d'hémocultures est composée d'un flacon aérobie et d'un flacon anaérobie.

Le diagnostic des bactériémies n'est donc pas clinique et nécessite impérativement un prélèvement microbiologique positif. La sémiologie est assez protéiforme, même chez les sujets jeunes et relativement peu spécifique. Néanmoins, pour prélever une hémoculture, une suspicion clinique préalable est nécessaire. Certains symptômes sont typiques lors d'un épisode bactériémique.

3.2 Sémiologie typique des bactériémies chez l'adulte

La sémiologie typique d'une pathologie correspond à la sémiologie classiquement rencontrée, elle est donc fréquente c'est-à-dire sensible. Néanmoins, elle doit aussi orienter précisément vers ce type d'affection à l'exclusion d'une autre, c'est-à-dire être spécifique.

De nombreux auteurs ont cherché à déterminer des signes cliniques ou des scores prédictifs de bactériémie devant conduire au prélèvement d'hémocultures. Deux revues de la littérature existent sur le sujet (70,71).

Le travail d'**Eliakim-Raz et al.** (70) identifie ainsi 15 études capables, en fonction des critères retenus, de définir des groupes avec faible (< 3%) ou forte (> 30%) probabilité clinique de bactériémie. Seulement trois études sont prospectives, validées sur une autre population et avec de bonnes performances (72-74).

- L'étude de Paul *et al.* (72) utilise un système informatique pour déterminer la probabilité de bactériémie en fonction de multiples données : constantes, signes infectieux, localisation, données démographiques. Il est très compliqué d'en tirer des conclusions générales sur les signes habituels de bactériémie et surtout de l'utiliser en pratique courante.

- Shapiro *et al.* (73) ont développé un modèle permettant de prédire la nécessité de prélever des hémocultures au sein d'une cohorte de 3730 patients admis aux urgences et suspects d'infection. Dans ce modèle, il faut, pour prédire une bactériémie, la présence d'un critère majeur parmi : une température > 39,5°C, la présence d'un cathéter intra-vasculaire ou une suspicion clinique d'endocardite ; ou la présence de deux critères mineurs parmi : une température entre 38,3°C et 39,4°C, un âge > 65 ans, des frissons, des vomissements, une hypotension artérielle < 90 mmHg, > 80% de polynucléaires neutrophiles, < 150 000/mm³ plaquettes, leucocytes totaux > 18000/mm³, créatinine > 2 mg/dL. La sensibilité et la spécificité de ce score sont respectivement de 98% [IC 95% : 96-100] et 29% [IC95% : 27-31%], avec des valeurs prédictives positive et négative de 11,1% [IC 95% : 10-13] et 99,4% [IC95% : 99-100]. Ainsi, ces critères sont très sensibles mais peu spécifiques des bactériémies. Ils incluent des critères biologiques, ce qui montre bien la difficulté, uniquement à partir de la clinique, de suspecter une bactériémie.

- Enfin, Lee *et al.* (74) ont décrit, dans leur étude portant sur 2422 patients présentant une pneumopathie, sept variables prédictives de bactériémie. Les trois variables cliniques sont une hypotension artérielle < 90 mmHg ((OR 2,54 [IC 95% 1,43-4,51]), p=0,001), une tachycardie > 125 battements/minute ((OR 2,16 [IC95% 1,26-3,72]), p=0,005) et une hypothermie < 35°C ou une hyperthermie > 40°C ((OR 4,17 [IC95% 1,04-19,9], p=0,043).

Coburn et al. (71), dans une autre revue de la littérature prenant en compte 35 études, mettent en avant la faible rentabilité de la fièvre isolée pour prédire une bactériémie avec un Rapport de Vraisemblance Positif (RVP) de 1,2 [IC 95% 1,0-1,4] pour un seuil à 38,3°C et de 1,4 [IC 95% 1,1-2] pour un seuil à 38,5°C. Les frissons en présence de fièvre ont un meilleur RVP qu'en l'absence de fièvre (2,2 versus 1,6). Ce constat résulte de l'analyse de notamment trois études (75-77).

- La première (75) portant sur 462 adultes fébriles arrivant aux urgences trouve un Risque Relatif (RR) de 2,5 [IC95% 1,5-4,1] de présenter une bactériémie en présence de frissons. Ce chiffre a été validé dans une deuxième cohorte avec un RR de 4,3. Ce qui donne une sensibilité comprise entre 58 et 73% et une spécificité entre 62 et 65% pour ce signe en présence de fièvre.

- L'intensité des frissons serait elle aussi importante à prendre en compte selon Tokuda *et al.* (76). Le RR de bactériémie augmenterait de 4,1 à 12 selon que le patient présente

uniquement une sensation de froid avec besoin de se couvrir (frisson léger) ou des frissons avec tremblement musculaires incoercibles en présence d'une fièvre à plus de 38°C (température axillaire ou orale). La sensibilité maximale de ce signe serait de 87,5% pour des frissons légers avec une spécificité associée de 51%. Cette dernière monterait à 90% en cas de frissons avec tremblements.

- La troisième étude (77) a montré chez des patients fébriles à plus de 38°C que la présence ajoutée de frissons multiplierait par 2,38 la probabilité de bactériémie à *S. aureus* associée aux soins.

Coburn relève également deux études sur la performance du SRIS pour prédire les bactériémies : sa sensibilité est comprise entre 80 et 96%, et sa spécificité entre 27 et 47% (71).

L'étude de Taniguchi *et al.* (47) a aussi montré, chez des patients suspects d'infection, que la présence de frissons avec tremblement multiplierait par 2,53 [IC95% 1,50-4,28] la probabilité que le patient ait une bactériémie. Une fièvre > 38,5°C multiplierait cette probabilité par 1,93 [IC95% 1,14-3,28].

Quant à l'hypothermie, qui est classiquement décrite comme une température corporelle < 36°C (26), elle a été incluse dans les critères du SRIS en 1992 (68) sans qu'un argumentaire sur le choix de ce critère et son seuil soit fourni. Plusieurs études ont par la suite repris un critère composite similaire à celui du SRIS avec « hyperthermie ou hypothermie » et ont montré qu'il est un facteur prédictif de bactériémie (74,78,79). En revanche, il n'y a pas d'études sur la sensibilité et la spécificité de l'hypothermie pour le diagnostic de bactériémie en population générale. L'incidence de l'hypothermie semble faible chez les patients avec bactériémie (entre 3 et 12%) (80,81). Ce signe est donc davantage spécifique que sensible de ce type d'infection. Cela a été montré chez les sujets âgés (80) : chez 71 sujets avec un âge moyen de 80 ans ayant une bactériémie, la sensibilité de l'hypothermie serait de 1,5% mais la spécificité de 89% pour le diagnostic de cette infection.

Il n'existe pas de consensus définissant les signes typiques de bactériémie. Néanmoins, l'IDSA recommande de rechercher une infection en réanimation chez tout patient fébrile à plus de 38,3°C ou hypotherme à moins de 36°C, mais sans recommander la réalisation systématique d'hémocultures à ce stade. Néanmoins, il est précisé que, devant la gravité de l'infection diagnostiquée par une hémoculture positive, des prélèvements doivent être envisagés si l'examen clinique ne suggère pas fortement une cause non infectieuse à la fièvre (39).

Enfin, il faut s'intéresser aux hémocultures positives à staphylocoques à coagulase négative, contaminants habituels mais parfois pathogènes. L'étude d'Elzi *et al.* (82) portant sur 654 hémocultures positives à ces bactéries a montré que les facteurs prédictifs d'une vraie bactériémie en analyse multivariée sont les trois critères cliniques du SRIS : une fièvre > 38°C ou une hypothermie < 36°C (OR 2,93 [IC95% 1,91-4,5]), une tachycardie > 90/min (OR 2,29 [IC95% 1,5-3,5]) et une tachypnée (fréquence respiratoire > 20/min) (OR 2,4 [IC 95% 1,3-4,43]).

Au final, il n'existe pas de critères diagnostiques cliniques de bactériémie. Cependant, l'ensemble de ces études montre que les signes devant faire suspecter une bactériémie sont une fièvre, la présence de frissons d'autant plus qu'ils sont associés à de la fièvre et une hypotension artérielle. Il s'agit d'ailleurs des trois critères cliniques retenus pour le diagnostic de bactériémie quand la bactérie identifiée dans les hémocultures est un contaminant issu de la flore cutanée (69).

Le diagnostic des bactériémies est compliqué chez le sujet âgé. Or elles sont plus fréquentes dans cette population et surtout plus sévères.

3.3 Epidémiologie des bactériémies chez le sujet âgé

Les bactériémies représentent aux États-Unis la neuvième cause de décès chez les patients âgés (28). Mayr *et al.* (83) ont montré chez 1 861 088 patients hospitalisés aux États-Unis pour une infection, avec un âge médian de 69 ans, que les bactériémies sans porte d'entrée identifiée correspondaient à 7,2% des causes d'infection, derrière les infections respiratoires (34,5%), urinaires (17,3%), digestives (14,7%) et les infections de la peau et des tissus mous (14,5%). L'incidence des bactériémies augmente avec l'âge de 4,47 pour 1000 entre 65 et 74 ans à 18,1 pour 1000 après 85 ans (84). La moitié des bactériémies surviennent chez des patients de plus de 65 ans (85). Il s'agit d'une infection classique de la personne âgée mais également redoutable car c'est une des infections les plus graves. La mortalité varie entre 11 et 30% à 7 jours (86-95) mais s'élève jusqu'à 45% à 1 mois (96) et 49% à 3 mois notamment dans le cas d'infections nosocomiales (84) (**Tableau 3**). Elle est 1,5 à 3 fois plus élevée que chez les plus jeunes (65,89,92-94) et souvent précoce : dans les 3 à 7 premiers jours (45,91,93,94). La fréquence des chocs septiques est également plus élevée (85) et leur mortalité augmente avec l'âge (7 fois plus que chez les plus jeunes en cas de sepsis sévère) (97).

Leur coût financier est important (84) et les séjours hospitaliers prolongés (85). En effet, la perte d'autonomie chez les patients guéris de cet épisode justifie des soins de rééducation et réadaptation prolongés voire une institutionnalisation ou la mise en place d'aides au domicile.

Les facteurs de risque de décès identifiés dans les études en population âgée sont essentiellement liés à l'hôte (97) : statut fonctionnel (84,86,98), nombre de comorbidités (84,87,92,94), insuffisance rénale chronique (88), retard à l'initiation de l'antibiothérapie /antibiothérapie probabiliste inappropriée (65,92,98), CRP augmentée (92), fièvre peu marquée (92), porte d'entrée digestive (92,98), porte d'entrée pulmonaire (91,92), absence de porte d'entrée objectivée (65,88), hypotension/gravité du tableau clinique (65,84,88).

Il existe aussi des facteurs de risque de décès liés aux pathogènes : le caractère nosocomial (taux de décès jusqu'à 2 fois supérieur (90)), les cocci Gram positif dans les cas nosocomiaux (65,96), la résistance à la méticilline de *S. aureus* (92,93).

Concernant les bactériémies nosocomiales, elles représentent 10% de l'ensemble des bactériémies du sujet âgé, mais ce taux augmente à 55% dans une étude de cohorte rétrospective sur 347 patients (90) quand elles sont associées aux infections liées aux soins. Gavazzi *et al.*, dans une étude rétrospective multicentrique de 1740 bactériémies en France, trouvent 49% de cas nosocomiaux et 51% de communautaires (93). Les facteurs de risque de bactériémie nosocomiale seraient la présence d'un cathéter intra-vasculaire et l'alitement (86). La même équipe a montré chez 62 patients présentant une bactériémie nosocomiale que les facteurs de risque de décès à 7 jours sont l'absence de symptomatologie typique (fièvre ou hypothermie ou frissons ou choc septique) (OR 9,7, IC 95% [3,7-25,7]) et à 30 jours un score ADL < 2 témoignant d'une grande dépendance (OR 8,3, IC 95% [4,3-16,4]) (96). La dépendance fonctionnelle et un score de comorbidité élevé seraient aussi des facteurs de risque de décès chez 830 patients présentant une bactériémie nosocomiale selon Kaye *et al.* (84).

Le tableau 3 adapté de la revue de la littérature de Yahav *et al.* (85) résume les principales publications ayant étudié la mortalité des bactériémies chez les plus de 75 ans (à l'exclusion de celles ne traitant que des bactériémies nosocomiales).

Tableau 3 : Mortalité des bactériémies chez les sujets de plus de 75 ans

Comparaison des taux de mortalité des bactériémies chez les sujets de plus de 75 ans									
Etudes (référence)	Nb de sujets	Age (ans)	Caractéristiques de la bactériémie			Taux de mortalité			
			Type de bactériémie	Porte d'entrée	Sévérité	1 semaine	1 mois	Intra-hospitalière	3 mois
Leibovici (1993) (99)	338	>80	N=24%	U=50%, P=10%	13% choc septique	22%	50%	35%	85%
Gavazzi (2002) (93)	182	>85	N=0%	U=31%, P=18,1%	-	15%	-	-	-
Soogard (2008) (100)	909	>80	N=0%	U=43%, P=15%	-	14%	21%	-	-
Retamar (2014) (65)	120	>80	N=53%	U=26%, Inc=24%	27% choc septique + sepsis sévère	-	28%	-	-
Lee (2007) (89)	69	≥85	N=0%	U=27%, P=18,8%	39% choc septique	-	-	-	26%
Wester (2013) (94)	118	≥85	N=0%	U=33%, P=33%	46% de défaillance d'organe	-	-	12,7% à 14 jours	-

Adapté de la revue de la littérature de Yahav *et al.* (85). Les études centrées sur les bactériémies nosocomiales ont été exclues. Inc, Inconnue ; N, Nosocomial ; Nb, nombre ; P, pulmonaire ; U, Urinaire

3.4 Ecologie microbienne et portes d'entrée des bactériémies du sujet âgé

La majeure partie des bactériémies sont causées par des bactéries à Gram négatif (40 à 60% des isolats bactériens) (85). *Escherichia coli* est le pathogène le plus fréquent (47,65,86-88,9-93,95), notamment car la principale porte d'entrée est urinaire (86,89,91,97). La prévalence de cette bactérie est plus importante que chez les sujets plus jeunes (80,87,89).

Les autres bactéries les plus fréquemment rencontrées sont *S. aureus* (91,93) et les espèces du genre *Providencia* ou *Proteus* selon les études. Dans les cas nosocomiaux, *Pseudomonas aeruginosa* (86) est la principale bactérie identifiée, quasiment aussi fréquemment que *S. aureus* (90,93). Celui-ci a été associé à une plus grande mortalité dans une série rétrospective de 76 bactériémies survenues chez des patients de plus de 80 ans avec 28,9% de décès intra-hospitalier (101). La porte d'entrée principale était alors les plaies ; le matériel intra-vasculaire n'arrivant qu'en 3^e position (**Tableaux 4 et 5**).

Les épisodes polymicrobiens représentent entre 6,1 et 11,1% des cas (86,92,93). Leur incidence semble croître avec l'âge (89,92). Ainsi dans l'étude de Hernandez *et al.* (92), le taux passe de 7,2% chez les 65-74 ans à 11,1% ($p < 0,005$) chez les plus de 85 ans.

Par ailleurs, 79% des bactériémies du sujet âgé sont secondaires à une infection localisée (86,90,93) : en premier lieu les voies urinaires (65,95), puis les poumons, la peau et tissus mous ou les voies biliaires selon les études (47,88,89,91-93,97). Crane *et al.* (90) trouvent une porte d'entrée majoritairement via le matériel intra-vasculaire dans les bactériémies nosocomiales, suivie par les infections urinaires. Il semble en fait, que chez les sujets âgés de moins de 75 ans, la porte d'entrée cutanée soit la principale pourvoyeuse de bactériémies nosocomiales mais que chez les très âgés, la porte d'entrée principale des bactériémies nosocomiales reste urinaire (93). Les revues de la littérature de Yahav *et al.* (85) et Mylotte *et al.* (91) confirment ces données (**Tableaux 4 et 5**). Il faut néanmoins garder à l'esprit que la porte d'entrée urinaire est peut-être sur-diagnostiquée, une bactériurie asymptomatique (colonisation) pouvant être incriminée à tort et la vraie porte d'entrée n'est pas identifiée car des examens plus invasifs, comme une coloscopie par exemple, ne sont pas toujours réalisés.

Alors que le taux de mortalité en cas d'origine urinaire est le plus faible, celui des pneumopathies est le plus élevé allant jusqu'à 50% (91). La mortalité serait plus élevée pour les bactériémies primitives que secondaires à un autre foyer infectieux (86).

La mortalité élevée de ces infections est en partie expliquée par le retard diagnostique ou l'inadéquation de la prescription antibiotique initiale pouvant résulter d'une présentation clinique atypique.

Tableau 4 : Porte d'entrée des bactériémies du sujet âgé.

Etude (référence)	Design	Nombre de bactériémies	Age seuil pour définir les sujets âgés	Porte d'entrée (pourcentages)							
				Urinaire	Respiratoire	Abdominale	Cathéter	Peau et tissus mous	Autre	Inconnue	Primaire
Meyers 1989 (118)	R	100	65	27	12	16	9	6	-	21	-
Chassagne 1992 (80)	P	71	65	32	17	10	-	11	14	-	-
Fontanarosa 1992 (95)	R	79	65	44	27	9	-	3	5	11	-
Pfitzenmeyer 1995 (106)	P	46	62	59	11	20	-	-	7	-	-
Gavazzi 2002 (93)	R	758	65	24	10	12	9	8	4	30	-
Gavazzi 2002 (93)	R	649	76	29	12	11	7	6	3	28	-
Gavazzi 2002 (93)	R	333	85	39	14	11	2	8	2	24	-
Lee 2007 (89)	P	406	65	31	8	4	4	10	-	-	14
Lee 2007 (89)	P	69	85	28	19	1	1	9	-	-	17
Crane 2007 (90)	R	347	65	34	10	12	-	-	-	-	21
Soogard 2008 (100)	R	1092	65	36	19	10	-	-	15	19	-
Soogard 2008 (100)	R	909	80	43	15	11	-	-	8	24	-
Reunes 2011 (86)	R	142	70	31	14	7	20	11	-	-	14
Rebelo 2011 (88)	R	31	65	39	45	-	-	13	10	10	-
Rebelo 2011 (88)	R	63	75	48	37	-	-	13	3	3	-
Rebelo 2011 (88)	R	41	85	51	32	-	-	15	10	5	-
Wester 2013 (94)	R	334	65	40	28	-	-	-	18	14	-
Wester 2013 (94)	R	118	85	33	33	-	-	-	12	22	-
Retamar 2014 (65)	P	120	80	26	11	18	12	7	2	24	-
Hernandez 2015 (92)	P	2605	65	35	10	19	7	4	6	15	-

Adapté de la méta-analyse de Yahav *et al.* (85). P, Prospectif ; R, Rétrospectif

Tableau 5 : Agents bactériens responsables et portes d'entrée infectieuse des bactériémies chez les patients vivant en EHPAD

	Etudes (référence)				
	Setia <i>et al.</i> (1982) (102)	Rudman <i>et al.</i> (1985) (103)	Muder <i>et al.</i> (1989) (104)	Siegman-Ingra <i>et al.</i> (1997) (105)	Mylotte <i>et al.</i> (2000) (91)
Age moyen (ans)	79	70	69	83	83
Nombre de cas	100	42	163	68	169
Pathogènes identifiés					
Total des isolats	109	NP	207	75	284
<i>Escherichia coli</i>	32	12%	13	24	27
<i>Providencia</i>	6	19%	13	*	1
<i>Proteus</i>	14	14%	13	21	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	9	12	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	5%	5	0	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	0%	10	5	13
<i>S. aureus</i> méticillino-résistant	NP	7%	5	9	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	7%	3	7	6
<i>Enterococcus</i>	4	7%	8	1	9
Source d'infection (%)					
Urinaire	56	55	55	56	51
Peau et tissus mous	14	7	9	18	4
Respiratoire	10	7	11	7	11
Gastro-intestinale	6	NP	NP	3	8
Inconnue	7	21	23	10	22
Mortalité (% des sujets)	35	21	21,5	35	18

Adapté de la revue de la littérature de Mylotte *et al.* (91). NP, Non précisé, * inclus dans cette étude avec les *Proteus*.

3.5 Présentation clinique des bactériémies du sujet âgé

Étant données la gravité et la fréquence de ces infections, il est nécessaire d'en améliorer la prise en charge diagnostique afin d'initier au plus tôt un traitement efficace. Mais, comme pour les autres types d'infection, des particularités sémiologiques existent dans cette population.

Par rapport aux patients de moins de 65 ans, les patients plus âgés seraient globalement moins symptomatiques, ils présenteraient moins de frissons, moins de sueurs (80), mais davantage de défaillances d'organe (insuffisance rénale, détresse respiratoire) et de confusion (89). Il a été rapporté jusqu'à 36% d'épisodes de bactériémie sans fièvre associée (71,80,87,91,92,94,95) et un patient sur cinq ne réunit pas les critères de SRIS (68,94) au moment du diagnostic. Dans une étude portugaise portant sur 135 bactériémies chez des patients de plus de 65 ans, le taux de décès est identique selon que les patients présentent ou non les critères de sepsis (88) montrant ainsi l'insuffisance de ces critères à visée pronostique. La fréquence des chocs septiques en cas de bactériémie chez les sujets âgés

varie entre 12,3% et 39% selon que l'on fixe un âge pour les patients supérieur à 65 ans dans le premier cas (92) ou supérieur à 85 ans dans le deuxième (89). Ce pourcentage d'infections sévères est plus important que chez les adultes plus jeunes (85,89,92).

Plusieurs études ont tenté de déterminer les signes cliniques les plus spécifiques et sensibles de bactériémie dans cette population.

Concernant la fièvre, les études sont contradictoires (47,80,95). L'absence de fièvre n'éliminerait pas le diagnostic de bactériémie mais sa présence ne serait pas spécifique du diagnostic pour autant. De plus, comme détaillée auparavant, la définition même de la fièvre est débattue chez la personne âgée. Certaines publications proposent des seuils diagnostiques pour la fièvre à 37,5°C en rectal ou 37,8°C et dans ce cas, seuls 6% des épisodes bactériémiques surviendraient en contexte d'apyrexie (92). L'étude de Green, comparant 38 bactériémies chez des sujets de plus de 80 ans par rapport à 117 d'âge inférieur, avec un seuil diagnostique à 37,2°C, trouve une fièvre dans plus de 80% des épisodes bactériémiques chez les plus de 80 ans, sans différence significative avec les plus jeunes (87). Une étude plus ancienne de 1995 (106) sur 46 bactériémies chez des patients de plus de 62 ans trouve une meilleure Valeur Prédictive Positive (VPP) pour la fièvre pour un seuil de 38,5°C (Sensibilité 87%, Spécificité 27%, RR 2,46, p<0,05). Il a aussi été montré que, parfois, le pic thermique est retardé chez la personne âgée infectée.

Les études rapportant un nombre important de bactériémies sans fièvre ne tiennent pas forcément compte de ces données, voire ne définissent pas la température seuil considérée comme de la fièvre dans leur protocole (91). Yahav *et al.* (85) dans leur revue de la littérature sur les bactériémies des sujets âgés ont repris ces différentes études qui montrent bien l'hétérogénéité des critères diagnostiques de fièvre. L'hypothermie, elle, est rapportée dans 0,3 à 10% des cas (85) (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Seuils de température pour définir la fièvre et l'hypothermie dans les études sur les bactériémies du sujet âgé

Etude (référence)	Design	Nombre de bactériémies	Age seuil pour définir les sujets âgés	Définition de la fièvre (°C)	% fébriles	Définition de l'hypothermie (°C)	% hypothermes
Gleckman 1982 (111)	R	192	65	NP	87	-	-
Meyers 1989 (118)	R	100	65	>38,3	65	<36,1	2
Chassagne 1992 (80)	P	71	65	>38,5	80	NP	1,5
Fontanarosa 1992 (95)	R	79	65	>38,3	37	<36,1	10
Pfitzenmeyer 1995 (106)	P	46	62	≥38,5	74	-	-
Lee 2007 (89)	P	406	65	>38,5	86	NP	3,9
Lee 2007 (89)	P	69	85	>38,5	77	NP	1,4
Wester 2013 (94)	R	334	65	≥38,5	64	<36,0	0,3
Wester 2013 (94)	R	118	85	≥38,5	64	<36,0	1,7
Green 2014 (87)	R	38	80	>37,2	79	-	-

Adapté de la méta-analyse de Yahav *et al.* (85). NP, non précisé ; P, Prospectif ; R, Rétrospectif, °C, degrés Celsius ; %, pourcentage

La présence de frissons serait un bon marqueur de bactériémie d'après une étude japonaise (47). Taniguchi *et al.* ont montré que la présence de frissons multiplierait par trois la probabilité d'avoir une authentique bactériémie (OR 3,06 IC95% [1,30-7,19], p=0,01) en prélevant des hémocultures chez 174 patients de plus de 80 ans suspects d'infection qu'ils soient fébriles ou non. Dans cette même étude, 46,6% des patients de plus de 80 ans avec hémocultures positives ont eu des frissons. Le problème est la sensibilité de ce signe qui est moins bonne que chez les plus jeunes, si on compare par exemple à l'étude de Tokuda (76). Ainsi une étude française, menée par Chassagne *et al.* (80) portant sur des sujets âgés de plus de 65 ans a trouvé une spécificité de 81% mais une sensibilité de seulement 33% des frissons. Pfitzenmeyer *et al.* (106) trouvent une sensibilité de 39,1% et une spécificité de 87,9% pour les frissons pour le diagnostic de bactériémie du sujet âgé de plus de 62 ans, et une VPP de 22,5%. Le choc septique aurait la meilleure VPP (37,5%), une sensibilité de 6,5% et une spécificité de 99%. Une étude américaine (95) a montré chez 76 patients que les signes les plus spécifiques de bactériémie étaient les frissons, l'altération de la vigilance, les vomissements mais pas la fièvre. Parmi les autres signes, l'étude de Chassagne *et al.* (80) a trouvé pour les plus sensibles, la fièvre et comme plus spécifiques (> 80%) l'hypothermie, les frissons, sueurs, splénomégalie et la confusion bien que leur sensibilité soit comprise entre 1,5 et 33% seulement et que leur fréquence soit deux à trois fois moins importante que chez des patients de moins de 65 ans.

Les bactériémies chez les séniors se présentent donc souvent avec moins de fièvre, moins de frissons mais avec des signes atypiques comme des troubles digestifs ou une confusion. Le fait de présenter une sémiologie atypique est, en plus, associée à un taux de décès accru (92,94). Les facteurs associés à l'atypie sémiologique des bactériémies du sujet âgé sont mal connus.

De nombreux travaux ont étudié la sémiologie des bactériémies des sujets âgés en la comparant à celle de patients plus jeunes et en utilisant des seuils variables de 65 ans ou 80 ans pour définir les séniors. Mais l'âge n'est pas forcément le meilleur paramètre pour différencier les profils sémiologiques observés (47,87,89,93,94). L'âge physiologique, probablement plus que l'âge civil est à prendre en compte. En effet, comme le décrit bien le modèle de Bouchon (22), le processus de vieillissement se caractérise par un vieillissement physiologique des organes auquel peuvent venir s'ajouter des comorbidités qui accélèrent le déclin de la fonction de ces appareils. Aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée au lien entre comorbidités et présentation clinique atypique des bactériémies chez les sujets âgés.

Par ailleurs, la population des séniors est très hétérogène. Comme cela a déjà été mentionné, on distingue ceux avec un vieillissement réussi et d'un autre côté les « fragiles » ou polyopathologiques, plus ou moins dépendants. Ces différentes populations présentent-elles la même sémiologie ? Ceux avec un vieillissement réussi, par leur mode de vie et leurs activités, se rapprochent des sujets jeunes. Cela pourrait conduire à l'hypothèse que ceux-ci présenteraient une sémiologie comparable aux jeunes en cas de bactériémie. *A contrario*, les plus dépendants ou les polyopathologiques pourraient être ceux présentant des signes plus atypiques. Il n'y a pas non plus d'études sur le lien entre statut fonctionnel des patients âgés et sémiologie des bactériémies. Beaucoup d'études ont porté sur le lien entre comorbidité et niveau d'autonomie chez la personne âgée et il en ressort que les deux, bien que liés, ne sont pas pour autant forcément corrélés. L'un influence-t-il alors plus la clinique que

l'autre ? (105) Comme il a été explicité plus haut, toutes les comorbidités n'ont pas le même impact sur une personne : certaines affecteront davantage l'autonomie fonctionnelle (comme les affections rhumatologiques ou les démences par exemple) sans pour autant présenter un risque de décès direct important alors que d'autres vont davantage mettre en jeu le pronostic vital à court terme (comme une cardiopathie ischémique) sans forcément induire une perte d'autonomie importante. Le statut fonctionnel des patients âgés ainsi que les comorbidités qu'ils présentent pourraient avoir un impact sur la sémiologie des bactériémies.

Au total, la population gériatrique se distingue de la population générale par son hétérogénéité allant du vieillissement réussi à la polymorbidité et la perte d'indépendance fonctionnelle. La prise en charge médicale des patients âgés est un enjeu majeur de santé publique. Elle est rendue difficile au plan diagnostique car ces patients présentent fréquemment des atypies sémiologiques. Parmi les causes de ces atypies cliniques, la perte d'indépendance fonctionnelle et des scores de comorbidités élevés pourraient jouer un rôle important. Cette atypie est d'autant plus redoutable quand elle concerne des pathologies graves comme les infections dont le retard diagnostique peut conduire au décès par retard à l'initiation d'une antibiothérapie. Les bactériémies sont une infection classique et sévère dans cette population âgée. Leur diagnostic repose sur la positivité d'un examen microbiologique à la différence d'autres pathologies infectieuses comme la pneumopathie ou l'infection urinaire dont le diagnostic nécessite un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Il était intéressant d'étudier la sémiologie de cette infection en s'appuyant sur cette certitude diagnostique (diagnostic robuste). Les bactériémies du sujet âgé peuvent se présenter sans fièvre, hypothermie ni frissons. L'origine de cette clinique atypique n'a pas été étudiée. La question était de mieux comprendre d'où provient cette atypie sémiologique et d'en étudier le pronostic.

Question de recherche et objectifs du travail

Notre question de recherche était de savoir quel était le pronostic des bactériémies du sujet âgé dont la présentation clinique est atypique et quels sont les facteurs de risque de cette atypie.

Notre hypothèse de travail était que la présentation clinique atypique des bactériémies retarderait leur diagnostic, aggravant leur pronostic et serait un facteur de risque de décès. La dépendance et la polymorbidité seraient des facteurs de risque de sémiologie atypique.

L'objectif principal était de déterminer la mortalité des bactériémies du sujet âgé à 1 semaine et 3 mois ainsi que ses facteurs de risque.

Les objectifs secondaires étaient de :

- déterminer si l'atypie sémiologique était un facteur de risque de décès
- décrire la présentation clinique des bactériémies dans cette population
- déterminer les facteurs de risque d'atypie sémiologique
- comparer les scores ADL avant l'épisode infectieux, à 1 mois et 3 mois
- décrire l'écologie bactérienne des bactériémies dans cette population et leur porte d'entrée.

Partie II : Article

(Article en préparation en vue de soumission. Dans un souci d'exhaustivité et pour la thèse, beaucoup de données ont été présentées dans les tableaux et la discussion de cet article. L'ensemble sera allégé pour la soumission.)

Atypical presentation of bacteremia in elderly people is a risk factor for death

Authors : HYERNARD C.¹, BREINING A.², DUC S.¹, CAZANAVE C.³, LAMBERT M.⁴, BONNET F.⁵, MERCIÉ P.⁶, DUFFAU P.⁶, CAMOUS F.⁷ RAINFRAY M.¹, ROUBAUD-BAUDRON C.¹

Affiliations :

1. Pôle de Gériatrie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Université de Bordeaux, France.
2. Gériatrie. Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, APHP, France
3. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France
4. Service de Médecine Interne et Post-urgences. Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France
5. Service de Médecine Interne et Maladies infectieuses. Hôpital Saint-André, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France
6. Service de Médecine Interne et Immunologie clinique. Hôpital Saint-André, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France
7. Service de Réanimation Médicale. Hôpital Saint-André, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France

Corresponding author:

ROUBAUD-BAUDRON Claire, Pôle de Gériatrie Clinique, Hôpital Xavier Arnoz, avenue du Haut Lévêque, 33604 Pessac, +33 (0) 5 57 65 66 10, claire.roubaud@chu-bordeaux.fr

Abstract:

Introduction: The absence of typical signs of bacteremia is described in elderly patients impacting diagnosis and prognosis.

Objective: To determine risk factors for mortality of bacteremia in elderly patients and factors associated with atypical presentation.

Material and methods: We conducted an observational prospective study at Bordeaux University Hospital (France) in 2016. All consecutive patients ≥ 75 years with bacteremia were included. Atypical presentation was defined as the absence of temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$, chills or severe sepsis. Mortality and functional status (Activities of Daily Living (ADL)) were recorded at 1 week (D7) and 3 months (M3).

Results: 131 patients were included (mean age 85.0 ± 5.6 years, 46.6% female). D7- and M3-mortality rates were 9.2 and 41.4%, respectively. In multivariate analysis, at D7, atypical presentation tended to be associated with death (odds ratio (OR)=3.44, 95% confidence interval (CI) (0.82-14.49), $p=0.092$). M3-mortality risk factors were: atypical presentation (OR=3.97, 95%CI (1.34-11.77), $p=0.013$), nosocomial infection (OR=5.69, 95%CI (2.04-15.87), $p=0.001$), congestive heart failure (OR=4.79, 95%CI (1.87-12.28), $p=0.001$), and active malignancy (OR=3.20, 95%CI (1.13-9.06), $p=0.029$). Diabetic patients and those infected with *Staphylococcus aureus* were more likely to have atypical signs of infection. ADL score decreased from 3.6 ± 2.0 before bacteremia, to 2.9 ± 2.2 3 months later ($p=0.052$).

Conclusion: Elderly patients with bacteremia have a poor vital and functional prognosis at short and long term. Physicians should be aware of the occurrence of bacteremia without infectious typical signs associated with an increased risk of death. Blood samples should be considered in elderly, especially diabetic patients, with unexplained clinical manifestations.

Key words: bacteremia, aged, aged and over, elderly, outcome, afebrile, risk factor, mortality

Introduction

Elderly population has increased those last decades; the proportion of people over 60 years is expected to reach 30% in Europe, North America and several Asian countries in 2050 (1). Elderly people are more prone to develop infections (2–4) with a risk 13 times greater than younger people (3). Bacteremia accounts for 7% of infections occurring in elderly population (5) with a mortality rate between 11 and 30% after one week (6–12) and up to 45% after one month (13). Other long-term outcomes associated with bacteremia like functional or cognitive statuses, site of discharge (home or institution) or quality of life are not well documented (6).

Bacteremia is defined by the presence of a microorganism in a blood culture (14). Symptoms classically observed during bloodstream infections are fever or hypothermia, chills or hypotension (10,15–17). Tachycardia and tachypnea are also often described (10,18). Unfortunately, those signs can be observed in any kind of infections. Because of bacteremia severe prognosis, it is recommended by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (19) to consider blood culture whenever fever cannot be attributed to a non infectious origin.

It is classically described that clinical presentation of infection varies between elderly people and younger populations (20). Older patients often lack typical signs such as fever, urinary symptoms in pyelonephritis (21) or cough in pneumonia. Geriatric syndromes such as delirium (22), falls or urine retention are more frequent as initial presentation. Infectious signs can also be hidden by loud symptoms of a decompensated comorbidity. Absence of fever occurs in up to 30% of elderly people (8,9,11,15,23,24) associated with a poorer outcome (25). Those specificities can delay diagnosis and antimicrobial initiation, thus worsening prognosis.

In our current practice, bacteremia presentation in elderly is heterogeneous: some patients behave like younger patients presenting chills and fever whereas others only present fatigue or delirium. This heterogeneity is well known in geriatrics from healthy aging (1) with few chronic pathologies and independence in activities of daily living to frailty or dependence and multimorbidity (26).

We hypothesized that first, atypical presentation of bacteremia, i.e. absence of fever or chills is responsible for a delay in diagnosis and so is a risk factor for death; and second, disability and multimorbidity could be risk factors for this non-specific clinical presentation.

The main objective of this study was to determine bacteremia mortality rate and associated risk factors in the elderly. Secondary objectives were to describe risk factors associated with atypical presentation and to compare functional status before bacteremia, 1 and 3 months after.

Material and Methods

Population and setting

A prospective observational study was conducted at Bordeaux University Hospital (France) between April 2016 and January 2017. All consecutive patients aged 75 or over, hospitalized in geriatric, internal medicine, infectious diseases and emergency departments or intensive care unit (ICU) with a first diagnosis of bacteremia were included. Our study protocol was approved by the Committee for the Protection of Persons (DC 2016/55) and the French National Agency Regulating Data Protection (n° 1935307 v 0).

Data collection

Data were obtained *via* medical record and interview of the patient, his family or his referring physician.

The following data were collected:

- Demographic characteristics, reason for admission to hospital,
- Underlying comorbidities and comorbidity scores (Charlson index (27) and Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) (28)), number of medications, immunosuppression factors
- Functional status (living place, index of Activities of Daily Living (ADL) (29) and index of Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (30) within 3 months before hospitalization),
- Clinical characteristics (symptoms before admission, vital signs and symptoms when blood samples were collected for culture, origin of infection), laboratory tests (leukocytes, C Reactive Protein (CRP), creatinin, Glomerular Filtration Rate (GFR) calculated by Cockcroft formula, total proteins level),
- Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) criteria (31), quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) score (32),
- Microbiological data (pathogens isolated from blood cultures, susceptibility pattern), and antimicrobial treatment (appropriate or not, delay between symptoms onset and treatment initiation)
- Factors that could impact clinical presentation such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroids, antibiotic prescription within 7 days before bacteremia, beta-blockers,
- Outcomes, evaluated at 1 week (D7), 1 month (M1) and 3 months (M3): death and causes of death, hospital discharge, institutionalization and functional status (ADL).

Definitions

Bacteremia was defined according to Center for Diseases Control (CDC) criteria (14): presence of a recognized-pathogenic bacteria in one or more blood samples or presence of a contaminant (*Corynebacterium* spp., *Bacillus* not *Bacillus anthracis* spp., *Propionibacterium* spp., coagulase-negative staphylococci, viridians group streptococci, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp.) cultured from two or more blood cultures drawn on separate occasions associated with clinical signs of infection.

Polymicrobial bacteremia was defined as identification of several pathogenic bacteria in blood sample (same or distinct bottles) over a period of 48 hours maximum.

Multidrug resistant bacteria were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or *epidermidis* (MRSE), extended spectrum β -lactamase (ESBL) or extended-spectrum cephalosporinase (CASE) *Enterobacteriaceae*.

Bacteremia was considered as “*health-care associated*” if it was acquired after contact with the healthcare services (14). It included nosocomial bacteremia (infection happening 48 hours after hospital admission) and infections occurring in patients that had been discharged from hospital in the last three months, had been treated by intravenous drug at home in the last month, or patients on dialysis or living in a nursing-home residence (33). Otherwise, bacteremia was considered as “community-acquired”.

Source of bacteremia was established if a primary site of infection was identified because of obvious clinical local signs of infection or because of isolation of the same bacteria in this site by a microbiological sampling. Otherwise, source of infection was unknown.

Antimicrobial treatment was considered appropriate when bacteria was susceptible to standard *in vitro* testing and if treatment was started before bacteria was identified in blood culture.

Temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$, chills or hypotension ($< 90\text{mmHg}$), severe sepsis or septic shock were considered as typical clinical signs of bacteremia. Clinical presentation of bacteremia was considered “atypical” if none of these signs was present. Fever was defined as temperature ≥ 38.3 and hypothermia as temperature $< 36^{\circ}\text{C}$.

SIRS was defined according to international standards when two criteria were met among : temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$, tachycardia $> 90/\text{min}$, tachypnea $> 20/\text{min}$, leucocytes $> 12\,000/\text{mm}^3$ or $< 4000/\text{mm}^3$ (32). qSOFA criteria comprised : tachypnea $> 22/\text{min}$, altered mental status and systolic blood pressure $< 100\text{mmHg}$ (32). Severe sepsis consisted in sepsis with hypotension (31). But we also considered “severity” of the infection if the patient experienced severe sepsis, septic shock, ICU admission, or organ failure (cardiac, respiratory, renal or neurological).

Functional status was assessed according to ADL and IADL scores. For each item of the scores, 1 was assigned if the patient was totally independent or 0 if he needed any help. ADL score thus ranged from 0 to 6 and IADL from 0 to 8.

Immunocompromised patients were those presenting at least one of the following

conditions: active malignancies, chemotherapy, chronic renal failure (GFR <30mL/min), diabetes, alcohol abuse, cirrhosis, corticosteroid therapy with a dose superior to 10 mg per day during more than one month, neutropenia and hypogammaglobulinemia.

Etiologies of death were initial episode of bacteremia, new sepsis, acute non-infectious event (such as stroke, cranial trauma, hip fracture...) and chronic disease (malignancy, chronic heart failure...)

Statistical Analysis

Demographic, clinical and bacteriological characteristics were described at baseline and compared in two univariate analyses according to patient survival status and clinical presentation (typical or atypical). Categorical variables were presented as percentage and frequency and compared with χ^2 or Fisher test when appropriate. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) and compared with Student or Wilcoxon-Mann Whitney test when appropriate. A binary logistic regression model with survival as the dependent dichotomous variable was used to determine parameters associated with mortality. Relevant clinical and biological data resulting in a p -value less than 0.10 in univariate analysis were then entered into a multivariate logistic-regression model. Potential confounding factors such as age for mortality, antimicrobial/NSAID/steroid treatment for clinical presentation were maintained during the whole analysis. A backward selection method was used to obtain model in which all data had a p -value < 0.05. ADL scores before, and after bacteremia (M1 and M3) were compared using one-way ANOVA.

Based on previous reports, the expected M1-mortality rate was around 20% in general elderly population (34,35). In order to show a significant difference of mortality rate between patients presenting typical or atypical sign of bacteremia, we hypothesized that "atypical group" mortality rate would be two times higher than typical. With an alpha risk of 0.05 and a power of 95%, we planned to include 127 subjects. Kaplan Meier curves and log rank tests were realized to compare survival over time according to bacteremia clinical presentation.

Statistical differences were considered for a p -value <0.05. Statistical analyses were performed using SPSS 24.0 software.

Results

Population baseline characteristics

Over the study period, 131 consecutive patients with bacteremia were included. Mean age was 85.0 ± 5.6 years, 46.6% were female. Only three patients evaluations were lacking at M3. Demographic, clinical, biological and microbiological characteristics are resumed in tables 1, 2 and 3.

Before being addressed to hospital, 106 (75.6%) lived at home (67.7% with domestic help). Patients were mostly dependent (ADL score 3.8 ± 2.0 and IADL 2.1 ± 2.4). Comorbidity burden was quite important since mean Charlson score was 4.0 ± 2.7 without weighting for age and mean CIRS-G score was 12.8 ± 5.0 . Major comorbidities are listed in Table 1a. Poly-pharmacy (≥ 5 medications/patient) concerned 84 (64%) patients (Table 1a).

Nearly half blood samples (n=61, 46,6%) were collected in emergency department (ED). Fifty (38.2%) patients were hospitalized in internal medicine/infectious disease departments and 47 (35.9%) in geriatric departments. When patients did not have any typical signs of infection, blood samples were always drawn because of high levels of CRP or leukocytosis.

Eighty (61.1%) bacteremia were health-care associated including 35 (26.7%) nosocomial (Table 1c).

As previously reported, urinary tract was the main source of infection (n=64, 49.2%) followed by digestive origin (n=20, 15.4%). Site of infection was unknown in 11 (8.4%) patients. Regarding the source of infection finally diagnosed, 29 (36%) bacteremia episodes were finally associated with another origin than initially suspected (data not shown).

Blood culture identified 140 pathogens (Table 2). In accordance with urinary and digestive source of infection, a majority of Gram negative bacteria were identified (n=91, 65%). *Escherichia coli* was the most frequent isolated pathogen (n=58, 41.4%). After *E. coli*, the most prevalent bacterium was *S. aureus* (n=14, 10.0%) but *Streptococcus* gender was quite prevalent with 17 pathogens identified (12.1%). Eight (5.7%) bacteremia were polymicrobial. Blood cultures identified 18 (12.8%) multidrug resistant bacteria including ESBL (n=10, 55.6%). One third of MDR bacteria were nosocomial and two thirds were health-care associated (Table 2).

Mortality risk factors of bacteremia in the elderly

The overall D7, M1 and M3-mortality rates in this study were 9.2%, 22.9% and 41.4% respectively (Table 3). At D7, the main cause of mortality was bacteremia (n=9, 75.0%) and at M3, worsening of an underlying chronic disease (n=10, 43.4%).

Variables associated with D7 and M3-mortality in univariate analysis are presented in Tables 1a, 1b and 1c.

At D7, atypical clinical profile tended to be associated with death (odd ratio (OR)=3.44, 95% confidence interval (CI) (0.82-14.49), p=0.092) and Gram negative bacteria infection was protective (OR=0.08, 95%CI (0.02-0.41), p=0.003) in multivariate analysis (Table 4).

At M3, independent risk factors for death were atypical clinical manifestations (OR=3.97, 95%CI (1.34-11.77), p=0.013), nosocomial infection (OR= 5.69, 95%CI (2.04-15.87), p=0.001), congestive heart failure (OR= 4.79, 95%CI (1.87-12.28), p=0.001), solid or hematologic malignancy (OR=3.20, 95%CI (1.13-9.06), p=0.029) and age (OR=1.10, 95%CI (1.01-1.20), p=0.039). Female gender was protective (OR= 0.19, 95%CI (0.07-0.51), p=0.001) (Table 4). Figure 1 illustrates mortality according to clinical presentation over time.

D7-mortality rates in patients with typical and atypical presentation of bacteremia were 6.7% (n=7) and 18.5% (n=5), respectively (p=0.071). M3-mortality rates were 36.3% (n=37) and 61.5% (n=16), respectively (p=0.026) (Table 6).

Morbidity analysis

Forty-nine (37.4%) bacteremia episodes were considered as severe. Considering patients still alive at M3, their ADL score decreased significantly at M1 (2.8 ± 2.1 , p=0.0169) and they did not recover their baseline ADL score (3.6 ± 2.0 , p=0.052) 3 months after bacteremia episode (2.9 ± 2.2) (Figure 2). Sixteen (24.2%) patients were admitted to rehabilitation services and seven (10.6%) to nursing homes within 3 months after bacteremia. Mean duration of hospital stay of 18.3 days (± 15.9) was another marker of this poor prognosis (Table 3).

Risk factors for atypical presentation of bacteremia

When blood samples were drawn, patients showed fever (n=86, 65.6%), hypothermia (n=6, 4.6%), chills (n=37, 28.2%), and hypotension (n=24, 18.3%). Moreover, 106 (80.9%) patients had an increase in temperature compared to basal status greater than 1.1°C and 115 (87.8%) patients fulfilled SIRS criteria. We identified 27 (20.6%) patients with none of these typical clinical signs of bacteremia (“atypical group”) (Table 1b). One hundred (76.3%) patients had at least one geriatric syndrome (i.e. delirium, fall, acute urine retention or incontinence, decrease in general condition/functional decline). Interestingly, 47 (48.9%) patients with bacteremia were admitted to hospital for a non-infectious etiology (nosocomial bacteremia were excluded).

Comparison of patients according to their clinical presentation (typical or atypical) is resumed in Tables 5a, 5b and 5c. For 104 (79.4%) patients, the presentation was typical. The two groups were not different for age and sex gender.

Atypical patients did not present geriatric syndromes more often than typical ones (p=1.000). Regarding laboratory tests, patients had no significant differences in CRP, leukocytes and creatinin levels. Neither ADL score nor Charlson or CIRS-G scores were statistically different between groups. There was no difference in terms of source of infection.

When adjusting for age, sex, confounding factors that may influence clinical presentation (such as paracetamol, beta blocker, steroid/NSAID or antimicrobial treatment just before bacteremia), in multivariate analysis, risk factors for atypical clinical manifestations were *S. aureus* infection and diabetes (OR=3.77 (1.14-12.41), p=0.029 and OR=2.46, IC95% (1.01-5.99), p=0.048, respectively) (Table 4). Time between symptoms onset and start of antimicrobial treatment tended to be longer for atypical patients (30.4 vs. 18.2 hours, p=0.104).

Discussion-Conclusion

This prospective observational study on bacteremia mortality at Bordeaux University Hospital, during nine months, included 131 patients with a mean age of 85 years. This study confirmed that bacteremia had a poor prognosis in the elderly with a long lasting effect. Indeed, mortality rates increased from 9% (D7), to 23% (M1) and even 41% (M3). Moreover, bacteremia episodes were responsible for a functional decline even 3 months after the episode. We confirmed our hypothesis that atypical presentation of bacteremia (i.e. absence of fever, hypothermia, chills or severe sepsis) was a risk factor for early and late mortality. Diabetic patients and those infected with *S. aureus* were more susceptible to have atypical signs of bacteremia, but functional status and comorbidity scores did not influence clinical presentation.

Bacteremia mortality rates described in the literature vary from our results but comparisons should be precocious (6). Indeed, Leibovici *et al.* (36), in 1993, found higher mortality rates (22% at D7 and 85% at M3). Those differences could be explained at D7 by more septic shocks (13% vs. 9%) and inappropriate antimicrobial treatments (32 vs. 21%) than in our study. Patients had the same comorbidity burden as in our study with around 30% of malignancy. This study was carried out 25 years ago and antineoplastic strategies have evolved since then. Gavazzi *et al.* (37) found a higher D7-mortality rate (14.8%) in community-acquired bacteremia in patients aged 85 years and over. A higher number of pulmonary (18.1%) and unknown (24%) origins of bacteremia known to be associated with a worse prognosis (8,11) could explain this discrepancy. Soogard *et al.* (34) found higher mortality rates (14% D7 and 21% at M1) for only community-acquired bacteremia in 909 patients aged 80 years and over. Forty percents of patients received inappropriate antimicrobial treatment which could have worsened prognosis. Moreover, they were included as they were hospitalized in all medical and surgical departments. We can hypothesize that surgery may lead to more severe prognosis in that population. Wester *et al.* (9) studied 118 patients over 85 years suffering from community-acquired bacteremia with a 12.7% 14 day-mortality rate, but they only focused on infections due to *E. coli* (67%) and *S. pneumoniae* (33%). In Retamar's study (38), M1-mortality rate was higher than in our study (28 vs. 22.9%) but 53% of bacteremia were nosocomial and so, may have been more severe. Lee *et al.* (10) found a 26% M3-mortality rate. They only studied community-acquired bacteremia which could explain this better outcome than in our study.

Very few studies have focused on mortality after one month, making comparison with our results difficult. Since inclusions did not cover some winter months in the present study, we assume that the proportion of pneumonia as source of infection is underestimated and therefore, death rate as well.

This high rate of mortality observed in our study should invite physicians to pay more attention to elderly patients presenting bacteremia. Those patients were at higher risk for fatal new infection or comorbidity exacerbation within 3 months. This infection should warn physicians on the vulnerability of those patients. A comprehensive geriatric assessment especially focused on comorbidities and prevention of their exacerbation is needed. The present study found that surviving patients at M3 were still more dependent than before bacteremia episode, inciting physician to consider health care facility like rehabilitation.

The only factor that tended to be associated with D7-mortality mortality was atypical clinical presentation and Gram negative bacteria infection was inversely protective. Atypical clinical presentation, congestive heart failure, solid or hematologic malignancy, nosocomial infection and age were associated with three 3 months-mortality. Female gender was protective.

The better prognosis associated with Gram negative bacteria reflects the important proportion of *E. coli* identified in blood cultures, and their urinary origin. Whitelaw *et al.* found also a good prognosis associated with *E. coli* bacteremia (35). Urinary tract origin is known to be associated with a better prognosis of bacteremia in the elderly (3).

Regarding atypical clinical profile, our study is one of the first to demonstrate that atypical clinical manifestation of bacteremia is a risk factor for early and long-term mortality. Results were not statistically significant at D7 but only 12 deaths were registered at that time. Despite the lack of power, we found that patients with atypical signs of bacteremia died three more times than patients with typical signs. Gavazzi *et al.* found similar results but only in nosocomial bacteremia and only at D7 (13). In our study, atypical patients tended to receive first antimicrobial treatment later than typical ones. This delay to treatment, which is a well-identified mortality risk factor in literature (11,38–40) could participate to early mortality. But it cannot be the only explanation since atypical presentation was independently associated with mortality. Interestingly, there was no significant difference in terms of severity between atypical and typical groups. Then, atypical clinical manifestations seem to bear an intrinsic severity which is not linked to sepsis severity. Patients with atypical clinical profile also showed an increased long-term mortality. Analysis of etiology of 1 and 3 months-mortality shows that half group died because of a new infection and almost half due to chronic diseases worsening. Those proportions are almost similar to the typical group. We need a bigger effective to compare mortality etiologies and find which factors could explain increased mortality when clinical profile of bacteremia is atypical.

To our knowledge, no studies tried to determine risk factors for atypical clinical manifestations of bacteremia in the elderly. They only focused on afebrile bacteremia. Risk factors for afebrile bacteremia identified by Gleckman *et al.* (41) were chronic renal failure, chronic alcoholism and hypothyroidism. In Yo *et al.* study (25), in general population, malignancy, necrotizing fasciitis, pneumonia and age were associated with absence of fever. The only factors associated with atypical clinical signs in our study were diabetes and infection with *S. aureus*. It is known that diabetes is a risk factor for atypical manifestations of myocardial infarction (without pain) (42) or asymptomatic bacteriuria (43). Diabetic patients are also more susceptible to *S. aureus* colonization (44) and bacteremia due to that pathogen (45). In our study, cutaneous source of bacteremia tended to be more prevalent in the atypical group compared to typical group. This could explain the more important prevalence of *S. aureus* in the atypical group. A more important sample size is needed to confirm this hypothesis. Since 76.3% of all patients presented at least one geriatric syndrome in our study with no difference between atypical and typical groups, we cannot hypothesize that this kind of symptom may have hidden signs of bacteremia in the atypical group. Gavazzi *et al.* (13) hypothesized that atypical clinical manifestations of bacteremia may be the consequence of an impaired systemic immune response to infection. Nevertheless, we did not find lower levels of CRP or leukocytosis in the atypical group which suggests that a systemic immune response seems to be effective, at least, at a biological

level. Moreover, several studies demonstrated that diabetic patients had the same pro-inflammatory cytokine plasmatic levels at the acute phase of sepsis and during severe sepsis than non-diabetic patients (46). Other mechanisms may explain the lack of typical signs in those patients.

We did not find any association between functional status or comorbidity scores and atypical clinical presentation contrary to what we hypothesized initially; but we found an association with a specific comorbidity such as diabetes. Gleckman *et al.* found an association of afebrile bacteremia with chronic renal failure and Yo *et al.*, with malignancy. CIRS-G and Charlson scores evaluate a global burden of comorbidities and thus, dilute impact of a specific one. We did not find any studies questioning the link between comorbidity scores or functional status and atypical presentation of bacteremia. Neger *et al.* studied atypical presentation of myocardial infarction in elderly people (53). The association found between CIRS-G score and atypical presentation was weak (OR=1.056 95%CI (1.009-1.104)). Mean ADL score in their study was one point superior to ADL score in our study and atypical presentation was more prevalent (34% (n=73) vs. 20.6% (n=27)). We may have lacked power. But we cannot rule out the possibility that functional status is not associated with atypical presentation of bacteremia in the elderly.

We did not find any association between poor functional status or comorbidity scores and death in our study. Results in the literature vary from a study to another one. Rebelo *et al.* (48), using the same kind of rating did not find any association between functional status and mortality in elderly patients with bacteremia, whereas Reunes *et al.* (49) found one in nosocomial bacteremia only. Deulofeu *et al.* used Barthel index to assess functional status and found an association with bacteremia mortality in adults (39). This score is time consuming and less used in our daily practice. The way functional status was assessed in our study could explain discrepancies with these previous works. Indeed, we used a dichotomous rating (dependent or independent) for each item of the ADL and IADL scores that may have hidden small differences between patients. Katz's ADL index estimates roughly a limited number of items compared to other scores (50), but it is well correlated to all-cause mortality in the elderly (51), and widely used in research. Regarding our study, our whole population had already an altered functional status at inclusion with mean IADL score of 2/8 and ADL score of 3.8/6. Nevertheless, low ADL score was associated with M3-mortality in univariate analysis, so we may have lacked power to find this association in multivariate analysis. The same hypothesis could concern Charlson score which was also associated with M3-mortality in univariate analysis.

Only two studies used Charlson score to assess comorbidity in bacteremia (12,34). Green *et al.* found an association between Charlson index and mortality in 155 patients with bacteremia, but they recruited adults and not only elderly people. Charlson index was an independent predictor of mortality with a modest OR of 1.36 (95% CI (1.05-1.75), p=0.02) (12). Soogard *et al.* studied 909 patients aged 80 years and over. M1-mortality increased from 16.5% to 27.2% between patients with Charlson score of 0 and Charlson score over 2. This corresponded to an adjusted mortality rate ratio of 1.9 (95%CI 1.0-2.3) (34). So, even with an important sample size, Charlson score was not strongly associated with mortality. We included patients hospitalized in internal medicine/infectious disease and geriatrics departments in university hospital, classically considered to receive patients with more comorbidities and poorer functional status. Comorbidities did not impact mortality at D7 but

congestive heart failure and active malignancy influence late mortality (M3). Global comorbidity scores, i.e. Charlson or CIRS-G did not influence prognosis in our study. Congestive heart failure represents only 1 point in Charlson score, unlike HIV (6 points) or cirrhosis (3 points), which are uncommon in elderly population. To our knowledge it was the first time that CIRS-G score was used to look for an association between mortality of bacteremia and comorbidity burden. Severity of comorbidities regarding functional or vital prognosis is assessed at the same level in this score. For instance, severe congestive heart failure and blindness represent the same amount of points, still they do not have the same impact on prognosis. This may explain why this score was not associated with mortality in our study. Other studies found a positive association using other scores, for example number of comorbidities (9,13) or specific comorbidities (for example chronic renal failure in Rebelo's study) (48).

Another objective of this study was to describe clinical profile of bacteremia in the elderly. We identified 86 (65.6%) patients with fever (temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$). Meyers *et al.* (47) who used same criteria for fever, found similar results concerning frequency of fever among elderly patients with bacteremia. But Fontanarosa *et al.* (24) found only 36% of patients with fever. Differences may be due to the lack of precision regarding the way (tympanic, rectal) and when temperature was measured. Indeed, we chose to assess fever when blood cultures were drawn, that is to say when diagnosis was suspected. Thus, we can have underestimated frequency of fever during the infection episode. We also systematically recorded if patients had taken medications that could compromise febrile response to infection, which is not described in several studies.

Regarding our study, really atypical presentation was not so common among elderly people with bacteremia (20.6%). However our study protocol did not permit to address the specific issue of atypical presentation of bacteremia frequency in elderly population. Diagnosing bacteremia remains challenging. Because only patients with positive blood cultures were included, we missed all patients with so atypical presentation that the diagnosis of bacteremia was not even considered. A different study design should be used to describe all clinical signs of bacteremia in the elderly. It was also interesting to note that, in non-nosocomial bacteremia, 48.5% of patients had been admitted to hospital for non-infectious etiology. That is to say that even more patients showed atypical clinical manifestations of bacteremia before hospitalization. We evaluated atypical profile when blood cultures were drawn but in further analysis it could be interesting to focus on clinical profile before hospitalization.

Our study presents some limitations. First, definition of atypical clinical manifestation is not consensual. Most studies have focused on afebrile bacteremia, but we consider this definition too restrictive. Indeed, some patients, even afebrile, show chills, hypothermia or severe sepsis. These signs alert physicians to the possibility of a sepsis and they consequently realize blood cultures. Our definition of atypical presentation aimed to be as close as possible to our clinical practice and consider as atypical all patients with no classical signs of bacteremia. Second, fever definition, especially in the elderly is to be discussed as mentioned before. We chose a 38.3°C cut-off to define fever in order to increase fever diagnostic's sensitivity. Patients remaining in the atypical group would be thus the most atypical ones. Moreover this cut-off is often used to define fever in literature (19,52). Finally, we did not use the new definition for sepsis in our study (32) because we started inclusions

at the time of its publication. Moreover, it enabled us to compare our results to other studies already published. Nevertheless, we studied for the first time qSOFA as a possible risk factor for death in the elderly. We did not find any association between this score and D7-mortality but, in our study, 27 (20.6%) patients had a score of 2 or more (at risk of bad outcome). Those patients had a D7-mortality of 14.8% compared to 7.6% in patients with a qSOFA <2. This score could thus be interesting to estimate prognosis of bacteremia in elderly people. Other studies will be needed to improve the use of this score in this population.

Key strengths of this study rely on its prospective design and the very few lost of follow-up patients at M3. Mortality, functional status and institutionalization rate together were studied 3 months after the bacteremia episode which makes this study very original. Studying the impact of atypical presentation of infection on prognosis needed a robust diagnosis of infection that is why we chose bacteremia based on a positive microbiological sample.

To conclude, this study confirms bad prognosis of bacteremia in the elderly. Such an infection should warn physician of the patient's vulnerability who is at increased risk for mortality and impaired functional status in the later months. Attention should focus on prevention of acute decompensation of chronic comorbidities. Atypical presentation concerns 20% of patients and is an important mortality risk factor. Diabetic patients would be more susceptible to have such symptoms which should prompt physician to draw blood cultures more frequently in case of non-specific signs of unknown etiology. Inclusion of more patients will be necessary to first confirm those results and to precise risk factors for atypical presentation in order to be more accurate in bacteremia diagnosis and finally to determine mortality risk factors for patients with atypical clinical manifestations of bacteremia.

References

1. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 19]. Available from: www.who.int
2. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(11):659–66.
3. Martin GS. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(1):15–21.
4. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol.* 2013;14(5):428–36.
5. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, *et al.* Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA.* 2010;303(24):2495–503.
6. Yahav, Eliakim-Raz, Leibovici. Bloodstream infections in older patients. *Virulence.* 2015;0(0):1–12.
7. Crane SJ, Uslan DZ, Baddour LM. Bloodstream Infections in a Geriatric Cohort: A Population-Based Study. *Am J Med.* 2007;120(12):1078–83.
8. Mylotte JM, Tayara A. Epidemiology of Bloodstream Infection in Nursing Home Residents: Evaluation in a Large Cohort from Multiple Homes. *Clin Infect Dis.* 2002;35(12):1484–90.
9. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2013;13:346.
10. Lee C-C, Chen S-Y. Comparison of Clinical Manifestations and Outcome of Community-Acquired Bloodstream Infections Among the Oldest Old, Elderly, and Adult Patients. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):138–44.

11. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, *et al.* Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect.* 2015;70(2):135–43.
12. Green JE, Ariathianto Y, Wong SM, Aboltins C, Lim K. Clinical and inflammatory response to bloodstream infections in octogenarians. *BMC Geriatr.* 2014;14:55.
13. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2013;17(4):337–42.
14. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–32.
15. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA.* 2012;308(5):502–11.
16. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med.* 2008;35(3):255–64.
17. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med.* 2005;118(12):1417.
18. Elzi L, Babouee B, Vögeli N, Laffer R, Dangel M, Frei R, *et al.* How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18(9):E355–361.
19. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, *et al.* Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1330–49.
20. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(3):631–641
21. Arinzon Z, Shabat S, Peisakh A, Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(1):145–7.
22. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, *et al.* Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(3):159–69.
23. Chassagne P, Perol M-B, Doucet J, Trivalle C, Ménard J-F, Manchon N-D, *et al.* Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? *Am J Med.* 1996;100(1):65–70.
24. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med.* 1992;21(7):842–8.
25. Yo C-H, Lee M-TG, Hsein Y-C, Lee C-C, National Taiwan University Hospital Health Outcome and Economics Research Group. Risk factors and outcomes of afebrile bacteremia patients in an emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;86(4):455–9.
26. 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.* 2001;56(3):M146–57.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
28. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):237–48.
29. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL : a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914–9.
30. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179–86.
31. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864–74.

32. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
33. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, *et al.* Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791–7.
34. Sjøgaard M, Schönheyder HC, Riis A, Sørensen HT, Nørgaard M. Short-Term Mortality in Relation to Age and Comorbidity in Older Adults with Community-Acquired Bacteremia: A Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1593–600.
35. Whitelaw DA, Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteremia in the elderly: a prospective study of 121 cases. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(10):996–1000.
36. Leibovici L, Pitlik SD, Konisberger H, Drucker M. Bloodstream Infections in Patients Older than Eighty Years. *Age Ageing*. 1993;22(6):431–42.
37. Gavazzi G, Mallaret M-R, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream Infection: Differences Between Young-Old, Old, and Old-Old Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(10):1667–73.
38. Retamar P, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, González-Galan V, *et al.* Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort. *Int J Infect Dis*. 2014;26:83–7.
39. Deulofeu F, Cervelló B, Capell S, Martí C, Mercadé V. Predictors of mortality in patients with bacteremia: the importance of functional status. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(1):14–8.
40. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998;244(5):379–86.
41. Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteremia: A phenomenon in geriatric patients. *JAMA*. 1982;248(12):1478–81.
42. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, *et al.* Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *JAMA*. 2000;283(24):3223–9.
43. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-Analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):230–5.
44. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care*. 1987;10(4):483–6.
45. Bassetti M, Treccarichi EM, Mesini A, Spanu T, Giacobbe DR, Rossi M, *et al.* Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18(9):862–9.
46. Stegenga ME, Vincent J-L, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD, *et al.* Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(2):539–45.
47. Meyers BR, Sherman E, Mendelson MH, Velasques G, Srulovitch-Chin E, Hubbard M, *et al.* Bloodstream infections in the elderly. *Am J Med*. 1989;86(4):379–84.
48. Rebelo M, Pereira B, Lima J, Decq-Mota J, Vieira JD, Costa JN. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an Internal Medicine ward. *Int Arch Med*. 2011;4:33.
49. Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, Brusselaers N, Lizy C, Cankurtaran M, *et al.* Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2011;22(5):e39–44.
50. Buurman BM, van Munster BC, Korevaar JC, de Haan RJ, de Rooij SE. Variability in measuring (instrumental) activities of daily living functioning and functional decline in hospitalized older medical patients: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(6):619–27.
51. Avelino-Silva TJ, Farfel JM, Curiati JAE, Amaral JRG, Campora F, Jacob-Filho W. Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults. *BMC Geriatr*. 2014;14:129.

52. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, *et al.* Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):794–810.
53. Negers A. Comorbidités, présentation clinique et pronostic des infarctus du myocarde des sujets âgés. In : 35èmes journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie. Paris; 2015.

Tables and Figures

Table 1a. Descriptive data of 131 patients at baseline and comparison at Day 7 and Month 3 according to survival status (demographics, comorbidities and functional status)

	Baseline	Day 7 (n=131)			Month 3 (n=128)		
	All patients (n=131)	Dead (n=12)	Alive (n=119)	<i>p-value</i>	Dead (n=53)	Alive (n=75)	<i>p-value</i>
Demographics							
Age (SD)	85.0 (5.6)	82.8 (5.4)	85.3 (5.6)	0.148	84.9 (6.3)	85.1 (5.3)	0.839
Female sex, n (%)	61 (46.6)	4 (33.3)	57 (47.9)	0.379	16 (30.2)	42 (56.0)	0.004
BMI (SD)	25.6 (5.3)	24.9 (5.0)	25.6 (5.3)	0.672	24.9 (4.5)	25.9 (5.8)	0.264
Hospitalization in geriatric department	47 (35.9)	3(25.0)	44 (37.0)	0.536	22 (41.5)	25(33.3)	0.359
Comorbidities, n (%)							
Congestive heart failure	53 (40.5)	8 (66.7)	45 (37.8)	0.067	30 (56.6)	21 (28.0)	0.002
COPD	16 (12.2)	0.0 (0.0)	16 (13.4)	0.359	7 (13.2)	9 (12.0)	1.000
Chronic renal disease	26 (19.8)	4 (33.3)	22 (18.5)	0.254	13 (24.5)	12 (16.0)	0.262
Cognitive impairment	60 (45.8)	3 (25.0)	57 (49.1)	0.136	23 (45.1)	36 (48.6)	0.719
Cerebrovascular disease	37 (28.2)	2 (16.7)	35 (29.4)	0.508	13 (24.5)	23 (30.7)	0.550
Diabetes mellitus	43 (32.8)	2 (16.7)	41 (34.5)	0.335	17 (32.1)	26 (34.7)	0.850
Solid/hematologic malignancy	38 (29.0)	5 (41.7)	33 (27.7)	0.328	20 (37.7)	16 (21.3)	0.048
<u>Charlson total score, mean (SD)</u>	4.0 (2.7)	4.8 (2.0)	3.9 (2.7)	0.316	4.5 (2.8)	3.5 (2.6)	0.048
Charlson ≥ 5, n (%)	43 (32.8)	6 (50.0)	37 (31.1)	0.207	23 (43.4)	19 (25.3)	0.037
Charlson >2 and <5	47 (35.9)	4 (33.3)	43 (36.1)	1.000	19 (36.2)	26 (34.7)	1.000
Charlson ≤ 2, n (%)	41 (31.3)	2 (16.7)	39 (32.8)	0.339	11 (20.8)	30 (40.0)	0.023
<u>CIRS-G total score, mean (SD)</u>	12.8 (5.0)	13.5 (5.9)	12.7 (4.9)	0.667	13.6 (5.4)	12.3 (4.6)	0.145
CIRS-G nb cat. (SD)	5.2 (1.9)	5.3 (2.2)	5.2 (1.9)	0.914	5.4 (1.9)	5.0 (1.9)	0.298
CIRS-G severity index (SD)	2.5 (0.5)	2.7 (0.5)	2.5 (0.5)	0.318	2.6 (0.5)	2.5 (0.5)	0.553
CIRS-G nb cat. 3 or 4 (SD)	2.1 (1.3)	2.8 (1.4)	2.0 (1.3)	0.100	2.2 (1.5)	2.0 (1.2)	0.327
Nb of medications, (SD)	6.7 (3.3)	6.0 (3.7)	6.8 (3.2)	0.473	7.2 (2.9)	6.5 (3.5)	0.176
Immunocompromised status, n (%)	88 (67.2)	9 (75.0)	79 (66.4)	0.750	37 (69.8)	48 (64.0)	0.570
Functional status							
Living place: Home, n (%)	106 (75.6)	11 (91.7)	95 (79.8)	0.461	41 (77.4)	62 (82.7)	0.502
<u>ADL total score, mean (SD)</u>	3.8 (2.0)	4.4 (1.8)	3.8 (2.0)	0.270	3.9 (2.0)	3.8 (2.0)	0.801
ADL ≥ 5, n (%)	56 (42.7)	7 (58.3)	49 (41.2)	0.360	23 (43.4)	30 (40.0)	0.719
ADL ≤ 2, n (%)	43 (32.8)	6 (50.0)	37 (31.1)	0.207	23 (43.4)	19 (25.3)	0.037
<u>IADL total score, mean (SD)</u>	2.1 (2.4)	1.7 (2.1)	2.2 (2.4)	0.513	2.0 (2.5)	2.1 (2.3)	0.955

ADL, Activities of Daily Living; BMI, Body Mass Index; CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IADL, Instrumental Activities of Daily living; n, number of patients; nb cat, number of categories; SD, standard deviation.

Table 1b. Descriptive data of 131 patients at baseline and comparison at Day 7 and Month 3 according to survival status (clinical and laboratory tests data)

	Baseline	Day 7 (n=131)			Month 3 (n=128)		
	All patients (n=131)	Dead (n=12)	Alive (n=119)	<i>p</i> value	Dead (n=53)	Alive (n=75)	<i>p</i> value
Clinical manifestations, n (%)							
Typical signs	104 (79.4)	7 (58.3)	97 (81.5)	0.071	36 (70.6)	60 (85.7)	0.068
Fever ≥38.3°C	86 (65.6)	3 (25.0)	83 (69.7)	0.003	30 (56.6)	55 (73.3)	0.059
Hypothermia <36°C	6 (4.6)	2 (16.7)	4 (3.4)	0.094	2 (3.8)	3 (4.0)	1.000
Chills	37 (28.2)	3 (25.0)	34 (28.6)	1.000	15 (28.3)	22 (29.3)	1.000
Hypotension	24 (18.3)	3 (25.0)	21 (17.6)	0.460	9 (17.0)	14 (18.7)	1.000
Severe sepsis	12 (9.2)	0 (0.0)	12 (10.1)	0.601	2 (3.8)	9 (12.0)	0.121
Septic shock	12 (9.2)	3 (25.0)	9 (7.6)	0.081	7 (13.2)	5 (6.7)	0.233
Atypical presentation	27 (20.6)	5 (41.7)	22 (18.5)	0.071	16 (30.2)	10 (13.3)	0.026
Temperature (°C), mean (SD)	38.4 (1.0)	37.6 (1.5)	38.5 (0.9)	0.051	38.3 (1.1)	38.5 (1.0)	0.306
Heart rate >90/min	74 (56.5)	6 (50.0)	68 (57.1)	0.762	31 (58.5)	42 (56.0)	0.857
Respiratory rate >20/min	58 (44.3)	6 (50.0)	52 (43.7)	0.765	24 (45.3)	34 (45.3)	1.000
qSOFA, mean (SD)	0.9 (0.8)	1.2 (1.1)	0.9 (0.8)	0.392	1.0 (0.9)	0.8 (0.7)	0.176
SIRS positive, n (%)	115 (87.8)	11 (91.7)	104 (87.4)	1.000	48 (90.6)	65 (86.7)	0.585
ICU admission, n (%)	17 (13.0)	3 (25.0)	14 (11.8)	0.189	10 (18.9)	6 (8.0)	0.102
Severity, n(%)	49 (37.4)	5 (41.7)	44 (37.0)	0.762	21 (39.6)	27 (36.0)	0.713
Geriatric syndrome ≥1	100 (76.3)	12 (100.0)	88 (73.9)	0.959	44 (83.0)	53 (70.7)	0.143
Delirium/altered mental status	60 (45.8)	6 (50.0)	54 (45.4)	0.771	27 (50.9)	32 (42.7)	0.374
Decrease in general condition/functional decline, n (%)	72 (55.0)	9 (75.0)	63 (52.9)	0.223	32 (60.4)	37 (49.3)	0.280
Fall, n (%)	17 (13.0)	2 (16.7)	15 (12.6)	0.655	7 (13.2)	10 (13.3)	1.000
Acute urine retention/incontinence	25 (19.0)	2 (16.7)	23 (19.3)	1.000	11 (20.8)	14 (18.7)	0.823
Comorbidity decompensation	61 (46.6)	5 (41.7)	56 (47.1)	0.771	25 (47.2)	35 (46.7)	1.000
Laboratory test, mean (SD)							
Total protids (g/L)	67.5 (8.5)	62.5 (10.6)	67.4 (10.3)	0.145	66.8 (9.2)	67.3 (11.0)	0.768
Total leukocytes (giga/L)	13.6 (0.7)	13.7 (1.0)	13.5 (0.7)	0.969	13.6 (0.8)	13.5 (0.6)	0.964
Creatinin (μmol/L)	140.0 (108)	223.2 (217.9)	130.6 (87.7)	0.171	159.0 (131.6)	124.7 (87.4)	0.102
GFR, (mL/min)	42.5 (26.6)	38.1 (34.8)	42.9 (25.8)	0.670	41.8 (30.7)	43.2 (23.6)	0.776
CRP (mg/L)	174.0 (121.0)	142.5 (106.3)	177.5 (122.8)	0.322	183.4 (119.6)	167.5 (124.0)	0.469
Confounding factors, n (%)							
Recent AM treatment	28 (21.5)	4 (33.3)	24 (20.3)	0.287	16 (30.8)	12 (16.0)	0.054
Prior use of paracetamol	28 (21.4)	1 (8.3)	27 (22.7)	0.460	13 (24.5)	15 (20.0)	0.665
Betablocker treatment	51 (38.9)	6 (50.0)	45 (37.8)	0.536	23 (43.4)	27 (36.0)	0.463
CSC/NSAID treatment	22 (19.5)	2 (20.0)	20 (19.4)	1.000	10 (23.3)	11 (16.4)	0.458

AM, Antimicrobial; CRP, C-Reactive Protein; CSC, Corticosteroids; GFR, Glomerular Filtration Rate; ICU, Intensive Care Unit; n, number of patients; NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; qSOFA, quick Sepsis-related Organ Failure Assessment; SD, Standard Deviation; SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Table 1c. Descriptive data of 131 patients at baseline and comparison at Day 7 and Month 3 according to survival status (microbiology, source of infection and antimicrobial treatment)

	Baseline	Day 7 (n=131)			Month 3 (n=128)		
	All patients (n=131)	Dead (n=12)	Alive (n=119)	<i>p</i> value	Dead (n=53)	Alive (n=75)	<i>p</i> value
<i>Nosocomial n, (%)</i>	35 (26.7)	4 (33.3)	31 (26.1)	0.733	22 (41.5)	13 (17.3)	0.004
<i>Health-care associated, n (%)</i>	80 (61.1)	8 (66.7)	72 (60.5)	0.765	42 (79.2)	37 (49.3)	0.001
Source of bacteremia, n (%)							
urinary tract	64 (48.9)	2 (16.7)	62 (52.1)	0.031	21 (39.6)	40 (53.3)	0.152
digestive tract	20 (15.4)	2 (16.7)	18 (15.1)	1.000	9 (17.0)	11 (14.7)	0.806
skin and soft tissue	16 (12.3)	3 (25.0)	13 (10.9)	0.165	11 (20.8)	5 (6.7)	0.028
respiratory tract	11 (8.4)	1 (8.3)	10 (8.4)	1.000	5 (9.4)	6 (8.0)	0.761
unknown	11 (8.4)	3 (25.0)	8 (6.7)	0.064	5 (9.4)	6 (8.0)	0.761
intravascular device	5 (3.8)	0 (0.0)	5 (4.2)	1.000	1 (1.9)	4 (5.3)	0.403
other	14 (10.8)	1 (8.3)	13 (10.9)	1.000	7 (13.2)	7 (9.3)	0.570
Bacteria identified, n	140						
Gram negative, n (%)	91 (65.0)	2 (16.7)	89 (74.8)	<0.0001	32 (60.4)	56 (74.7)	0.121
<i>Escherichia coli</i>	58 (41.4)	1 (8.3)	57 (47.9)	0.012	14 (26.4)	41 (54.7)	0.002
Gram positive, n (%)	49 (35.0)	10 (83.3)	35 (29.4)	<0.0001	23 (43.3)	22 (29.3)	0.133
<i>Streptococcus</i> spp.	17 (12.1)	2 (16.7)	15 (12.6)	0.655	3 (5.7)	14 (18.7)	0.037
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (10.0)	3 (25.0)	11 (9.2)	0.120	9 (17.0)	5 (6.7)	0.086
Polymicrobial, n (%)	8 (5.7)	0 (0.0)	8 (6.7)	1.000	2 (3.8)	6 (8.0)	0.468
Multidrug resistant, n (%)	18 (13.7)	1 (8.3)	17 (14.3)	1.000	7 (13.2)	11 (14.7)	1.000
Appropriate AM, n (%)	104 (79.4)	7 (58.3)	97 (81.5)	0.071	41 (77.4)	60 (80.0)	0.827
Time between symptoms and start of AM (hours), mean (SD)	20.7 (28.0)	36.0 (54.9)	19.3 (24.0)	0.340	16.8 (28.8)	22.9 (27.4)	0.239

AM, antimicrobial treatment; *E. coli*, *Escherichia coli*; n, number of patients; MDR, Multidrug Resistant; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; SD, Standard Deviation.

Table 2. Microbiology

Bacteria identified, n (%)	140 (100)
Multidrug resistant, n (%)	18 (12.8)
ESBL	10 (55.6)
CASE	3 (16.7)
MRSE	3 (16.7)
MRSA	2 (11.1)
Gram negative, n (%)	91 (65.0)
<i>E. coli</i>	58 (41.4)
<i>Enterobacter</i> spp.	7 (5.0)
<i>K. pneumoniae</i>	6 (4.3)
<i>P. aeruginosa</i>	6 (4.3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (1.4)
<i>P. mirabilis</i>	2 (1.4)
<i>Serratia</i> spp.	2 (1.4)
Other gram negative	8 (5.7)
Gram positive, n (%)	49 (35.0)
<i>Streptococcus</i> spp.	17 (12.1)
<i>S. aureus</i>	14 (10.0)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (3.6)
<i>S. epidermidis</i>	4 (2.9)
Other gram positive	9 (6.4)
Anaerobes, n (%)	9 (6.4)
Polymicrobial, n (%)	8 (5.7)

CASE, extended spectrum cephalosporinase; E, *Escherichia*; ESBL, extended spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae; K, *Klebsiella*; MRSA, Methicillin-Resistance *Staphylococcus Aureus*; MRSE, Methicillin-Resistance *Staphylococcus epidermidis* (MRSE); *P. mirabilis*, *Proteus*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas*; *S. Staphylococcus*.

Table 3. Outcomes of bacteremia at Day 7, Month 1 and 3 (mortality and morbidity)

Mortality	All patients, at baseline (n=131)	Day 7	Month 1	Month 3
Cumulative number of deaths, n (%)	53 (41.4)	12 (9.2)	30 (22.9)	53 (41.4)
Etiology of death , n (%)	53 (41.4)	12 (9.2)	18 (13.7)	23 (18.0)
initial bacteremia	11 (20.8)	9 (75.0)	2 (11.1)	0 (0.0)
new sepsis	17 (32.1)	1 (8.3)	8 (44.4)	8 (34.8)
acute non-infectious events	11 (20.8)	2 (16.7)	4 (22.2)	5 (21.7)
chronic disease	14 (26.4)	0 (0.0)	4 (22.2)	10 (43.4)
Time between bacteremia and death, (days) mean (SD)	35.3 (30.9)			
Morbidity	All patients		1 month	3 months
ADL score, mean (SD) *	3.6 (2.0)		2.8 (2.1)	2.9 (2.2)
Admission to rehabilitation care facility, n (%) **				16 (24.2)
Admission to nursing-home, n (%) **				7 (10.6)
Mean length of hospitalization, mean (SD)***	18.3 (15.9)			

n, number of patients; SD, Standard deviation. *n= 75, only M3 survivors were considered; **percentages calculated among patients living at home at baseline and alive at the end of hospitalization, ***n=93 (only survivors)

Table 4. Independent risk factors for D7, M3-mortality and atypical manifestations of bacteremia (multivariate analysis)

	OR (95%CI)	p-value
D7-mortality risk factors		
Atypical manifestations	3.44 (0.82-14.49)	0.092
Gram negative bacteria	0.08 (0.02-0.41)	0.003
M3-mortality risk factors		
Nosocomial infection	5.69 (2.04-15.87)	0.001
Congestive heart failure	4.79 (1.87-12.28)	0.001
Atypical manifestations	3,97 (1.34-11.77)	0.013
Solid/hematologic malignancy	3.20 (1.13-9.06)	0.029
Age	1.10 (1.01-1.20)	0.039
Female sex	0.19 (0.07-0.51)	0.001
Risk factors for atypical manifestations of bacteremia		
<i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia	3.77 (1.14-12.41)	0,029
Diabetes	2.46 (1.01-5.99)	0.048

OR, Odd Ratio; CI, Confidence Interval. p- values determined by binary logistic regression.

Table 5a. Descriptive data at baseline according to clinical profile (typical vs atypical) (demographics, comorbidities and functional status)

	All patients (n=131)	Atypical group (n=27)	Typical group (n=104)	p-value
Demographics				
Age (SD)	85.0 (5.6)	85.3 (6.5)	85.0 (5.4)	0.785
Female sex, n (%)	61 (46.6)	11 (40.7)	50 (48.1)	0.524
BMI (SD)	25.6 (5.3)	24.6 (4.6)	25.8 (5.4)	0.269
Hospitalization in geriatric department, n (%)	47 (35.9)	8 (29.6)	39 (37.5)	0.506
Comorbidities, n (%)				
Congestive heart failure	53 (40.5)	13 (48.1)	40 (38.5)	0.386
COPD	16 (12.2)	5 (18.5)	11 (10.6)	0.321
Chronic renal disease	26 (19.8)	4 (14.8)	22 (21.2)	0.593
Cognitive impairment	60 (45.8)	9 (36.0)	51 (49.5)	0.268
Cerebrovascular disease	37 (28.2)	10 (37.0)	27 (26.0)	0.337
Diabetes mellitus	43 (32.8)	13 (48.1)	30 (28.8)	0.068
Solid/hematologic malignancy	38 (29.0)	6 (22.2)	32 (30.8)	0.479
<u>Charlson total score, mean (SD)</u>	4.0 (2.7)	3.9 (3.0)	4.0 (2.7)	0.919
Charlson ≥5, n (%)	43 (32.8)	9 (33.3)	34 (32.7)	1.000
Charlson >2 and < 5	47 (35.9)	10 (37.0)	37 (35.5)	1.000
Charlson ≤2, n (%)	41 (31.2)	8 (29.6)	33 (31.7)	1.000
<u>CIRS-G total score, mean (SD)</u>	12.8 (5.0)	12.6 (4.4)	12.9 (5.1)	0.762
CIRS-G nb cat. (SD)	5.2 (1.9)	5.2 (1.6)	5.2 (2.0)	0.905
CIRS-G severity index (SD)	2.5 (0.5)	2.5 (0.5)	2.5 (0.5)	0.553
CIRS-G nb cat. 3 or 4 (SD)	2.1 (1.3)	2.1 (1.4)	2.1 (1.3)	0.956
Number of medications (SD)	6.7 (3.3)	7.3 (2.4)	6.6 (3.5)	0.197
Risk factor for immunosuppression, n (%)	88 (67.2)	19 (70.4)	69 (66.3)	0.819
Pressure ulcer, n (%)	10 (7.6)	3 (11.1)	7 (6.7)	0.429
Functional status				
Living place: Home, n (%)	106 (75.6)	21 (77.8)	85 (81.7)	0.595
<u>ADL total score, mean (SD)</u>	3.8 (2.0)	3.6 (2.1)	3.9 (1.9)	0.482
ADL ≥5, n (%)	56 (42.7)	11 (40.7)	45 (43.3)	1.000
ADL ≤2, n (%)	43 (32.8)	9 (33.3)	34 (32.7)	1.000
<u>IADL total score, mean (SD)</u>	2.1 (2.4)	2.2 (2.6)	2.1 (2.4)	0.909

ADL, Activities of Daily Living ; BMI, Body Mass Index; CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IADL, Instrumental Activities of Daily living ; n, number of patients; nb cat, number of categories ; SD, standard deviation.

Table 5b. Descriptive data at baseline according to clinical profile (typical vs atypical) (clinical and laboratory data)

	All patients (n=131)	Atypical group (n=27)	Typical group (n=104)	p-value
Clinical manifestations				
Temperature (°C), mean (SD)	38.4 (1.0)	37.7 (0.6)	38.6 (1.0)	<0.0001
Heart rate >90/min	74 (56.5)	13 (48.1)	61 (58.7)	0.386
Respiratory rate >20/min	58 (44.3)	11 (40.7)	47 (45.2)	0.828
qSOFA, mean (SD)	0.9 (0.8)	1.0 (0.8)	0.9 (0.8)	0.491
SIRS, n (%)	115 (87.8)	19 (70.4)	96 (92.3)	0.002
Severity, n (%)	49 (37.4)	7 (25.9)	42 (40.4)	0.188
At least one geriatric syndrome, n (%)	100 (76.3)	21 (77.8)	79 (76.0)	1.000
Delirium/altered mental status	60 (45.8)	13 (48.1)	47 (45.2)	0.831
Decrease in general condition/functional decline	72 (55.0)	18 (66.7)	54 (51.9)	0.197
Fall	17 (13.0)	5 (18.5)	12 (11.5)	0.344
Acute urine retention/incontinence	25 (19.0)	5 (18.5)	20 (19.2)	1.000
Comorbidity decompensation	61 (46.6)	12 (44.4)	49 (47.1)	0.832
Laboratory tests , mean (SD)				
Total protids (g/L)	67.5 (8.5)	66.4 (15.2)	67.1 (8.7)	0.811
Total leukocytes (giga/L)	13.6 (0.7)	14.7 (0.9)	13.3 (0.6)	0.469
Creatinin (µmol/L)	140.0 (108)	148.3 (114.5)	136.8 (107.2)	0.646
GFR, (mL/min)	42.5 (26.6)	45.4 (38.1)	41.7 (23.1)	0.642
CRP (mg/L)	174.0 (121.0)	187.2 (130.3)	171.2 (119.5)	0.567
Potential confounding factors, n (%)				
Recent antimicrobial treatment	28 (21.5)	5 (19.2)	23 (22.1)	1.000
Prior use of paracetamol	28 (21.4)	8 (29.6)	20 (19.2)	0.292
Betablocker treatment	51 (38.9)	15 (55.6)	36 (34.6)	0.075
CSC/NSAID treatment	22 (19.5)	2 (9.1)	20 (22.0)	0.236

CRP, C-Reactive Protein; CSC, Corticosteroids; GFR, Glomerular Filtration Rate; ICU, Intensive Care Unit; n, number of patients; NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; qSOFA, quick Sepsis-related Organ Failure Assessment; SD, Standard Deviation; SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Table 5c. Descriptive data at baseline according to clinical profile (typical vs atypical) (source of infection, microbiology and antimicrobial treatment)

	All patients (n=131)	Atypical group (n=27)	Typical group (n=104)	p-value
<i>Nosocomial n, (%)</i>	35 (26.7)	4 (14.8)	31 (29.8)	0.146
<i>Health-care associated, n (%)</i>	80 (61.1)	16 (59.3)	64 (61.5)	0.828
Source of bacteremia, n (%)				
urinary tract	64 (48.9)	14 (51.9)	50 (48.1)	0.830
digestive tract	20 (15.4)	1 (3.7)	19 (18.3)	0.074
skin and soft tissue	16 (12.3)	5 (18.5)	11 (10.6)	0.321
unknown	11 (8.4)	4 (14.8)	7 (6.7)	0.236
respiratory tract	11 (8.4)	1 (3.7)	10 (9.6)	0.459
intravascular device	5 (3.8)	1 (3.7)	4 (3.8)	1.000
other	14 (10.7)	3 (11.1)	11 (10.6)	1.000
Bacteria identified, n	140	30	110	
Multidrug resistant. n (%)	18 (13.7)	3 (11.1)	15 (14.4)	1.000
Gram negative, n (%)	91 (65.0)	17 (63.0)	74 (71.2)	0.483
<i>E. coli</i>	58 (41.4)	11 (40.7)	47 (45.2)	0.828
Gram positive, n (%)	49 (35.0)	10 (37.0)	35 (33.7)	0.821
<i>Streptococcus spp</i>	17 (12.1)	3 (11.1)	14 (13.5)	1.000
<i>S. aureus</i>	14 (10.0)	6 (22.2)	8 (7.7)	0.040
Polymicrobial, n (%)	8 (5.7)	2 (7.4)	6 (5.8)	0.668
Appropriate AM, n (%)	104 (79.4)	20 (74.1)	84 (80.8)	0.434
Time between symptoms and start of AM (hours), mean (SD)	20.7 (28.0)	30.4 (35.8)	18.2 (25.2)	0.104

AM, antimicrobial treatment; E.coli, Escherichia coli; n, number of patients; MDR, Multidrug Resistant; S.aureus, Staphylococcus aureus; SD,

Table 6. Outcomes of bacteremia according to clinical profile (typical vs atypical)

	All patients (n=131)	Atypical group (n=27)	Typical group (n=104)	p-value
Mortality, n (%)				
Day 7	12 (9.2)	5 (18.5)	7 (6.7)	0.071
Month 1	30 (22.9)	9 (33.3)	21 (20.2)	0.197
Month 3	53 (41.4)	16 (61.5)	37 (36.3)	0.026
Time between bacteremia and death, (days) mean (SD)	35.3 (30.9)	24.7 (25.6)	37.7 (32.2)	0.146
Survival				
Mean length of hospitalization, mean (SD)*	18.3 (15.9)	13.1 (10.0)	19.2 (16.6)	0.066

* n=93. n, number of patients; SD, Standard Deviation.

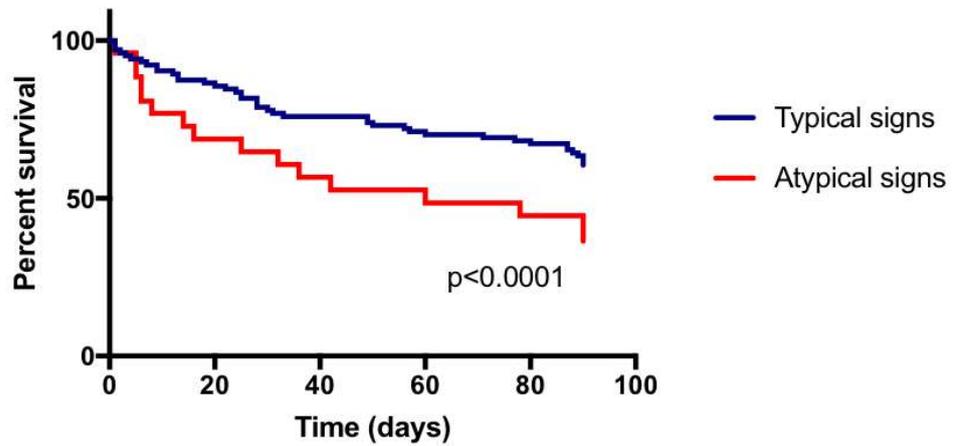


Figure 1 : Survival according to clinical presentation of bacteremia in 131 patients
Kaplan Meier survival curve. *p*-values determined by log rank test

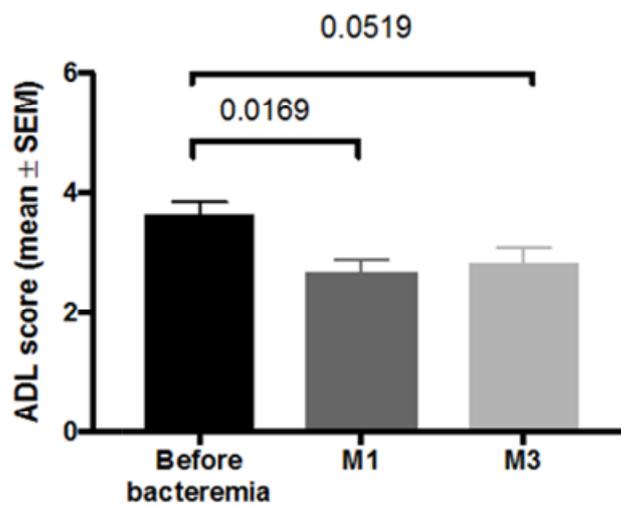


Figure 2 : Evolution of Activities of Daily Living (ADL) score before and after bacteremia in 75 patients alive at Month 3.
p-values determined by one-way ANOVA. SEM, Standard Error of the Mean. ADL score was not available for 4 patients at M3.

Partie III : Discussion - Perspectives

Cette étude prospective monocentrique multi-sites a inclus sur 9 mois 131 patients (âge moyen 85 ans \pm 5,6, 46,6% de femmes) présentant une bactériémie au CHU de Bordeaux. Le diagnostic de bactériémie était défini par la présence d'une hémoculture positive. Les données démographiques des patients, leur niveau d'autonomie et leurs comorbidités étaient recueillis à l'inclusion, ainsi que leurs constantes et symptômes lors du prélèvement des hémocultures, la gravité de l'épisode infectieux, la bactérie identifiée et sa porte d'entrée. Ils étaient ensuite réévalués à 1 semaine, 1 mois et 3 mois avec mesure de la survie aux trois temps, du statut fonctionnel et du lieu de vie.

Ce travail a été détaillé dans l'article ci-dessus en anglais. Dans cette partie, nous allons reprendre les points importants de la discussion avec un développement des perspectives.

Principaux résultats

- **Pronostic sévère des bactériémies du sujet âgé à court et moyen terme**

Notre étude confirme que les bactériémies survenant chez des sujets de plus de 75 ans ont un pronostic sévère à court et moyen terme. En effet, le taux de mortalité augmentait de 9% à 1 semaine, à 23% à 1 mois et presque un patient sur deux (41,4%) était décédé à 3 mois. **Leur morbidité est également importante** avec un séjour prolongé à l'hôpital et une perte d'indépendance fonctionnelle perdurant à 3 mois de l'épisode infectieux. De plus, 10,6% des patients ont été institutionnalisés à 3 mois.

- **Facteurs de risque de mortalité des bactériémies chez les sujets âgés**

Le seul facteur qui tendait à être associé à la mortalité à 1 semaine dans notre étude était la présentation clinique atypique de l'infection. A 3 mois, de nouveau, la présentation clinique atypique mais aussi, la présence d'une insuffisance cardiaque, d'un cancer évolutif, le caractère nosocomial de l'infection, et l'âge étaient statistiquement associés au décès. Au contraire une infection par une bactérie à Gram négatif et le sexe féminin étaient des facteurs protecteurs à 7 jours et 3 mois respectivement.

- **L'atypie sémiologique est un facteur de risque de décès des bactériémies du sujet âgé**

Nous avons confirmé notre hypothèse et montré que l'absence de symptômes spécifiques (fièvre, hypothermie, frissons ou sepsis sévère) était un facteur de risque de mortalité à court et moyen terme. **Les patients diabétiques et ceux infectés par *S. aureus* étaient plus susceptibles de présenter des signes atypiques de bactériémie. En revanche, les sores de comorbidités et d'autonomie n'étaient pas associés à l'atypie.**

Discussion-perspectives

- **Le pronostic des bactériémies est globalement meilleur que celui attendu d'après la littérature**

Les taux de mortalité retrouvés dans notre étude sont différents de ceux de la littérature (85) mais les comparaisons doivent être prudentes. En effet, Leibovici *et al.* (99), en 1993 trouvaient des taux de mortalité supérieurs aux nôtres (22% à 1 semaine et 85% à 3 mois). Ces différences peuvent s'expliquer à 1 semaine par le fait que la fréquence des chocs septiques (13% vs 9%) et d'une antibiothérapie inappropriée (32 vs 21%) était plus élevée. Leur population comptait 30% de patients ayant un cancer. La prise en charge thérapeutique à l'époque des pathologies cancéreuses était moins performante que de nos jours, ce qui peut aggraver le pronostic à moyen terme dans leur étude. Gavazzi *et al.* (93) trouvaient un taux de mortalité à 1 semaine de 14,8% chez des patients de plus de 85 ans avec une bactériémie communautaire. Ce plus mauvais pronostic pourrait s'expliquer par leur taux plus élevé de pneumopathies (18,1% vs 8%) et de porte d'entrée inconnue (24 vs 8,4%) dont on sait que la mortalité est plus élevée (65,91,92). Soogard *et al.* (100) observaient une mortalité à J7 de 14% et à M1 de 21%. Leur étude ne concernait que des bactériémies communautaires chez 909 patients de plus de 80 ans. Premièrement, ils ont recruté les patients dans tous les services y compris la chirurgie. La mortalité liée à l'acte chirurgical et ses suites a pu se surajouter à la mortalité des bactériémies. De plus 40% des patients recevaient une antibiothérapie inappropriée, ce qui a pu diminuer encore la survie. Wester *et al.* (94) ont étudié 118 patients de plus de 85 ans avec des bactériémies communautaires uniquement, avec un taux de décès à 14 jours de 12,7%. Ils ont rassemblé uniquement les bactériémies à *E. coli* (67%) et à *S. pneumoniae* (33%), dont les pronostics sont très différents. Le taux de mortalité global est donc difficilement comparable au nôtre. Retamar *et al.* (65) trouvaient une mortalité de 28% à M1 donc un peu supérieure à notre étude mais 53% des cas étaient nosocomiaux donc potentiellement plus sévères. Lee *et al.* (89) objectivaient une mortalité de 26% à 3 mois mais il ne s'agissait que d'infections communautaires dont le pronostic pouvait donc être supposé meilleur à 3 mois que dans notre étude qui comportait 26,7% de cas nosocomiaux.

Très peu d'études se sont intéressées à la mortalité des bactériémies chez les plus de 75 ans après 1 mois et il est donc difficile de comparer nos données sur la mortalité à plus long terme. Par ailleurs, nos inclusions se sont déroulées de fin mars à mi janvier. Certains épisodes bactériémiques survenant en période hivernale n'ont donc pas été inclus. Cette période est propice aux pneumopathies. On peut donc imaginer que la proportion des pneumopathies comme source des bactériémies est sous évaluée dans notre étude, et, de ce fait, la mortalité globale également.

- **L'aggravation d'une comorbidité et une nouvelle infection sont les principales causes de décès à 1 et 3 mois**

L'étude des causes de décès révèle qu'une part importante des patients décède à 3 mois d'une décompensation de comorbidité sous jacente. L'insuffisance cardiaque était un facteur de risque de mortalité dans notre étude. A la phase aiguë de l'infection, beaucoup de patients sévères présentaient un tableau de décompensation cardiaque. De même, à 1 mois

et 3 mois, des défaillances cardiaques étaient fréquemment liées au décès. Il faut signaler que peu d'endocardites ont été authentifiées dans notre étude mais elles n'étaient pas toujours recherchées même par la réalisation d'une ETT. En effet, 21,4% des bactériémies à *Staphylococcus aureus* et 47,4% des bactériémies à *Streptococcus viridans* n'ont pas bénéficié d'ETT. Les cancers ou hémopathies actives étaient aussi un facteur de risque décès dans notre étude. Ils concernent 29% des patients et sont également fréquemment responsables du décès à 3 mois.

Par ailleurs, 44,4% de patients décédaient à 1 mois d'une nouvelle infection et 34,8% à 3 mois. Or, il a été montré que les sujets présentant un sepsis ont un risque accru de décès de 10 à 20% à distance de l'infection. Ce sur-risque persisterait jusqu'à 2 ans et cela, indépendamment de leur état pré-morbide (comorbidités, autonomie, âge) et de la sévérité du sepsis initial. Cette étude de Prescott *et al.* (108), a comparé 960 patients de plus de 65 ans hospitalisés pour sepsis à des patients hospitalisés pour infection sans signes systémiques (comme une cystite) et des patients hospitalisés pour des pathologies responsables d'une inflammation aiguë stérile. Le sepsis en lui-même serait un facteur de risque de mortalité dans les années suivantes. Deux principales hypothèses ont été avancées : une immunodépression secondaire au sepsis (66) et une possible modification du microbiome du patient (109).

La bactériémie pourrait être un signe d'alerte pour le praticien, signant un risque élevé de décès dans les mois à venir lié à une nouvelle pathologie infectieuse ou l'aggravation d'une comorbidité sous-jacente. Elle pourrait être un marqueur de la vulnérabilité du patient ou même être directement responsable de l'augmentation de la vulnérabilité du patient. Une évaluation gériatrique standardisée est donc indispensable chez ces patients afin notamment d'évaluer leurs différentes comorbidités et de prévenir une future décompensation de celles-ci ou tout du moins, d'en limiter le nombre.

- **La morbidité importante des bactériémies justifie une prise en charge rééducative précoce**

La morbidité des bactériémies était également importante. Malgré une perte d'autonomie importante et prolongée, finalement, parmi les patients venant du domicile et n'étant pas décédés à l'hôpital, seulement 24,2% des patients ont été pris en charge en SSR. Notre étude n'a pas relevé si ce faible taux de transfert en SSR était lié à un manque de place dans ce type de structure, à l'absence de pertinence clinique de ce type de transfert ou une mauvaise évaluation de la situation. Nos résultats pourraient inciter à proposer plus fréquemment un séjour en rééducation à la suite d'un tel épisode infectieux. Il y a eu, par ailleurs, 10,6% d'institutionnalisation, ce qui est non négligeable.

- **Notre étude est une des premières à montrer un lien entre une présentation atypique et une mortalité accrue des bactériémies du sujet âgé.**

Nos résultats n'étaient pas significatifs à une semaine mais le nombre de décès à 1 semaine était faible (n=12). Malgré ce manque de puissance, l'association entre profil atypique et mortalité semble importante car les patients avec profil atypique mouraient 3 fois plus à une semaine que les patients avec profil typique. Gavazzi et ses collaborateurs avaient montré, uniquement dans des cas de bactériémies nosocomiales du sujet âgé, que l'absence de

symptomatologie typique (absence de fièvre ou hypothermie ou frisson ou choc septique) était un facteur de risque de décès (96). Mais ce facteur de risque n'était retrouvé qu'à une semaine, pas à un mois et n'était pas évalué à 3 mois. Nous avons retrouvé une **tendance à un retard à l'initiation de l'antibiothérapie chez ces patients comparés aux patients typiques**. Cela pourrait être un facteur de risque surajouté de cette surmortalité, facteur déjà bien décrit dans la littérature (65,92,98,110). Mais il ne peut pas s'agir de la seule explication car la présentation atypique était associée à la mortalité dans notre étude de manière indépendante. Il est intéressant de souligner qu'il n'existait pas de différence significative concernant la sévérité des bactériémies dans les groupes « typique » et « atypique ». **La présentation clinique atypique aurait donc une gravité intrinsèque non liée à la sévérité du sepsis**. La mortalité accrue des patients au profil atypique perdurait à 3 mois. L'analyse de leurs causes de décès révèle qu'ils mouraient soit d'une nouvelle infection soit de l'aggravation d'une comorbidité sous jacente. La fréquence de ces deux causes de décès était globalement la même que pour les patients au profil typique. Un plus grand effectif sera nécessaire pour mieux détailler les causes de décès et mettre en évidence des différences entre ces groupes. En dehors d'une moins bonne réponse systémique immédiate à l'infection, les patients atypiques pourraient développer une immunodépression secondaire plus sévère favorisant de nouveaux sepsis.

- **Mise en évidence de facteurs de risque de présentation clinique atypique des bactériémies : le diabète et les infections par *S. aureus***

A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée aux facteurs de risque de présentation clinique atypique des bactériémies du sujet âgé. Les études existant ont ciblé les bactériémies uniquement sans fièvre. Gleckman *et al.* (111), en 1982, montraient que l'insuffisance rénale chronique, l'alcoolisme aigu et l'hypothyroïdie étaient des facteurs de risque de bactériémie non fébrile chez 25 patients âgés en moyenne de 83 ans. Dans l'étude de Yo *et al.* (26), en population générale, les facteurs de risque de bactériémie non fébrile étaient les cancers, les fasciites nécrosantes, les pneumopathies et l'âge alors que les infections à *E. coli* étaient le plus souvent fébriles. Les deux seuls facteurs de risque indépendants que nous avons mis en évidence sont la présence d'un diabète et d'une infection par un *S. aureus*. Il est connu que le diabète est un facteur de risque de présentation clinique atypique d'infarctus du myocarde (sans douleur thoracique) (112) et que les patients diabétiques sont plus à risque de bactériurie asymptomatique (113). Les patients diabétiques sont plus souvent colonisés à *S. aureus* (114) mais aussi infectés par ce pathogène (115). Une porte d'entrée cutanée plus fréquente pourrait expliquer la plus grande prévalence des infections à *S. aureus* chez les patients atypiques, mais la différence n'était pas significative dans notre étude. Un effectif de patients plus important sera nécessaire pour confirmer ou non cette hypothèse. Au moins un syndrome gériatrique (confusion, chute...) était présent chez 76% des patients inclus et n'était pas plus fréquent dans le groupe des patients atypiques. Il ne semble donc pas que l'on puisse faire l'hypothèse que la confusion ou même la décompensation d'une comorbidité par exemple ait pu masquer le reste du tableau clinique chez les atypiques. En revanche, en considérant le motif d'hospitalisation des patients, 48,5% d'entre eux l'étaient pour un motif non infectieux (chute, altération de l'état général...) (exclusion des cas nosocomiaux). Ces syndromes gériatriques, au départ étaient peut-être plus bruyants que la sémiologie typique.

Gavazzi fait l'hypothèse que l'absence de signes cliniques systémiques chez ces patients pourrait refléter une moins bonne réponse immunitaire au sepsis. En effet, le diabète est un facteur de risque d'infection (116). Cependant, on constate dans notre étude des taux de leucocytes et de CRP comparables entre les patients typiques et atypiques. Il semblerait donc exister, au moins au niveau biologique, une réponse inflammatoire systémique. Par ailleurs, plusieurs études ont montré chez des patients diabétiques que leurs taux de cytokines pro-inflammatoires à la phase aiguë de l'infection ou dans le cadre d'un sepsis sévère n'étaient pas différents de patients non diabétiques (117).

- **Absence d'association observée entre l'atypie sémiologique et les scores ADL ou de comorbidités**

Nous n'avons pas trouvé d'association entre un score ADL bas ou des scores de comorbidités élevés et une clinique atypique dans notre étude, contrairement à notre hypothèse de départ. Mais nous avons trouvé une association avec une comorbidité spécifique : le diabète. Gleckman *et al.* (111) trouvaient un lien entre bactériémie non fébrile et insuffisance rénale chronique et Yo *et al.*, avec les cancers (26). Le score de Charlson et le CIRS-G évaluent le poids global des comorbidités et ainsi, diluent l'impact d'une comorbidité spécifique. Nous n'avons pas identifié d'étude ayant exploré le lien entre score de comorbidité ou statut fonctionnel et atypie sémiologique des bactériémies du sujet âgé. Dans l'étude de Negers (15) sur la présentation clinique atypique des infarctus du myocarde, l'association entre le CIRS-G et la clinique typique était faible (OR=1,056 (IC95% (1,009-1,104))). Le score ADL moyen des patients était supérieur de 1 point à celui des patients de notre étude et la fréquence de la sémiologie atypique était plus importante (34% (n=73) vs 20,6% (n=27)). Notre étude a pu manquer de puissance pour évaluer une association entre statut fonctionnel et atypie sémiologique. Mais on ne peut également pas éliminer l'hypothèse que le statut fonctionnel des patients n'influe pas sur la sémiologie des bactériémies.

- **Absence d'association observée entre la mortalité et les scores ADL ou de comorbidités**

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le niveau d'autonomie ou les scores de comorbidité et la mortalité. Rebelo *et al.* (88) ont utilisé le même type de cotation et ont trouvé des résultats équivalents aux nôtres. Reunes *et al.* (86), à l'inverse, ont trouvé une association entre un niveau d'autonomie bas et une mortalité accrue des patients âgés présentant une bactériémie nosocomiale. D'autres scores évaluant l'autonomie ont été utilisés par d'autres équipes, comme l'index de Barthel par Delofeu *et al.* (98) qui le trouvaient associé au décès chez des adultes avec bactériémie. Nous n'avons pas retenu ce score car il est plus long à réaliser et son utilisation en pratique clinique est moins fréquente. La manière d'évaluer l'autonomie pourrait en partie expliquer la différence observée dans nos résultats par rapport à ces études. En effet, nous avons coté chaque item des ADL de manière dichotomique (dépendant ou indépendant). Cela peut masquer de faibles différences entre les patients. Le score ADL montre donc certes des limitations (123) : le choix et le nombre d'items mais aussi le mode de cotation mais ce score a aussi l'avantage d'être bien corrélé à la mortalité (124) et d'être couramment utilisé en recherche clinique. Concernant notre étude, l'observation de notre population globale révèle que le niveau

d'autonomie des patients était faible au départ. En effet, les IADL moyennes étaient à 2/8 et les ADL à 3,8/6. Cependant, un score ADL ≤ 2 était associé à la mortalité à 3 mois en analyse univariée. Donc, nous avons pu manquer de puissance pour retrouver une association statistiquement significative en analyse multivariée. Il en est de même pour le score de Charlson qui était associé en univariée à la mortalité à 3 mois.

Seules deux études (87,100) ont utilisé le score de Charlson pour étudier les comorbidités dans le cadre des bactériémies. Green *et al.* trouvaient une association entre score de Charlson et mortalité chez 155 patients ayant une bactériémie, mais il s'agissait d'adultes et pas uniquement de sujets âgés. L'association trouvée était modeste (OR=1,36 (IC95%(1,05-1,75), $p=0,02$) (87). Soogard *et al.* ont étudié 909 patients âgés de plus de 80 ans. La mortalité à 1 mois, en cas de bactériémie augmentait de 16,5% à 27,2% entre les patients ayant un score de Charlson de zéro et ceux dont le score était supérieur à deux. Cela correspondait à un ratio de taux de mortalité ajusté de 1,9 (IC95% 1,0-2,3) (100). Donc, même avec un effectif important, le score de Charlson n'était pas associé de manière forte à la mortalité.

Au sein du CHU, notre recrutement s'est déroulé dans des services de médecine post-urgences, de médecine interne/maladies infectieuses et de gériatrie qui accueillent souvent des patients peu autonomes et polymorbides. Un recrutement plus large pourrait peut-être faire apparaître des différences de mortalité selon le niveau d'autonomie et le poids des comorbidités. En effet, seuls les patients hospitalisés en service de maladies infectieuses tendaient à avoir des scores de Charlson plus bas (à 2 en moyenne). De plus, **même si les scores de comorbidités n'étaient pas associés au décès, nous avons montré que des pathologies spécifiques favorisaient la mortalité (insuffisance cardiaque et cancer actif) à M3.** Enfin, le poids accordé dans ce score à l'insuffisance cardiaque et aux tumeurs non métastatiques est faible. Ces 2 items sont sous représentés dans ce score (1 point pour l'insuffisance cardiaque, 2 points pour une néoplasie non métastatique), à la différence de la cirrhose (3 points) et le stade SIDA (6 points) qui sont peu communs en gériatrie.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude sur les bactériémies des sujets âgés ayant utilisé le CIRS-G afin d'étudier le lien entre comorbidité et mortalité. Toutefois, toutes les pathologies prises en compte n'ont pas le même impact sur le pronostic fonctionnel ou vital. Ainsi, certains items ont peu d'impact sur la survie (par exemple la cécité ou la surdité) et sont pourtant cotées au même niveau que l'insuffisance cardiaque. Cela pourrait expliquer pourquoi ce score n'était pas associé au décès dans notre étude. D'autres équipes ont trouvé des associations positives entre comorbidité et décès mais en utilisant d'autres mesures : par exemple le nombre de comorbidités présentées par chaque patient (94,96), ce qui reste imprécis et il est donc difficile de comparer avec notre étude.

- **Le sexe féminin et les infections par des bactéries à Gram négatif sont des facteurs protecteurs de décès**

Il est intéressant de constater que **le sexe féminin diminuait le risque de décès à 3 mois indépendamment de l'âge, des comorbidités et du niveau d'autonomie.** Cela n'est pas retrouvé dans les autres études sur les bactériémies des sujets âgés. Les études sur le genre et la mortalité liée au sepsis sont contradictoires. Une étude française comparant des patients des deux sexes, de plus de 50 ans présentant un sepsis sévère (481 femmes à 778

hommes) a montré que la mortalité intra-hospitalière des femmes serait inférieure (OR=0.69; IC95% (0.52-0.93), p=0.014) (119). Un autre travail portant sur 2648 bactériémies communautaires à *S. aureus* chez des patients d'âge moyen de 71 ans a observé au contraire un sur-risque de 30% de décès à 1 mois chez les femmes (120). Mansur *et al.* ont constaté la même association également dans des bactériémies communautaires à *S. aureus* (OR=1.54, 95% CI (1.17–2.02)) (121). Quelques hypothèses ont été avancées pour expliquer une éventuelle meilleure résistance au sepsis chez les femmes notamment l'hypothèse hormonale ou des polymorphismes génétiques chez les hommes pouvant diminuer la réponse immune au lipopolysaccharide (LPS) (122). Dans notre étude, on observait une tendance à ce que les femmes meurent moins d'une nouvelle infection à distance de la bactériémie comparativement aux hommes. Une immunodépression plus marquée chez les hommes pourrait donc être en jeu pour expliquer ces différences de mortalité à 3 mois. Les hommes avaient un score de Charlson équivalent à celui des femmes mais ils avaient tendance à avoir plus de cancer évolutif (32,8 vs 24,5%). Des comorbidités plus sévères chez les hommes pourraient donc aussi participer à leur surmortalité. En revanche, il n'y avait pas de différence de fréquence de l'insuffisance cardiaque entre hommes et femmes. Ce qui n'empêche pas qu'à fréquence égale, la gravité des cardiopathies ait pu être peut-être plus importante chez les hommes. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer nos résultats.

Le deuxième facteur protecteur de décès dans notre étude était l'infection par bactérie à Gram négatif. Ce résultat reflète la part importante d'*E. coli* parmi les Gram négatif et leur origine très majoritairement urinaire. Il a déjà été montré que les bactériémies à *E. coli* chez les sujets âgés ont un meilleur pronostic (25), de même que les sepsis à porte d'entrée urinaire (57).

- **L'étude du profil clinique des bactériémies révèle que la majorité des patients sont fébriles**

Un autre objectif de notre étude était de décrire le profil clinique des patients âgés présentant une bactériémie. Dans notre cohorte, 65% des patients présentaient de la fièvre (au seuil de 38,3°C), 80,9% présentaient un décalage thermique supérieur à 1,1°C, 79% avaient une présentation clinique typique et 88% avaient des critères de SRIS positifs. Cela rejoint l'étude de Meyers *et al.* (118) dont les critères d'inclusion et les seuils de température étaient identiques aux nôtres. Parmi les 20,6% des patients présentant une symptomatologie atypique, 70% avaient des critères de SRIS positifs, ce qui pouvait tout de même aider au diagnostic positif d'une infection. La présence d'un syndrome inflammatoire biologique était d'ailleurs la raison de prélèvement des hémocultures quand les patients n'étaient pas fébriles. Fontanarosa *et al.* (95), trouvaient seulement 36% de patients fébriles parmi des patients âgés de plus de 65 ans ayant une bactériémie adressés aux urgences. Néanmoins, aucune précision n'était apportée sur le moment précis du recueil de la température ou le mode de recueil (tympanique, rectal...). Une grande difficulté pour comparer les études entre elles consiste dans le fait que le moment précis de recueil de ce paramètre n'est pas spécifié. Nous avons choisi de le recueillir au moment du prélèvement de l'hémoculture c'est-à-dire au moment de la suspicion clinique du diagnostic de bactériémie. Cela a pu sous estimer le nombre global de patients ayant été fébriles durant l'épisode infectieux. Par ailleurs, nous avons systématiquement relevé la prise de traitements qui auraient pu masquer la fièvre chez nos patients, ce qui n'est pas précisé

dans la majorité des études. Si on utilise le décalage thermique $>1,1^{\circ}\text{C}$ pour définir la fièvre, seuls 20% des sujets n'étaient pas fébriles. Et chez les 27 patients atypiques, 15 (55,6%) présentaient ce delta de température (données non montrées). Ce décalage thermique, proposé comme un équivalent de fièvre chez les sujets en institution (45) pourrait en fait s'avérer également utile pour suspecter un sepsis débutant chez des patients âgés hospitalisés.

- **Parmi les bactériémies diagnostiquées, l'atypie sémiologique était relativement peu fréquente**

Dans notre étude, 21% seulement des patients présentaient un profil clinique atypique de bactériémie. Gavazzi *et al.* (96) trouvaient 12,9% de profil atypique défini de la même manière chez 62 patients de plus de 65 ans avec bactériémie nosocomiale. L'atypie sémiologique ne semble donc pas être le profil clinique majoritaire chez les sujets âgés mais ne semble concerner qu'une minorité. Cependant, le schéma de notre étude ne permettait pas de déterminer la fréquence de la présentation clinique atypique des bactériémies chez les sujets âgés. En effet, les critères d'inclusion comprenaient la positivité d'une hémoculture. Cette étude n'a donc pas inclus les patients au tableau clinique si atypique qu'ils n'ont pas eu de prélèvements d'hémoculture. Notre cohorte de patients n'est donc pas totalement représentative de l'ensemble des tableaux cliniques potentiels des bactériémies du sujet âgé.

Forces et faiblesses de l'étude

- **Limites de l'étude**

D'abord, **la définition de l'atypie sémiologique n'est pas consensuelle**. La plupart des articles de la littérature ont étudié les bactériémies sans fièvre. Cette définition de l'atypie nous semble trop restreinte. En effet, l'absence de fièvre isolée ne semble pas correspondre à l'absence de signes typiques de bactériémie car d'autres symptômes tels que l'hypothermie ou les frissons peuvent faire suspecter également le bon diagnostic et conduire au prélèvement d'hémocultures. Notre objectif était d'être le plus proche possible de la pratique clinique et de considérer comme atypiques les patients sans signes qui pourraient typiquement conduire au prélèvement d'hémocultures, par exemple dans un service d'urgences. Il est intéressant de noter que 48,5% des patients avec bactériémie avaient été adressés à l'hôpital pour un motif non infectieux (exclusion faite des cas nosocomiaux), ce qui représente aussi une forme d'atypie. Parmi eux, seuls 23,4% ont fait partie du groupe atypique au moment du prélèvement des hémocultures. La plupart présentaient donc des signes typiques d'infection mais qui ont pu être possiblement cachés par des signes plus bruyants comme la confusion ou une décompensation de comorbidité. Un prochain travail pourra consister à étudier plus précisément cette atypie extra-hospitalière.

La deuxième limite concerne la définition de la fièvre qui est difficile, notamment chez les sujets âgés, comme discuté dans l'introduction. Nous avons choisi un seuil de $38,3^{\circ}\text{C}$ pour définir la fièvre afin d'accroître la sensibilité du diagnostic de fièvre. Les patients non fébriles correspondaient donc aux plus atypiques. Par ailleurs, ce seuil est souvent utilisé pour définir

la fièvre dans la littérature (38,39).

Enfin, nous n'avons pas utilisé la nouvelle définition du sepsis (46) dans notre étude car les inclusions ont débuté au moment de sa publication. De plus, cela nous a permis de comparer nos résultats avec ceux d'autres études. Néanmoins, nous avons inclus le qSOFA dans notre analyse. Aucune équipe n'a encore utilisé ce score pour étudier le pronostic des bactériémies des sujets âgés. Nous n'avons pas trouvé d'association entre ce score et la mortalité à une semaine mais, dans notre étude, 27 (20,6%) patients avaient un score ≥ 2 (à risque de plus mauvais pronostic). Ces patients avaient une mortalité à 7 jours de 14,8% contre 7,6% pour les patients avec un score inférieur. Ce score pourrait donc être intéressant pour estimer le pronostic des bactériémies chez les sujets âgés. D'autres études sont nécessaires pour améliorer l'utilisation de ce score dans cette population.

- **Forces de l'étude**

Les forces de ce travail reposent sur son caractère prospectif, le nombre important de sujets inclus, le faible nombre de perdus de vue à 3 mois. Nous avons aussi étudié la morbidité de ces événements infectieux (perte d'autonomie, transfert en SSR et institutionnalisation) qui est souvent peu décrite dans les études ainsi que la mortalité à plus d'un mois. Etudier l'impact de l'atypie sémiologique sur le pronostic nécessitait un diagnostic d'infection robuste, c'est pourquoi nous avons choisi les bactériémies dont le diagnostic est basé sur un prélèvement microbiologique positif.

Conclusion

En conclusion, cette étude confirme le mauvais pronostic des bactériémies du sujet âgé. Les bactériémies doivent être un signal d'alerte pour le praticien, signant une mortalité à moyen terme élevée mais aussi une perte d'autonomie qui doit inciter à une prise en charge rééducative si possible. L'atypie sémiologique concerne environ 20% des patients et est associée à une surmortalité. Les patients diabétiques seraient plus susceptibles de présenter ce type de symptômes, ce qui pourrait inciter à envisager des hémocultures plus facilement chez ces sujets quand une nouvelle symptomatologie apparaît sans étiologie évidente. D'autres études prospectives seront nécessaires, à plus grande échelle pour confirmer ces résultats et déterminer les facteurs de risque de mortalité des patients ayant une symptomatologie atypique.

Bibliographie

1. World health organization. World report on ageing and health [Internet]. WHO. 2015 [cité 9 avr 2017].p.49-64.Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
2. INSEE. Population par âge. In: Tableaux de l'économie française. Paris: INSEE; 2011. p. 34-5.
3. Commission des comptes de la sécurité sociale. Fiches éclairages « maladie » et « accidents du travail et maladies professionnelles » ; la prise en charges hospitalière des personnes âgées. In: Rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale [Internet]. Paris: Sécurité sociale; 2012. p. 116-21. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/eclairage_maladie_prise_en_charge_hospitaliere_personnes_agees.pdf
4. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Synthèse Analyse de l'activité hospitalière 2015 [Internet]. 2015 [cité 11 mai 2017] p. 1 16. Disponible sur: http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3020/synthese_analyse_de_lactivite_hospitaliere_2015
5. Jarrett PG, Rockwood K, Carver D, Stolee P, Cosway S. Illness presentation in elderly patients. Arch Intern Med. 1995;155(10):1060-4.
6. Fried LP, Storer DJ, King DE, Lodder F. Diagnosis of illness presentation in the elderly. J Am Geriatr Soc. 1991;39(2):117-23.
7. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc.2007;55(5):780-91.
8. Flournoy, Bernard. Problems in diagnosing infections in the elderly. J Natl Med Assoc.1993;85(11):835-40.
9. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J Chronic Dis. 1970;23(7):455-68.
10. Akker M van den, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity. Eur J Gen Pract. 1996;2(2):65-70.
11. Harboun M, Ankri J. [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. Rev Épidémiologie Santé Publique. 2001;49(3):287-98.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
13. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41(3):237-48.
14. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, *et al.* A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc. 2008;56(10):1926-31.
15. Negers A. Comorbidités, présentation clinique et pronostic des infarctus du myocarde des sujets âgés. In : 35èmes journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie. Paris; 2015.
16. Collège national des enseignants de gériatrie. Gériatrie. 3ème. Elsevier Masson; 2014. 252 p.

17. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
18. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist*. 1970;10(1):20-30.
19. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL : a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-9.
20. Spector WD, Katz S, Murphy JB, Fulton JP. The hierarchical relationship between activities of daily living and instrumental activities of daily living. *J Chronic Dis*. 1987;40(6):481-9.
21. Millán-Calenti JC, Tubío J, Pita-Fernández S, González-Abraldes I, Lorenzo T, Fernández-Arruty T, *et al*. Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(3):306-10.
22. Bouchon JP. 1+3 (ou comment tenter d'être efficace en gériatrie). *Rev Prat*. 1984;(34):888-92.
23. 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*. 2001;56(3):M146 57.
24. Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD006211.
25. Whitelaw DA, Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteremia in the elderly: a prospective study of 121 cases. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(10):996-1000.
26. Yo C-H, Lee M-TG, Hsein Y-C, Lee C-C, National Taiwan University Hospital Health Outcome and Economics Research Group. Risk factors and outcomes of afebrile bacteremia patients in an emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(4):455-9.
27. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):65- 66.
28. Yoshikawa TT. Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):931-3.
29. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, *et al*. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(3):159-69.
30. Berman P, Hogan DB, Fox RA. The Atypical Presentation of Infection in Old Age. *Age Ageing*. 1987;16(4):201-7.
31. Arinzon Z, Shabat S, Peisakh A, Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(1):145-7.
32. Caterino JM, Ting SA, Sisbarro SG, Espinola JA, Camargo CA. Age, nursing home residence, and presentation of urinary tract infection in U.S. emergency departments, 2001-2008. *Acad Emerg Med*. 2012;19(10):1173-80.
33. Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(3):501-22.
34. Duin D van. Diagnostic Challenges and Opportunities in Older Adults With Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):97- 8.

35. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(3):631-641
36. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte. In: *Maladies infectieuses et tropicales* [Internet]. Paris Alinéa Plus; 2015 .p. 35 40. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-144-web.pdf>
37. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, *et al.* Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Supplement 5):v252-6.
38. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, *et al.* Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):794-810.
39. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, *et al.* Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1330-49.
40. Blatteis CM. Age-dependent changes in temperature regulation - a mini review. *Gerontology.* 2012;58(4):289-95.
41. Norman, Grahn, Yoshikawa. Fever and aging. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(12):859-63.
42. Norman DC. Fever in the Elderly. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):148-51.
43. Castle SC, Norman DC, Yeh M, Miller D, Yoshikawa TT. Fever response in elderly nursing home residents: are the older truly colder? *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(9):853-7.
44. Smitz, Giagoultzis, Dewé, Albert. Comparison of Rectal and Infrared Ear Temperatures in Older Hospital Inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:63-6.
45. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, Mehr DR, Quagliarello VJ, Richards C, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Evaluation of Fever and Infection in Older Adult Residents of Long-Term Care Facilities: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(2):149-71.
46. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
47. Taniguchi T, Tsuha S, Takayama Y, Shiiki S. Shaking chills and high body temperature predict bacteremia especially among elderly patients. *SpringerPlus.* 2013 ;2:624.
48. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-38.
49. Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR, Howard K, Finley Z, Feng Z, *et al.* Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients. *Am J Emerg Med.* 2014;32(11):1319-25.
50. Lee S-H, Chan R-C, Wu J-Y, Chen H-W, Chang S-S, Lee C-C. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients – a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2013;67(12):1350-7.
51. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Pruellner F, Grisold AJ, Leitner E, *et al.* Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1278-81.
52. Liu A, Bui T, Nguyen HV, Ong B, Shen Q, Kamalasena D. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. *Age Ageing.* 2010;39(5):559-65.

53. Steichen O, Bouvard E, Grateau G, Bailleul S, Capeau J, Lefèvre G. Diagnostic value of procalcitonin in acutely hospitalized elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1471-6.
54. Stucker F, Herrmann F, Graf J, Michel J, Krause K, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1392-5.
55. Lai C, Chen S, Wang C, Wang J, Su C, Liao C, *et al*. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):518-22.
56. Société de pathologie infectieuse de langue française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. [Internet]. SPILF; 2015. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
57. Martin GS. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15-21.
58. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*. 2013;14(5):428-36.
59. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):578-85.
60. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):875-87.
61. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, *et al*. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908(1):244-54.
62. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. 2004;5(2):133-9.
63. Crétel E, Veen I, Pierres A, Bongrand P, Gavazzi G. [Immunosenescence and infections, myth or reality?]. *Médecine Mal Infect*. 2010;40(6):307-18.
64. Yoshikawa TT. Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era? *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7 Suppl):S226-229.
65. Retamar P, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, González-Galan V, *et al*. Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort. *Int J Infect Dis*. 2014;26:83-7.
66. Inoue S, Suzuki K, Komori Y, Morishita Y, Suzuki-Utsunomiya K, Hozumi K, *et al*. Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly. *Crit Care*. 2014;18(3):R130.
67. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 7:S504-512.
68. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. juin 1992;20(6):864-74.
69. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
70. Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L. Predicting bacteraemia in validated models--a systematic review. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;21(4):295-301.

71. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. 2012;308(5):502-11.
72. Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, Tacconelli E, Almanasreh N, Fraser A, *et al*. Prediction of bacteremia using TREAT, a computerized decision-support system. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1274-82.
73. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med*. 2008;35(3):255-64.
74. Lee J, Hwang SS, Kim K, Jo YH, Lee JH, Kim J, *et al*. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2014;32(7):700-4.
75. Van Dissel JT, Schijf V, Vogtländer N, Hoogendoorn M, van't Wout J. Implications of chills. *Lancet Lond Engl*. 1998;352(9125):374.
76. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med*. 2005;118(12):1417.
77. Stryjewski ME, Kanafani ZA, Chu VH, Pappas PA, Harding T, Drew LA, *et al*. *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients with health care-associated fever. *Am J Med*. 2009;122(3):281-289.e2.
78. Lipsky BA, Kollef MH, Miller LG, Sun X, Johannes RS, Tabak YP. Predicting bacteremia among patients hospitalized for skin and skin-structure infections: derivation and validation of a risk score. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(8):828-37.
79. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):342-7.
80. Chassagne P, Perol M-B, Doucet J, Trivalle C, Ménard J-F, Manchon N-D, *et al*. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? *Am J Med*. 1996;100(1):65-70.
81. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med*. 1980;68(3):344-55.
82. Elzi L, Babouee B, Vögeli N, Laffer R, Dangel M, Frei R, *et al*. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18(9):E355-361.
83. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, *et al*. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*. 2010;303(24):2495-503.
84. Kaye KS, Marchaim D, Chen T-Y, Baures T, Anderson DJ, Choi Y, *et al*. Effect of nosocomial bloodstream infections on mortality, length of stay, and hospital costs in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):306-11.
85. Yahav, Eliakim-Raz, Leibovici. Bloodstream infections in older patients. *Virulence*. 2015;0(0):1-12.
86. Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, Brusselaers N, Lizy C, Cankurtaran M, *et al*. Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2011;22(5):e39-44.
87. Green JE, Ariathianto Y, Wong SM, Aboltins C, Lim K. Clinical and inflammatory response to bloodstream infections in octogenarians. *BMC Geriatr*. 2014;14:55.
88. Rebelo M, Pereira B, Lima J, Decq-Mota J, Vieira JD, Costa JN. Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an Internal Medicine ward. *Int Arch Med*. 2011;4:33.

89. Lee C-C, Chen S-Y. Comparison of Clinical Manifestations and Outcome of Community-Acquired Bloodstream Infections Among the Oldest Old, Elderly, and Adult Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(3):138-44.
90. Crane SJ, Uslan DZ, Baddour LM. Bloodstream Infections in a Geriatric Cohort: A Population-Based Study. *Am J Med*. 2007;120(12):1078-83.
91. Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of Bloodstream Infection in Nursing Home Residents: Evaluation in a Large Cohort from Multiple Homes. *Clin Infect Dis*. 2002;35(12):1484-90.
92. Hernández C, Fehér C, Soriano A, Marco F, Almela M, Cobos-Trigueros N, *et al*. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J Infect*. 2015;70(2):135-43.
93. Gavazzi G, Mallaret M-R, Couturier P, Iffenecker A, Franco A. Bloodstream Infection: Differences Between Young-Old, Old, and Old-Old Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(10):1667-73.
94. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2013;13:346.
95. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med*. 1992;21(7):842-8.
96. Gavazzi G, Escobar P, Olive F, Couturier P, Franco A. Nosocomial bacteremia in very old patients: predictors of mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2013;17(4):337-42.
97. Roubaud-Baudron, Gavazzi. Epidémiologie des bactériémies chez le sujet âgé. *Cah Année Gérontologique*. 2014;6(3):102-6.
98. Deulofeu F, Cervelló B, Capell S, Martí C, Mercadé V. Predictors of mortality in patients with bacteremia: the importance of functional status. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(1):14-8.
99. Leibovici L, Pitlik SD, Konisberger H, Drucker M. Bloodstream Infections in Patients Older than Eighty Years. *Age Ageing*. 1993;22(6):431-42.
100. Sjøgaard M, Schønheyder HC, Riis A, Sørensen HT, Nørgaard M. Short-Term Mortality in Relation to Age and Comorbidity in Older Adults with Community-Acquired Bacteremia: A Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1593-600.
101. Big C, Malani PN. Staphylococcus aureus Bloodstream Infections in Older Adults: Clinical Outcomes and Risk Factors for In-Hospital Mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):300-5.
102. Setia U, Serventi I, Lorenz P. Bacteremia in a long-term care facility. Spectrum and mortality. *Arch Intern Med*. 1984;144(8):1633-5.
103. Rudman D, Hontanosas A, Cohen Z, Mattson DE. Clinical correlates of bacteremia in a Veterans Administration extended care facility. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(8):726-32.
104. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Goetz AM. Bacteremia in a long-term-care facility: a five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis*. 1992;14(3):647-54.
105. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, *et al*. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1431-9.
106. Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. Predicting bacteremia in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(3):230-5.

107. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med.* 2007;147(3):156-64.
108. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2016;353 :i2375.
109. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(5):581-8.
110. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998;244(5):379-86.
111. Gleckman R, Hibert D. Afebrile bacteremia : A phenomenon in geriatric patients. *JAMA.* 1982;248(12):1478-81.
112. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, *et al.* Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *JAMA.* 2000;283(24):3223-9.
113. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-Analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(1):230-5.
114. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care.* 1987;10(4):483-6.
115. Bassetti M, Trecarichi EM, Mesini A, Spanu T, Giacobbe DR, Rossi M, *et al.* Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Microbiol Infect Dis.* 2012;18(9):862-9.
116. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?-A mini-review. *Gerontology.* 2013;59(2):99-104.
117. Stegenga ME, Vincent J-L, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD, *et al.* Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38(2):539-45.
118. Meyers BR, Sherman E, Mendelson MH, Velasques G, Srulevitch-Chin E, Hubbard M, *et al.* Bloodstream infections in the elderly. *Am J Med.* 1989;86(4):379-84.
119. Adrie C, Azoulay E, Francais A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, *et al.* Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest.* 2007;132(6):1786-93.
120. Smit J, López-Cortés LE, Kaasch AJ, Sogaard M, Thomsen RW, Schønheyder HC, *et al.* Gender differences in the outcome of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a historical population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;23(1):27-32.
121. Mansur N, Hazzan R, Paul M, Bishara J, Leibovici L. Does sex affect 30-day mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Gend Med.* 2012;9(6):463-70.
122. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, *et al.* Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29(3):557-61.
123. Buurman BM, van Munster BC, Korevaar JC, de Haan RJ, de Rooij SE. Variability in measuring (instrumental) activities of daily living functioning and functional decline in hospitalized older medical patients: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(6):619-27.
124. Avelino-Silva TJ, Farfel JM, Curiati JAE, Amaral JRG, Campora F, Jacob-Filho W. Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults. *BMC Geriatr.* 2014;14:129.

Annexes

Annexe 1 : Score de Charlson

Pathologies	Poids assigné
SIDA	6
Cancer solide métastatique	
Hépatopathie modérée à sévère	3
Lymphome	2
Leucémie	
Cancer de tout type	
Diabète avec atteinte d'organe cible	
Maladie rénale modérée à sévère	
Hémiplégie	1
Diabète	
Hépatopathie légère	
Maladie ulcéreuse	
Connectivite	
Pathologie respiratoire chronique	
Démence	
Maladie cérébrovasculaire	
AOMI	
Insuffisance cardiaque congestive	
Infarctus du myocarde	

Annexe 2 : CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*)

Système d'organe	Score de sévérité			
	0	1	2	3
Cardiaque (coeur uniquement)				
Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément)				
Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions)				
Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)				
Ophthalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)				
Appareil gastro-intestinal supérieur (oesophage, estomac et duodénum; pancréas; hors diabète)				
Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies)				
Hépatique (foie et voies biliaires)				
Rénal (uniquement les reins)				
Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)				
Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau)				
Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence)				
Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde; seins; infections systémiques; intoxications)				
Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire; psychose)				

Mode de calcul :

Chaque maladie doit être classée individuellement dans le système approprié. En présence de plusieurs pathologies dans le même système, seule la plus sévère est cotée.

Règles générales pour l'évaluation de la sévérité:

0 – Aucune pathologie n'affecte ce système ou problèmes médicaux antérieurs sans importance clinique.

1 – Problème actuel léger ou problème antérieur important.

2 – Atteinte ou morbidité modérée et/ou nécessitant un traitement (de première ligne).

3 – Pathologie sévère et/ou atteinte constante et invalidante et/ou maîtrise des problèmes chroniques difficile (schéma thérapeutique complexe).

4 – Pathologie extrêmement sévère et/ou traitement immédiat requis et/ou défaillance d'un organe et /ou incapacité fonctionnelle grave.

4 variables quantitatives sont tirées de ce score :

- le nombre de catégories atteintes
- le score total (somme du score de chaque catégorie)
- le ratio score total/nombre de catégories atteintes : index de sévérité
- le nombre de catégorie avec une sévérité à 3 ou 4

Annexe 3 : Echelle ADL (*Activities of Daily Living*) de Katz (modifiée)

Hygiène corporelle	Autonome	1
	Aide partielle	0
	Dépendant	0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage	1
	Autonomie pour le choix des vêtements mais besoin d'aide pour se chausser	0
	Dépendant	0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
	Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	0
	Ne peut aller seul aux toilettes	0
Locomotion	Autonomie	1
	A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant)	0
	Grabataire	0
Continence	Continent	1
	Incontinence occasionnelle	0
	Incontinent	0
Repas	Se sert et mange seul	1
	Aide pour se servir, couper la viande ou peler un fruit	0
	Dépendant	0

Annexe 4 : Echelle des IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*)

Activités instrumentales - IADL	
Utilisation du téléphone	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose seulement quelques numéros très connus	1
Répond au téléphone mais n'appelle pas	1
Incapable d'utiliser le téléphone	0
Les courses	
Fait ses courses de façon indépendante	1
Fait quelques courses (nombre limité d'achat à 3)	0
Doit être accompagné pour faire les courses	0
Complètement incapable pour faire les courses	0
Préparation des aliments	
Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de façon plus ou moins inadéquate	0
Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir	0
Entretien ménager	
Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle (pour les travaux lourds)	1
Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que laver la vaisselle, faire les lits.	1
Effectue quelques tâches quotidiennes mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1
A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	0
Est incapable de participer à quelque tâche que ce soit	0
Blanchisserie	
Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc	1
Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0
Moyen de transport	
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi, mais autrement, n'utilise aucun transport public	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné	1
Déplacement limité, en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0
Ne se déplace pas	0
Responsabilité de son traitement	
Est responsable de la prise directe de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance	0
Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance	0
Manipulation de l'argent	
Gère ses finances de façon autonome (budgets, opérations à la banque, chèque..)	1
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants	1
Incapable de manipuler de l'argent	0

TITRE : L'ATYPIC SEMIOLOGIQUE, FACTEUR DE RISQUE DE MORTALITE DES BACTERIEMIES CHEZ LE SUJET AGE

Introduction : Les bactériémies constituent une infection sévère du sujet âgé.

Objectif : Déterminer les facteurs de risque de mortalité des bactériémies du sujet âgé, et les facteurs associés à une sémiologie atypique .

Matériel et méthodes : Une étude observationnelle prospective de 2016 à 2017, au Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux a inclus les patients de plus de 75 ans présentant une bactériémie. Une clinique atypique correspondait à l'absence de température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, frissons, ou sepsis sévère. La mortalité et le niveau d'autonomie étaient analysés à 1 semaine (S1) et 3 mois (M3).

Résultats : 131 patients ont été inclus (âge moyen $85 \pm 5,6$ ans, 46,6% de femmes). La mortalité à S1 était de 9,2% et à M3 de 41,4%. En analyse multivariée, à S1, l'atypie sémiologique tendait à être associée au décès (odds ratio (OR)=3,44, intervalle de confiance 95% (IC) (0,82-14,49), $p=0,092$) et l'infection par une bactérie à Gram négatif était protectrice (OR=0,08, IC95% (0,01-0,41), $p=0,003$). A M3, l'atypie sémiologique (OR=3,97, IC95% (1,34-11,77), $p=0,013$), l'infection nosocomiale (OR=5,69, IC95% (2,04-15,87), $p=0,001$), l'insuffisance cardiaque (OR= 4,79, IC 95% (1,87-12,28), $p=0,001$) et une néoplasie active (OR=3,20, IC95%(1,13-9,06), $p=0,029$) étaient associés à la mortalité. Les patients n'avaient pas retrouvé leur niveau d'autonomie initial à 3 mois (score ADL à 2,9 vs 3,6, $p=0,052$). Les sujets diabétiques ou infectés à *S. aureus* avaient plus souvent une clinique atypique.

Conclusion : Cette étude confirme le mauvais pronostic vital et fonctionnel des bactériémies du sujet âgé. Cela doit conduire à une prise en charge globale et rééducative rapide en plus du traitement antibiotique. La sémiologie atypique est associée à une surmortalité. Des hémocultures devraient être envisagées devant une symptomatologie inexplicite chez un patient âgé, notamment diabétique.

DISCIPLINE : Médecine interne-Gériatrie

MOTS CLES : bactériémie, patients âgés, facteurs de risque, sémiologie, mortalité, atypie

TITRE : ATYPICAL PRESENTATION OF BACTEREMIA IN ELDERLY PEOPLE IS A RISK FACTOR FOR DEATH

Introduction: The absence of typical signs of bacteremia is described in elderly patients impacting diagnosis and prognosis.

Objective: To determine risk factors for mortality of bacteremia in elderly patients and factors associated with atypical presentation.

Material and methods: We conducted an observational prospective study at Bordeaux University Hospital (France) in 2016. All consecutive patients ≥ 75 years with bacteremia were included. Atypical presentation was defined as the absence of temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$, chills or severe sepsis. Mortality and functional status (Activities of Daily Living (ADL)) were recorded at 1 week (D7) and 3 months (M3).

Results: 131 patients were included (mean age 85.0 ± 5.6 years, 46.6% female). D7- and M3- mortality rates were 9.2 and 41.4%, respectively. In multivariate analysis, at D7, atypical presentation tended to be associated with death (odds ratio (OR)=3.44, 95% confidence interval (CI) (0.82-14.49), $p=0.092$). M3-mortality risk factors were: atypical presentation (OR=3.97, 95%CI (1.34-11.77), $p=0.013$), nosocomial infection (OR=5.69, 95%CI (2.04-15.87), $p=0.001$), congestive heart failure (OR=4.79, 95%CI (1.87-12.28), $p=0.001$), and active malignancy (OR=3.20, 95%CI (1.13-9.06), $p=0.029$). Diabetic patients and those infected with *Staphylococcus aureus* were more likely to have atypical signs of infection. ADL score decreased from 3.6 ± 2.0 before bacteremia, to 2.9 ± 2.2 3 months later ($p=0.052$).

Conclusion: Elderly patients with bacteremia have a poor vital and functional prognosis at short and long term. Physicians should be aware of the occurrence of bacteremia without infectious typical signs associated with an increased risk of death. Blood samples should be considered in elderly, especially diabetic patients, with unexplained clinical manifestations.

FIELD: Internal medicine - Geriatric medicine

KEY WORDS: bacteremia, aged, aged and over, elderly, outcome, afebrile, risk factor, mortality