

Antibiotiques sous-cutanés: Quoi de neuf en 2024?

Dr Emmanuel Forestier
Maladies infectieuses



Bon Usage Antibiotique et lutte contre l'antibiorésistance



Antibiothérapie sous-cutanée: plan

- Introduction
- Quels **rationnels** à administrer des antibiotiques par voie sous-cutanée?
- Quelles sont les **données scientifiques** disponibles?
- Quels sont les **risques** à administrer des antibiotiques par voie sous-cutanée?
- Comment utiliser l'antibiothérapie sous-cutanée **en pratique**?
- Quelles sont les **perspectives**?



Introduction



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
BPZJZR

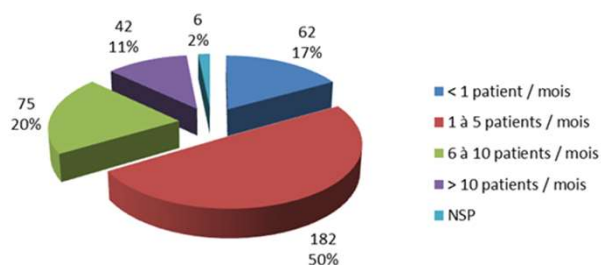


Vous n'êtes pas très originaux...

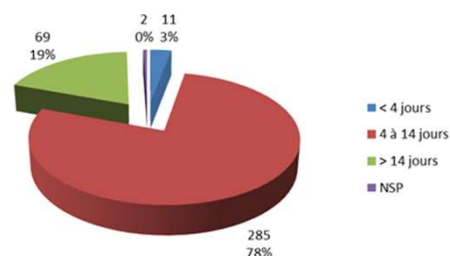
- Une pratique très répandue en France

- 96% des infectiologues et gériatres déclarent utiliser l'antibiothérapie par voie sous-cutanée (ceftriaxone par 100% d'entre eux)

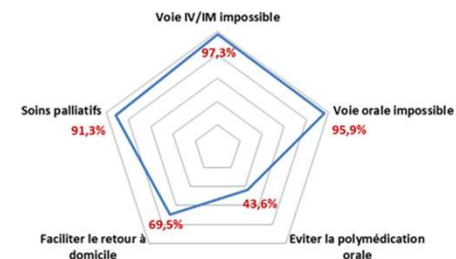
Nombre de patients traités



Durée habituelle



Motif de recours à la voie SC

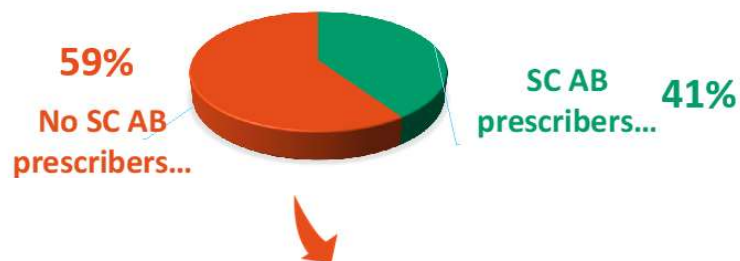


- 55% des médecins généralistes déclarent utiliser l'antibiothérapie sous-cutanée
83% estiment qu'elle a ou pourrait avoir un intérêt en pratique de médecine générale

... quoi que!

- Enquête européenne entre octobre 2022 to janvier 2023

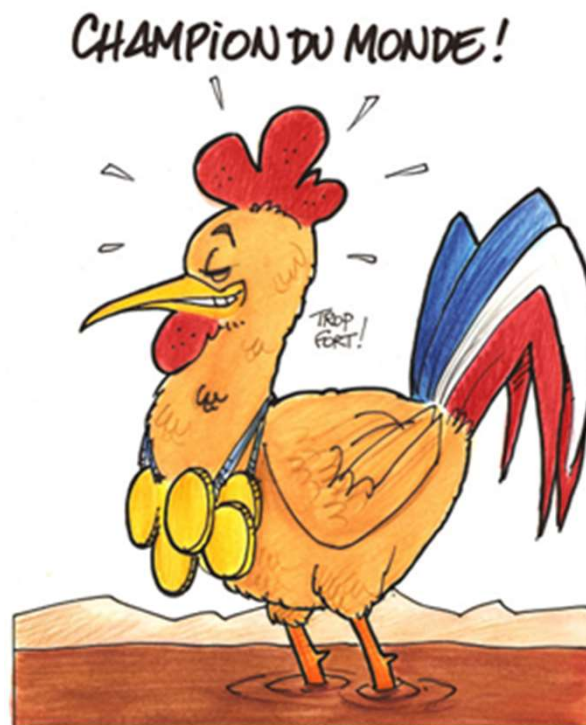
- N=345
- 19 pays
 - France (n=93)
 - UK (n=69)
 - Belgique (n=24)
 - Pologne (n=22)
 - Italie (n=21)
- 45% gériatres
- 35% Infectieux
- 20% autres



59% (n=205) des médecins ne l'ont jamais utilisé

- 63% n'en ont jamais entendu parler
- 36% car c'est hors AMM,
- 26% car peu de données PK/PD

Les français, champions du monde de l'antibiothérapie SC



Un peu d'histoire

- **1976:** 1^{ere} publication sur l'antibiothérapie sous-cutanée par une équipe française
 - *Babinet P. Value of subcutaneous tobramycin. Nouv Presse Médicale 1976;5(39):2640.*
- **1980's:** AMM accordées en France pour la voie SC à quelques antibiotiques (amikacine, chloramphenicol, et surtout la ceftriaxone)
- **2014:** retrait de l'AMM pour la ceftriaxone par voie SC par l'EMA en raison du manque de données scientifiques validant cette pratique



Un peu d'histoire



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2019

Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Usage non conforme par voie sous-cutanée

Par conséquent, ces médicaments ne doivent plus être utilisés par voie SC.

Afin d'éviter la survenue d'erreurs concernant la voie d'administration, il est demandé :

- Aux prescripteurs : de préciser la voie d'administration (IV ou IM) sur leur prescription ;
- Aux pharmaciens : de s'assurer que la prescription mentionne l'une des deux voies autorisées (IV ou IM).
En cas de prescription indiquant la voie d'administration SC, le prescripteur doit être contacté pour modification de la prescription.



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2019 - Mise à jour de la lettre envoyée le 22 octobre 2019

Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Rappel sur les voies d'administration

En l'absence de données d'efficacité suffisantes pour justifier une administration par voie sous-cutanée (SC), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a décidé fin 2014 de restreindre l'administration des spécialités à base de ceftriaxone aux voies intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM).

Néanmoins dans certaines situations, le clinicien peut juger indispensable l'administration de la ceftriaxone par voie sous-cutanée au regard du rapport bénéfice/risque pour son patient et sous réserve d'en informer ce dernier ou sa famille.

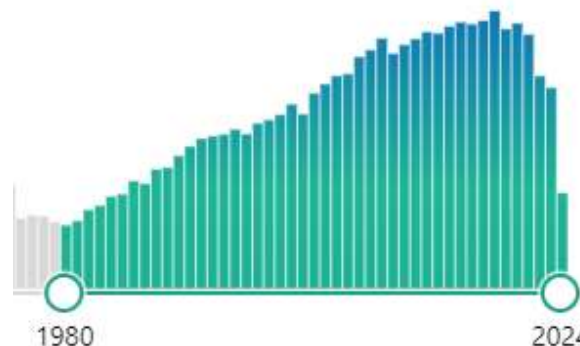
Pour rappel, lors de l'utilisation des antibiotiques par voie sous-cutanée, des effets indésirables peuvent survenir. Ce sont essentiellement des réactions au site d'injection, de type érythème, rash, douleurs, oedèmes ou dans de rares cas, des nécroses.

Une étude coordonnée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) est actuellement menée en France afin de recueillir les données pharmacocinétiques et de tolérance de certains antibiotiques, dont la ceftriaxone, administrés par voie sous-cutanée versus voie intraveineuse.

Quels rationnels à l'antibiothérapie sous-cutanée?

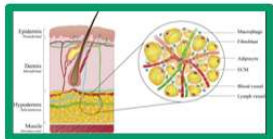


- **Nombreux traitements administrés par voie sous-cutanée**
 - **Historiques:**
 - Vaccins, interféron
 - Insuline, héparine, EPO, MTX...
 - **Récents:**
 - Hydratation, Ig polyvalentes, Ac monoclonaux, bortezomib, apomorphine, antalgiques,...
- **Antibiothérapie SC très utilisée en médecine vétérinaire**



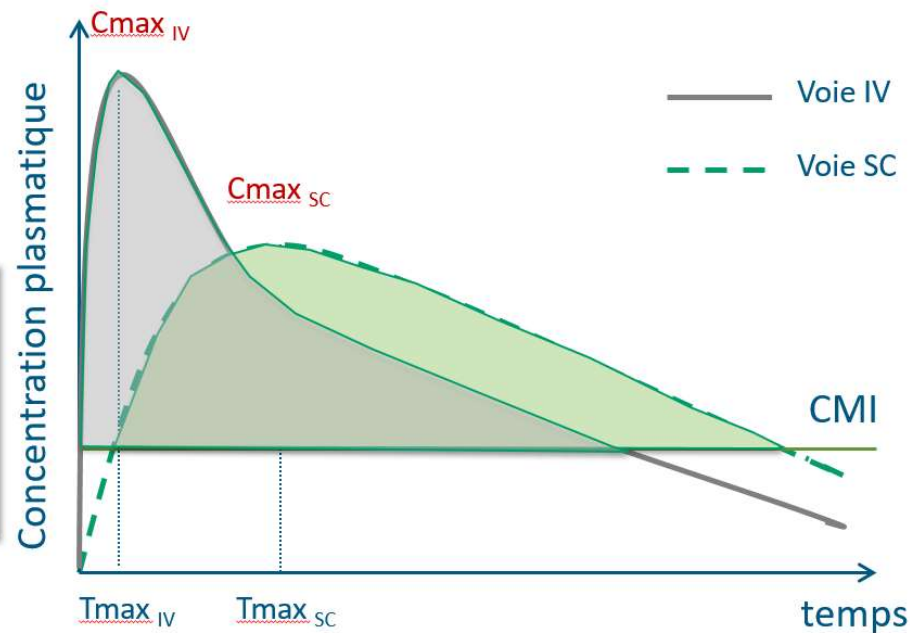
Publications Pubmed
« Subcutaneous injection »

Les aires sous la courbes sont comparables



Temps d'absorption

- Antibio temps dépendant
- Antibio concentr~~ation~~ dépendant



**Un antibiotique sera toujours plus efficace s'il
est administré
*et encore plus s'il est correctement
administré!***



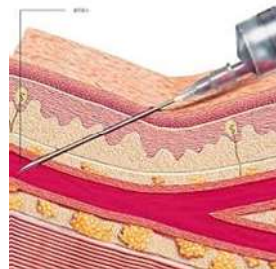
Aucune voie d'administration n'est idéale

Voie orale



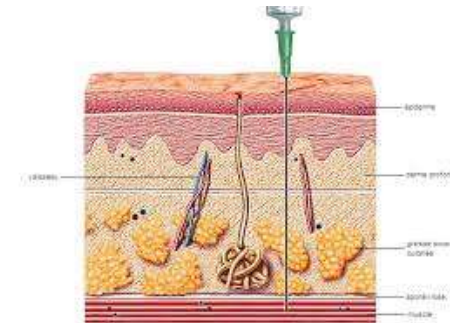
- + Facile - confortable
- + Mobilité
- + Ambulatoire
- Troubles déglutition?
- Observance ?
- Absorption?
- Troubles digestifs
- ATB large spectre

Voie IV



- + La voie de l'urgence
- + Observance
- + ATB large spectre
- Accès veineux précaire
- Infection/thromboses
- Douloureux
- Agitation

Voie IM



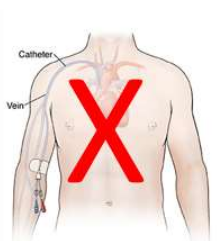
- + Mobilité
- + Ambulatoire
- + Observance
- Douloureux
- CI avec anticoagulants

La voie SC est un très bon compromis

↳ thrombose, infection



Accès veineux précaire



Évite
procédure
invasive



Geste simple

- ↗ Temps
- ↗ Confort

- EHPAD
- Retour à domicile



Très utile en cas de confusion



HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNP
Conseil National
Professionnel de
Gériatrie

POINTS CLÉS

ORGANISATION DES PARCOURS

**Prévenir la dépendance iatrogène liée à
l'hospitalisation chez les personnes âgées**

Quelles sont les données scientifiques disponibles?



57 publications... depuis 1976!



Données générales

Robelet Presse Med 2009
Tanguy-Goarin Therapie 2010
Azevedo Acta Paul Enferm 2012
Gassler Rev Med Suisse 2014
Forestier Clin Microb Infect 2015
Roubaud Baudron Age & Ageing 2017
Noriega JAMDA 2018
Pouderoux J Antimicrob Chemother 2019
Hernandez- Ruiz JAMDA 2021
Colin MMI 2020
Goutelle Front Med 2021
Sánchez-Cárdenas Am J Hosp Palliat Care 2023
Forestier Infect Dis Now 2023

Aminosides

Babinet Nouvelle Presse Med 1976
Leng Nouvelle Presse Med 1979
Penso Presse Med 1984.
Taillandier Presse Med 1984
Doutre Therapie 1985
Duterque Ann Dermatol Venereol 1985
Courcol J Antimicrob Chemother 1986
Bernard Presse Med 1987
Plantin Presse Med 1993
Champoux Br J Clin Pharmacol 1996

Fosfomycine

Cree J. Cyst. Fibros 2008

Ampicilline

Champoux Br J Clin Pharmacol 1996.

Peni G

Kado J Antimicrob Chemother 2020

Ceftriaxone

Borner Chemotherapy 1985
Bricaire Pathol Biol 1988
Melin Caviaux Rev Geriatr 2000
Harb Curr Med Res Opin. 2010
Centeno Cortés Med Clin 2008
Gauthier Med Mal Infect 2014
Muntendaum ID Week 2016
Renoncourt J Antimicrob Chemother 2023
Pardo J Am Geriatr Soc 2024

Céfépime

Walker J Pain Symptom Manage 2005
Assaf Med Mal Infect 2018 (abstract)
Pilmis MMI 2020

Ceftazidime

Ebihara J Int Med Res 2016
Michelon Fundam Clin Pharmacol 2019
Duron Fundam Clin Pharmacol 2019
Pouderoux J Antimicrob Chemother 2019

Témocilline

Matzneller J Antimicrob Chemother 2020

Pipéracilline - Tazobactam

Kobayashi JAMDA 2019
Leanza Infect Dis Rep 2024

Carbapénèmes

Frasca Antimicrob Agents Chemother 2010
Ferry T, J Infection 2012
Forestier Med Mal Inf 2012
Ferry BMJ Case Report 2015
Goutelle J Antimicrob Chemother 2017
Roubaud Baudron J Antimicrob Chemother 2019
Hiew Inter Med J 2021
Pouderoux J Antimicrobial Chemother 2019
Murray J Antimicrobial Chemother 2024

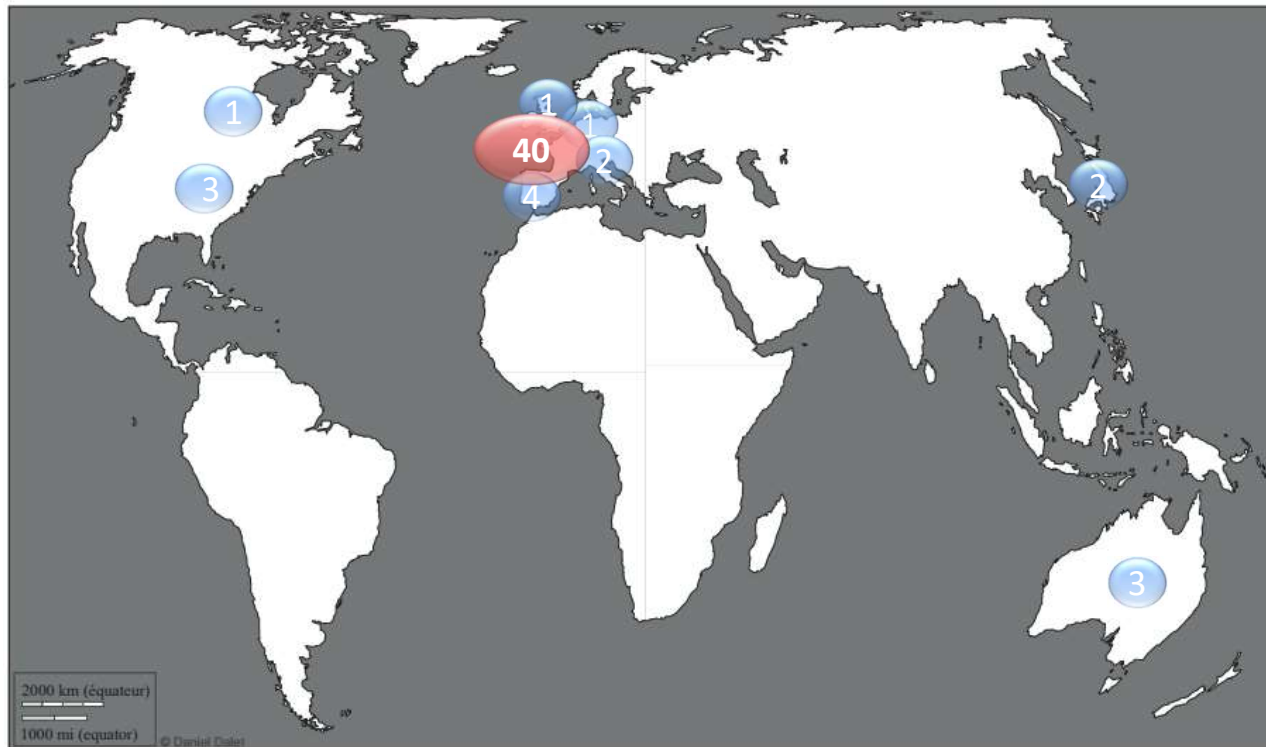
Teicoplanine

Barbot Intensive Care Med 2003
Carpentier Arch Pediatr 2013
Peeters BMC Infect Dis 2016
El Samad Antimicrob Agents Chemother 2016
Cazaubon J Antimicrob Chemother 2017
Destrem Med Mal Infect 2020

Daptomycine

Maurille J Antimicrob Chemother 2024

57 publications... depuis 1976!



Ceftriaxone

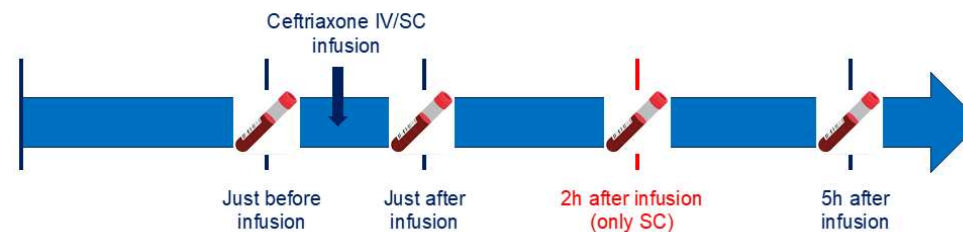
Population

- **Volontaires sains**
- **Soins palliatifs**
- **Gériatrie – MIT**

PK n=102 SC

- Biodisponibilité $\approx 100\%$
 - SC $\nrightarrow$ IV
- AUC, Temps > CMI and Cmin

Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents Administered by Subcutaneous Route in Patients AGEd Over 65 Years - PhASAge



Hernandez-Ruiz et al. JAMDA 2021

Ceftriaxone

Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents Administered by Subcutaneous Route in Patients **AGE**d Over 65 Years - **PhASAge**



Critères d'inclusion

- Age ≥ 65 ans
- Ceftriaxone 1g/24h depuis au moins 48h (état d'équilibre)
- IV ou SC

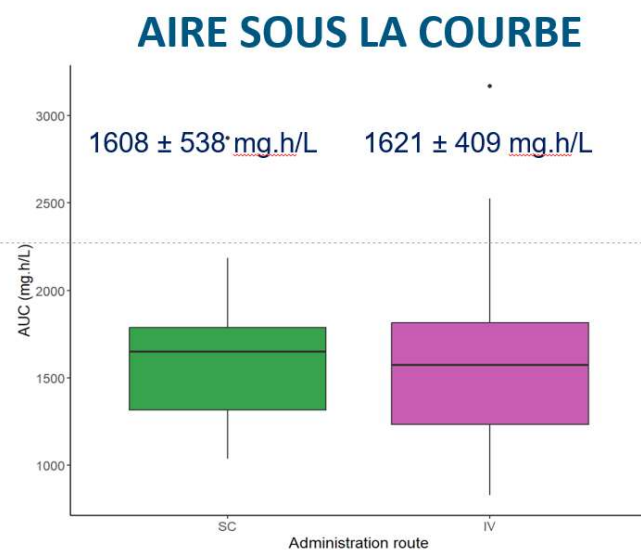
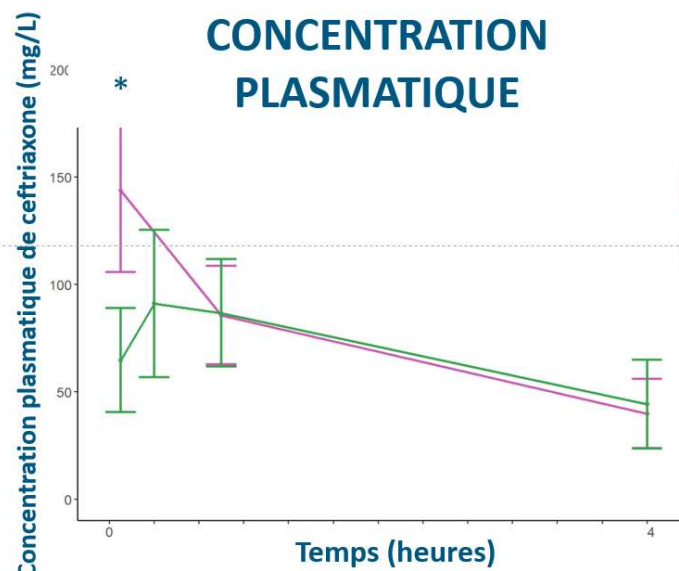
Situations de données pauvres

Variables	IV - N = 23	SC - N = 24
Age (ans)	85.5 $\pm$ 7.9	85.5 $\pm$ 7.5
Poids (kg)	65.4 $\pm$ 12.6	69.2 $\pm$ 15.8
Sexe féminin	12 (52%)	12 (50%)
Fonction rénale (ml/min)	54.2 $\pm$ 20.4	60.8 $\pm$ 31.6
Charlson's Comorbidities index	7.0 [5.0; 9.0]	7.0 [5.0; 9.0]
Activities of Daily Living (/6)	5.5 [4.8; 5.8]	4.5 [3.0; 5.5]
Mini Nutritional Assessment	10.0 [6.5; 12.0]	9.0 [6.0; 11.3]

Roubaud-Baudron *et al.* En préparation

Ceftriaxone

Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents Administered by Subcutaneous Route in Patients AGEd Over 65 Years - PhASAge



Roubaud-Baudron *et al.* En préparation

Ceftriaxone

Population

- Volontaires sains
- Soins palliatifs
- Gériatrie – MIT

PK n=102 SC

- Biodisponibilité $\approx$ 100%
 - SC $\neq$ IV
- AUC, Temps > CMI and Cmin

Tolérance n=865

- EI 3-21% (douleur)
- Transitoires
- 2 nécroses cutanées (injection rapide)
- Lidocaïne ?

- 117 patients Ceftriaxone – 1 centre
- Étude prospective
- **1 IDE collecte EI locaux à chaque perfusion**



- 43% à l'introduction du cathéter
- 30% pendant la perfusion
- 8% après la perfusion



Oedème (31%)
Induration (7%)
Erythème (6%)
Aucune nécrose ni infection

Renoncourt et al. J Antimicrobial Chemother 2023

Hernandez-Ruiz et al. JAMDA 2021

Ceftriaxone

Population

- Volontaires sains
- Soins palliatifs
- Gériatrie – MIT

PK n=102 SC

- Biodisponibilité $\approx 100\%$
 - SC $\nless IV$
- AUC, Temps > CMI and Cmin

Tolérance n=463

- EI 3-21% (douleur)
- Transitoires
- 2 nécroses cutanées (injection rapide)
- Lidocaine ?

Received: 22 September 2023 | Revised: 7 January 2024 | Accepted: 10 January 2024
DOI: 10.1111/jgs.18786

CLINICAL INVESTIGATION

Journal of the
American Geriatrics Society

Safety of subcutaneous versus intravenous ceftriaxone administration in older patients: A retrospective study

Inès Pardo MD¹ | Morgane Pierre-Jean MSc² | Guillaume Bouzillé MD³ |
Héloïse Fauchon MSc¹ | Aline Corvol MD, PhD⁴ |
Joaquim Prud'homme MD, PhD¹ | Dominique Somme MD, PhD⁴

- Étude rétrospective – 2020 -2023
- Entrepôt de données CHU Rennes
- Tolérance ceftriaxone IV *versus* SC
- Patients > 75 ans
- EI pendant le ttt AB + 15j

• IV n=3387 - SC n=402 - 84 ans

• EI + fréquents dans le groupe IV (RR 2,2)

Ertapénème

Population

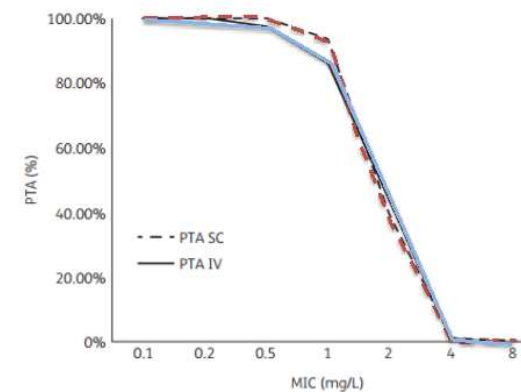
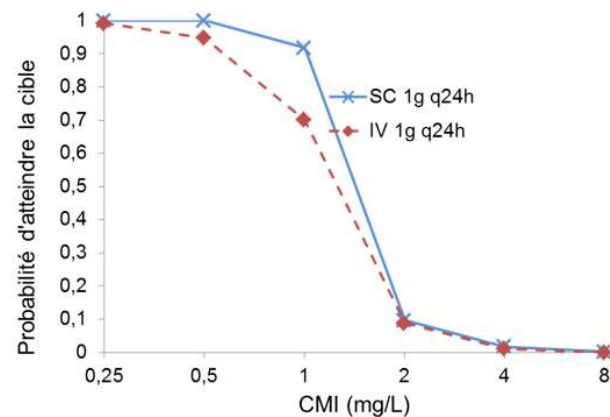
- IOA
- IU à EBLSE
- Gériatrie – MIT

PK n=56 SC

- Biodisponibilité ≈ 100%
 - SC ≠ IV
- AUC, Temps > MIC and Cmin

Characteristics	Total n=26
Age, yo	88 (77-97)
Female n(%)	13(50)
Charlson Comorbidity Index	3 (0-10)
MNA SF (/14)	6 (0-13)
Body Mass Index, Kg/m ²	23 (17-36)

Probabilité que la concentration d'ertapénème soit > CMI plus de 40% du temps



Goutelle et al. J Antimicrobial Chemother 2017; Roubaud-Baudron et al. J Antimicrobial Chemother 2019

Ertapénème

Population

- IOA
- IU à EBLSE
- Gériatrie – MIT

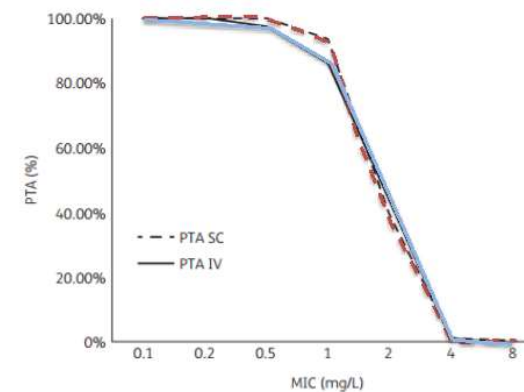
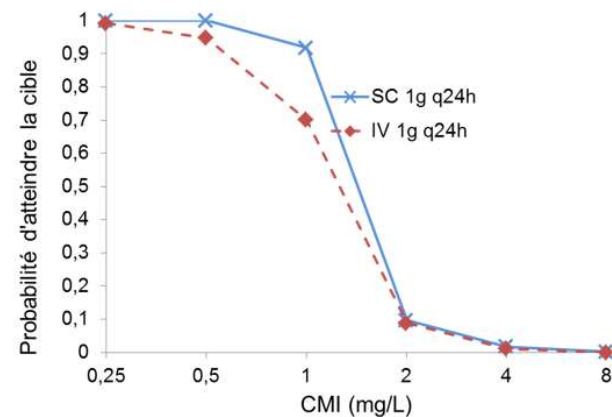
PK n=56 SC

- Biodisponibilité $\approx 100\%$
 - SC $\nrightarrow$ IV
- AUC, Temps > MIC and Cmin

Tolérance n=305

- EI $\approx 20\%$ (douleur)
- Transitoires
- 1 nécroses cutanées

Probabilité que la concentration d'ertapénème soit > CMI plus de 40% du temps



Hernandez-Ruiz et al. JAMDA 2021

Teicoplanine

Population

- IOA
- Réanimation
- Gériatrie

PK n=80 SC

- ↓ AUC, AUC/CMI durant dose de charge
- ↑ ou = Cmin (après dose de charge)

Tolérance n=116

- ↑ EI avec les concentrations
- Douleur, érythème, oedème

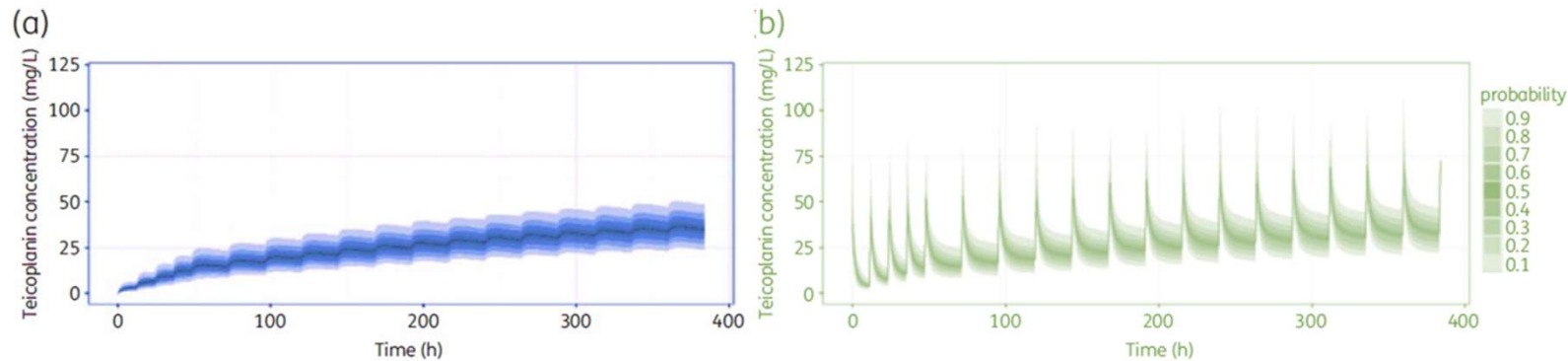


Figure 2. Simulated concentration profile of teicoplanin associated with a standard dosing regimen (400 mg every 12 h for 48 h followed by 400 mg every 24 h for 13 days) administered by sc (a) and iv (b) routes.

- Privilégier **dose de charge IV** puis SC
- Possibilité de faire **3 injections/semaine**

Aminosides

Population

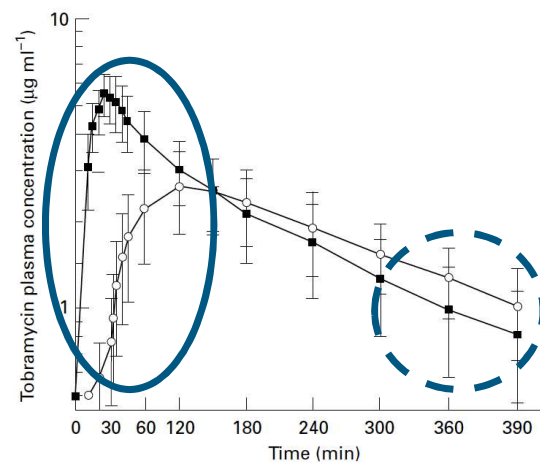
- Volontaires sains
- Réanimation
- Gériatrie

PK n=57 SC

- ↓ C_{max}
- ↑ C_{min}

Tolérance n=??

- Nécrose cutanée?



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

↓
NON !

Et tout le reste...

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkaa176

Single-dose pharmacokinetics of healthy volunteers after subcutaneous administration of meropenem

Peter Matzneller¹, Perrine Alina Nussbaumer-Pröll⁴, Zoe C. Johan W. A.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

JAMDA 21 (2020) 127–141



journal homepage: v

Research Report

A survey of subcutaneous blood flow in patients with COVID-19 and subcutaneous administration of intravenous antibiotics: isolated effects in patients with COVID-19



Journal of
INTERNATIONAL
MEDICAL RESEARCH

Journal of International Medical Research
2016, Vol. 44(2) 248–257
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0300060515625431
imr.sagepub.com
SAGE

J Antimicrob Chemother
<https://doi.org/10.1093/jac/dkae398>

Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous meropenem as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins⁵, Steven C. Wallis⁶, Jason A. Roberts^{6,7,8,9}, Edward Raby^{1,10}, Sam Salman² and Laurens Manning^{1,2,11*}

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

page 324

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Pharmacokinetics and safety of daptomycin administered in healthy volunteers: a single-blinded randomized crossover trial

Prélie Baldolli^{1†}, Christian Creveuil², Jean-Jacques Parienti^{1,3}, Jocelyn Michon¹, Sylvie Brucato², Sylvie Dargère^{1,3}, Emmanuelle Comets⁴, Marie-Clémence Verdier^{5†} and Renaud Verdon^{1,3*†}

Quels sont les risques de l'antibiothérapie sous-cutanée?

Hors AMM



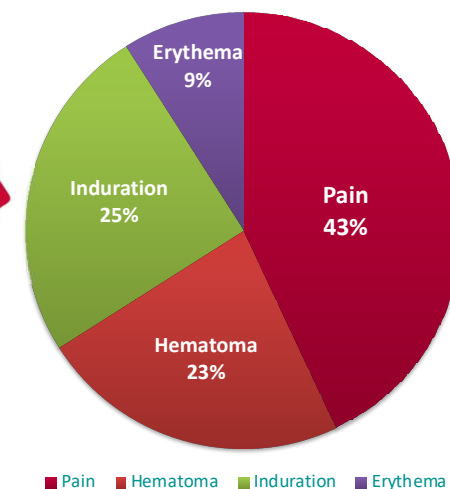
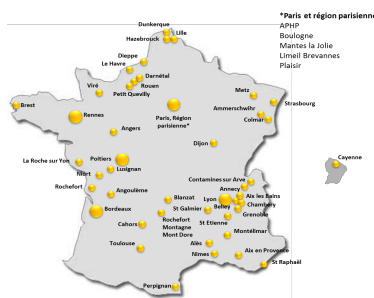
Tolérance



Sous-estimation des EI locaux

- Très peu de données
- Mal recherchés

- 219 patients – 50 centres
- Étude prospective
- **20% EI locaux**
- **Douleur** (modérée et transitoire)
- Rarement associée à ↑ DMS



- Tendance à moins de douleur avec la lidocaïne
- Pas d'EI plus fréquent en cas de ttt anticoagulant ou antiaggrégant



- Cathéter rigide
- Injection < 5 min
- Teicoplanine

Tolérance



Sous-estimation des EI
locaux

- Très peu de données
- Mal recherchés

Mésusage



Favorisé par la
simplicité du mode
d'administration

- Quantitatif
- Qualitatif

Inefficacité

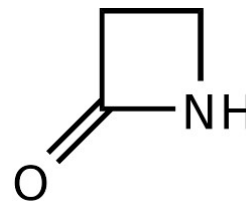


CI en situation
d'urgence

- Manque de données PK
- Manque de données cliniques solides

Et en pratique, comment on fait?

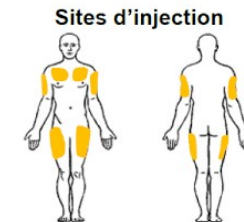
- Uniquement en **alternative** aux autres voies d'administration
- A réserver aux **antibiotiques le mieux documentés (ceftriaxone, ertapénème, teicoplanine)...**
- ... mais sans doute **envisageable pour la plupart des bêtalactamines** non veinotoxiques
- A réaliser idéalement sous couvert d'un **monitoring des taux sériques** et avec **surveillance rapprochée du point de ponction**



Et en pratique, comment on fait?

▪ Modalités pratiques

- **Perfusion lente (30 minutes)**
- **Dilution dans 100ml de NaCl 0.9%**
- **Cathéter souple SC**
- **Sites privilégiés: flancs, cuisses**
- **Pas de contre-indication en cas de ttt anticoagulant ou antiaggrégant**



▪ Prudence réglementaire

- **Expliciter le motif de recours à la voie SC**
- **Préciser « Hors AMM » sur l'ordonnance**
- **Informer le patient**
- **A l'hôpital, sous couvert d'un protocole ad hoc**



Perspectives

↑ Données PK et tolérance pour de multiples antibio

PhASAge : Pharmacocinétique et tolérance des Antibiotiques administrés par voie Sous-cutanée chez le patient Agé de plus de 65 ans



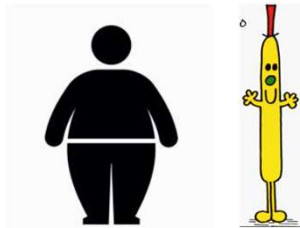
Amox-ac clavulanique, pipéracilline-tazobactam

Nouvelles techniques

Hyaluronidase
Compresse chaudes
Diffuseurs



Adapter au mieux les pratiques en fonction des populations



Dénutrition, surpoids, reins...



Dosage des antibiotiques

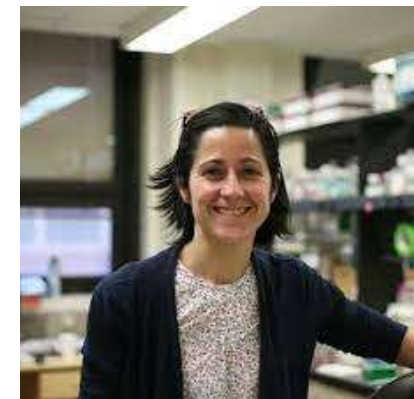


Inclure la voie SC dans le développement des antibiotiques

Des reco SPILF/SFGG à venir en 2025



Merci



Pr Claire Roubaud-Baudron
Pôle de gériatologie clinique
CHU Bordeaux