

Modes d'administration et adaptations posologiques des anti-infectieux : voie SC, posologie chez l'obèse, spécificités gériatriques

Jean-Pierre BRU, Aurélien DINH
Maladies infectieuses et tropicales

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Dinh Aurélien

Titre : Modes d'administration et adaptations posologiques des anti-infectieux : voie SC, posologie chez l'obèse, spécificités gériatriques

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique (MSD, Sanofi) OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents (MSD) OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations (Correvio, MSD) OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique (PHRC) OUI NON

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Bru Jean Pierre

Titre : Modes d'administration et adaptations posologiques des anti-infectieux : voie SC, posologie chez l'obèse, spécificités gériatriques

- | | | |
|---|---|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique (MSD,) | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

Obésité

Quelle dose ?

- Pneumonie aigue communautaire
 - Chez un homme de 90 Kg et 190 cm
 - Chez une femme de 56 Kg et 150 cm
- Même BMI : 24,9 Kg/m²
- Pourtant masse maigre X2
- Selon guidelines >> posologie ATB idem !?!?

Cas clinique

- Patient de 58 ans hospitalisé pour sepsis
- ATCD connus
 - Diabète : lantus 45 UI/j + biguanide 1000mgX3/j
 - HTA sous bithérapie
 - Arthrose bilatérale de hanche (AINS occasionnels)
 - PTH gauche (2016)
 - Obésité BMI = 47.8 (Poids : 138 kg ; T : 1,70m)
- Depuis 48h, il présente des frissons et de la fièvre et des douleurs de jambe gauche

Cas clinique

- Examen clinique

- Température 39°C
- Pouls : 124/min ; TA 90/50 mmHg ; Sat 90% ; pas de marbrure
- Jambe érythémateuse et adénopathies satellites
- Pas de toux ni expectoration ni dyspnée, pas de trouble de la conscience

- Examens biologiques

- Hyperleucocytose (22 G/L) ; CRP = 125mg/L
- Iono sanguin : normal sauf créatinine sérique : 187 $\mu\text{mol/L}$
- Lactates : 2,5 mmol/L
- ECBU (négatif au direct)



Prise en charge

- Vous reprenez le diagnostic de dermo-hypodermite non nécrosante
- Vous décidez de traiter par Amoxicilline-Acide clavulanique

Research article

Open Access

Obesity and smoking are factors associated with poor prognosis in patients with bacteraemia

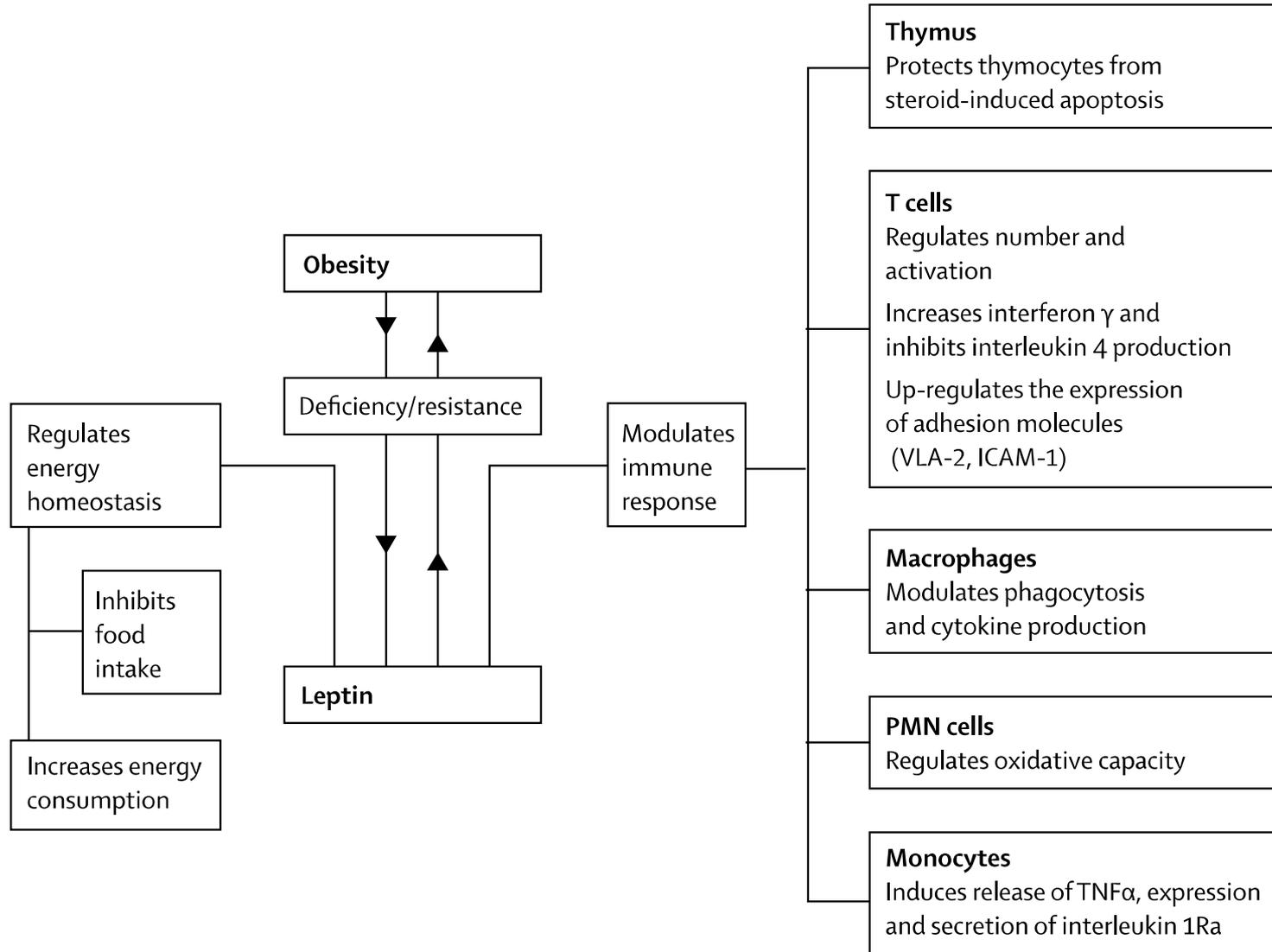
Reetta Huttunen^{*1,2}, Janne Laine¹, Jukka Lumio¹, Risto Vuento³ and Jaana Syrjänen^{1,2}

Results: Nineteen patients (12.8%) died of bacteraemia. We found obesity ($p = 0.002$, RR 9.8; 95% CI 2.3 to 41.3), smoking ($p < 0.001$, RR 16.9; 95% CI 2.1 to 133.5), alcohol abuse ($p = 0.008$, RR 3.9; 95% CI 1.3 to 11.28), COPD ($p = 0.01$, RR 8.4; 95% CI 1.9 to 37.1) and rheumatoid arthritis ($p = 0.045$, RR 5.9; 95% CI 1.2 to 28.8) to be significantly associated with case fatality in bacteraemia in univariate model. The median BMI was significantly higher among those who died compared to survivors (33 vs. 26, $p = 0.003$). Obesity and smoking also remained independent risk factors for case fatality when their effect was studied together in a multivariate model adjusted with the effect of alcohol abuse, age (continuous variable), sex and causative organism.

Analyse multivariée : FDR mortalité

- obésité : RR : 6.4 p=0.03
- tabagisme : RR: 23.0 p=0.02

Généralités sur obésité

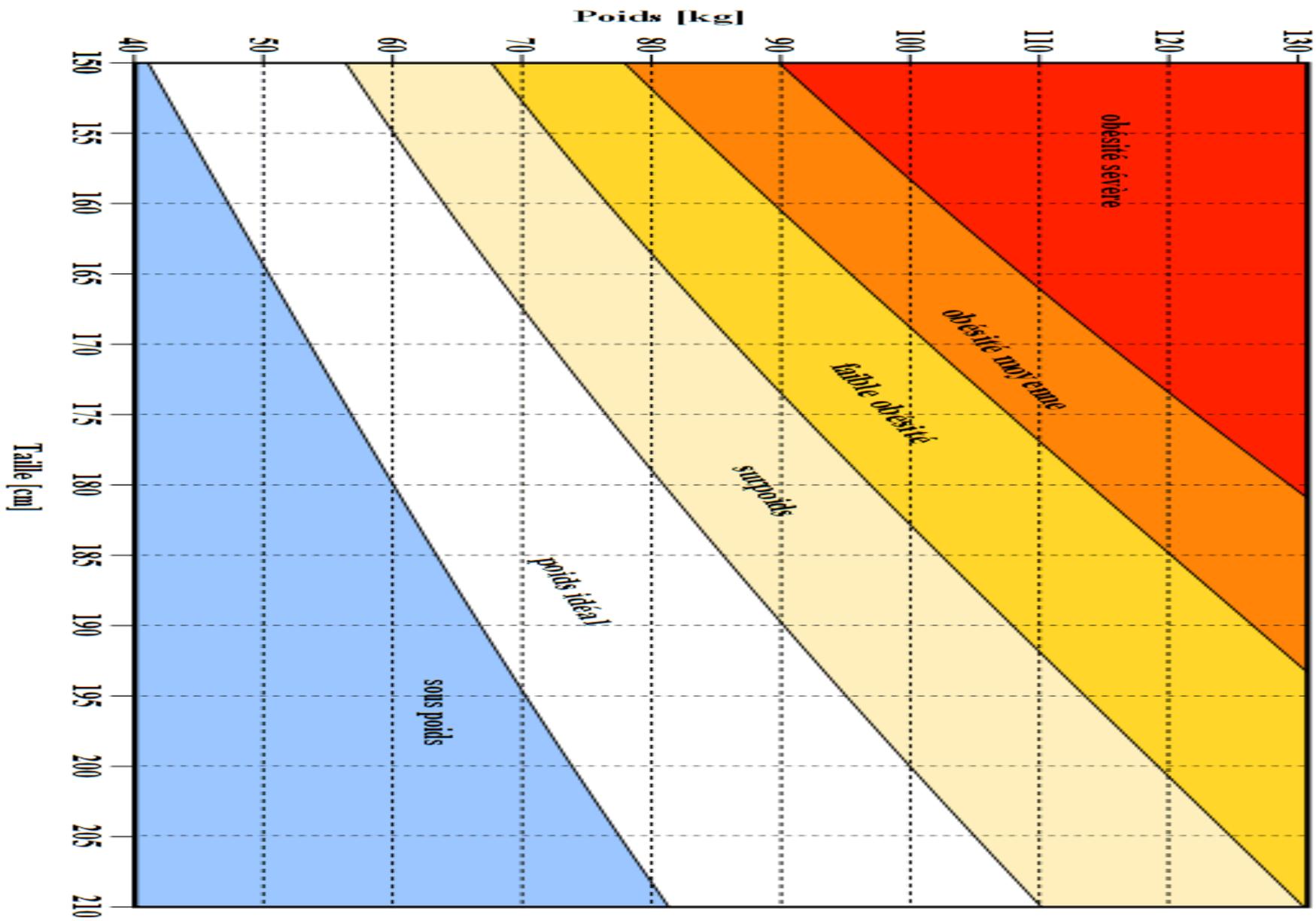


Surpoids et maladies infectieuses

- Infections nosocomiales
 - immobilisation, matériel inadapté, séjour prolongé
- Infections de plaies chirurgicales
 - tissu adipeux, traumatisme local ; ☒ oxygénation de la plaie
- Infections cutanées
 - leptine impliquée dans la réparation tissulaire
- Infections de la cavité buccale
 - modification de la flore buccale (alimentation)
- Infections respiratoires
 - apnée du sommeil, capacité pulmonaire
- Infections digestives



BMI/IMC

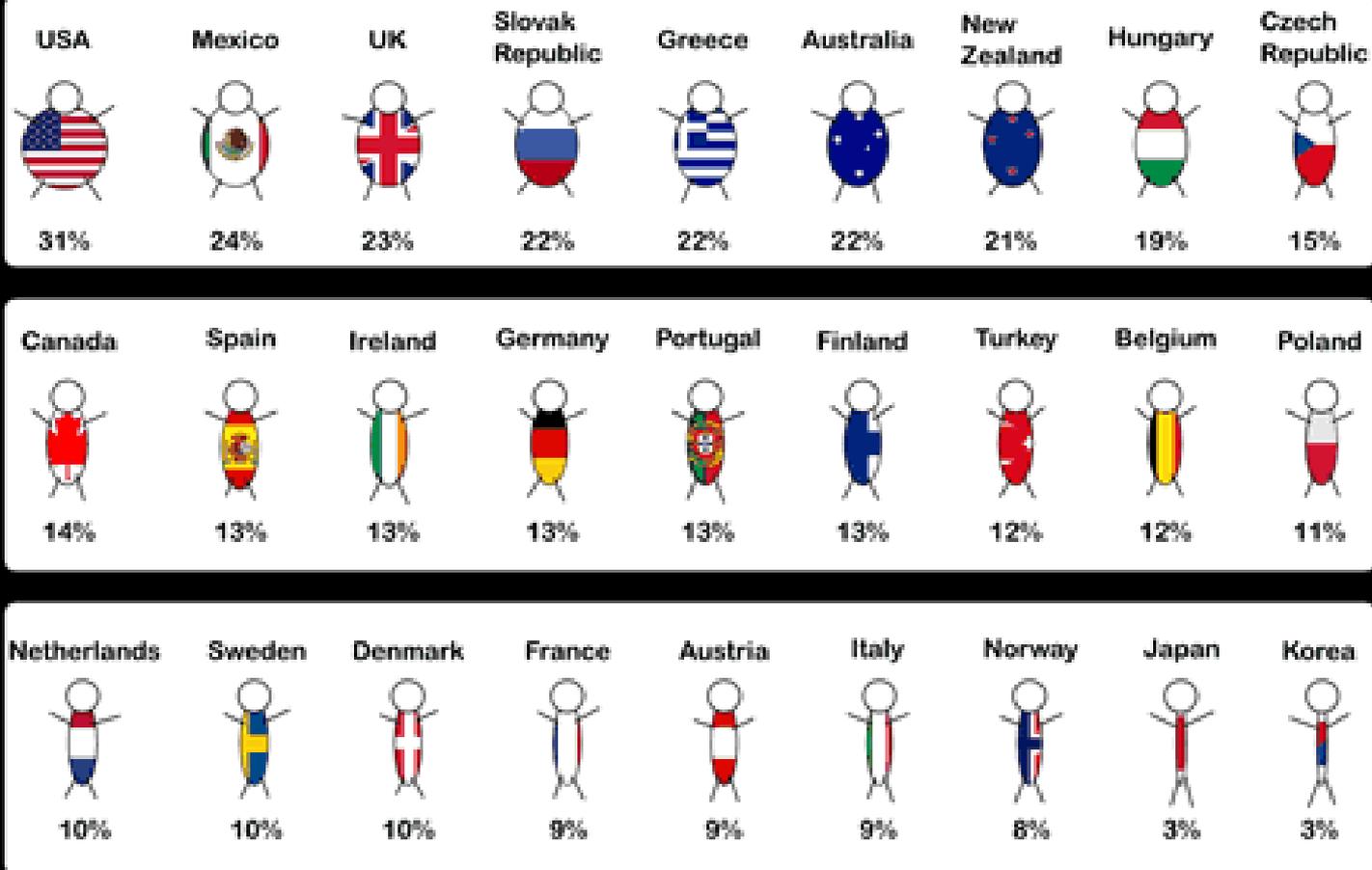


Définitions

Classification	IMC (en Kg/m ²)
Maigreur	<18,5
Normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité modérée	30-34,9
Obésité sévère	35-39,9
Obésité massive/morbide	40-49,9
Super obèse	50-59,9
Super super obèse	>60

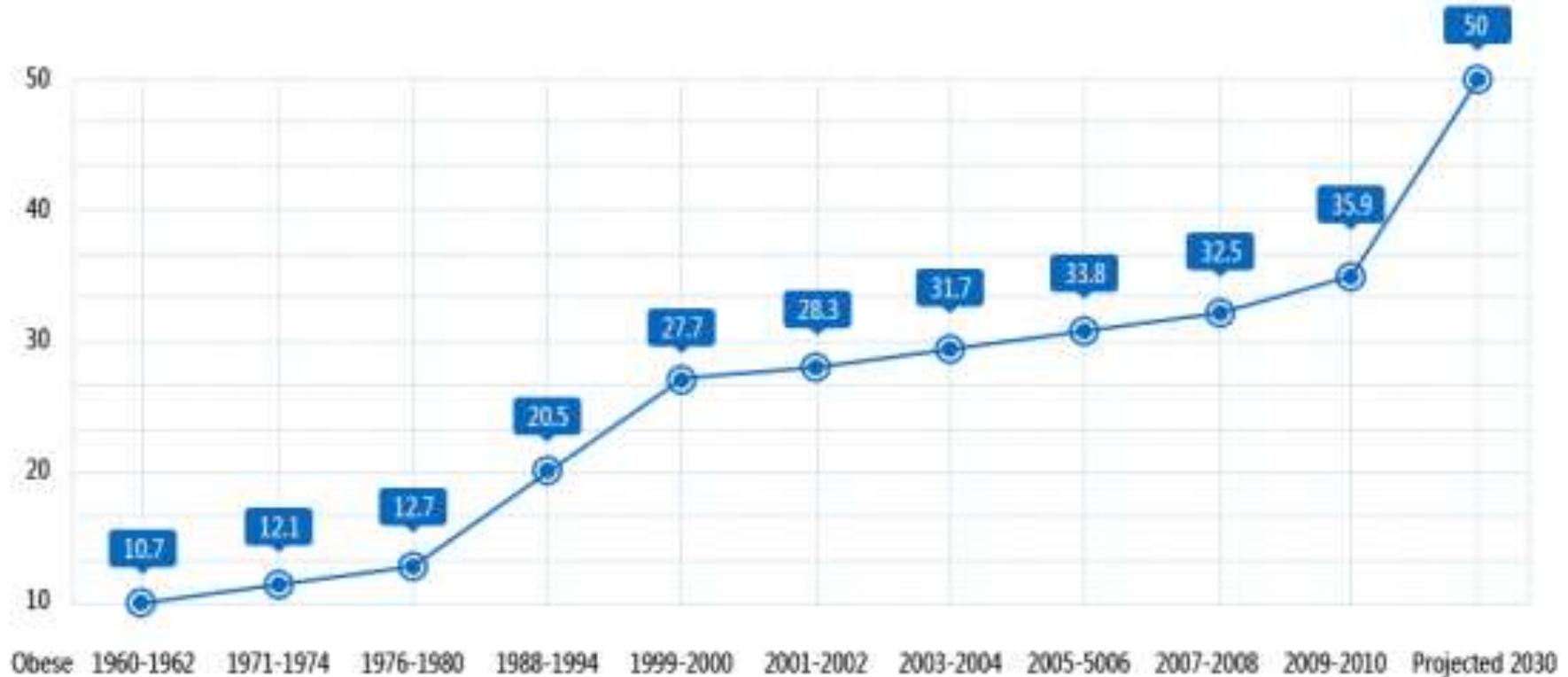
Epidémiologie de l'obésité

OBESITY: The percentage of the population older than 15 with a body-mass index greater than 30.



Projections

Prevalence of Obesity Among U.S. Adults Aged 20-74



Derived from NHANES data (http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_09_10/obesity_adult_09_10.html#table1)



Problématique

- Patient obèse :
 - augmentation de sa masse grasse
 - augmentation du débit cardiaque.
- Retentissent **pharmacocinétique** avec risque :
 - sous dosages si utilisation des traitements aux doses habituelles,
 - surdosages si utilisation du poids réel.
- Meilleur pronostic si posologie adaptée (Payne *et al.*, Exp Rev Anti Infect Ther 2014)

Éléments modifiés

- Calculs Poids/composition
- Absorption
 - peu modifiée (Cheymol et al., Clin Pharmacokinet 2000)
- Diffusion dans les tissus
 - volume circulant et fonction cardiaque >> augmentation Vd et clairance
- Taux de protéines sériques modifié
 - liaison aux protéines >> variation Vd
- Volume de distribution
- Élimination (Wurtz et al. Clin Infect Dis 1997 ; Pai et al. Pharmacotherapy 2007)
 - débit cardiaque augmenté
 - clairance rénale augmentée
 - fonction hépatique altérée



**Principal risque : Sous dosage !!
(augmentation Vd et de la Cl)**

Comment calculer le poids

- **Poids réel mesuré** ou TBW: Total Body Weight
- **Poids idéal** ou Ideal body weight (IBW)
 - Femme : $IBW = 45.4 \text{ kg} + 0.89 (\text{taille (cm)} - 152.4)$
 - Homme : $IBW = 49.9 \text{ kg} + 0.89 (\text{taille (cm)} - 152.4)$Tient compte du sexe et de la taille mais pas de la composition corporelle
- **Excès poids** ou Excess body weight (EBW) : $TBW - IBW$



Calcul du poids

- **Poids maigre** (sans le tissu adipeux) ou LBW: Lean Body Weight
 - Femme LBW = $1.07 \text{ TBW}^* - 0.0148 \times \text{BMI} \times \text{TBW}$
 - Homme LBW = $1.10 \text{ TBW}^* - 0.0128 \times \text{BMI} \times \text{TBW}$
- **Poids ajusté** Adjusted Body weight (ABW)
 - $\text{AjBW} = \text{IBW} + \text{DWCF}^* \times (\text{TBW} - \text{IBW})$
 - DWCF* : Dosing Weight Correction Factor ($\approx 0,4$) dépend de l'ATB
 - Caractérise le profil PK de médicaments en "enlevant" la masse superflue
- **Poids normal prédit** Predicted Normal Weight (PNW)
 - Femme PNW = $1.75 \text{ TBW} - 0.0242 \times \text{BMI} \times \text{TBW} - 12.6$
 - Homme PNW = $1.57 \text{ TBW} - 0.0183 \times \text{BMI} \times \text{TBW} - 10.5$
 - caractérise le profil PK de médicaments inclus la masse grasse "normale"



Pour notre patient

- Poids mesuré : 138 kg ; T : 1,70m
- TBW = 138,0 kg
- IBW = 65,5 kg
- EBW = 72,5 kg
- LBW = 68,4 kg
- ABW = 94,5 kg
- PNW = 85,5 kg

Calcul de la fonction rénale

Formule*	Caractéristiques
Cockcroft-Gault	<ul style="list-style-type: none">■ N'est pas ajustée à la surface corporelle.■ Sous-estimation : patient âgé.■ Surestimation : patient obèse, sujet jeune ayant une diminution du DFG, cirrhose hépatique, maladie rénale avancée, population générale d'âge moyen.■ Limites en présence d'une masse musculaire diminuée (paraplégie, amputation, cachexie)
MDRD	<p>MDRD seulement</p> <ul style="list-style-type: none">■ MDRD ne s'applique pas à la population sans IRC, aux jeunes patients avec diabète de type 1 sans microalbuminurie ou aux personnes sélectionnées pour un don de rein¹. (DFGe > 60 mL/min/1,73m²) après don de rein■ Non validée chez les > 85 ans.
CKD-EPI	<p>CKD-EPI seulement</p> <ul style="list-style-type: none">■ Plus précise que MDRD, en particulier chez les patients avec un DFGe élevé > 60 mL/min/1,73 m².■ Aussi précise que MDRD si DFGe < 60 mL/min/1,73 m². <p>MDRD et CKD-EPI</p> <ul style="list-style-type: none">■ Surestimation : IMC faible, cirrhose hépatique, régime végétarien, maladie rénale avancée, nanisme, amputation et amyotrophie.■ Sous-estimation chez les patients ayant une hypertrophie musculaire.■ Non validée : < 18 ans, les femmes enceintes et certains groupes ethniques (p. ex., hispaniques).

Calcul de la fonction rénale

- Controversé
- Cockcroft-Gault
 - si utilisée avec le poids réel >> surestime la fonction rénale chez obèses
 - masse musculaire non proportionnelle au poids réel.
- CG : concordance optimale si mesurée à l'aide :
 - poids réel des patients normaux ou en léger excès de poids (indice de masse corporelle [IMC] < 30 kg/m²),
 - poids ajusté des patients obèses (IMC 30 à 40 kg/m²)
 - poids maigre des patients obèses morbides (IMC > 40 kg/m²)⁴⁸.



CKD-EPI

- Pas influencée directement par le poids,
 - ne fait pas partie des variables de l'équation
- Pour les patients obèses, (++++ si IMC est élevé),
 - CKD-EPI en mL/min/1,73 m² sous-estime la fonction rénale brute
- Mais formule appropriée
 - si correction en fonction de la **SC réelle** du patient

Chew-Harris JSC, Intern Med J 2015;

Ungar A. Aging Clin Exp Res 2015;.

Demirovic JA, Am J Health-Syst Pharm 2009;

Delanaye P, Nephrol Ther 2012



Comment calculer la fonction rénale ?

- Pas de consensus sur le calcul des clairances chez les patients obèses !

– Cockroft & Gault
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{TBW}}{72 \times \text{Creat}}$$

– Cockroft & Gault « modifié »
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{IBW}}{72 \times \text{Creat}} \text{ ou } \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{ABW}}{72 \times \text{Creat}}$$

– Salazar-Corcoran

- Chez F
$$\frac{(146 - \text{âge}) \times ((0,287 \times \text{TBW}) + (9,75 \times \text{taille (m)}^2))}{60 \times \text{Creat}}$$

- Chez M
$$\frac{(137 - \text{âge}) \times ((0,285 \times \text{TBW}) + (12,1 \times \text{taille (m)}^2))}{51 \times \text{Creat}}$$



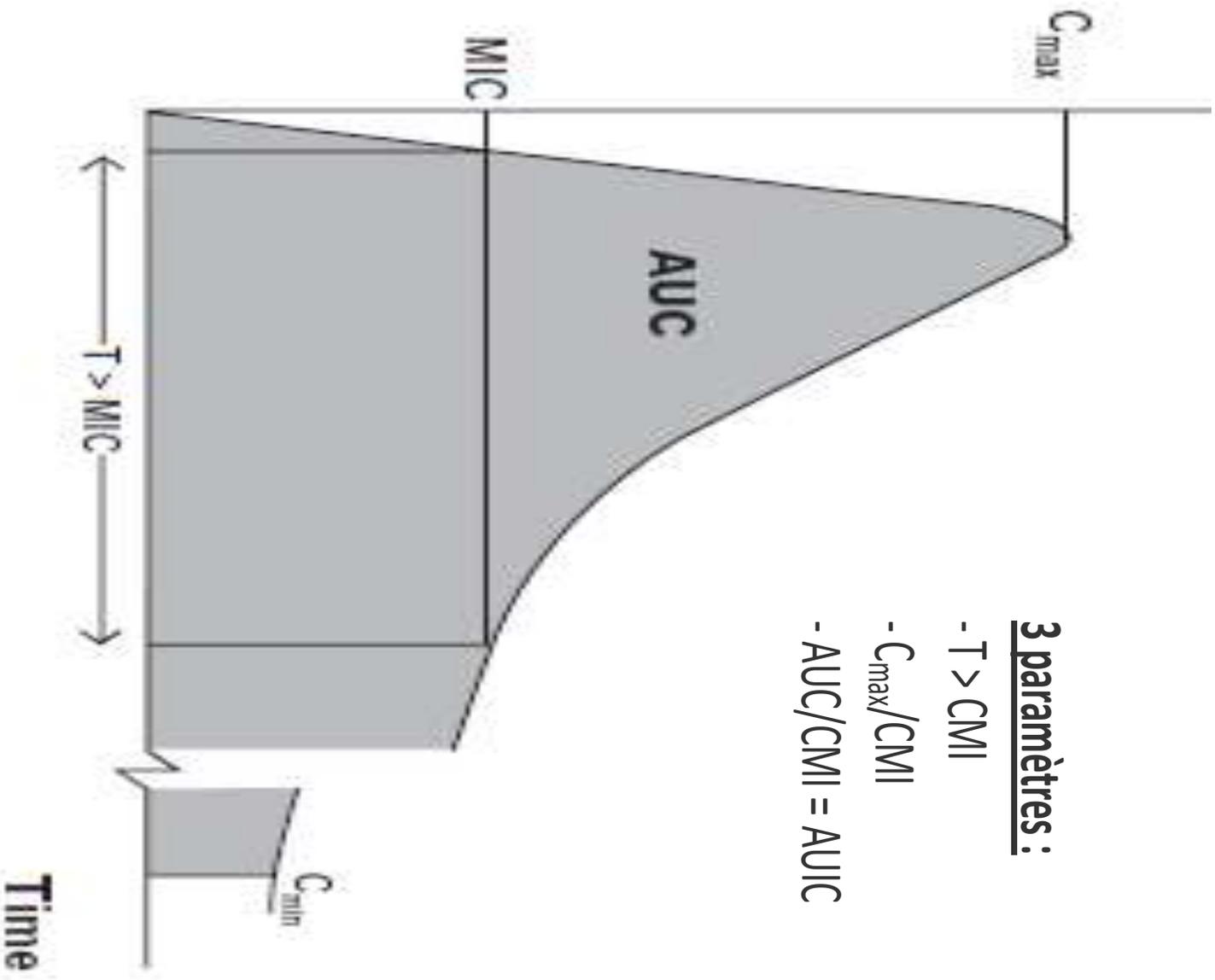
**Quelle posologie d'amoxicilline-
acide clavulanique ?**

En fonction des familles d'ATB

Paramètres	Bactéricide	Antibiotiques	En pratique
T > CMI	<ul style="list-style-type: none"> - Temps-dépendance dès que [C*] > 2-4 x CMI - peu ou pas d'EPA - * attention dépend du VD 	<ul style="list-style-type: none"> - B-lactames - oxazolidinone - clindamycine - glycopeptides 	Maximiser ce temps (dose / perfusion continue)
C _{max} /CMI	<ul style="list-style-type: none"> - concentration-dépendance - EPA important 	<ul style="list-style-type: none"> - aminosides 	Optimiser le pic
AUC/CMI	<ul style="list-style-type: none"> - bactéricide rapide dépendant de la [C] - idem pour le EPA 	<ul style="list-style-type: none"> - fluoroquinolones 	

Favoriser le dosage des antibiotiques

PK/PD



Béta-lactamines

- Antibiotiques hydrophiles : répartition eau corporelle
- Tissus adipeux \simeq 30% eau
- Utiliser $ABW = IBW + 0,3(TBW-IBW)$

Mais adaptation en fonction des molécules

Amoxicilline et oxacilline

- Peu de données
- Aucune diffusion dans le tissu adipeux
- Attention si insuffisant rénal >> faire dosages
- Empirique : $IBW + 0.3(TBW-IBW) >> 87,25 \text{ kg}$
Dans notre cas (100mg/kg/j) donc 8g >> 2gX4/j
Attention à l'acide clavulanique !
- Ajustement
 - Pondération par les valeurs de CMI
 - Dosages sériques possibles / perfusion continue ou prolongée (ex PTZ sur 4h)
- Fragmenter les doses totales importantes

AVIS DE LA COMMISSION

5 mai 2004

AUGMENTIN 1g/200mg ADULTE POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE (IV)

Boîte de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant (20 mL)

AUGMENTIN 1g/200mg ADULTE POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE (IV)

Boîte de 10 flacons

AUGMENTIN 2g/200mg ADULTE POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE (IV)

Boîte de 10 flacons

ADULTES

Chez les sujets aux fonctions rénales normales

- Posologie usuelle : 1 g, 2 à 4 fois par jour en I.V. directe très lente ou en perfusion rapide.
- Dans les septicémies et les infections sévères, la posologie peut être portée à 6 g/jour et même jusqu'à 12 g/jour, SANS JAMAIS DÉPASSER POUR L'ADULTE : 200 mg d'acide clavulanique par injection et 1200 mg d'acide clavulanique par jour :
 - jusqu'à 6 g/jour, utiliser le dosage 1 g/200 mg.
 - de 6 g à 12 g/jour, utiliser le dosage 2 g/200 mg.

Autres bêta-lactamines

- Céphalosporines :

- Augmentation des posologies (ceftriaxone / céfotaxime)
- Attention en prophylaxie : répéter les injections /3 h

Céfazoline : 2 g/3 h

Céfamandole : 2 g/3 h

- Pénem :

- aucune donnée sur Imipénem
- Ertapénem : dépend de la CMI du germe (0.25-0.5 $\mu\text{g/ml}$)
- Méropénem : privilégier la posologie la plus forte 2 g/8 h

- Aztréonam :

- Posologie maximale 2 g/6 h



Aminoglycosides

- Si ABW : surdosage
- Si IBW : sous-dosage
- Utilisation d'un facteur de correction de poids :
 - Poids ajusté = $IBW + FC (ABW - IBW)$
 - FC gentamicine : 0.43 >> 77,97 kg
 - FC amikacine : 0.38 >> 76,52 kg
- Intervalle de dose identique
- Toxicité rénale accrue
- Dosages sériques indispensables pour ajustement ultérieur

Cas clinique - suite

- Votre patient va mieux après 7j d'AAC
- Il consulte 1 mois plus tard pour des douleurs de la hanche gauche.
- On retrouve une limitation de la marche par la douleur, un fébricule à 37,8°C et un placard inflammatoire en regard de la PTH, CRP=80 mg/L
- Il est opéré en 1 temps et les prélèvements per op retrouve *Staphylococcus epidermidis* (5/5)
 - Meti R/Vanco S (CMI 1mg/L)/LNZ S/RFP S/FQ S/TMP SFX R/AG R

Traitement

- Vous décidez de le traiter par vancomycine initialement.
- Quelle posologie prescrivez vous ?

Vancomycine

- Particularités pharmacodynamiques
 - Bactéricidie lente
 - Augmentation des CMI :
 - Dose de charge à 15-20 mg/kg sur TBW (2 g - 3 g)
 - Posologie journalière J1 à 30 mg/kg/j et avec ABW
 - $ABW = IBW + 0.4(TBW - IBW)$ (94,5kg)
 - Dosage sérique : concentration cible

Daptomycine

- Résistances/Tolérance
- Variations de la posologie prescrite
 - 8 mg/kg/j
 - 12 mg/kg /j
- Poids : TBW
 - Exposition : + 25-30%
- Données dossier pharmaceutique : 56-147 kg

Traitement

- Quel relais ATB prescrivez vous ?
- et à quelle posologie ?

Fluoroquinolones

- Ciprofloxacin : posologies variables
 - Localisation de l'infection
 - Dosage possible
 - Répartition partielle dans la graisse
 - Augmentation de la dose totale :
 - IV : jusqu'à 800mg/12h
 - ABW : $IBW + 0.4(TBW-IBW)$ (94,5 kg)
- Lévoﬂoxacin :
 - Ne pas dépasser 750 mg/j
 - PK dépendante de la fonction rénale, pas modif. posologie



Recommandation de bonne pratique

Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Mars 2014

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹
Staphylocoques multisensibles²		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 1,5 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 1 g/6 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 2x/j ET rifampicine ^{8,9} 900 mg 1x/j
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 2 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 2 g/8 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 3x/j ET rifampicine ^{8,9} 600 mg 2x/j

Linézolide

- Posologie standard : 600 mg/12 h
 - Quel que soit le poids
 - La conserver tant que CMI < 4 µg/mL
 - Sinon discuter 600 mg/8 h
 - Risque de toxicité accrue +++
 - Si IV : proposer perfusion continue à posologie standard

Autres antibiotiques

- Macrolides : clarithromycine
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ)
- Antituberculeux

- Utiliser IBW
- Avec possibilité d'augmenter les doses
- Surveillance de la tolérance

Pour résumer

Hydrophilic

- β -lactams
 - Penicillins
 - Cephalosporins
 - Monobactams
 - Carbapenems
- Glycopeptides
- Aminoglycosides
- Polymyxins
- Fosfomicin

Lipophilic

- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Lincosamides
- Tetracyclines
- Tigecycline
- Co-trimoxazole
- Rifampicin
- Chloramphenicol

*Degree of hydrophilicity/lipophilicity can differ between agents of each class.

Vd limité >> IBW

Vd important >> TBW

Pearson TC. *Br J Haematol* 1995;
Blouin RA. *J Pharm Sci* 1999;



Voie sous cutanée/sujet âgé

Cas clinique 2

- Patient de 92 ans adressé pour fièvre
- ATCD
 - Démence Type Alzheimer (MMS : 17/30)
 - HTA
 - Cardiopathie ischémique (3 stents)
 - UGD sous IPP
 - Fausses routes
 - HBP (SAD)
- MDV
 - Dépendant pour les AVQ
 - Vit en EHPAD

Cas clinique 2

- HDM
 - Fièvre et AEG depuis 72h en EHPAD avec urines troubles et malodorantes
- Examen clinique
 - Poids 55kg ; T 1,70m
 - TA 128/66 ; pouls : 120/min
 - Pas de majoration des troubles de conscience
 - Pas de marbrure
 - OMI

Cas clinique 2

- Biologie
 - Na : 158 mmol/L ; K⁺ : 4,2 mmol/L ; créat : 110 μmol/L
 - CRP : 88 mg/L
 - Alb : 24g/L
 - ECBU : BGN au direct
 - Hémoculture : BGN au direct
- Le patient est difficilement perfusable : vous décidez d'un traitement par voie sous cutanée

Principal risque = le surdosage !
Diminution de la fonction rénale et de l'albumine

PK/PD

- Chez sujet âgé,
 - Insuffisance rénale
 - Hypoalbuminémie >> augmente la fraction libre
 - Diminution du poids + de l'eau (intracellulaire) >> diminution du V_d

Comment calculer la fonction rénale ?

- **Cockcroft** : utilise estimation de la masse musculaire, basée sur des données biométriques (âge, poids et sexe). Mais sous-estimation peut atteindre 25 % dans certains cas.
 - DFG estimé : 29,5 mL/min
- **MDRD** : erreurs d'estimation moins importantes qu'avec la formule de Cockcroft.
 - DFG estimé : 64 mL/min

Traitement

- Vous décidez de le traiter par C3G IV quelle posologie prescrivez vous ?

Antibiotique	Dose usuelle	Demi-vie (h)	Demi-vie (h) si clairance < 30 ml/mn	Posologie adaptée à la clairance
Amoxicilline	500 mg/6 h	0,5	6-20	500 mg/8 h
Amoxicilline-acide clavulanique	500 mg/8 h	1-1,2	7,5-20	500 mg/8 h
Céfaroxime	250 mg/12 h	1-2	15-20	250 mg/12 h
Ceftriaxone	1-2 g/24 h	5,4-10,9	12-15	0,5-1 g/24 h
Cefoxitine	1-2 g/8 h	0,7-1,1	12-22	0,5 g/12 h
Ceftazidime	1-2 g/8 h	1,4-2	16-25	1 g/12 h
Imipénème	0,5-1 g/8 h	0,8-1,2	2,5-3,7	0,5 g/12 h
Cotrimoxazole	1 forte/12 h	8-15	+ 24	1 simple/12 h
Ciprofloxacine	500 mg/12 h	3-4,8	4,5-12	250 mg/12 h
Ofloxacine	200 mg/12 h	4,5-7	16-24	200 mg/24 h
Lévofloxacine	500 mg/24 h	6-8	27-35	250 mg/24 h
Métronidazole	500 mg/8 h	6-8	6-8	500 mg/12 h
Clarithromycine	500 mg/12 h	5-7	15-20	250 mg/12 h
Azithromycine	250 mg/24 h	48	48	250 mg/24 h
Télabromycine	800 mg/24 h	10	?	400 mg/24 h

Relais sous-cutané

- La perfusion "saute", le patient est imperfusable
- La bactérie identifiée (Hémoc et ECBU) : *E. coli*
- Amox R/AAC R/ C3G S/ AG S/FQ R/TMP SFX R

- Vous décidez de le traiter SC.
- Qu'en pensez vous ?

Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks

E. Forestier¹, M. Paccalin², C. Roubaud-Baudron³, T. Fraisse⁴, G. Gavazzi⁵ and J. Gaillat⁶

- Enquête de pratique nationale
- Prescription ATB SC en France chez gériatres et infectiologues
- 367 (96.1%) utilisent la voie SC
- Ceftriaxone +++

Pattern	ID practitioners	Geriatricians	Total
	(n = 86)	(n = 281)	(n = 367)
No. of patients treated by sc antibiotics (per month)			
<1	32 (37.2%)	30 (11%)	62 (16.9%)
1 to 5	41 (47.7%)	141 (50%)	182 (49.6%)
6 to 10	10 (11.6%)	65 (23%)	75 (20.4%)
>10	2 (2.3%)	40 (14%)	42 (11.4%)
DNP	1 (1.2%)	5 (2%)	6 (1.6%)
Duration of sc antibiotic treatment (days)			
<4	3 (3.5%)	8 (3%)	1 (3%)
4 to 14	43 (50%)	242 (86%)	285 (77.5%)
>14	39 (45.3%)	30 (11%)	69 (18.8%)
DNP	1 (1.2%)	1 (0%)	2 (0.5%)
Antibiotics used by sc route			
Amoxicillin	8 (9.3%)	48 (17.1%)	56 (15.3%)
Aminoglycosides	14 (16.3%)	115 (40.9%)	129 (35.1%)
Ceftriaxone	85 (98.9%)	281 (100%)	366 (100%)
Ertapenem	61 (70.9%)	61 (21.7%)	122 (33.2%)
Teicoplanin	69 (80.2%)	75 (26.7%)	144 (39.2%)
Reason for resorting to sc route			
Iv/im route contraindicated	85 (98.8%)	272 (96.8%)	357 (97.3%)
Oral route contraindicated	79 (91.9%)	273 (97.2%)	352 (95.9%)
Avoiding multiple oral treatment	19 (22.1%)	141 (50.2%)	160 (43.6%)
Palliative care	68 (79.1%)	267 (95%)	335 (91.3%)
Facilitating hospital discharge	85 (94.2%)	170 (60.5%)	255 (69.5%)
Reason for not resorting to sc route			
No pharmacokinetic data published	48 (55.8%)	171 (60.9%)	219 (59.7%)
No marketing authorization	10 (11.6%)	97 (34.5%)	107 (29.2%)
Serum monitoring not available	2 (2.3%)	9 (3.2%)	11 (3%)
No previous iv treatment	28 (32.6%)	25 (8.9%)	53 (14.4%)
Other	6 (7%)	6 (2.1%)	12 (3.3%)
DNP	17 (19.8%)	53 (18.9%)	70 (19.1%)

ID, infectious disease; DNP, did not pronounce; sc, subcutaneous; iv, intravenous; im, intramuscular.

Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age

Ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse en première intention chez les patients de plus de 75 ans

D. Gauthier¹, S. Schambach², J. Crouzet³, S. Sirvain⁴, T. Fraisse^{*,5}

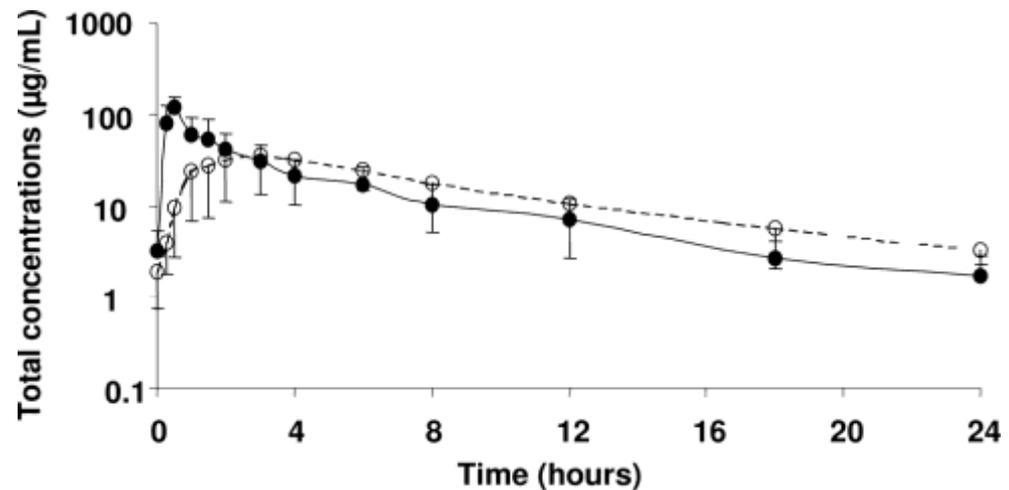
- Etude rétrospective monocentrique patients > 75 ans (en 2011)
- Ceftriaxone SC vs IV
- Le groupe administration SC comprenait
 - plus de patients déments (57 % vs 25 % p = 0,000),
 - plus de grabataires (22 % vs 7 % p = 0,023),
 - moyenne du score OMS plus élevée 3,13 vs 2,76 (p = 0,0181)

	Total n = 148 (%)	IV group n = 110 (%)	SC group n = 38 (%)	P
<i>Site of infection</i>				
Endocardium	3 (2%)	2 (1.8%)	1 (2.6%)	0.592
Intestine	9 (6.1%)	6 (5.4%)	3 (7.9%)	0.419
Skin	5 (3.4%)	4 (3.6%)	1 (2.6%)	0.618
Lungs	54 (36.5%)	39 (35.4%)	15 (39.5%)	0.399
Urine	39 (26.3%)	27 (24.5%)	12 (31.6%)	0.26
Gall bladder	15 (10.1%)	12 (10.9%)	3 (7.9%)	0.43
<i>Care related infections</i>	26 (17.6%)	18 (16.4%)	8 (21%)	0.334
<i>Sepsis</i>				
Sepsis	98 (66.7%) (n = 147)	74 (67.3%)	24 (64.9%) (n = 37)	0.469
Severe sepsis	41 (27.7%)	25 (22.7%)	16 (42.1%)	0.021
Septic shock	8 (5.4%) (n = 147)	5 (4.5%)	3 (8.1%) (n = 37)	0.324
<i>Empirical</i>				
1st line	101 (68.2%)	76 (69.1%)	25 (65.8%)	0.706
2nd line	100 (67.6%)	79 (71.8%)	21 (55.3%)	0.029
3rd line	44 (29.7%)	30 (27.3%)	14 (36.8%)	
3rd line	4 (2.7%)	1 (0.9%)	3 (7.9%)	
<i>Average dose (g/day)</i>	1.046 ± 0.294	1.044 ± 0.315	1.052 ± 0.226	0.858
<i>Number of injections</i>				
< 1/day	2 (1.4%)	2 (1.8%)	0 (1.8%)	0.519
1/day	144 (97.3%)	107 (97.3%)	37 (97.4%)	
2/day	2 (1.4%)	1 (0.9%)	1 (2.6%)	
<i>Mean duration of treatment (days)</i>	7.7 ± 4.2	7.6 ± 4.1	7.9 ± 4.3	0.702
<i>Number of combined antibiotics</i>				
0	65 (44.2%)	48 (44%)	17 (44.7%)	0.057
1	70 (47.6%)	55 (50.5%)	15 (39.5%)	
2	10 (6.8%)	4 (3.7%)	6 (15.8%)	
3	2 (1.4%)	2 (1.8%)	0 (0%)	
<i>Decision to stop treatment</i>				
Death	23 (15.5%)	16 (14.5%)	7 (18.4%)	0.57
Adaptation	2 (1.3%)	2 (1.8%)	0 (0%)	0.551
Failure	5 (3.4%)	4 (3.6%)	1 (2.6%)	0.618
Switch to oral	8 (5.4%)	7 (6.4%)	1 (2.6%)	0.344
<i>Mean duration of stay (days)</i>	15.1 ± 7.8	14.6 ± 7.6	16.5 ± 8.3	0.223
<i>Outcome</i>				
Cure	112(76.2%) (n = 147)	86 (78.2%)	26 (70.3%) (n = 37)	0.328
Death	27 (18.2%)	17 (15.4%)	10 (26.3%)	0.135

Pharmacokinetics of Ertapenem following Intravenous and Subcutaneous Infusions in Patients[∇]

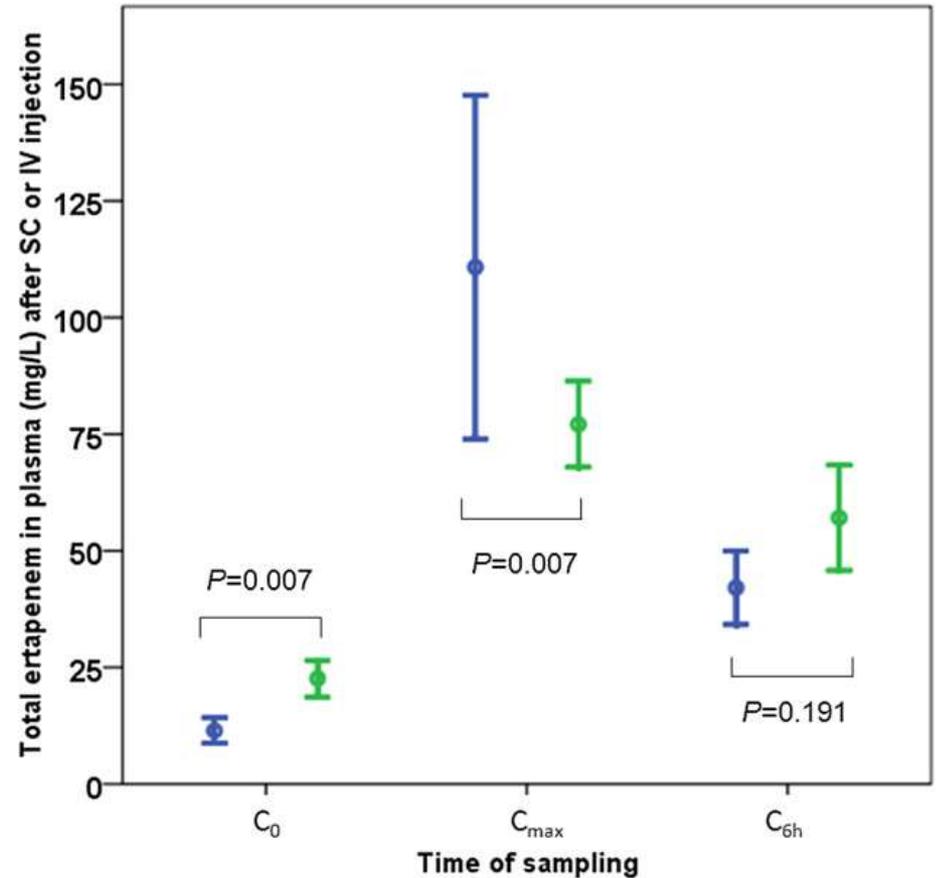
Denis Frasca,^{1,3} Sandrine Marchand,^{1,2,3} Franck Petitpas,^{1,3} Claire Dahyot-Fizelier,^{1,2,3}
William Couet,^{1,2,3*} and Olivier Mimoz^{1,2,3}

- PK/PD après 1g IV et SC ertapenem
- Biodisponibilité 99% ± 18% après 1g SC
- Pic diminué de moitié : 43 ± 29 versus 115 ± 28 µg/mL)
- Pic survient plus tard
- Mais simulations montrent T>CMI toujours >30 à 40%



Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection

- 17 patients (âge médian : 59 ± 17 ans), pas d'insuffisance rénale
- Forte dose d'ertapenem (1 g X2/j)
- 3 IV
- 4 IV + SC
- 10 SC
- Traitement de sauvetage d'IOA
- 8 Infections sur matériel
- 9 à entérobactéries BMR
- 4 échecs (guérison 93%)



Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study

CLAIRE ROUBAUD-BAUDRON¹, EMMANUEL FORESTIER², THIBAUT FRAISSE³, JACQUES GAILLAT⁴,
BENOIT DE WAZIÈRES⁵, LEONARDO PAGANI⁴, ISABELLE INGRAND^{6,7}, LOUIS BERNARD⁸, GAËTAN GAVAZZI⁹,
MARC PACCALIN¹⁰; Intergroupe SPILF-SFGG



- Etude prospective observationnelle multicentrique
66 cliniciens (50 services)
- Mai à septembre (2014) au moins 1 fois par ATB SC
- 219 patients inclus



Voie SC

- Très utilisée en France
- Tolérance globalement satisfaisante
- Nécessité de données PK/PD

Et aussi

- Attention aux interactions médicamenteuses ex :
 - Absorption : antiacides, le calcium /fer avec les quinolones,
 - Toxicité : les médicaments qui vont allonger le QT avec FQ ou macrolides
 - Risque hémorragique : rifam et anticoagulants...etc
- Choisir voie d'administration :
 - IV : lymphangites +++ que chez les sujets jeunes
 - voie IM parfois possible

Antibiothérapie chez le sujet âgé

- Bon usage des ATB ++++
 - monothérapie
 - Durée courte
- Attention aux interactions médicamenteuses
- Traitement ambulatoire +++
- Voie SC : OK

Fin