

Mise au point sur l'utilisation sous-cutanée de la Ceftriaxone

Argumentaire adressé à l'ANSM par la Société de Pathologie Infectieuse de langue Française et la Société Française de Gériatrie et Gériatologie

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a récemment relayé un message des laboratoires pharmaceutiques commercialisant la ceftriaxone rappelant que l'AMM pour l'administration par voie sous-cutanée de cet antibiotique a été retirée en 2014, dans un souci d'harmonisation européenne. Cette modification d'AMM avait été motivée par l'absence de données suffisantes pour justifier cette pratique, et le risque d'effet indésirable au site d'injection (érythème, rash, douleur, œdème, et nécrose dans de rares cas).

Il est en effet important de rappeler que l'administration d'antibiotiques par voie sous-cutanée, y compris la ceftriaxone, se fait actuellement hors AMM, sous la responsabilité propre du prescripteur. Toutefois, de nouvelles données publiées depuis 2015 permettent d'envisager certaines situations où le rapport bénéfice/risque de la voie sous-cutanée pour administrer la ceftriaxone semble favorable. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la Société Française de Gériatrie et Gériatologie (SFGG) souhaitent apporter ces informations complémentaires aux médecins prescripteurs.

Il a d'abord été montré que la voie sous-cutanée est fréquemment utilisée en France pour administrer des antibiotiques, en particulier la ceftriaxone **(1)**. Ainsi, 96.1% des gériatres et infectiologues français ont déclaré y avoir recours dans leur pratique courante. Les principales situations rapportées pouvant motiver cette pratique ont été : l'absence de voie veineuse disponible ; l'impossibilité d'administrer des antibiotiques par voie orale ; la possibilité de faciliter le retour à domicile ; des situations de soins palliatifs.

Une autre étude prospective française a permis de documenter la tolérance des antibiotiques administrés par voie sous-cutanée **(2)**. Parmi les 219 patients suivis, 163 (74.4%) ont été traités par ceftriaxone. Trente-cinq (21.5%) ont présenté un effet indésirable local et transitoire au site d'injection: une douleur (21 patients), et/ou une induration (11 patients), et/ou un érythème (5 patients), et/ou un hématome (13 patients). Aucun cas de nécrose cutanée n'a été constaté. Ces effets indésirables étaient plus fréquents en cas d'injection sous-cutanée rapide (< 5 minutes) et d'utilisation de cathéter rigide. La présence de traitements anticoagulants et/ou anti-thrombotiques ne favorisait pas la survenue d'effet indésirable local. La co-administration de lidocaïne ne diminuait pas significativement la douleur.

Cette tolérance satisfaisante de la ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée a été confirmée par une large étude rétrospective espagnole ayant inclus 368 patients gériatriques, dont 233 (64%) traités par ceftriaxone **(3)**. Des effets indésirables à type d'œdème et/ou d'érythème au site d'injection n'ont été décrits que chez 3% des participants. Aucun cas de nécrose cutanée n'a été rapporté.

Dans ces 2 études, le traitement antibiotique a été jugé efficace dans plus de 80% des cas.

La principale limite pour utiliser la ceftriaxone par voie sous-cutanée est le manque de données pharmacocinétiques publiées à ce jour. Les rares études réalisées, synthétisées dans une revue récente, ne permettent pas d'affirmer formellement que les cibles PK/PD sont ainsi atteintes **(4)**. Néanmoins, l'étude PhASAge (Pharmacocinétique et tolérance des Antibiotiques administrés par voie Sous-cutanée chez le patient âgé de plus de 65 ans) réalisée par le GInGer (intergroupe entre la SPILF et la SFGG), et financée par l'ANSM, la SPILF et la SFGG, vient de débiter. Son objectif principal est de décrire et comparer les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la ceftriaxone administrée par voie **SC** et **IV** chez le patient âgé de plus de 65 ans. Ses résultats devraient permettre de répondre en grande partie aux interrogations qui persistent, et ouvrir de nouvelles perspectives.

En conclusion, au regard des données disponibles, l'utilisation de la ceftriaxone en sous-cutané ne doit pas être totalement proscrite. Son rapport bénéfice/risque peut être jugé favorable dans certaines situations où le recours à une antibiothérapie intraveineuse, intramusculaire ou orale est difficile, voire impossible, car potentiellement associé à de l'inconfort, ou médicalement contre-indiqué. Le prescripteur peut alors faire le choix d'utiliser la voie sous-cutanée. Il doit au préalable informer le patient et/ou sa famille de cette pratique hors AMM, recueillir leur accord, motiver cette prescription dans le dossier, et réaliser ensuite une surveillance rigoureuse de la tolérance de l'antibiotique, notamment au site d'injection.

Références

- 1** - 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(4):370.e1-3.
- 2** - Roubaud-Baudron C, Forestier E, Fraisse T, Gaillat J, de Wazières B, Pagani L, et al. Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study. Age Ageing 2017;46(1):151-5
- 3** - Noriega OD, Yarlequé León SN. Antibiotics by Subcutaneous Route: A Safe and Efficient Alternative. J Am Med Dir Assoc 2018;19(6):553-4
- 4** - Colin E, Baldolli A, Verdon R, Saint-Lorant G. Subcutaneously administered antibiotics. Med Mal Infect 2019, *in press*