

## Nouvelles approches thérapeutiques des infections

# Antibiothérapie sous-cutanée

Emmanuel Forestier

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- **Investigateur associé de PhASAge (financement ANSM, PKPD antibiothérapie SC)**

**Combien de personnes ont déjà prescrit des antibiotiques par voie sous-cutanée?**

# « Nouvelle approche », vraiment...?

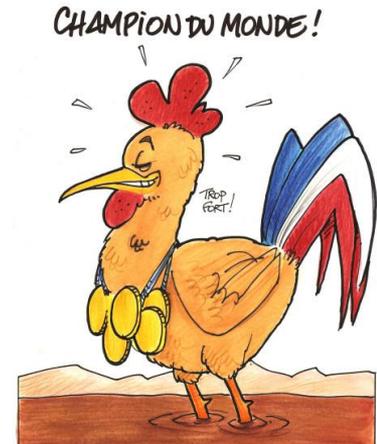
Babinet P, Tancrede C, Bricaire F, Mariel C, Goulon M.

Value of **subcutaneous tobramycin**.

Nouv Presse Médicale **1976**;5(39):2640.

# Depuis

- Utilisation fréquente en médecine vétérinaire...
- ... mais données bibliographiques pratiquement inexistantes chez l'homme ( $\approx 40$  publications!)
- Quasi-exclusivité française
  - > 90% des publications
  - Aucune publication d'origine anglo-saxonne



# Rationnel

- Critère **galénique**

- Autres ttt par voie SC

- Historiques:

- Vaccin, interféron
      - Insuline, héparine, EPO, MTX...

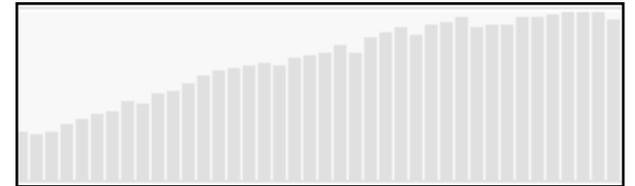
- Récents:

- Hydratation, Ig polyvalentes, Ac monoclonaux (anti TNF, anti IL6, anti CD20), bortezomib, antalgiques,...

- Points communs

- Simplicité
    - Ambulatoire

Publications Pubmed  
« Subcutaneous injection »



1980

2018

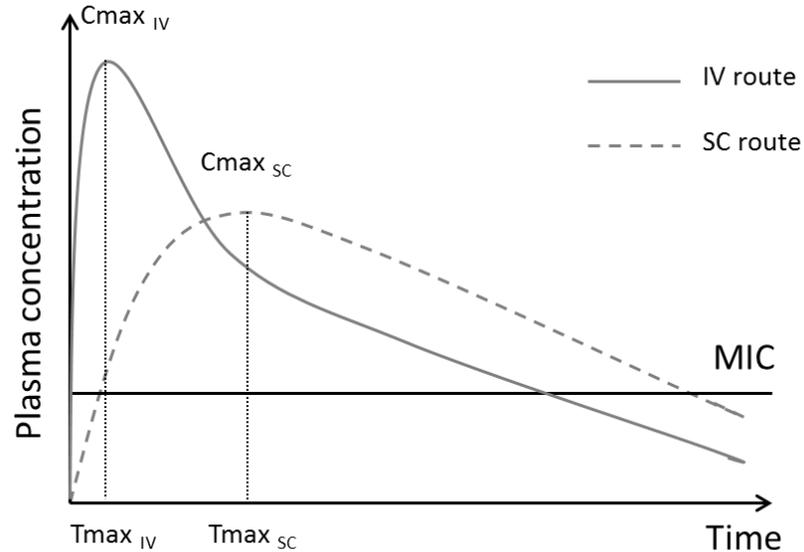
# Rationnel

- Arguments **cliniques**

	IV	SC	PO
Voie d'abord			
Contraintes d'utilisation			
Effets indésirables potentiels			
Variabilité des concentrations sériques			
Disponibilité pour tous les antibiotiques			
Traitement ambulatoire			

# Rationnel

- Arguments **PK/PD** pour les ATB temps dépendants

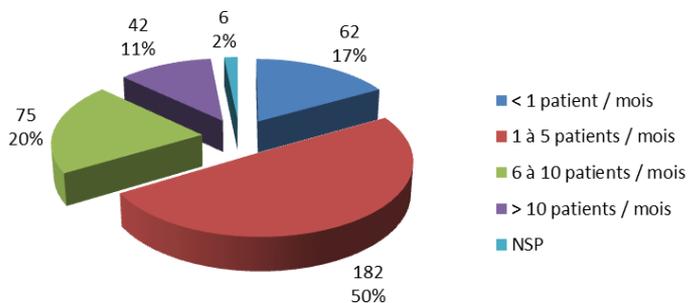


# Fréquence d'utilisation

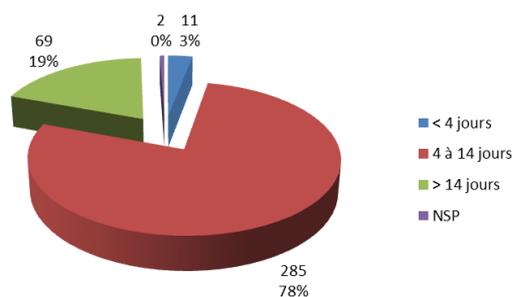
- **Pratique très répandue en France**
  - 96% des infectiologues et gériatres interrogés

*Forestier Clin Microbiol Infect 2015;21:370*

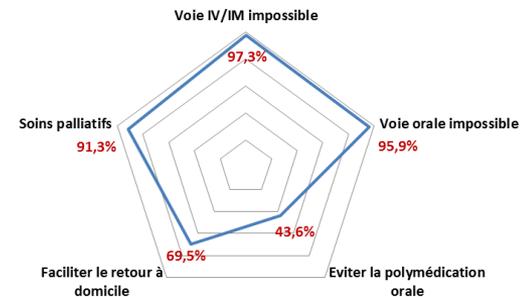
### Nombre de patients traités



### Durée habituelle



### Motif de recours à la voie SC





# Tolérance

- **Etude prospective multicentrique française**
  - Facteurs prédictifs d'effets indésirables
    - Nature de l'antibiotique (teicoplanine), injection rapide (< 5 min), cathéter rigide
    - PAS d'impact des anticoagulants ni de la lidocaine

*Roubaud-Baudron Age Ageing 2017;46:151-155*

- **Etude rétrospective monocentrique espagnole**
  - Effets indésirables: 3%
  - Facteurs prédictifs d'EI: amikacine, G5%

*Noriega J Am Med Dir Assoc. 2018;19:553-554*

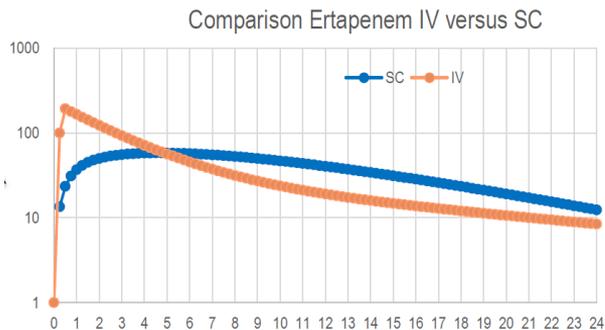
# Ceftriaxone

- Antibiotique le plus utilisé par voie SC
- AMM en France retirée en 2015 sur demande de l'EMA
- Données disponibles
  - 8 études publiées, 587 patients traités
  - PK satisfaisante (biodisponibilité 100%)
  - Tolérance correcte
  - Intérêt d'une coadministration avec la hyaluronidase?

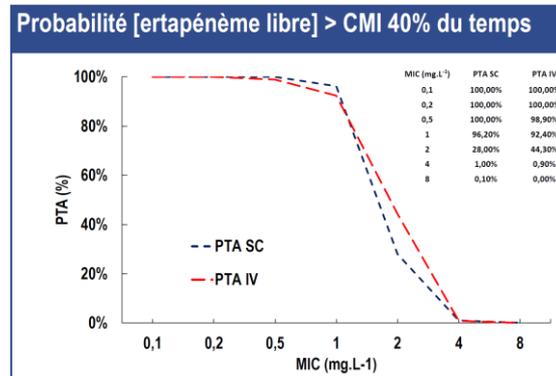


# Ertapénème

- 8 études publiées, 221 patients traités
- Tolérance correcte
  - 1 cas de nécrose cutanée rapporté (injection SC directe peu diluée)
- PK satisfaisante



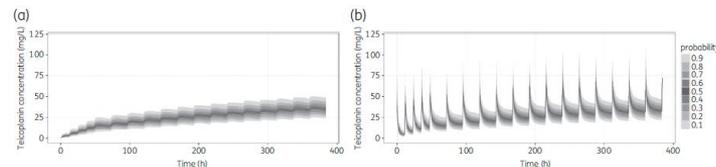
Roubaud-Baudron  
JNI 2018



# Teicoplanine

- 8 études publiées, 90 patients traités (dont 2 enfants)

- PK satisfaisante



*Cazaubon J Antimicrob Chemother 2017;72: 2804-10*

- Tolérance correcte si injection SC lente

*El Samad Antimicrob Agents Chemother 2016;60: 6365-8*

- Possibilité d'un traitement en 3 injections par semaines

*Destrem Med Mal Infect 2019 (accepté)*

# Aminosides

- **Voie en théorie non adaptée car ATB concentration dépendants**
- **Intérêt potentiel dans le traitement des tuberculose M/XDR?**
- **Vigilance +++ sur la tolérance: multiples case report de nécrose cutanée**

# Autres antibiotiques

- Amoxicilline
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Céfazoline
- Céfépime
- Ceftazidime
- Témocilline
- Piperacilline-tazobactam
- Imipénème
- ...

# Perspectives

- **Etude PhASAge**

- Etude multicentrique (Bordeaux, Poitiers, Lyon, Grenoble, Chambéry) comparant la PK de l'AMX-ac clav, la Pip-taz et la ceftriaxone IV vs SC chez des patients > 65 ans infectés
- 50 patients par antibiotique (25 par groupe IV/SC)
- Financement: ANSM, SPILF, SFGG
- Début imminent!



## Traverser l'Atlantique?

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



# Take Home Message (1)

- Pratique **hors AMM**, à considérer uniquement en alternative aux autres voies selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque
- Antibiotiques les mieux documentés: **ceftriaxone, ertapénème et teicoplanine**
- Sans doute envisageable pour **la plupart des bêta-lactamines** (*sauf cloxacilline et céfuroxime car veinotoxiques*)
- A réaliser idéalement sous couvert d'un **monitoring des taux sériques + surveillance rapprochée du point de ponction**

# Take Home Message (2)

- **Modalités pratiques proposées**
  - Perfusion lente (30 minutes)
  - Dilution dans 100ml de NaCl 0.9%
  - Cathéter souple SC
  - Sites privilégiés: flancs, cuisses
- **Pas de donnée disponible à ce jour pour la perfusion continue ou les injections multiples**

# Merci

