



Société
Française de
Gériatrie et
Gérologie

Antibiothérapie par voie sous-cutanée: Résultats de l'étude tolérance SPILF/SFGG et actualités

Emmanuel Forestier



Voie sous-cutanée



- **Intérêt**

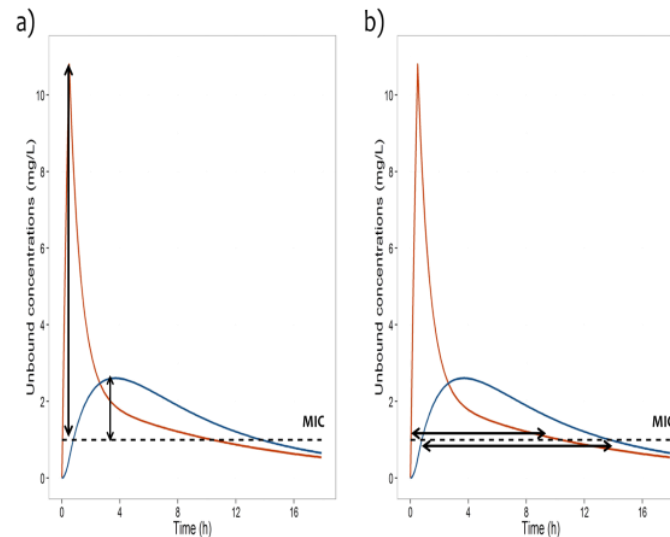
- Alternative aux voies orale, IV et IM
- Développée pour de nombreux médicaments
- Intérêt spécifique pour les antibiotiques temps dépendants?

Publications Pubmed
« Subcutaneous injection »



1970

2016



Chauzy
ECCMID 2015

Figure 3. Simulated unbound concentrations vs time after IV (red lines) and SC infusions (blue lines) illustrating that C_{max}/MIC (a) but not $t > MIC$ (b), is likely to be considerably reduced after SC infusion.

Antibiotiques par voie SC



- Très largement utilisés en France
 - 96% des infectiologues et gériatres interrogés
- Forestier Clin Microbiol Infect 2015; 21:370*
- Seulement 3 ATB avec l'AMM pour la voie SC
 - Ceftriaxone, amikacine, tiamphénicol
 - Littérature sur antibiothérapie SC quasi-inexistante (efficacité, sécurité)
 - 24 articles chez l'homme référencés dans Pubmed!
 - Exclusivité française au niveau mondial!

Objectifs de l'étude



- Primaire
 - Evaluer la tolérance des ATB administrés par voie SC
- Secondaires
 - Décrire les motifs de recours à la voie SC
 - Décrire les modalités d'utilisation de la voie SC
 - Evaluer l'efficacité des ATB administrés par voie SC

Matériel et Méthode

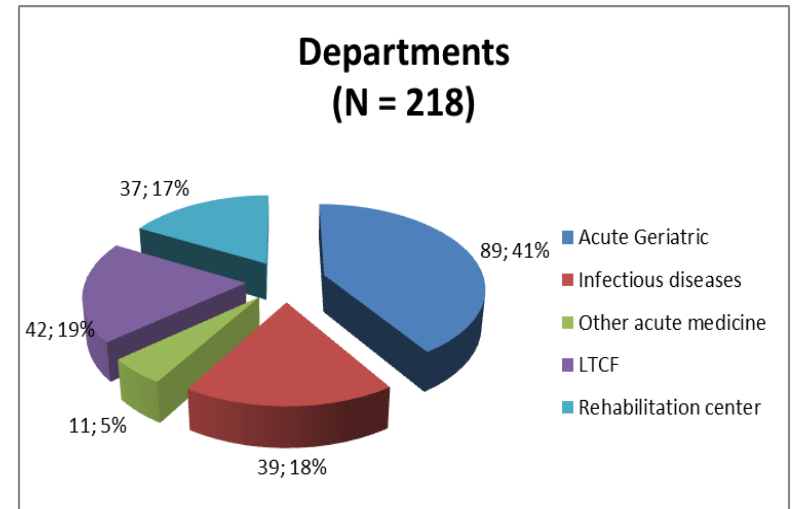
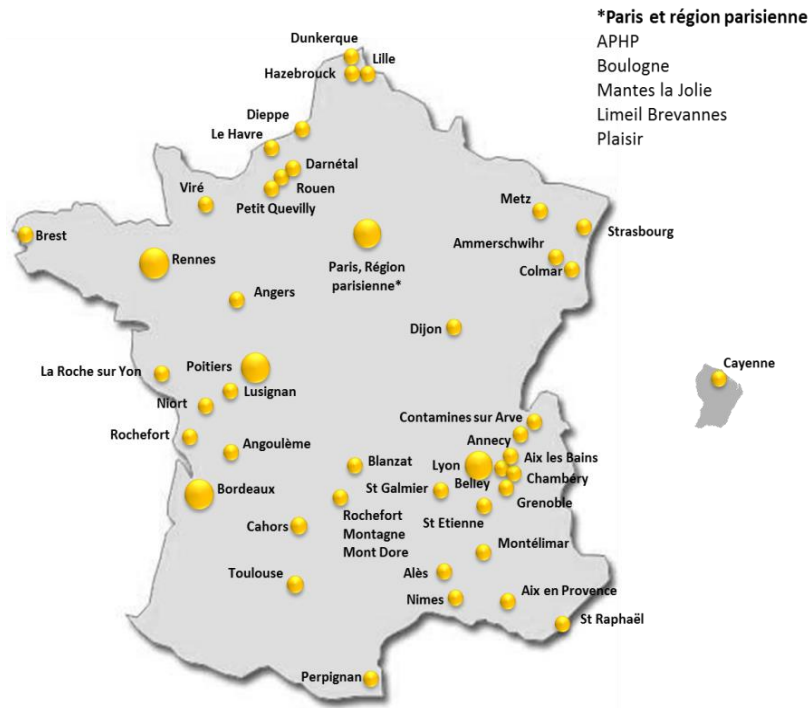


- Etude prospective observationnelle multicentrique
- Du 15 mai au 15 septembre 2014
- Critères d'inclusion:
 - Tout patient adulte traité pendant au moins un jour par un antibiotique administré par voie SC

Résultats



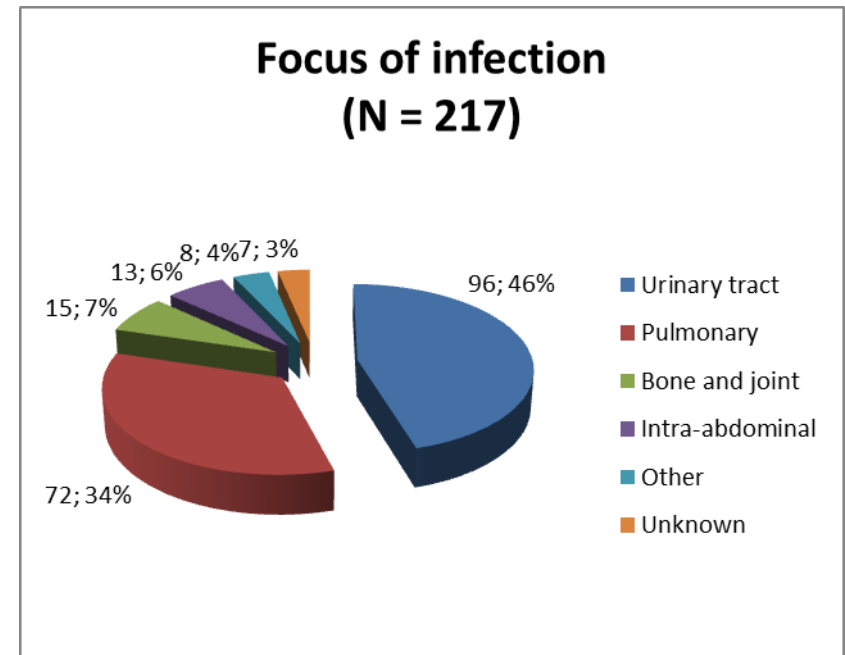
- 50 centres participants, 66 investigateurs



Résultats



- **219 patients inclus**
 - Age moyen: 83 ans (19-104)
 - 81,7% > 75 ans
 - Femmes: 56,9%
- **Traitements antithrombotiques:**
 - N =165 (75,3%)
 - HBPM:
 - Prophylaxie: 60 (36,4%)
 - Curatif : 19 (11,5%)
 - AVK: 50 (30,3%)
 - Antiaggrégant: 47 (28,5%)

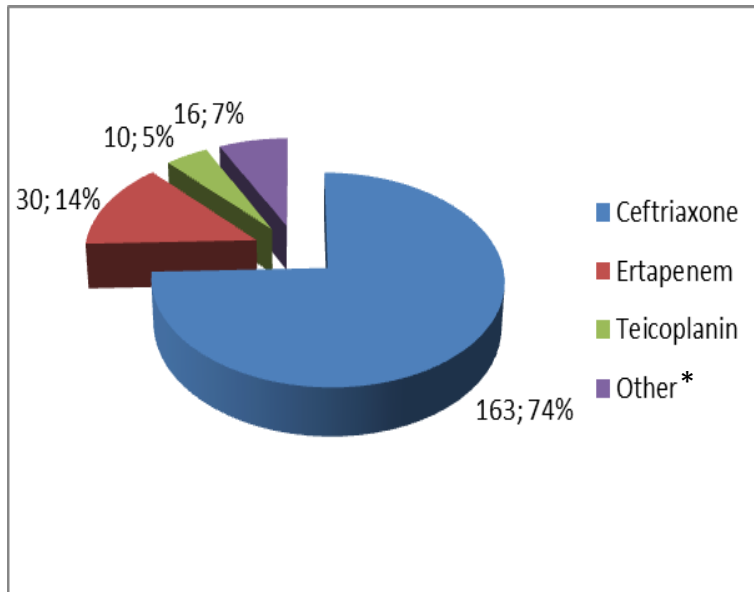


Sepsis sévère/choc septique: 14 (8,9%)

Résultats



- Antibiotiques administrés



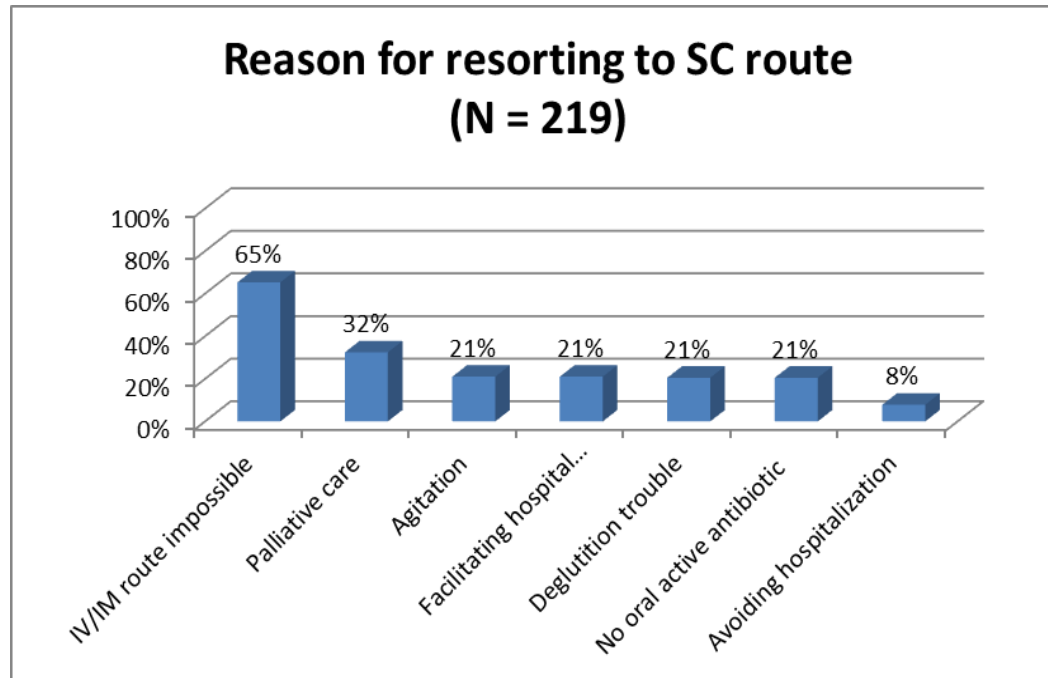
Durée moyenne du traitement
14,4 jours (1-208)

* Pipéracilline/tazobactam, imipénem, AMX/Clav, céfépime, ceftazidime, imipénème, métronidazole, amikacine, gentamycine

Résultats



- 111 (51,2%) patients avaient d'emblée une antibiothérapie par voie SC



Résultats

Characteristics of SC injection	All antibiotics	Ceftriaxone	Ertapenem
Duration of infusion (N = 217/162/29)			
- Rapid (< 5min)	84 (38,7)	68 (42)	10 (34,5)
- Slow	133 (61,3)	94 (58)	19 (65,5)
5 to 30 min	112 (51,6)	-	-
30 to 60 min	21 (9,7)	-	-
Diluent (N = 195/139/30)			
- NaCl 0,9%	141 (72,3)	94 (67,6)	26 (86,7)
- G5%	29 (14,9)	26 (18,7)	1 (3,3)
- Water for injection	25 (12,8)	19 (13,7)	3 (10)
Use of lidocaine (N = 216/160/30)	62 (28,7)	53 (33,1)	7 (23,3)
Site of infection (N = 212/159/27)			
- Thigh	146 (68,9)	84 (52,8)	14 (51,9)
- Side	89 (42)	47 (29,6)	3 (11,1)
- Other	49 (23,1)	28 (17,6)	10 (37)
Type of needle (N = 212/162/27)			
- Catheter	146 (67,9)	103 (63,6)	21 (77,8)
- « Epicranienne »	36 (16,7)	30 (18,5)	3 (11,1)
- SC needle	33 (15,4)	29 (17,9)	3 (11,1)
Dose (N = -/160/30)			
- 0,5g	-	0 (0)	3 (10)
- 1g	-	147 (91,9)	19 (63,3)
- 2g	-	13 (8,1)	8 (26,7)

Résultats



- **50 patients (22,8%)** ont développé au moins un effet indésirable en cours de traitement
 - 33 (15,1%) un, 11 (5%) deux, 5 (2,3%) trois, 1 (0,5%) quatre
- Nature et fréquence des EI:
 - Douleur (13,2%) > Induration (7,8%) > Hématome (7%) > Erythème (2,7%) > Systémique (2,3%)
 - 2 EI sévères: 1 IRnA sous teicoplanine, 1 ré-hospitalisation à cause de la douleur après ttt par ceftriaxone SC
 - Pas de nécrose cutanée
- EI apparu dès le début du traitement dans 48,8% des cas

Résultats



- Facteurs associés à la survenue d'un EI:
 - Injection rapide (< 5 min): OR 2 (1,1-3,9), $p = 0,028$
 - Utilisation de lidocaine (ceftriaxone): OR 2,72 (1,26-5,87), $p = 0,009$
 - Utilisation d'un cathéter non rigide: OR 0,33 (0,17-0,64), $p = 0,002$
 - Pas d'impact des traitement anti-thrombotiques
- Evolution
 - A la fin du traitement antibiotique
 - 177 (88,9%) patients guéris
 - Motif d'arrêt de l'antibiothérapie SC:
 - 178 (84,8%) fin programmée
 - 5 (2,4%) pour cause EI

Discussion



- Tolérance correcte de la voie SC
 - 1 patient sur 5 avec EI bénin et réversible
 - Meilleure en cas d'injection SC lente
 - Pas d'impact des traitements anticoagulants/antiaggrégants
- Motifs de recours et d'utilisation de la voie SC relativement homogènes
- Efficacité satisfaisante?
- ¼ des prescriptions hors AMM et sur des données de littérature très limitées...

Discussion



- Points forts
 - Première étude de ce type
 - Effectif large, nombreux investigateurs
- Points faibles
 - Hétérogénéité de la qualité du recueil des données
 - Données d'efficacité à prendre avec prudence
 - Absence de données pharmacologiques

Merci à tous les investigateurs ayant participé à l'étude

Dr ALRIFAI, Dr DASCALITA, Dr BARD, Dr BARJAUD, Dr BECHAC, Dr BERODE, Dr CHEDHOMME, Dr ROUBAUD-BAUDRON, Dr DESCOTES-GENON, Dr DARDALHON, Dr BRUGNON, Dr DIALLO NDEYE TEGUE, Dr HAULER, Dr CARRIERE, Dr DUBOIS-LAURENT, Dr ARIBI, Dr CHARTIER, Dr BELLARBRE, Dr BOUGUEON, Dr BOILEVIN, Dr ROUSSEAU, Dr FEVRIER, Dr CUCHET, Dr ESPAGNE, Pr GAVAZZI, Dr ZIRNHELT, Dr GUIGNERY-KADRI, Dr KLOUL AINI, Dr EPELBOIN, Dr NAUDET, Dr BEUZART, Dr POTREL, Dr ROUVIERE, Dr DURANTON-TREVET, Dr DASCALITA, Dr FORESTIER, Dr FARGIER, Dr FERREYRA, Dr JARRY, Dr JEGO, Dr KHALIFA, Dr LEFTER, Dr NEYRAT, Dr TREMBLAY-NGUYEN, Dr CHASLOT, Dr MOULIAS, Dr PETARD, Dr PHAM, Dr PRINER, Pr FERRY, Dr REMY, Dr SADDEDINE, Dr SEITE, Dr SORDET-GUEPET, Dr BOYER-CHAMMARD, Dr BLETTNER, Dr CORNILLON, Dr CROCHETTE, Dr DERAMBURE-RENAUDIER, Dr LIAGRE, Dr DEPLANQUE, Dr FRAISSE, Dr MIGEON-DUBALLET, Dr LEGOUT, Dr MARTINOT, Dr PRADERE, Dr SUEL, Dr EDEN

**Merci à Claire Roubaud-Baudron (CCA Gériatrie, CHU Bordeaux)
et Marc Paccalin (PU-PH Gériatrie, CHU Poitiers)**



Et maintenant?



- **En cours**
 - Etude de pharmacocinétique sur ertapénem SC (CHU Bordeaux)
 - Etude rétrospective sur teicoplanine SC dans les IOA à Staphylocoque (Lyon/Strasbourg/Chambéry)

Et maintenant?



- **A venir (?)**

- Tolérance de la ceftriaxone par voie SC

- Etude prospective observationnelle mise en place par l'intergroupe SPILF/SFGG avec le soutien de **SC Pharmaceuticals** et du **RENARCI**



scPharmaceuticals Announces Start of Pivotal Trial for Subcutaneous Delivery of Leading Antibiotic

FOR IMMEDIATE RELEASE:

Program aims to develop a new method of delivering trusted antibiotic without risk or costs associated with daily intravenous infusions.

LEXINGTON, Mass., November 10, 2015 /PRNewswire/ – scPharmaceuticals, Inc., announced today that it has commenced its pivotal trial of subcutaneous administration of the antibiotic ceftriaxone for use with the sc2Wear Patch Pump.

Et maintenant?



23 January 2014
EMA/144854/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Assessment report

The parenteral administration of Rocephin either by intramuscular injection, intravenous injection or infusion was also maintained. However the CHMP was of the view that there is insufficient data to support the recommendation for subcutaneous administration of ceftriaxone.

*Information destinée aux médecins généralistes et pharmaciens d'officine
A la Société Française de Pédiatrie
A SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)*



14/09/2015

Les principales informations modifiées dans le RCP concernent les rubriques suivantes :

- **rubrique 4.1 Indications thérapeutiques** : le libellé des indications a été entièrement reformulé
- **rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration** : l'administration par vole sous-cutanée (SC) n'est plus recommandée en l'absence de données cliniques suffisantes et les recommandations posologiques relatives aux différentes indications ont été revues en fonction des différentes indications.

Pas de nouvelle de l'ANSM. A suivre...

Et maintenant?



- Mise en place d'un groupe de travail pour promouvoir le bon usage et la recherche sur l'antibiothérapie par voie sous cutanée (infectiologues, gériatres, pharmacologues...)
- Avis aux amateurs!

MERCI