

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...?

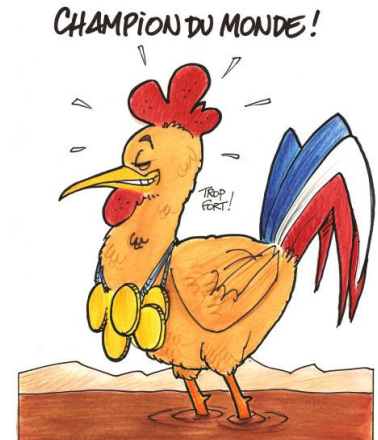
Babinet P, Tancrede C, Bricaire F, Mariel C, Goulon M.

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 (≈ 40 publications!)
- Quasi-exclusivité française
 - > 90% des publications
 - Aucune publication d'origine anglo-saxonne



- Critère **galénique**

- Autres ttt par voie SC

- Historiques:

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

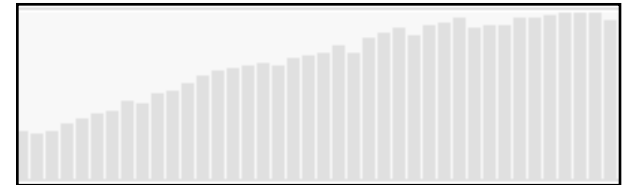
- Récents:

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

- Points communs

- Simplicité
 - Ambulatoire

Publications Pubmed
« Subcutaneous injection »





















1980

2018

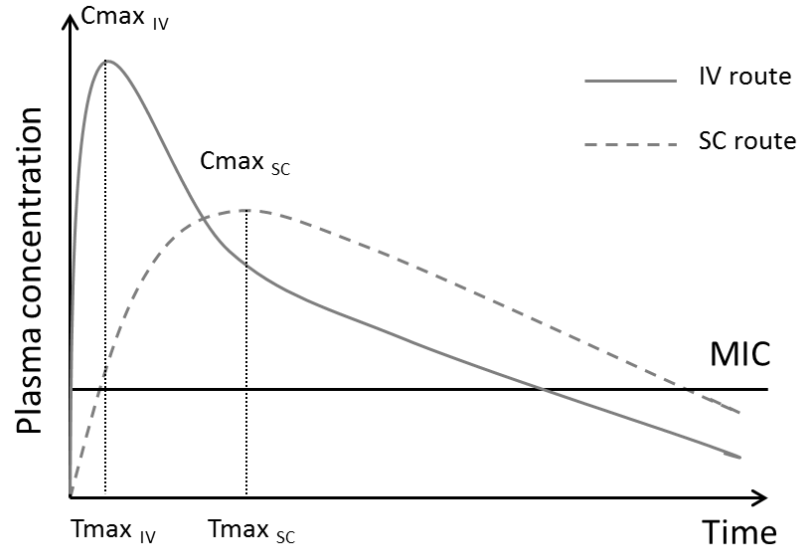
Rationnel

- 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

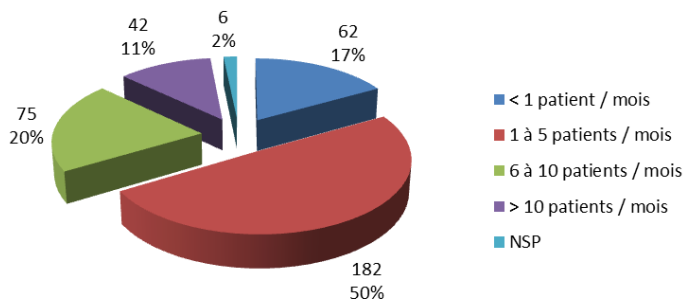


Fréquence d'utilisation

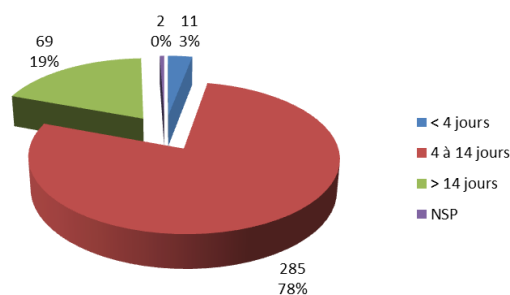
- **Pratique très répandue en France**
 - 96% des infectiologues et gériatres interrogés

Forestier Clin Microbiol Infect 2015;21:370

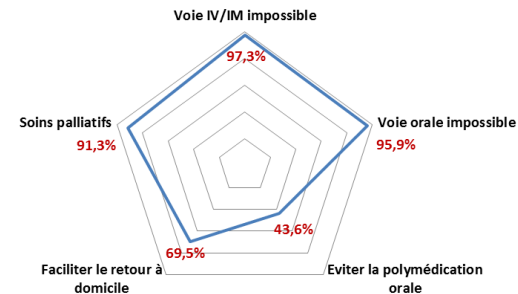
Nombre de patients traités



Durée habituelle



Motif de recours à la voie SC

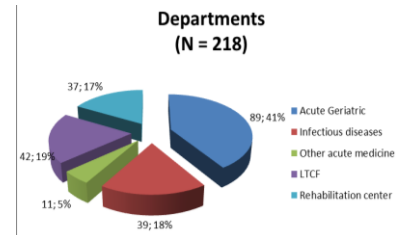


Modalités d'utilisation - Tolérance

- Etude prospective multicentrique française

	All antibiotics N = 219	Ceftriaxone N = 163 (74.4%)	Ertapenem N = 30 (13.7%)	Teicoplanin N = 10 (4.6%)	Other N = 16 (7.3%)
Sociodemographic data					
Mean age (Yrs)	83.0 ± 12.5	85.5 ± 9.7	72.3 ± 15.4	78.3 ± 15.4	80.8 ± 18.5
Women (%)	56.9	58.6	46.7	50.0	62.5
Duration treatment median length (25th, 75th interquartiles)					
Duration of infusion N (%)	217 (99.1)	163 (100)	30 (100)	10 (100)	16 (100)
Rapid (<5 min)	84	69	10	5	1
Slow	133	94	20	5	15
Diluent N (%)	195 (89.0)	139 (85.3)	30 (100)	10 (100)	16 (100)
NaCl 0,9%	141	94	26	7	14
G5%	29	26	1	0	2
Water	25	19	3	3	0
Site of infusion N (%)	211 (96.3)	159 (97.5)	27 (90)	10 (100)	15 (93.8)
Thigh	109	84	14	6	5
Flank	53	47	3	1	2
Other	49	28	10	3	8
Type of needle N (%)	215 (93.6)	162 (99.4)	27 (90)	10 (100)	16 (100)
Non-rigid catheter	146	103	21	7	15
Butterfly needle	36	30	3	2	1
SC needle	33	29	3	1	0
Number of patients with AE					
Pain	50 (22.8)	35 (21.5)	7 (23.3)	7 (70.0)	1 (6.2)
Induration	17	11	2	4	0
Erythema	6	5	0	1	0
Haematoma	16	13	1	2	0
Systemic	5	1	2	2	0

Lidocain 28.7%



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

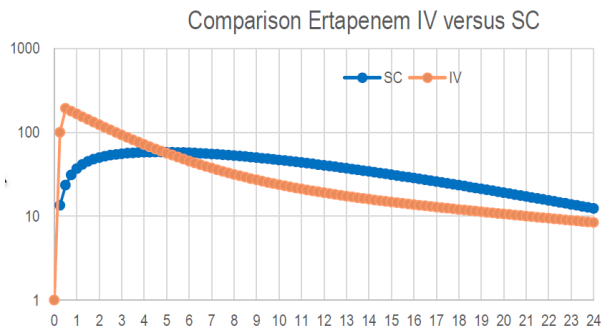
Ceftriaxone

- 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?

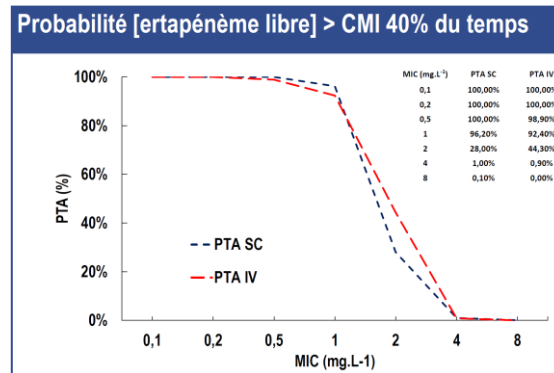


Ertapénème

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



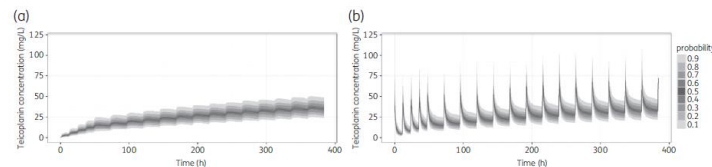
Roubaud-Baudron
JNI 2018



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

