

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

### **THESE** **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 29 octobre 2015 à Poitiers  
par **Mademoiselle Chabernaud Marion**

Tolérance des antibiotiques administrés par voie sous-cutanée :  
Résultats d'une étude française multi-centrique observationnelle

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Madame le Professeur Roblot France, Maladies infectieuses, Maladies tropicales

**Membres** : Monsieur le Professeur Paccalin Marc, Gériatrie

Madame le Professeur Pérault Marie-Christine, Pharmacologie clinique

Madame le Docteur Cornillon Catherine, Gériatrie

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Paccalin, Gériatrie

*Le Doyen,*

Année universitaire 2015 - 2016

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie

- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

### **Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### **Professeur des universités de médecine générale**

- GOMES DA CUNHA José

### **Professeurs associés de médecine générale**

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

### **Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## **Remerciements**

A Monsieur le Professeur Paccalin.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour m'avoir proposée ce travail. Merci pour votre aide, votre rigueur, et merci d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir aidée à le réaliser. C'est pour moi un véritable honneur.

A Mesdames et Messieurs les membres du jury.

Merci d'avoir accepté d'honorer mon travail par votre présence et d'y apposer votre analyse d'expert.

A l'ensemble du service de Médecine Interne du Centre Hospitalier de Niort sans exception.

Merci de m'avoir soutenue et accompagnée pendant ces six derniers mois d'internat. Merci à vous pour votre bienveillance.

A Mesdames les Docteurs Cornillon et Migeon-Duballet.

Un grand merci pour votre encadrement, votre passion communicative. Vous m'avez permis de me révéler. Les six mois passés à vos côtés ont été des plus enrichissants, j'en garde un très bon souvenir.

A ma famille, Papa, Maman, Corinne et Laurent, Florence.

Je vous aime. Théo et Chloé, je suis fière de vous, mais vous grandissez bien trop vite à mon goût. Merci à vous tous de croire en moi depuis le début sans douter, et de m'avoir aidée à devenir une adulte et avancer.

A Cécilia, ma confidente.

Une PCEM1 à tes côtés. Un concours ECN à tes côtés. Ça laisse des traces... Mais l'internat à l'autre bout de la France, quelle idée ! A nos fous rires, à nos concerts, à nos craquages, et à tous ceux à venir. Merci à toi, merci d'être toujours là, merci pour tout !

A Julie.

Un merci tout particulier. A nos bons moments. Ta persévérance et ton assiduité te mèneront loin.

A Marion.

Mon homonyme. Depuis la veille du premier jour d'internat ensemble jusqu'à la rédaction de la thèse, Tic et Tac sont et seront encore. A nos futures escapades, nos futures expériences !

A Anne et Tristan, mes co-internes du final round.

Une pensée toute particulière pour vous. Je ne vous remercierai jamais assez de votre disponibilité, votre dévouement. Vous avez été des anges.

A tous mes fanfarons, Manon, Gabrielle, Anne-Laure : les filles, la feu Mère « Michel » serait fière de nous ! Aude, Clémence, Émilie, Antonin, merci pour votre présence, pour tous ces moments partagés, j'espère qu'ils seront encore nombreux. Gaëlle, une irruption fortuite à un moment totalement inopportun, merci pour m'avoir permis de m'évader, de souffler. Charles, on y est, et ce n'est pas la fin, ce n'est que le début.

A l'ensemble des internes de Goise ces six derniers mois.

Je ne vous l'ai pas dit de vive voix car il est difficile de tous nous réunir, mais merci à vous de m'avoir accueillie. Gardez votre bonne humeur revitalisante. Bon courage à vous tous pour la suite, accrochez-vous, ça en vaut vraiment la peine ! Dounia, à très bientôt à Poitiers pour de nouvelles aventures !

A l'ensemble de mes co-internes d'ici et d'ailleurs, à l'ensemble des services qui m'ont construite pendant l'internat. Merci à vous de m'avoir fait grandir.

## **TABLE DES MATIERES**

|                                             |                 |
|---------------------------------------------|-----------------|
| <b>ARTICLE.....</b>                         | <b>p 1</b>      |
| I – Introduction.....                       | p 1             |
| II – Généralités.....                       | p 2             |
| III – Méthode.....                          | p 4             |
| IV – Résultats.....                         | p 6             |
| V – Discussion.....                         | p 11            |
| VI – Conclusion .....                       | p 14            |
| <br><b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b> | <br><b>p 15</b> |

**RESUME**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

## I - Introduction

La voie sous-cutanée (SC) offre divers avantages par comparaison à la voie intraveineuse. Elle est moins douloureuse et moins corrélée aux complications infectieuses et thrombotiques. De plus, cette voie d'administration est aisément utilisable à domicile ou en institution et permet de diminuer le séjour hospitalier et potentiellement de limiter le recours à l'hospitalisation. Son utilisation est croissante en particulier pour l'hydratation, et intéresse de nombreuses molécules (insuline, érythropoïétine, antalgiques morphiniques, benzodiazépines, antibiotiques). Fonzo-Christe *et al.*, dans une étude sur l'utilisation des thérapeutiques sous-cutanées, ont cependant souligné le manque d'information concernant leur efficacité et leur tolérance<sup>(1)</sup>.

En France, la voie SC est fréquemment utilisée pour l'administration d'antibiotiques. Dans une première étude observationnelle réalisée par l'intergroupe infectieux-gériatrique<sup>(2)</sup>, 96% des gériatres et infectiologues interrogés déclaraient avoir recours à cette voie, essentiellement en cas d'impossibilité d'administration par voies orale (95,9%), intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) (97,0%), lors de prises en charge palliatives (91,3%), ou pour faciliter le retour à domicile (69,5%).

Afin d'étoffer les données de tolérance, l'intergroupe infectieux-gériatrique a proposé une nouvelle étude observationnelle pour recenser les effets indésirables (EI) des antibiotiques administrés par voie SC dans la pratique courante. Les objectifs secondaires étaient de nouveau de préciser les différentes indications de recours et de décrire les modalités d'utilisation de cette voie.

## II - Généralités

L'administration de médicaments par voie sous-cutanée (SC) consiste en une injection réalisée dans le tissu sous-cutané (l'hypoderme), d'où son nom hypodermoclyse. Elle peut être continue ou non (bolus). Il s'agit d'une voie parentérale extra vasculaire. Ce mode d'administration est une pratique courante dans certains domaines en alternative à d'autres voies dites « classiques » inaccessibles : voies orale, sublinguale, intraveineuse (IV) notamment. Cette technique, initialement utilisée dans les années 1950 dans le traitement de la déshydratation de l'enfant<sup>(3)</sup> a progressivement été abandonnée au profit de la voie IV. Or, depuis plusieurs années, on observe une recrudescence de l'utilisation de la voie SC essentiellement dans les services de Soins Palliatifs et de Médecine Gériatrique car elle permet de limiter le risque de complications secondaires en raison d'un réseau veineux précaire ou de l'existence de troubles de la déglutition ou du comportement avec l'intérêt d'une surveillance simple. Cette technique, qui reste un acte infirmier réalisé sur prescription médicale, offre divers avantages : elle est facile à mettre en place, son coût est restreint, et les sites d'utilisation sont multiples. De plus, elle peut être utilisée à domicile ou en institution. Son indication doit être évidemment réévaluée en fonction de l'évolution clinique du patient.

Théoriquement, l'ensemble des zones anatomiques du corps peuvent faire l'objet d'une hypodermoclyse mais les quatre sites principalement retenus sont : l'abdomen (en absence d'ascite, à distance des rebords costaux et des crêtes iliaques), la face supéro-externe de la cuisse, les régions sus et sous-épineuses de l'omoplate (en cas d'agitation ou confusion) et la face externe des bras. Il est cependant nécessaire de s'assurer de ne pas réaliser d'injection dans une zone oedématiée ou présentant un tissu cutané trop mince, afin de limiter le risque d'infection locale. Sur le plan technique, l'injection est réalisée généralement avec une aiguille souple orientée parallèlement au tissu sous-jacent. Les règles d'asepsie sont identiques à celle d'une perfusion IV. L'aiguille, fixée par l'intermédiaire d'un film transparent, est changée quotidiennement et le même site de perfusion peut-être utilisé jusqu'à sept jours. Le volume de perfusion ne doit pas dépasser 1500 ml par site d'injection et par jour<sup>(4)</sup>.

L'utilisation de ce mode d'administration est recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour un certain nombre d'antalgiques (tels que la Nalbuphine, le Chlohydrate d'oxycodone), de benzodiazépines (tel le Midazolam), d'antibiotiques (tels la ceftriaxone, l'ertapénem et l'amikacine, et de solutés de réhydratation. Aussi, différentes études existent à



ce jour concernant l'efficacité de cette voie dans la réhydratation, comme celle de Lipschitz *et al.* <sup>(5)</sup> qui montre que l'absorption d'une solution salée perfusée par voie SC est équivalente à celle obtenue par voie IV. En revanche, le peu d'informations liées aux complications secondaires à l'utilisation de cette voie d'administration, entre autres à propos des antibiotiques, constitue un écueil dans la pratique courante. Une enquête nationale française préalable à celle-ci, menée par l'intergroupe Infectio-Gériatrique sous l'égide des sociétés savantes de Gériatrie (SFGG) et de Maladies infectieuses (SPILF) en avril 2013, révèle que les praticiens ont fréquemment recours à la voie SC pour administrer des antibiotiques, parfois en dépit de l'autorisation de mise sur le marché de certaines molécules <sup>(2)</sup>. Ainsi, 96,1% des praticiens inclus dans l'étude ont déclaré prescrire des antibiotiques par voie SC (92,5% des gériatres et 97,5% des infectiologues interrogés). La ceftriaxone était la molécule le plus souvent rapportée, mais l'association amoxicilline-acide clavulanique était également décrite... La voie SC, en offrant la possibilité d'une administration parentérale sans les contraintes liées à la voie IV, apparaît comme une réelle alternative en pratique courante.

### **III – Méthode**

#### Population

Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, observationnelle, multicentrique, non interventionnelle française. Les médecins infectiologues et gériatres ont été contactés via leur société savante respective (Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française et Société Française de Gériatrie et Gériatologie). Chaque investigateur était sollicité pour inclure du 15 Mai 2014 au 15 Septembre 2014, le(s) patient(s) ayant reçu au moins 24 heures d'antibiothérapie par voie sous-cutanée. Cette étude a reçu au préalable l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest III. La collecte des informations était réalisée par l'intermédiaire d'un questionnaire modélisé en ligne sur internet et récupéré au sein du Département d'Epidémiologie de la Faculté de Médecine et Pharmacie (Pr Pierre Ingrand, Mme Isabelle Ingrand ingénieur d'études).

Chacun investigateur pouvait déclarer jusqu'à 10 dossiers anonymisés de patients traités par antibiothérapie SC, avec un maximum de 5 dossiers concernant la Ceftriaxone. Seuls les coordonateurs de l'étude conservaient une table de correspondance entre le numéro d'anonymat du dossier et le service investigateur.

Le questionnaire comprenait 5 parties :

- 1- Description de l'établissement et du service,
- 2- Données du patient inclus : caractéristiques sociodémographiques, valeur de la clairance de la créatinine, association à un traitement anticoagulant,
- 3- Données de l'épisode infectieux : type d'infection, degré de sévérité : sepsis/sepsis sévère/choc septique,
- 4- Données sur le traitement antibiotique administré par voie SC : molécule, date d'instauration, motif du recours à la voie SC, préparation de la perfusion SC : matériel utilisé, volume de diluent injecté, durée de l'injection, ainsi que la survenue d'effets indésirables (EI) locaux ou systémiques
- 5- Pronostic de l'infection : guérison, persistance de l'infection, décès, date de fin d'hospitalisation

#### Critères de jugement

L'évaluation de la tolérance des différents traitements antibiotiques administrés par voie SC

s'est basée sur la survenue d'un EI local tels que : douleur, induration, hématome ou erythème en regard du point d'injection, ou d'un EI systémique. L'efficacité de l'antibiothérapie SC était estimée quand le médecin investigateur clôturait le questionnaire en considérant l'infection traitée en état de "guérison".

#### Tests Statistiques utilisés

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SAS9.3 Les résultats ont été exprimés en moyenne et écart-types pour les variables quantitatives et en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

## IV - Résultats

### Population

Au cours de cette enquête ouverte pendant 3 mois, 219 dossiers de patients ont été rapportés par 66 investigateurs, répartis dans 50 centres. La plupart des patients recrutés étaient pris en charge dans des services de soins aigus (n=139, 63,8%) : Gériatrie (n =89, 40,6%), Maladies Infectieuses (n = 39, 17,8%), Médecine Interne (n=10, 4,5%) Médecine Ambulatoire (n=10, 4,5%). Les autres patients provenaient d'institutions (EHPAD/Unités de Soins de Longue Durée) (n = 42, 19,3%) ou de services de Soins de Suite et Réadaptation (n=37, 17,0%).

L'âge moyen était de  $83,0 \pm 12,5$  ans [19 – 104], 124 patients (56,9%) étaient des femmes. (Tableau 1). Parmi eux, 165 patients (75,3 %) recevaient un traitement anti-thrombotique associé : 60 (36,4%) une héparine à visée prophylactique, 19 (11,5%) une héparine à visée curative, 50 un antiVitamine K (30,3%), 47 un anti-agrégant plaquettaire (28,5%). Les nouveaux anti-coagulants oraux directs (anti-II, anti Xa) étaient peu prescrits (n=7, 4,2%).

|                              |                          |                  |
|------------------------------|--------------------------|------------------|
| Age (années)                 | n                        | 218              |
|                              | Moyenne $\pm$ Ecart-Type | $83 \pm 12,5$    |
|                              | Médiane                  | 86               |
| Poids (Kg)                   | n                        | 213              |
|                              | Moyenne $\pm$ Ecart-Type | $63,2 \pm 17,8$  |
|                              | Médiane                  | 60               |
| Créatininémie (umol/l)       | n                        | 219              |
|                              | Moyenne $\pm$ Ecart-Type | $100,2 \pm 97,5$ |
|                              | Médiane                  | 76               |
| Sexe Féminin                 | n                        | 124              |
|                              | %                        | 56,9             |
| Traitement anti-thrombotique | n                        | 165              |
|                              | %                        | 75,3             |

**Tableau 1:** Données épidémiologiques de la population étudiée

### L'épisode infectieux

Le site de l'infection était connu pour 201 patients (91,7%), et il s'agissait, dans ces cas là, essentiellement d'infection localisée sur un seul site (86,6%), d'origines essentiellement urinaire pour 38,6% des cas (n= 84) et pulmonaire pour 32,9% (n=72). (Tableau 2) Une bactériémie était présente dans 9,1% des cas (n=20), le sepsis était déclaré sévère pour 8,9%

des patients (n=14).

|                |                                | n  | %    |
|----------------|--------------------------------|----|------|
| Type           | Bactériémie <sup>1</sup>       | 20 | 9,9  |
|                | Sepsis Sévère <sup>2</sup>     | 14 | 8,9  |
| Porte d'entrée | Urinaire                       | 84 | 38,6 |
|                | Pulmonaire                     | 72 | 32,9 |
|                | Digestif                       | 13 | 5,9  |
|                | Ostéo-articulaire              | 14 | 6,4  |
|                | Bactériémie d'origine inconnue | 9  | 4,1  |
|                | Autre*                         | 8  | 3,7  |
|                | Non documenté                  | 18 | 8,2  |

<sup>1</sup> - Renseigné pour 201 patients

<sup>2</sup>- Renseigné pour 158 patients

\* 4 infections cutanées, 1 endocardite, 1 infection neuro-méningée, 1 infection sur cathéter, 1 fistule recto-vaginale

**Tableau 2: Caractéristiques de l'épisode infectieux**

### Choix de l'antibiotique et méthode d'administration

Les antibiotiques principalement prescrits étaient la Ceftriaxone (n=163, 74,4%) et l'Ertapénem (n =30, 13,7%). Le choix de la voie sous-cutanée était conduit par diverses motivations, uniques ou combinées chez un même patient. Les principales indications retenues étaient les suivantes : un abord veineux ou intra-musculaire impossible (n= 104, 47,4%), une limitation des soins (n=70, 31,9%), des troubles du comportement à type d'agitation (n=46, 21,0%), des troubles de la déglutition (n=45, 20,5%), ou une absence de disponibilité d'une molécule orale active sur le germe (n=39, 17,8%). Cette voie d'administration a aussi été utilisée afin de faciliter le retour à domicile (n=46, 21,0%) ou pour éviter une hospitalisation (n=17, 7,8%).

Dans 48,8% des cas (n=106), l'antibiothérapie sous-cutanée a été utilisée en relais d'une antibiothérapie préalable, en raison d'un abord veineux devenu précaire (n=42, 39,6%), d'une prise orale devenue inadaptée (n=39, 36,8%), ou dans le cadre d'une prise en charge palliative avec limitation des soins (n=21, 19,8%).

La durée moyenne d'administration du traitement par voie sous-cutanée était de 14,8 jours [1-143].

Concernant le mode d'administration, la procédure d'injection était renseignée pour 217 patients. Celle-ci a eu lieu par injection directe pour 38,7% des patients (n=84) et en administration lente de 5 à 30 minutes pour 52,5% d'entre eux (n=114). Une durée de perfusion supérieure à 30 minutes a été rapportée chez 7,8% des patients (n=17).

Les solutés de dilution utilisés étaient précisés pour 195 patients. Le NaCl 0,9% a été le soluté le plus souvent utilisé (Tableau 3). La lidocaïne était associée à la préparation dans 28,7% des cas (n=154).

Les sites d'injections et le matériel utilisés étaient notifiés pour 212 patients. L'utilisation de cathlons était déclarée à hauteur de 67,9% (n=146), les aiguilles épicrâniennes à 16,7% (n=36), les aiguilles sous-cutanées à 15,4% (n=33). Les sites préférentiels d'injection étaient la cuisse (n=146, 68,8%) et les flancs (n=89, 42,0%).

|                                  |                            | n   | %    |
|----------------------------------|----------------------------|-----|------|
| Antibiotique ( n=219)            | Ceftriaxone                | 163 | 74,4 |
|                                  | Ertapénem                  | 30  | 13,7 |
|                                  | Teicoplanine               | 10  | 4,6  |
|                                  | Pipéracilline + Tazobactam | 7   | 3,2  |
|                                  | Amikacine                  | 2   | 0,9  |
|                                  | Céfipime                   | 2   | 0,9  |
|                                  | Autres (1)                 | 5   | 2,3  |
| Vitesse d'administration (n=217) | Direct < 5 minutes         | 84  | 38,7 |
|                                  | Lent                       | 133 | 61,3 |
| Soluté (n=195)                   | NaCl 0,9%                  | 141 | 72,3 |
|                                  | Glucose 5%                 | 29  | 14,9 |
|                                  | PPI                        | 25  | 12,8 |
| Anesthésiant (n=216)             | Lidocaïne                  | 154 | 71,3 |

1 Cefotaxime, 1 Gentamicine, 1 Imipénem, 1 Métronidazole, 1 Amoxicilline/Acide Clavulanique

**Tableau 3: Caractéristiques du choix de l'antibiotique et de la technique d'administration**

### Les effets indésirables

Des EI ont été décrits chez 50 patients (22,8%). La douleur était l'effet indésirable le plus fréquent (n= 29, 13,2%). Les autres EI locaux rapportés étaient une induration (n=17, 7,8%), un hématome localisé (n=16, 7,3%), un érythème (n=6, 2,7%). Cinq patients (2,3%) ont présenté 3 EI et 1 patient (0,5%) 4 effets indésirables. Cinq patients (2,3%) ont eu un effet indésirable systémique : 1 cas de diarrhée, 2 cas rapportés de cholestase, 1 cas de confusion et

1 cas d'insuffisance rénale aigüe.

La survenue d'EI a été observée chez 35 des 163 patients traités par ceftriaxone (21,5% [15,4 - 28,6]), 7 des 30 patients traités par ertapénem (23,3% [9,9 - 42,3]), et 7 des 10 patients traités par teicoplanine. Aucun critère de sévérité n'a été signalé pour 96,0% (n=48) des patients ayant présenté un EI, avec évolution favorable décrite dans 94,0% (n=47) des cas. L'antibiothérapie SC a été arrêtée chez 6 patients (12,0%) ayant présenté un EI et des soins locaux ont été nécessaires chez 4 patients (8,0%). Pour 2 des patients (4,0%) ayant présenté un EI, cela a nécessité une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation initiale. Aucun de ces EI n'a été notifié au centre régional de pharmacovigilance.

Sept patients (3,1%) ont reçu un second antibiotique par voie SC en association au précédent. Aucun EI n'a été notifié avec cette seconde antibiothérapie.

Concernant les patients ayant reçu une antibiothérapie SC par ceftriaxone, il est apparu qu'une injection rapide, inférieure à 5 minutes était significativement corrélée à l'apparition d'EI (OR = 2,97) comparativement à une injection lente. Il en est de même avec l'utilisation d'aiguilles rigides type épicroïennes ou intima comparativement à l'utilisation d'un cathlon souple (OR = 3,00). En outre, l'association à un traitement anti-thrombotique n'a pas été corrélée à la survenue d'un EI.

|                              | Tout Antibiotique confondu (n=219) |      | Ceftriaxone (n=163) |      | Ertapénème ( n= 30) |      |
|------------------------------|------------------------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|
|                              | n                                  | %    | n                   | %    | n                   | %    |
| Au moins 1 E.I.              | 50                                 | 22,8 | 35                  | 21,4 | 7                   | 23,3 |
| Douleur                      | 29                                 | 13,2 | 23                  | 14,1 | 4                   | 13,3 |
| Induration                   | 17                                 | 7,8  | 11                  | 6,7  | 2                   | 6,7  |
| Hématome                     | 16                                 | 7,3  | 13                  | 8    | 1                   | 3,3  |
| Erythème                     | 6                                  | 2,7  | 5                   | 3,1  | 0                   | 0    |
| E.I. Systémique*             | 5                                  | 2,3  | 1                   | 0,6  | 1                   | 3,3  |
| Hospitalisation/Prolongation | 2                                  | 0,9  | 1                   | 0,6  | 0                   | 0    |

\* 1 diarrhée, 2 cas de cholestase, 1 confusion, 1 insuffisance rénale aigüe

**Tableau 4 : Effets Indésirables observés après administration d'antibiotique par voie SC**

### Arrêt de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie SC a été arrêtée à la date convenue initialement chez 178 patients (84,8%). L'arrêt a été anticipé en raison de la survenue d'EI chez 6 patients (2,4%), de la mise en place d'un relais par voie orale ou intra-veineuse chez 23 patients (11,2%), ou devant un échec thérapeutique chez 16 patients (7,9%).

A la date programmée de la fin de l'antibiothérapie, 177 patients (88,9%) étaient considérés guéris, 11 (5,5%) présentaient une infection persistante, 9 patients (4,5%) étaient décédés dont 2 décès corrélés à l'infection.



## V - Discussion

Dans notre étude, la survenue d'EI secondaire à l'administration d'antibiotiques par voie SC était fréquente, observée chez 50 patients (22,8%). La plupart des EI, minimales et réversibles, sont survenues pendant les premiers jours du traitement, et n'ont pas conduit à l'arrêt de l'antibiothérapie. A cet égard, Ferry *et al.*, dans une étude observationnelle, ont décrit l'utilisation prolongée de l'ertapénem par voie SC dans le cadre de la prise en charge d'infections ostéo-articulaires récurrentes avec une durée moyenne d'administration de 90 jours sans aucun EI de rapporté <sup>(6)</sup>. Ces résultats rejoignent ceux concernant des études rétrospectives de patients traités par ertapénem et ceftriaxone par voie SC <sup>(7,8)</sup>. La voie sous-cutanée semble être une alternative salubre dans les situations où une antibiothérapie de longue durée est nécessaire, comme pour les endocardites ou les infections ostéo-articulaires. L'EI le plus souvent rapporté dans notre étude est la douleur. Or, nous avons mis en évidence que la réalisation d'une injection rapide était significativement associée à la survenue d'EI de manière générale. A l'inverse, l'utilisation de cathéters souples semble associée à un moindre risque de survenue d'EI. Ainsi, l'utilisation d'un cathéter souple et la réalisation d'une injection lente permettrait probablement de diminuer l'incidence de la douleur. Nous pensons également que le volume de produit injecté modifie la tolérance de l'injection mais ce paramètre n'a pas été étudié ici.

L'association à un traitement antithrombotique n'a pas influencé l'incidence des EI, bien que cela ait été discuté dans une étude préalable par Blanc *et al.* <sup>(9)</sup>. Au total, tous patients confondus (n=219), seize (7,3%) ont présenté un hématome, laissant présager que l'utilisation concomitante de ce type de traitement est peu iatrogène. L'ensemble des EI locaux rapportés n'ont pas été évalués avec des échelles validées, mais peu de cas (4 patients, (8,0%)) ont nécessité des soins dédiés et la majorité des EI locaux ont disparu spontanément.

L'un des EI sévères, fréquemment décrit dans la littérature, est la survenue de nécrose cutanée <sup>(1)</sup>, notamment au décours de l'administration d'aminoglycosides par voie SC <sup>(10,11)</sup>. Ce type de manifestation n'a pas été rapporté par les investigateurs impliqués dans l'étude. A noter que seulement trois patients ont reçu de l'amikacine ou de la gentamycine et cela, probablement du fait de la mise en garde de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament quant à ce mode d'administration de ces molécules. Il a été publié quelques cas de nécrose à la suite de l'utilisation de ceftriaxone <sup>(12)</sup> ou d'ertapénem <sup>(7)</sup> par voie SC. Dans chacune de ces 2 situations, la nécrose est apparue lorsque l'injection a été réalisée rapidement en moins de cinq

minutes.

Notre étude, conduite prospectivement, a permis de suivre l'évolution des EI locaux observés. Un seul patient a présenté une douleur persistante, mais initialement associée à une induration transitoire. L'ensemble des autres EI rapportés ont disparu sans manifestations secondaires. Ces premiers résultats sur la tolérance des antibiotiques administrés par voie SC sont prometteurs mais doivent attirer notre attention sur la nécessité de surveiller la survenue d'EI dès les premiers instants afin de garantir le confort du patient.

L'étude de l'intergroupe, préalable à celle ci, menée en avril 2013 <sup>(2)</sup> a montré que la voie SC est principalement utilisée pour la ceftriaxone, mais d'autres antibiotiques sont fréquemment ainsi administrés malgré parfois le peu de données concernant leur tolérance, leur efficacité, leur pharmacocinétique <sup>(6, 12, 13, 14)</sup>.

La première indication à l'utilisation de la voie SC est la présence d'un capital veineux précaire. La mise en place de cathéters veineux centraux est certes une alternative possible pour poursuivre une antibiothérapie IV, mais requiert des mains expertes et une réactivité parfois difficile à obtenir dans une limite de temps acceptable.

Dans certaines situations, le recours à une voie centrale apparaît inadapté (prise en charge palliative, patient agité) et l'utilisation de sédatifs ou contentions physiques n'est pas recommandée car elle expose à de multiples complications.

Notre étude n'a pas rapporté de complications infectieuses secondaires à l'injection SC, alors que l'utilisation de cathéters veineux représente un risque d'infection nosocomiale selon une étude comparative réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire et menée en 2012 <sup>(15)</sup>. Aussi, dans notre étude, la voie SC a été choisie dans 47,4 % des cas de par l'absence d'accessibilité à une voie veineuse périphérique. Pour l'ensemble de ces raisons, la voie SC représente une alternative précieuse chez les patients âgés. De plus, les injections IV limitent le maintien de l'autonomie, alors qu'il s'agit d'un élément primordial à préserver chez ces derniers <sup>(16)</sup>. Enfin, le recours à la voie SC pourrait aider à réduire la durée d'hospitalisation et faciliter le retour à domicile, ce qui est intéressant en termes de coût de Santé Publique et probablement de qualité de vie.

La voie SC est intéressante pour les antibiotiques "temps-dépendants". En effet, lors de l'administration par voie SC, le pic de concentration maximale et le temps pour l'obtenir sont réduits, mais l'aire sous la courbe (Area Under the Curve) et la durée, pendant laquelle la capacité minimale d'inhibition (CMI) est maintenue, sont identiques entre la voie IV et SC, or il s'agit du paramètre essentiel pour de tels antibiotiques <sup>(17)</sup>. Frasca *et al.*, par exemple ont mis en évidence la même AUC chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs recevant

de l'ertapénem, que l'antibiotique ait été administré par voie IV ou voie SC <sup>(18)</sup>. Ces premiers résultats pharmacocinétiques renforcent l'idée qu'il faut poursuivre les explorations concernant cette méthode d'administration. Il convient néanmoins de ne pas abuser du recours à l'antibiothérapie SC au prétexte de son confort d'utilisation par risque de favoriser l'émergence de germes potentiellement résistants. Ainsi le recours fréquent à la ceftriaxone SC pourrait poser des problèmes à l'avenir.

Notre étude a pour principale limite d'être une étude déclarative.

## **VI - Conclusion**

L'administration d'antibiotiques par voie SC est associée à la survenue d'EI locaux fréquents mais bénins et réversibles, en lien avec les modalités d'injection. Elle apparaît comme une alternative précieuse à la voie IV, spécifiquement chez les patients âgés présentant des troubles du comportement ou un capital veineux précaire. Bénéfique en termes de coût en Santé Publique et de confort individuel, cette méthode mérite des études complémentaires approfondies afin d'évaluer son efficacité clinique et ses propriétés pharmacocinétiques, d'autant qu'elle fait l'objet d'une utilisation fréquente en pratique clinique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P: Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med* 2005, 19:208-219
2. Forestier E, Paccalin M, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Gavazzi G, Gaillat J: Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks. *Clin Microbiol Infect* 2015, 21:370 e371-373
3. Scharzman J, Henderson AT, King WE. Hyaluronidase in fluid administration. *J Pediatr* 1948;33:267-73
4. Hydratation par perfusion sous-cutanée - Omedit Centre. [http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Hydratation\\_Perfusion-sous-cutanee.pdf](http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Hydratation_Perfusion-sous-cutanee.pdf) [site consulté le 1/09/2015]
5. Lipschitz S, Campbell AJ, Roberts MS et al. Subcutaneous fluid administration in elderly subjects: validation of an under-used technique *J Am Geriatr Soc* 1991;39:6–9
6. Ferry T, Senechal A, Gagnieu MC, et al: Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection. *J Infect* 2012, 65:579-582
7. Forestier E, Gros S, Peynaud D, et al: Ertapenem administered intravenously or subcutaneously for urinary tract infections caused by ESBL producing enterobacteriaceae. *Med Mal Infect* 2012, 42:440-443
8. Gauthier D, Schambach S, Crouzet J, Sirvain S, Fraisse T: Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age. *Med Mal Infect* 2014, 44:275-280
9. Blanc PL, Viornery P, Marc JM, Bedock B: Dermohypodermitis induced by subcutaneous aminoglycosides. Allergic or toxic mechanism? *Ann Dermatol Venereol* 1988, 115:603-604
10. Doutre MS, Beylot C, Vendeaud-Busquet M, Bioulac-Sage P: Cutaneous necrosis after subcutaneous administration of gentamycin. *Therapie* 1985, 40:266-267
11. Taillandier J, Manigand G, Fixy P, Dumont D: Skin necrosis induced by subcutaneous gentamicin. *Presse Med* 1984, 13:1574-1575
12. Bricaire F, Castaing JL, Pocidalo JJ, Vilde JL: Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone after subcutaneous administration. *Pathol Biol* 1988, 36(5 Pt 2):702-705
13. Babinet P, Tancrede C, Bricaire F, Mariel C, Goulon M: Value of subcutaneous tobramycin. *Nouv Presse Med* 1976, 5:2640

14. Walker P, Neuhauser MN, Tam VH, et al: Subcutaneous administration of cefepime. *J Pain Symptom Manage* 2005, 30:170-174
15. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin): Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. . Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire 2013:181
16. Remington R, Hultman T: Hypodermoclysis to treat dehydration: a review of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55:2051-2055
17. Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998, 26:1-10; quiz 11-12
18. Frasca D, Marchand S, Petitpas F, Dahyot-Fizelier C, Couet W, Mimoz O: Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:924-926

## **RESUME**

L'administration d'antibiotiques par voie sous-cutanée (SC) est une pratique courante en France. Cependant les données de la littérature, concernant la tolérance et l'efficacité de cette voie d'utilisation, sont rares. L'objectif principal de cette étude était de déterminer la tolérance clinique de cette pratique. Les objectifs secondaires étaient de décrire les modalités de préparation de l'injection sous-cutanée et son efficacité thérapeutique.

**METHODE :** Il s'agit d'une étude multi-centrique observationnelle prospective menée de Mai à Septembre 2014 dans 50 services, essentiellement de Maladies Infectieuses et Médecine Gériatrique en France. Les médecins acceptant de participer à l'étude ont renseigné un questionnaire anonymisé en ligne (MonaLisa) concernant chaque patient traité par antibiothérapie SC pendant au moins 24 heures. Les critères socio-démographiques des patients, les types d'infections traitées par cette voie d'administration, les modalités techniques de préparation de l'administration sous-cutanée, la survenue d'effets indésirables (EI), locaux ou systémiques et le pronostic des patients ont été recensés. L'étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes CPP Ouest III (13/05/2014).

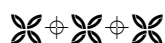
**RESULTAT :** 219 patients, âgés en moyenne de  $83 \pm 12,5$  ans [19 – 104] ans) ont été inclus dans l'étude. Les infections étaient essentiellement urinaires (n=84; 38,6%) et respiratoires (n=72; 32,9%). La ceftriaxone (n=163; 74,4%), et l'ertapenem (n=30 ; 13,7%) étaient les antibiotiques les plus souvent rapportés. Les motifs déclarés d'utilisation de cette voie d'administration SC étaient l'impossibilité d'utiliser la voie intra-veineuse ou intra-musculaire (47,4%), une prise en charge palliative (32,0%), la prise orale impossible (20,5%), un état d'agitation (21,0%) et pour faciliter le retour à domicile (21,0%) et réduire le temps d'hospitalisation (7,8%). Au moins un effet indésirable (EI) a été décrit chez 50 patients (23%), à type de : douleur (n=29; 13,2%), induration (n=17; 7,8%), hématome (n=16; 7,3%), érythème (n=6; 2,7%). Un EI systémique est survenu chez 5 patients (2,3%). Les E.I. ont conduit à une augmentation de la durée d'hospitalisation pour 2 patients et à arrêter l'utilisation de la voie SC pour 6 patients. Les EI étaient plus fréquents quand l'administration SC était réalisée rapidement. Aucun lien n'a été trouvé entre la survenue d'EI et la prise d'un traitement antithrombotique. Dans plus de 80% des cas, le traitement antibiotique par voie SC a été interrompu comme initialement programmé.

**CONCLUSION :** L'administration d'antibiotiques par voie SC est assez fréquente et concerne essentiellement la ceftriaxone. Un EI est rapporté chez un quart des patients mais le plus souvent bénin. Les modalités d'administration apparaissent hétérogènes. Des études complémentaires sont désormais nécessaires pour mieux objectiver les données pharmacocinétiques et d'efficacité clinique de cette alternative thérapeutique.

**Mots-clés :** Antibiotiques, voie sous-cutanée, effets indésirables



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

