



Antibiothérapie sous-cutanée : pour qui, pourquoi et comment



Pr Claire ROUBAUD BAUDRON
Pôle de Gérontologie Clinique
CHU et Univ. Bordeaux

Le Point

SEMAINE DU 1^{er} JUIN 2025 - N° XXX



SANTÉ – PRATIQUES MÉDICALES

**98% DES GÉRIATRES
PRESCRIVENT DES
ANTIBIOTIQUES
PAR VOIE SOUS-CUTANÉE**

UNE EXCEPTION FRANÇAISE ?
POURQUOI LES GÉRIATRES Y ONT RECOURS ?
POUR QUELS ANTIBIOTIQUES ?
QUELLE SURVEILLANCE ?

- 1 Une exception Française ?
- 2 Pourquoi les gériatres y ont recours ?
- 3 Pour quels antibiotiques ?
- 4 Quelle surveillance ?



Un peu d'histoire

- **1976.** 1^{ère} publication sur l'antibiothérapie SC par une équipe française (*Babinet P. Value of subcutaneous tobramycin. Nouv Presse Médicale 1976*)

Un peu d'histoire

- **1976.** 1^{ère} publication sur l'antibiothérapie SC par une équipe française (*Babinet P. Value of subcutaneous tobramycin. Nouv Presse Médicale 1976*)
- **1980's.** AMM accordées en France pour la voie SC à quelques antibiotiques (amikacine, chloramphenicol, et surtout la ceftriaxone)

Un peu d'histoire

- **1976.** 1^{ère} publication sur l'antibiothérapie SC par une équipe française (*Babinet P. Value of subcutaneous tobramycin. Nouv Presse Médicale 1976*)
- **1980's.** AMM accordées en France pour la voie SC à quelques antibiotiques (amikacine, chloramphenicol, et surtout la ceftriaxone)
- **2014.** Retrait de l'AMM pour la ceftriaxone par voie SC par l'EMA en raison du manque de données scientifiques validant cette pratique



Un peu d'histoire



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2019

Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Usage non conforme par voie sous-cutanée

Par conséquent, ces médicaments ne doivent plus être utilisés par voie SC.

Afin d'éviter la survenue d'erreurs concernant la voie d'administration, il est demandé :

- Aux prescripteurs : de préciser la voie d'administration (IV ou IM) sur leur prescription ;
- Aux pharmaciens : de s'assurer que la prescription mentionne l'une des deux voies autorisées (IV ou IM).
En cas de prescription indiquant la voie d'administration SC, le prescripteur doit être contacté pour modification de la prescription.

Un peu d'histoire



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2019 - Mise à jour de la lettre envoyée le 22 octobre 2019

Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Rappel sur les voies d'administration

En l'absence de données d'efficacité suffisantes pour justifier une administration par voie sous-cutanée (SC), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a décidé fin 2014 de restreindre l'administration des spécialités à base de ceftriaxone aux voies intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM).

Néanmoins dans certaines situations, le clinicien peut juger indispensable l'administration de la ceftriaxone par voie sous-cutanée au regard du rapport bénéfice/risque pour son patient et sous réserve d'en informer ce dernier ou sa famille.

Pour rappel, lors de l'utilisation des antibiotiques par voie sous-cutanée, des effets indésirables peuvent survenir. Ce sont essentiellement des réactions au site d'injection, de type érythème, rash, douleurs, œdèmes ou dans de rares cas, des nécroses.

Une étude coordonnée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) est actuellement menée en France afin de recueillir les données pharmacocinétiques et de tolérance de certains antibiotiques, dont la ceftriaxone, administrés par voie sous-cutanée *versus* voie intraveineuse.

Une pratique courante en France

Geriatric

(Médecine, SMR,
EHPAD...)

Soins palliatifs

Enquête en France, **96%** (367/382) des gériatres et infectiologues utilisent la voie SC pour prescrire des antibiotiques

Accès
veineux
compliqué

Agitation

Retour à
domicile

Confort



**Antibiothérapie
de longue durée**
(endocardite, infection
ostéoarticulaires...)

En Europe ?

Prescrivez-vous des antibiotiques par voie sous cutanée ?



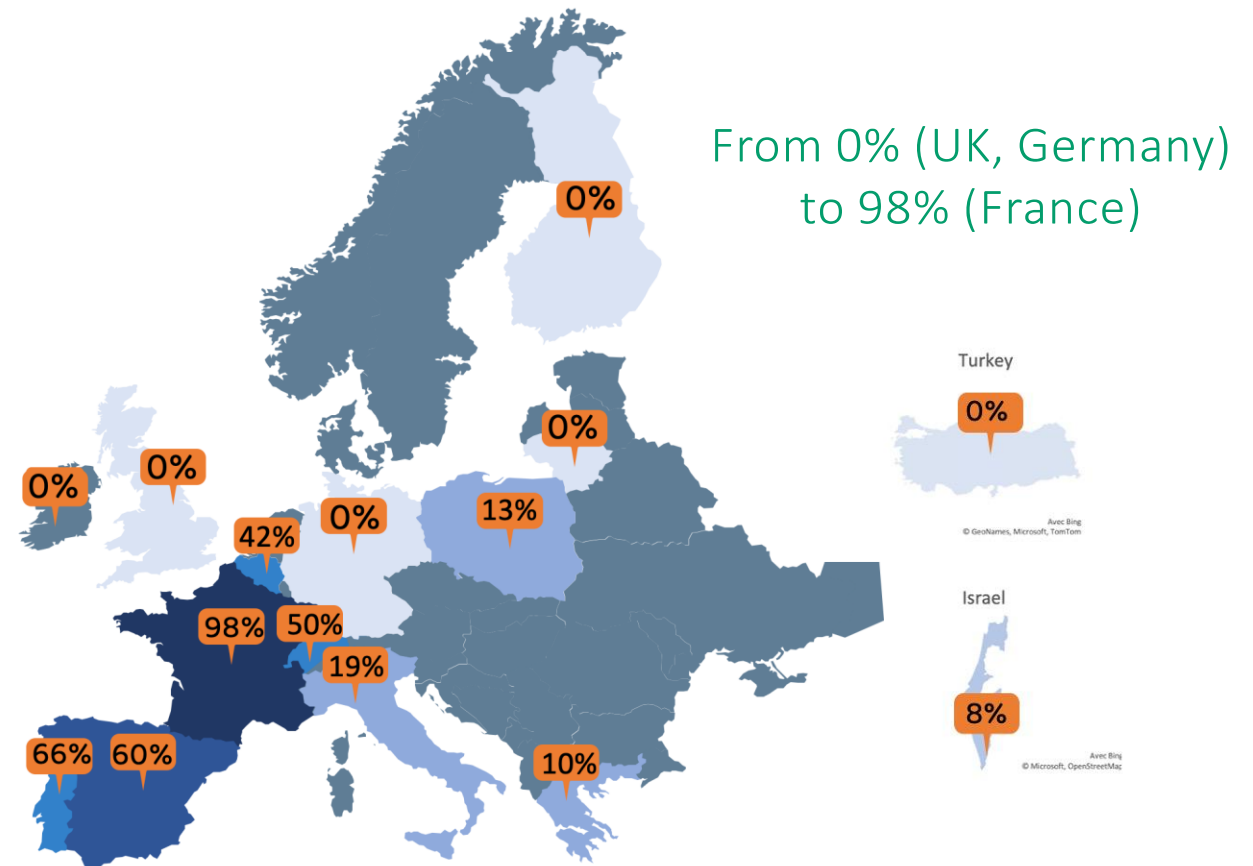
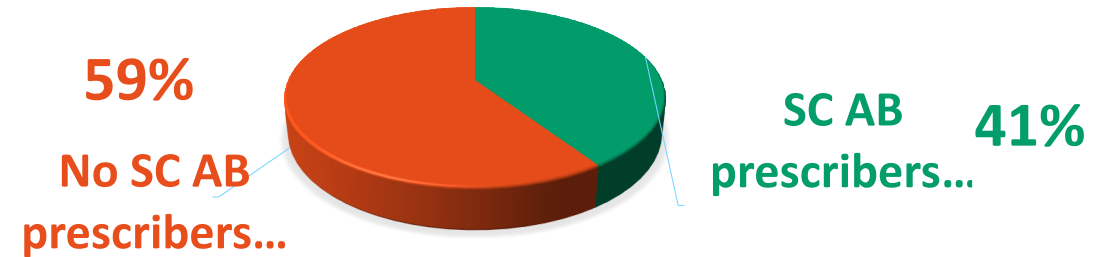
- **Enquête européenne entre octobre 2022 to janvier 2023**

- **N=345**
- **19 pays**
 - France (n=93)
 - UK (n=69)
 - Belgique (n=24)
 - Pologne (n=22)
 - Italie (n=21)
- **45% gériatres**
- **35% Infectieux**
- **20% autres**

Prescrivez-vous des antibiotiques par voie sous cutanée ?

- Enquête européenne entre octobre 2022 to janvier 2023

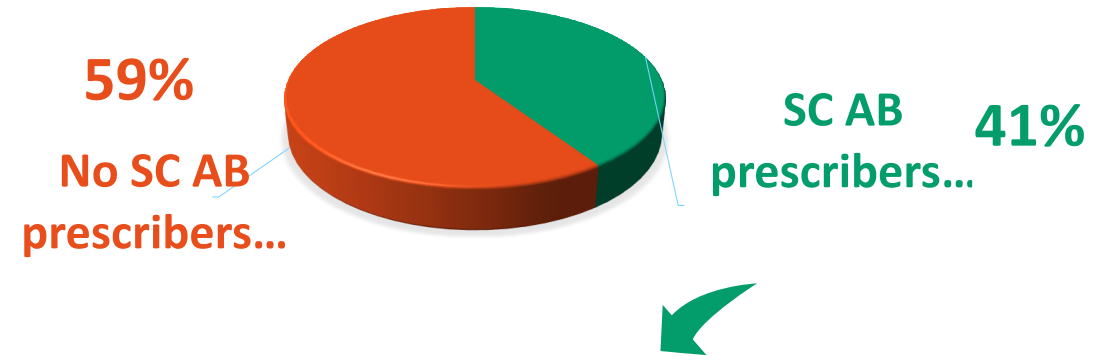
- N=345
- 19 pays
 - France (n=93)
 - UK (n=69)
 - Belgique (n=24)
 - Pologne (n=22)
 - Italie (n=21)
- 45% gériatres
- 35% Infectieux
- 20% autres



Prescrivez-vous des antibiotiques par voie sous cutanée ?

- **Enquête européenne entre octobre 2022 to janvier 2023**

- **N=345**
- **19 pays**
 - France (n=93)
 - UK (n=69)
 - Belgique (n=24)
 - Pologne (n=22)
 - Italie (n=21)
- **45% gériatres**
- **35% Infectieux**
- **20% autres**



Accès veineux précaire (n=130, 92%)

Confusion/agitation (n=67, 47%)

Prise en charge de confort (n=83, 59%)

Favoriser le retour à domicile (n=66, 47%)

- 1 Une exception Française ?
- 2 Pourquoi les gériatres y ont recours ?
- 3 Pour quels antibiotiques ?
- 4 Quelle surveillance ?



Antibiotiques et voies d'administration

Voie orale



- Facile - confortable
- Mobilité
- Ambulatoire
- Troubles de la déglutition ?
- Observance ?



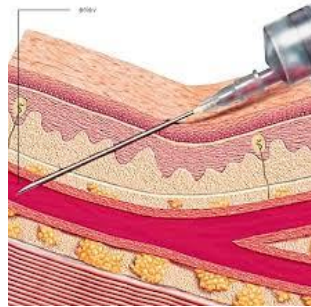
Antibiotiques et voies d'administration

Voie orale



- Facile - confortable
- Mobilité
- Ambulatoire
- Troubles de la déglutition ?
- Observance ?

IV Route



- La voie de l'urgence
- Observance
- Accès veineux précaire
- Infection/thromboses
- Douloureux
- Agitation



Incidence des complications liées aux voies veineuses périphériques (VVPAge Study) en gériatrie

- Étude prospective monocentrique en gériatrie
- Pendant 6 mois, chaque patient perfusé avec une VVP était suivi
- IDE vérifiait le site d'insertion 3 fois par jour et notait les EI locaux

N= 322 patients, 88 ans

849 cathéters périphériques

732 sans
complications
locales

117 **AVEC**
complications
locales **14%**

**Dont 13 dermo-
hypodermites et
3 abcès**

+ 4 bactériémies

**Associées avec une
augmentation de la DMS de
3 jours**

Incidence des complications locales 50/1000 cathéter-jour

Gras et al. J Clin Nurs 2023

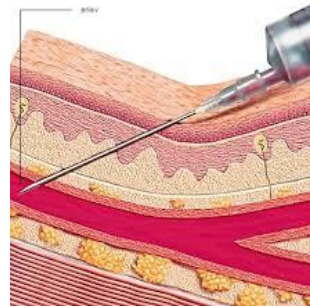
Antibiotiques et voies d'administration

Voie orale



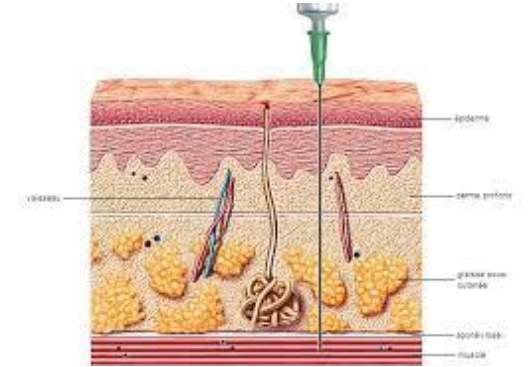
- Facile - confortable
- Mobilité
- Ambulatoire
- Troubles de la déglutition ?
- Observance ?

IV Route



- La voie de l'urgence
- Observance
- Accès veineux précaire
- Infection/thromboses
- Douloureux
- Agitation

IM Route



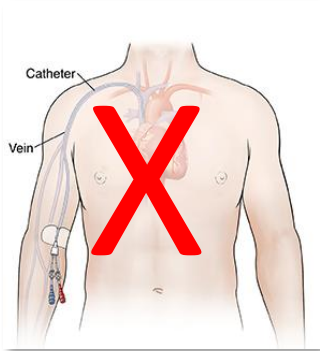
- Mobilité
- Ambulatoire
- Observance
- Douloureux
- CI avec anticoagulants

Les avantages de la voie sous cutanée

↳ thrombose, infection



Accès veineux précaire



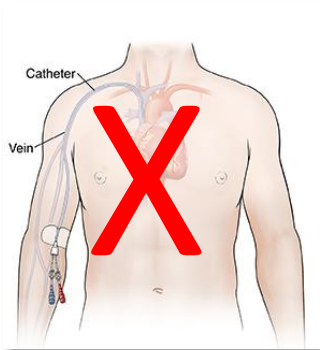
Évite
procédure
invasive

Les avantages de la voie sous cutanée

↳ thrombose, infection



Accès veineux précaire



Évite
procédure
invasive



Geste simple

↗ Temps

↗ Confort

- EHPAD
- Retour à domicile



Très utile en cas de confusion



  **POINTS CLÉS**
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ Conseil National Professionnel de Gériatrie
ORGANISATION DES PARCOURS

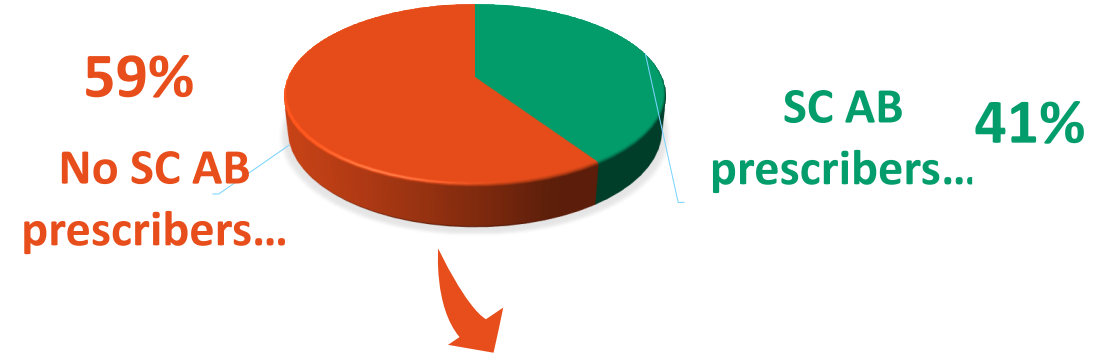
Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées

Alors pourquoi ne pas l'utiliser ?

Alors pourquoi ne pas l'utiliser ?

- Enquête européenne entre octobre 2022 to janvier 2023

- N=345
- 19 pays
 - France (n=93)
 - UK (n=69)
 - Belgique (n=24)
 - Pologne (n=22)
 - Italie (n=21)
- 45% gériatres
- 35% Infectieux
- 20% autres



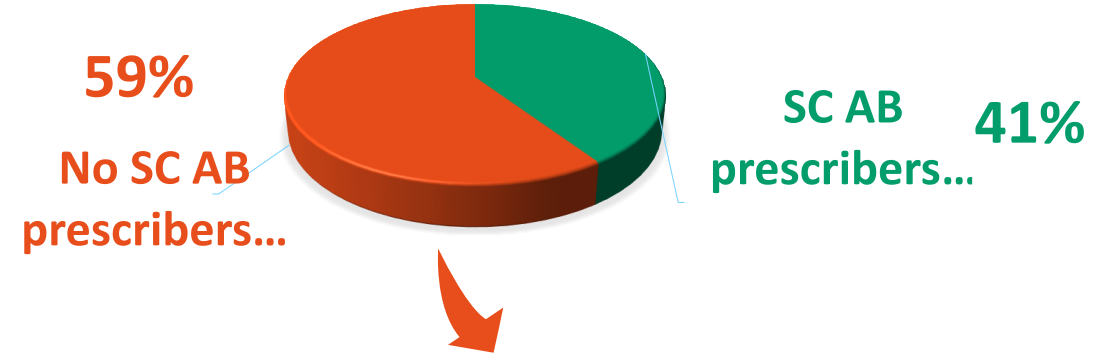
59% (n=205) des médecins ne l'ont jamais utilisé

- 63% n'en ont jamais entendu parler
- 36% car c'est une pratique hors AMM,
- 26% car peu de données PK/PD

Et les non prescripteurs ?

- Enquête européenne entre octobre 2022 to janvier 2023

- N=345
- 19 pays
 - France (n=93)
 - UK (n=69)
 - Belgique (n=24)
 - Pologne (n=22)
 - Italie (n=21)
- 45% gériatres
- 35% Infectieux
- 20% autres



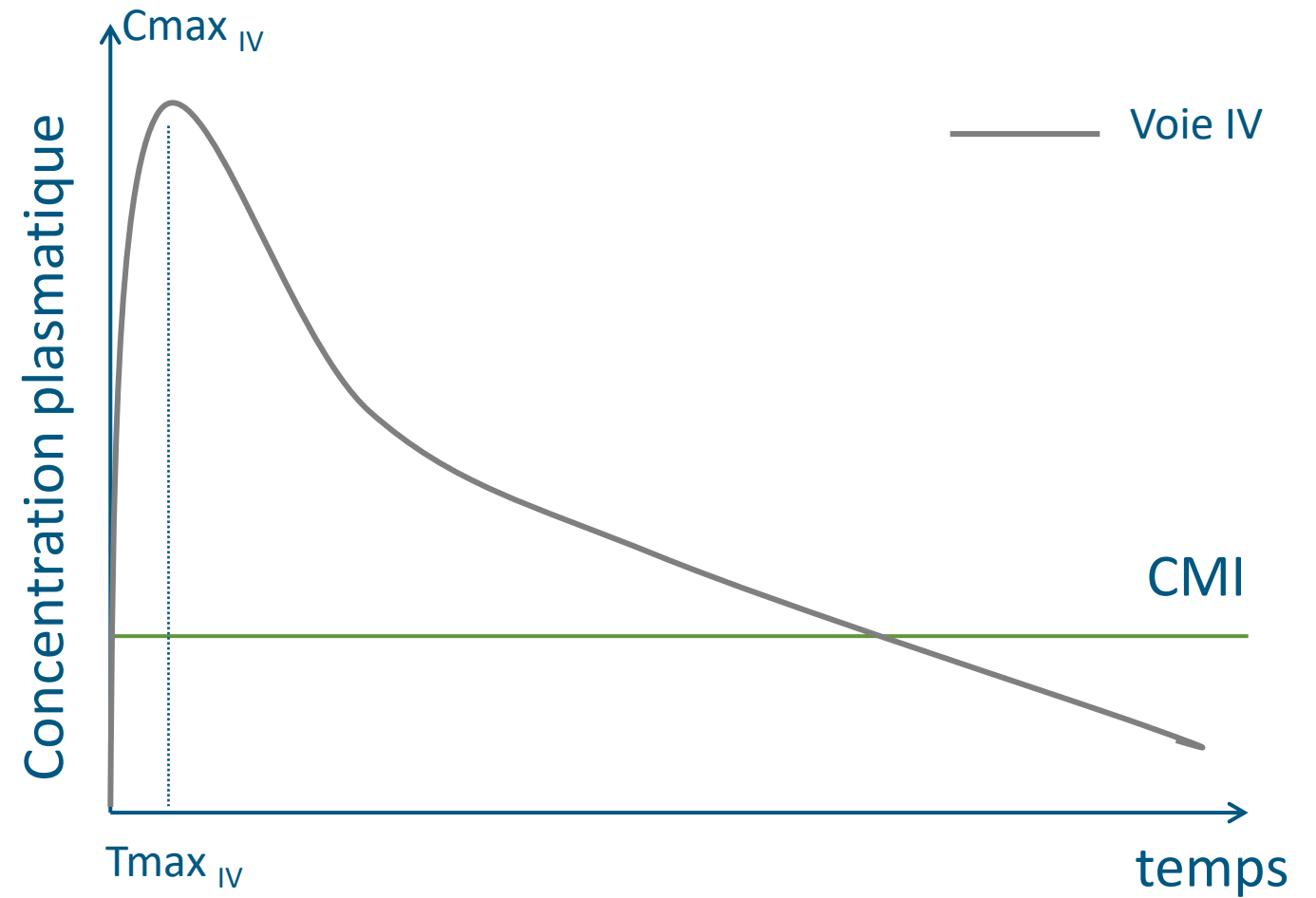
59% (n=205) des médecins ne l'ont jamais utilisé

- 63% n'en ont jamais entendu parler
- 36% car c'est une pratique hors AMM,
- **26% car peu de données PK/PD**

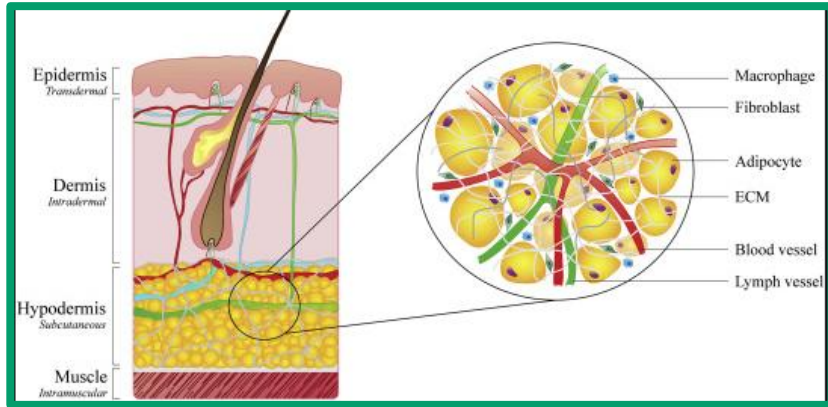
- 1 Une exception Française ?
- 2 Pourquoi les gériatres y ont recours ?
- 3 Pour quels antibiotiques ?
- 4 Quelle surveillance ?



Pharmacocinétique IV *versus* SC



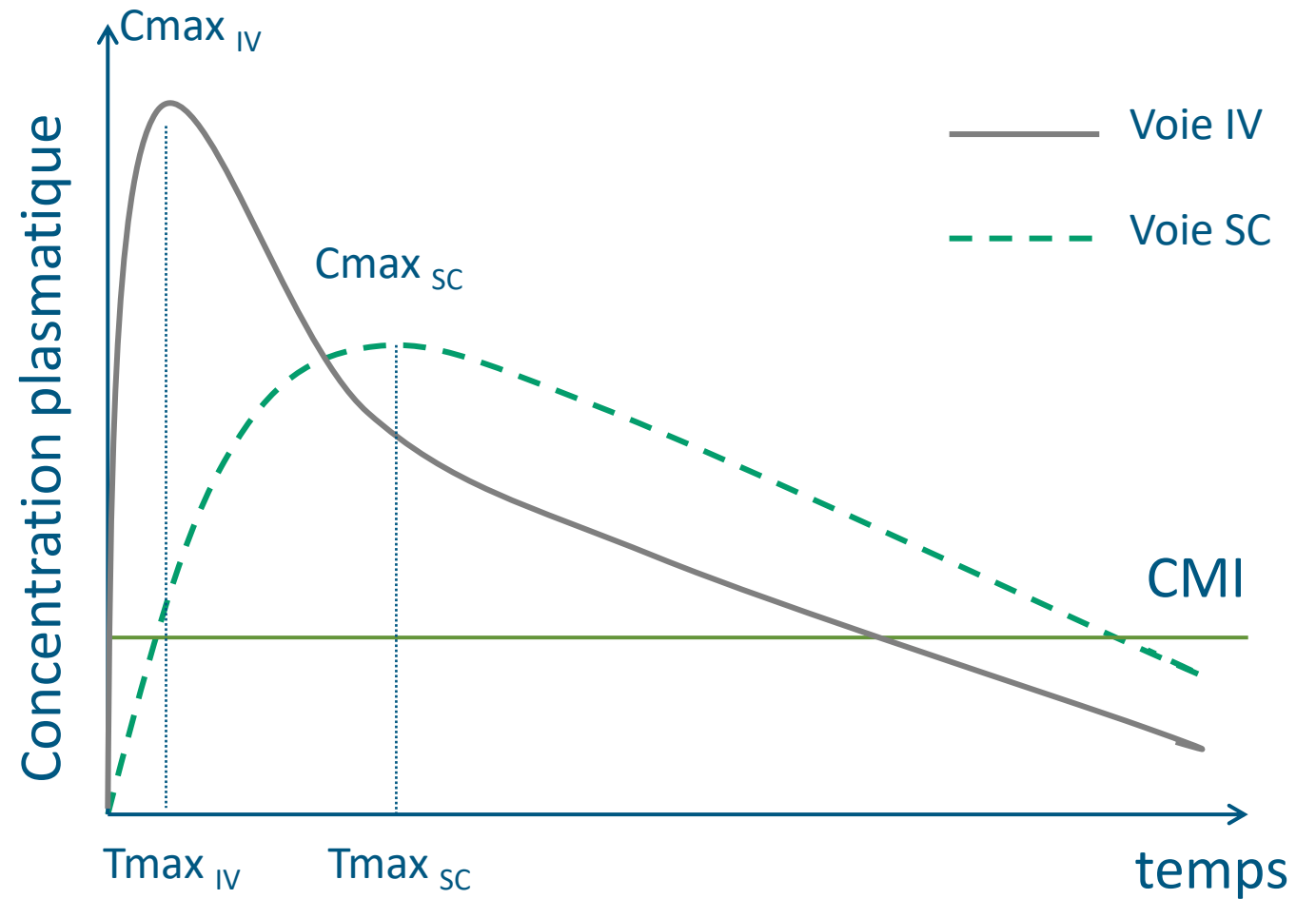
Pharmacocinétique IV *versus* SC



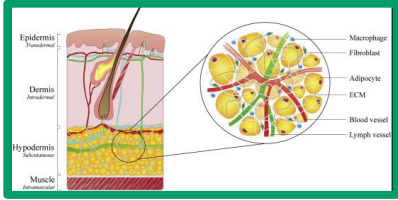
Temps d'absorption

↘ Cmax

↗ Tmax

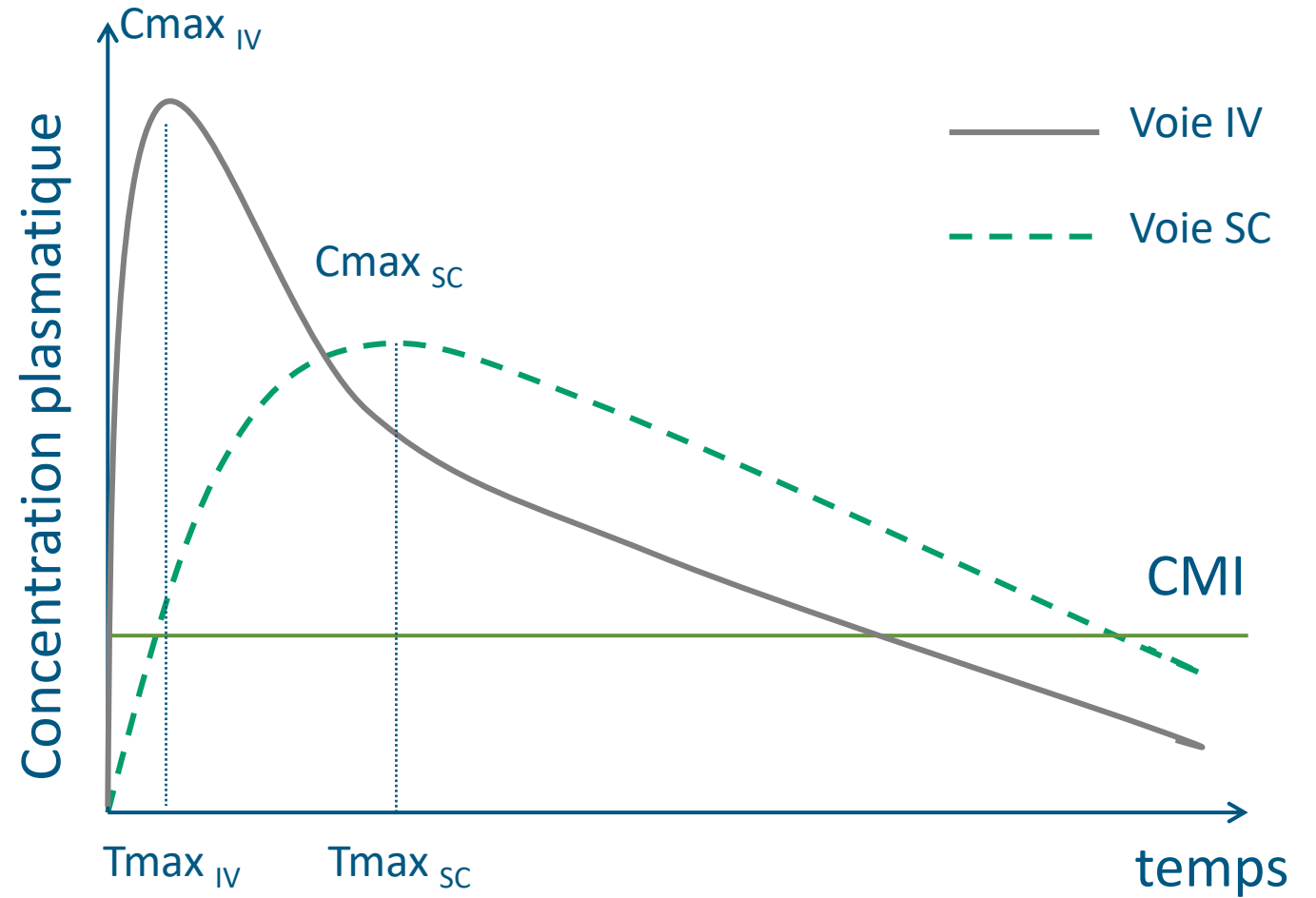


Pharmacocinétique IV *versus* SC

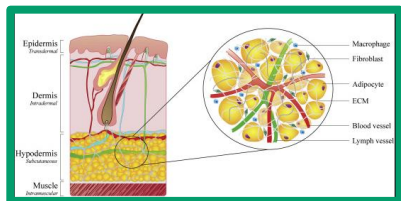


Temps d'absorption

- La voie IV est la voie de l'urgence



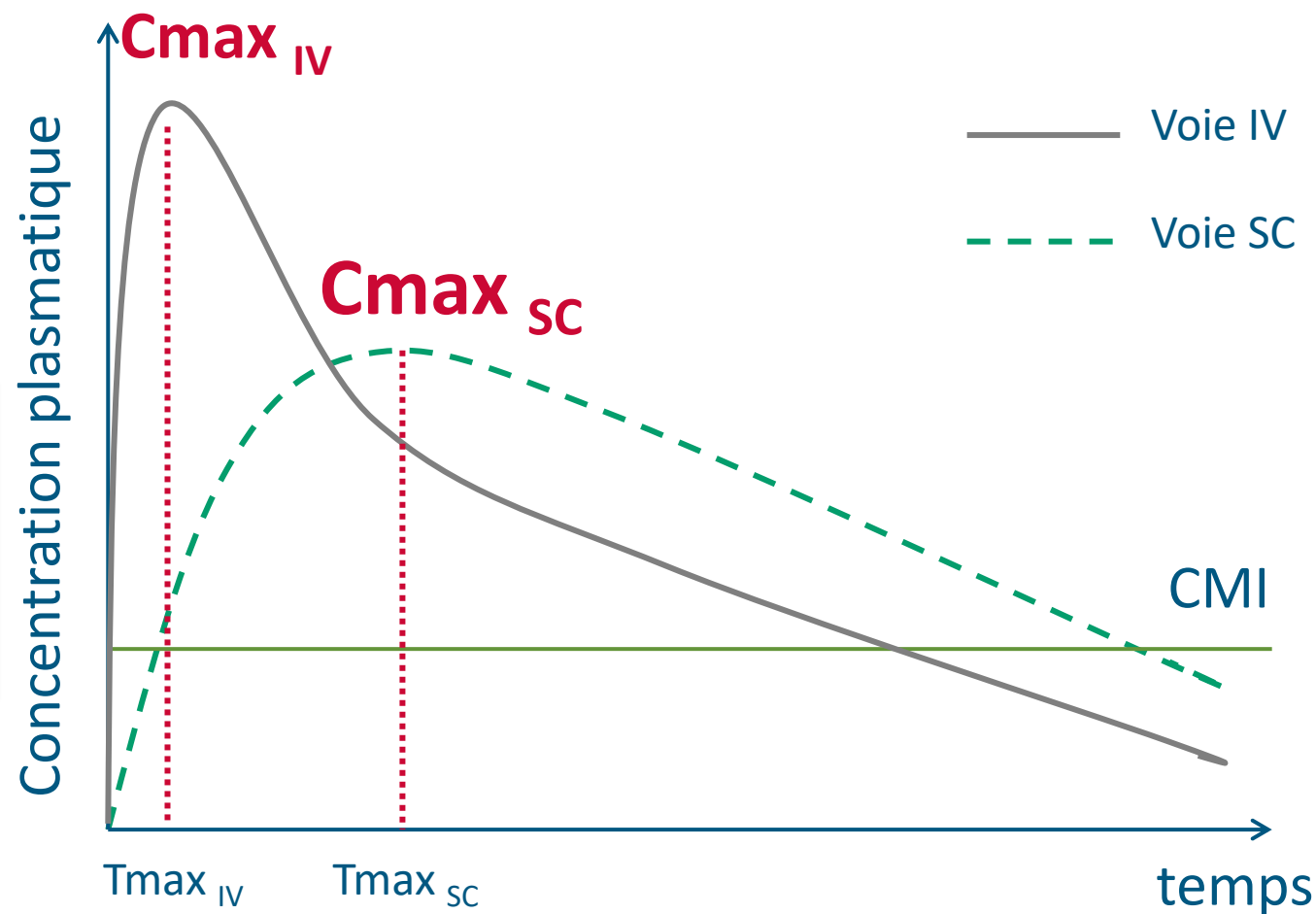
La voie SC est associée à une diminution de la Cmax



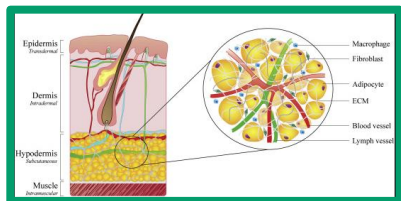
Temps d'absorption



- La voie IV est la voie de l'urgence
- Antibio concentration dépendant



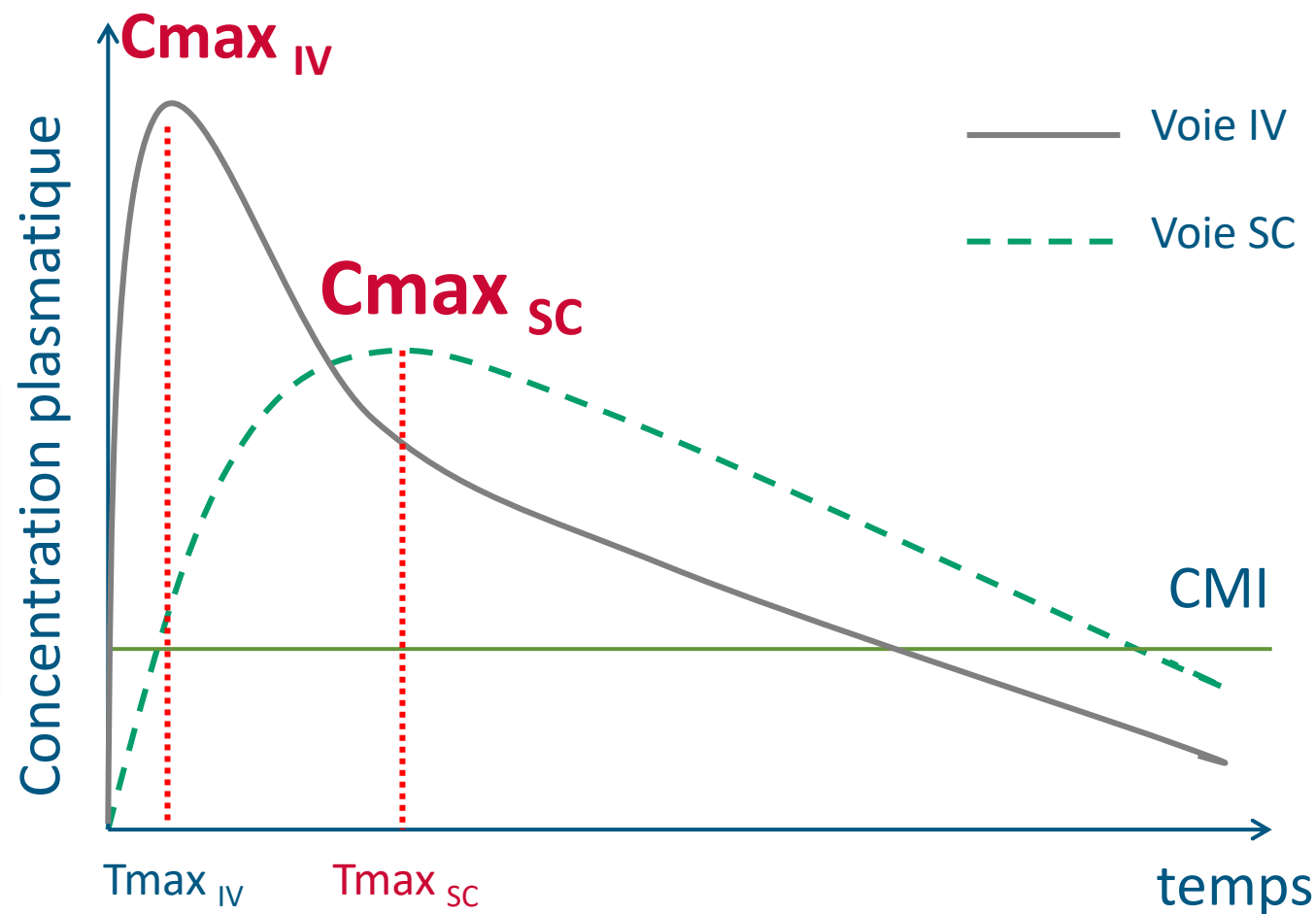
La voie SC est associée à une diminution de la Cmax



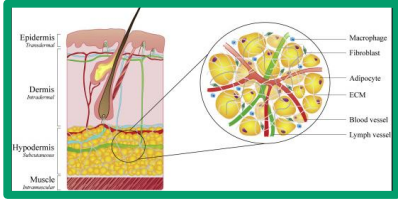
Temps d'absorption

- La voie IV est la voie de l'urgence
- Antibio concentration dépendant

NON



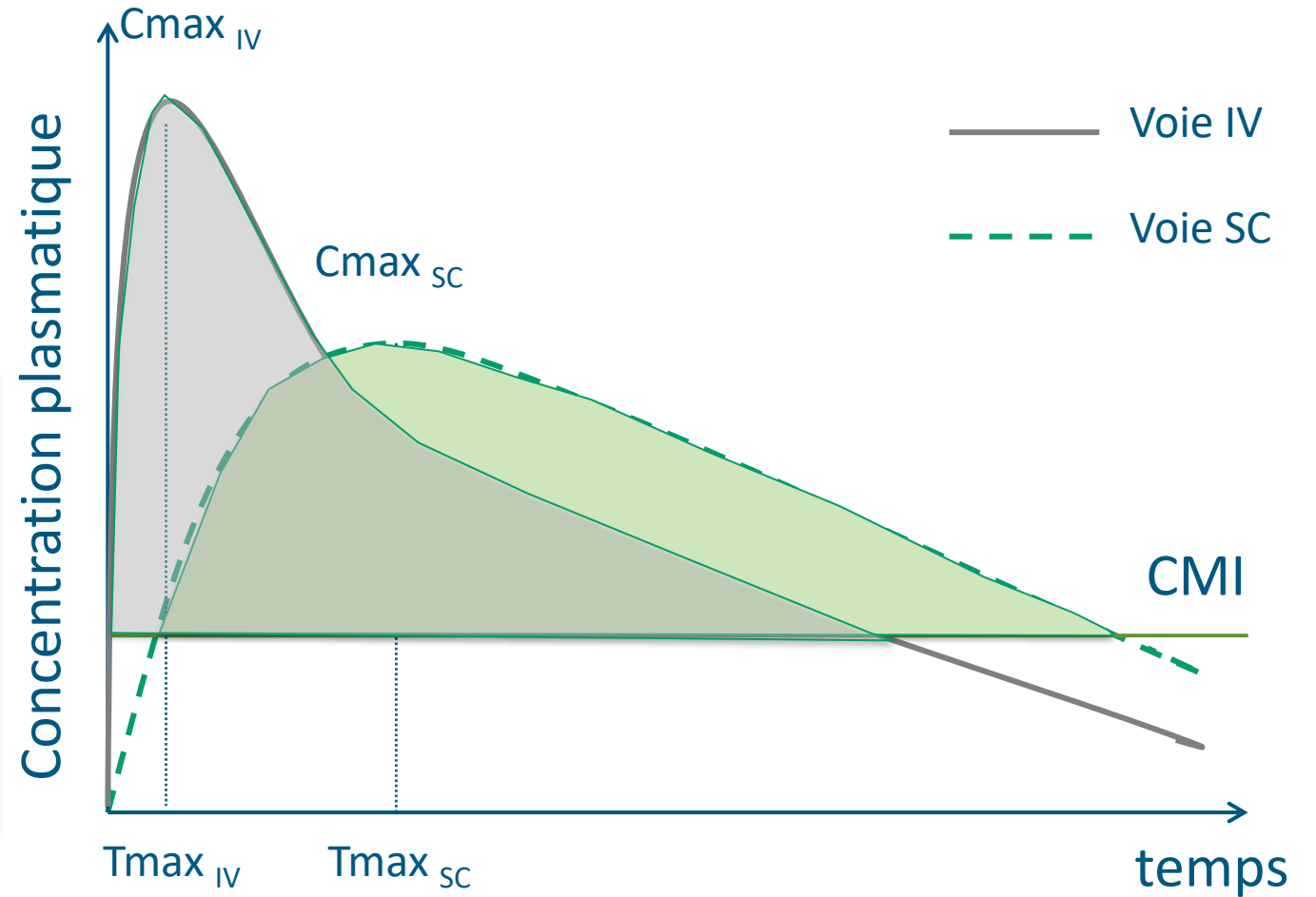
Les aires sous la courbe sont comparables



Temps d'absorption

- La voie IV est la voie de l'urgence
- Antibio concentration dépendant
- Antibio temps dépendant

NON



65 publications depuis ... 1976

Reviews

- Robelet Presse Med 2009
- Tanguy-Goarin Therapie 2010
- Azevedo Acta Paul Enferm 2012
- Gassler Rev Med Suisse 2014
- Forestier Clin Microb Infect 2015
- Roubaud Baudron Age & Ageing 2017
- Noriega JAMDA 2018
- Pouderoux JAC 2019
- Hernandez-Ruiz JAMDA 2021
- Colin MMI 2020
- Sánchez-Cárdenas Am J Hosp Palliat Care 2023
- Forestier Infect Dis Now 2023

Aminosides

- Babinet Nouvelle Presse Med 1976
- Leng Nouvelle Presse Med 1979
- Penso Presse Med 1984.
- Taillandier Presse Med 1984
- Doutre Therapie 1985
- Duterque Ann Dermatol Venereol 1985
- Courcol J Antimicrob Chemother 1986
- Bernard Presse Med 1987
- Plantin Presse Med 1993
- Champoux Br J Clin Pharmacol 1996

Ampicilline

- Champoux Br J Clin Pharmacol 1996
- Grégoire JAC 2025

Peni G

- Kado J Antimicrob Chemother 2020

Ceftriaxone

- Borner Chemotherapy 1985
- Bricaire Pathol Biol 1988
- Melin Coviaux Rev Geriatr 2000
- Harb Curr Med Res Opin. 2010
- Centeno Cortés Med Clin 2008
- Gauthier Med Mal Infect 2014
- Muntendaum ID Week 2016
- Renoncourt J Antimicrob Chemother 2023
- Pardo J Am Geriatr Soc 2024
- Roubaud Baudron OFID 2025

Céfépime

- Walker J Pain Symptom Manage 2005
- Assaf Med Mal Infect 2018 (abstract)
- Pilmis MMI 2020

Ceftazidime

- Ebihara J Int Med Res 2016
- Michelon Fundam Clin Pharmacol 2019
- Duron Fundam Clin Pharmacol 2019
- Pouderoux J Antimicrob Chemother 2019

Fosfomycine

- Cree J. Cyst. Fibros 2008

Témocilline

- Matzneller J Antimicrob Chemother 2020
- Delpierre JAC Antimicrob Resist 2024

Pipéracilline - Tazobactam

- Kobayashi JAMDA 2019
- Leanza Infect. Dis. Rep. 2024
- O'Mahony BMJ Support Pall Care 2024

Ertapénème

- Frasca Antimicrob Agents Chemother 2010
- Ferry T, J Infection 2012
- Forestier Med Mal Inf 2012
- Ferry BMJ Case Report 2015
- Goutelle JAC 2017
- Roubaud Baudron JAC 2019
- Hiew Inter Med J 2021
- Pouderoux JAC 2019

Méropénème

- Murray J Antimicrob Chemother 2024

Teicoplanine

- Barbot Intensive Care Med 2003
- Carpentier Arch Pediatr 2013
- Peeters BMC Infect Dis 2016
- El Samad AAC 2016
- Cazaubon JAC 2017
- Destrem MMI 2020

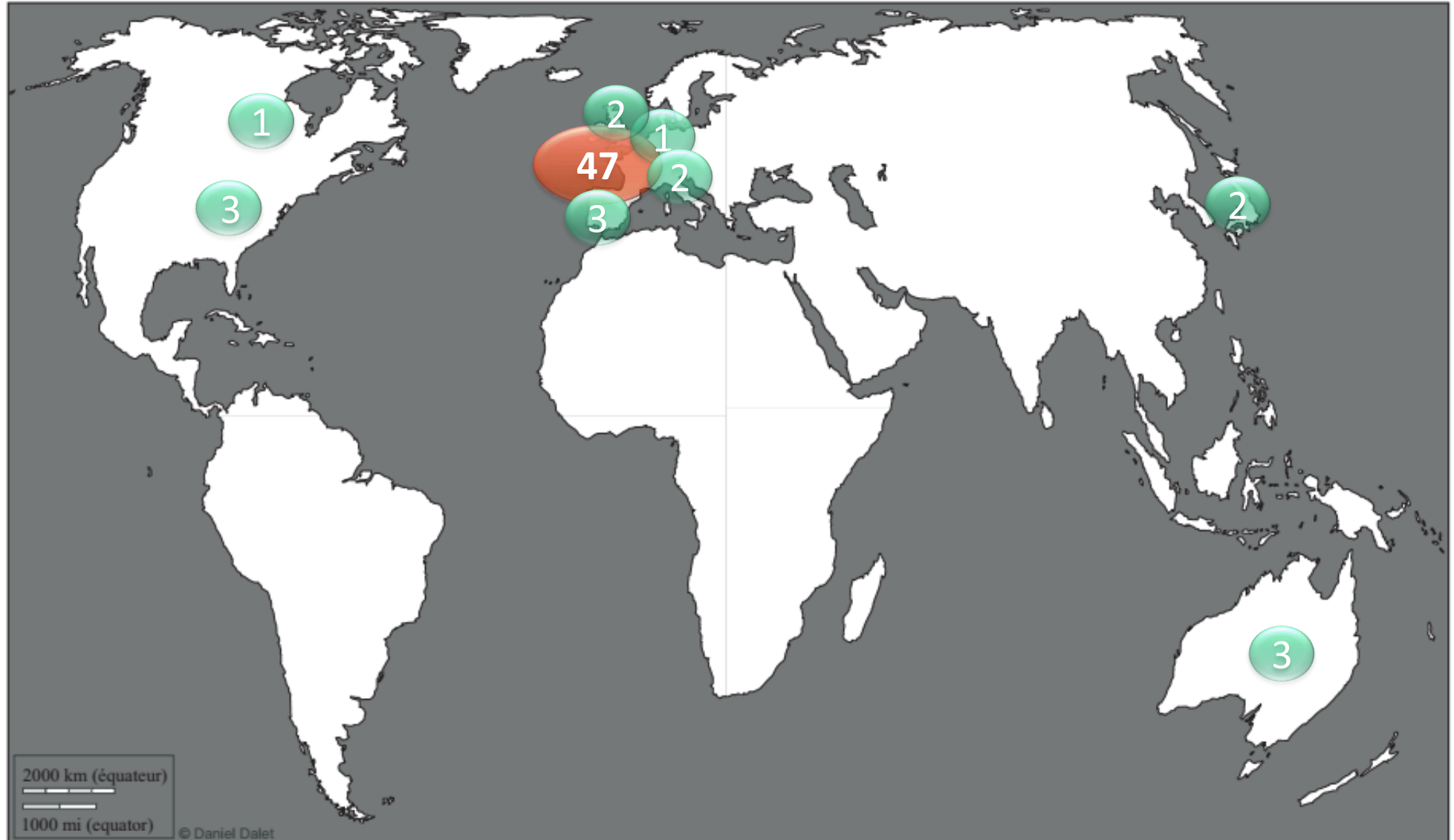
Cefazoline

- Murray JAC 2024

Daptomycine

- Maurille JAC 2024

Antibiothérapie SC dans le monde





Ceftriaxone

CEFTRIAXONE	Year	Population	Age	PK	Safety	N (SC/IV)
Borner, Germany	1985	Healthy volunteers	22-43	✓	✓	10*
Harb, USA	2010	Healthy volunteers	42	✓	✓	54*
Muntendam, USA	2016	Healthy volunteers	47	✓	-	18*
Centeno-Cortés, Spain	2008	Palliative care	17-84	-	✓	44
Gauthier, France	2014	Geriatrics	84	-	✓	38/110
Bricaire, France	1988	ID	19-88	✓	✓	12*
Melin Coviaux, France	2000	Geriatrics	82	✓	✓	15/11
Roubaud Baudron, France	2017	Geriatrics – ID	85	-	✓	163
Noriega, Spain	2018	Geriatrics	87	-	✓	233
Pouderoux, Spain	2020	ID (BJI)	90-79-85	-	✓	3
Renoncourt, France	2023	Geriatrics	88	-	✓	117
Pardo, France	2023	Geriatrics	86	-	✓	402/3387

CEFTRIAXONE	Year	Population	Age	PK	Safety	N (SC/IV)
Borner, Germany	1985	Healthy volunteers	22-43	✓	✓	10*
Harb, USA	2010	Healthy volunteers	42	✓	✓	54*
Muntendam, USA	2016	Healthy volunteers	47	✓	-	18*
Centeno-Cortés, Spain	2008	Palliative care	17-84	-	✓	44
Gauthier, France	2014	Geriatrics	84	-	✓	38/110
Bricaire, France	1988	ID	19-88	✓	✓	12*
Melin Coviaux, France	2000	Geriatrics	82	✓	✓	15/11
Roubaud Baudron, France	2017	Geriatrics – ID	85	PK, n=109 SC ✓		163
Noriega, Spain	2018	Geriatrics	87	<ul style="list-style-type: none">Biodisponibilité ≈ 100%SC ≠ IVAUC, Temps > CMI et Cmin		
Poudoux, Spain	2020	ID (BJI)	90-79			
Renoncourt, France	2023	Geriatrics	88			
Pardo, France	2023	Geriatrics	86			67

Étude Française prospective et multicentrique

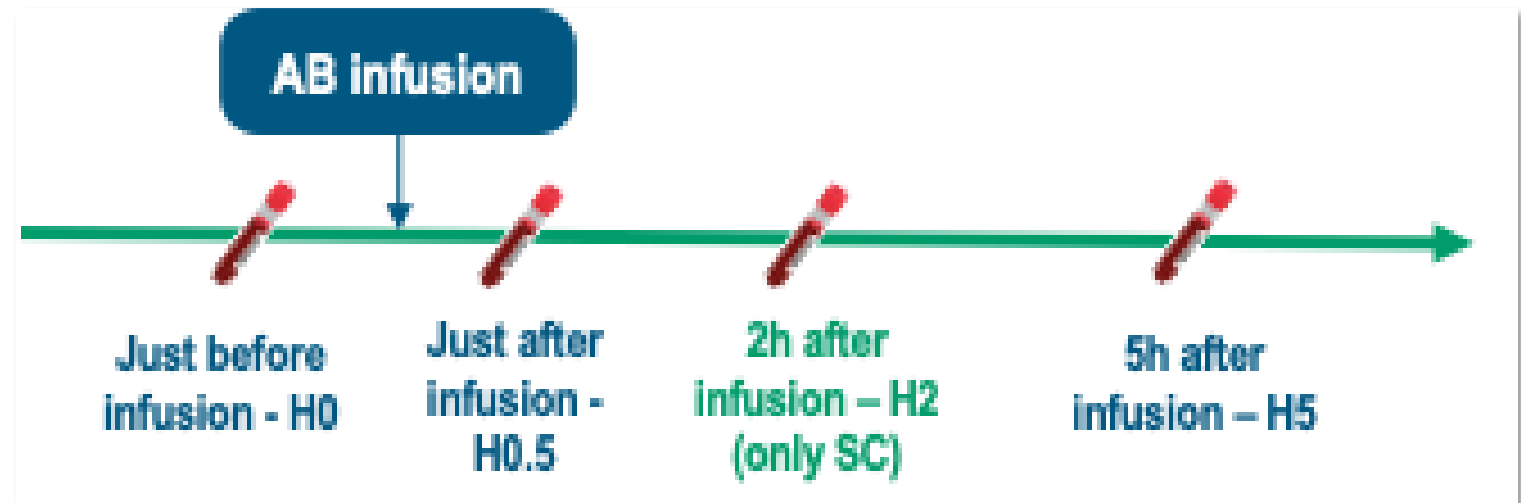
Critères d'inclusion

- Age ≥ 65 ans
- **Ceftriaxone 1g/24h depuis au moins 48h (état d'équilibre)**
- **IV or SC**



Analyses PK

- AUC_{0-24h} IV et SC
- Population PK modelling with Monolix[®]
- Monte Carlo simulations (n=1000) et PTA (fT>MIC>85%)
- Tolérance



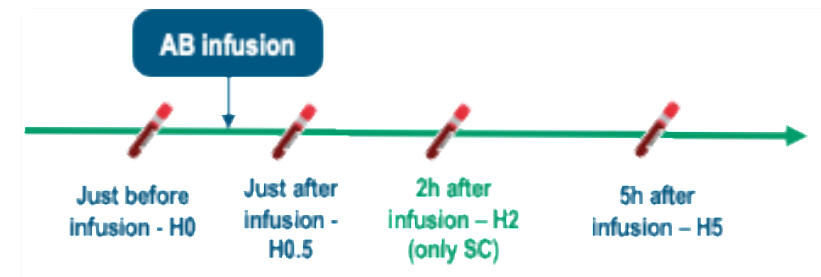
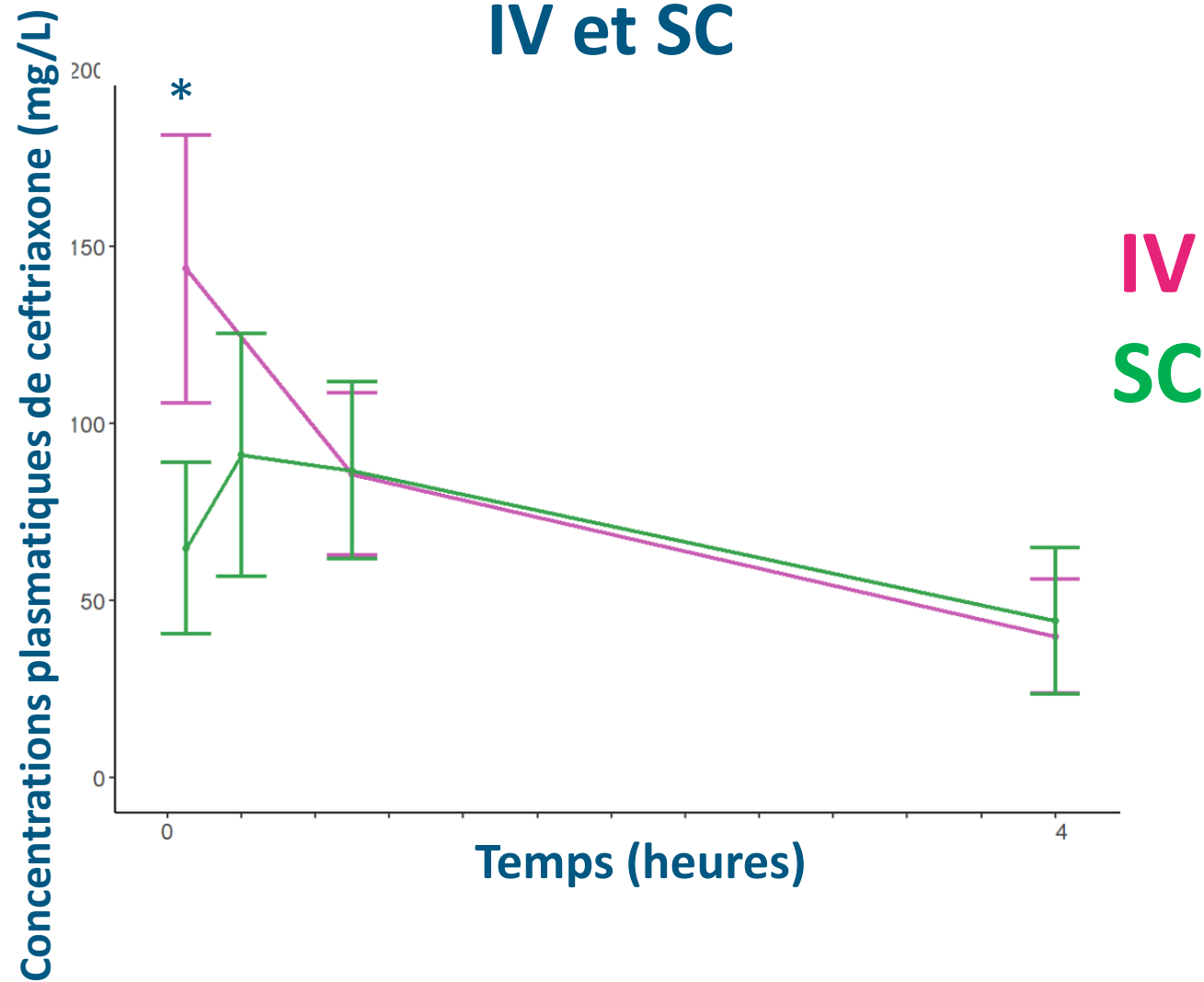
Patients de la vraie vie



Données	IV - n = 23	SC - n = 24
Age (ans)	85.5 ± 7.9	85.5 ± 7.5
Poids (kg)	65.4 ± 12.6	69.2 ± 15.8
Sexe féminin	12 (52%)	12 (50%)
Fonction rénale (ml/min)	54.2 ± 20.4	60.8 ± 31.6
Charlson's Comorbidities index	7.0 [5.0; 9.0]	7.0 [5.0; 9.0]
Activities of Daily Living (/6)	5.5 [4.8; 5.8]	4.5 [3.0; 5.5]
Mini Nutritional Assessment	10.0 [6.5; 12.0]	9.0 [6.0; 11.3]

Exposition aux antibiotiques

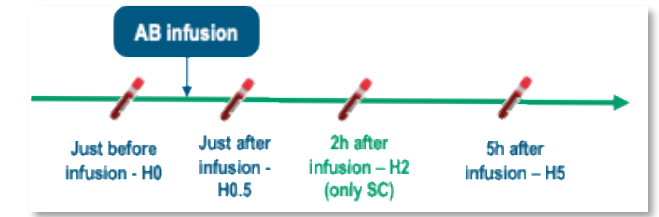
Concentrations plasmatiques IV et SC



Héloïse FAUCHON

- ↘ Cmax (SC)
- Cmin comparables

Exposition aux antibiotiques

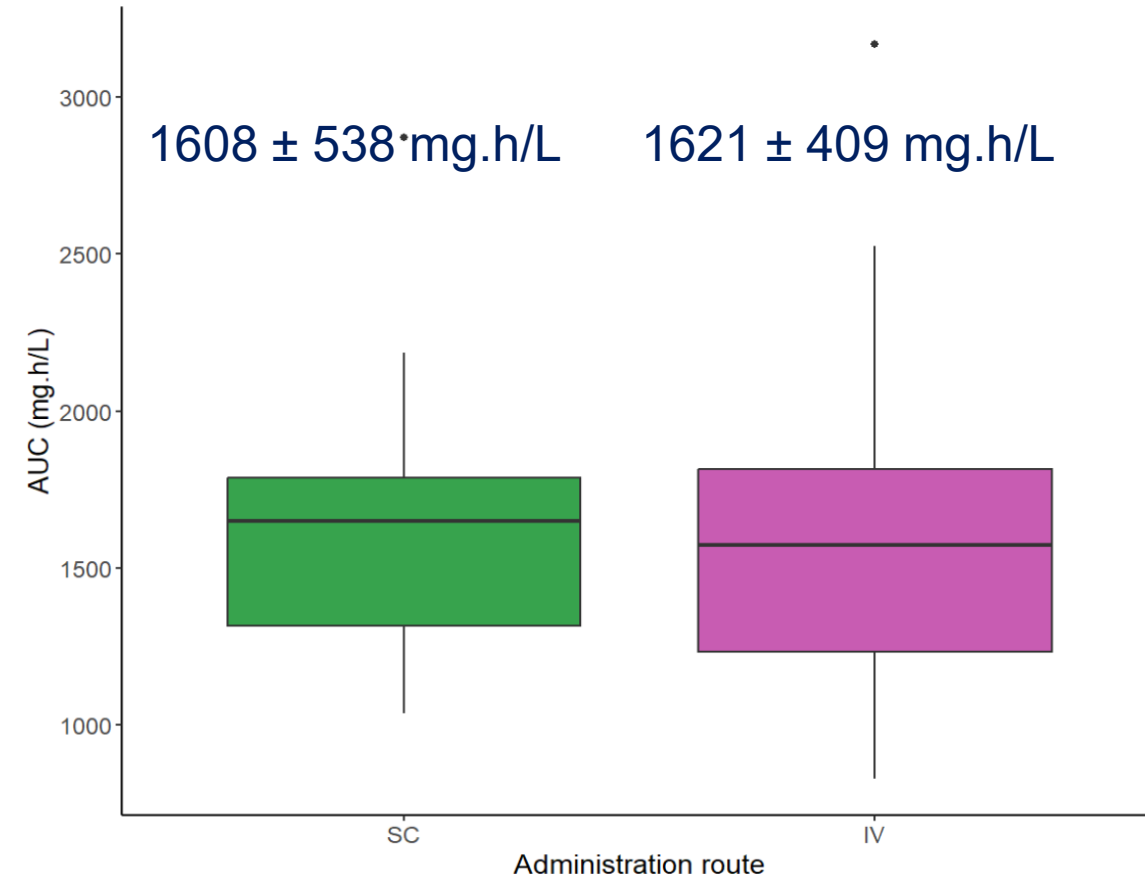


Aires sous la courbe comparables

IV
SC

Pour une même posologie, le temps passé au dessus de la CMI était comparable

Aires sous la courbe



Ceftriaxone

Tolérance, n=463

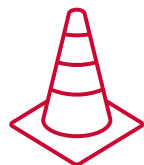
- EI 3-21% (douleur)
- Transitoires
- 2 nécroses cutanées (injection rapide)
- Lidocaine ?

Ceftriaxone

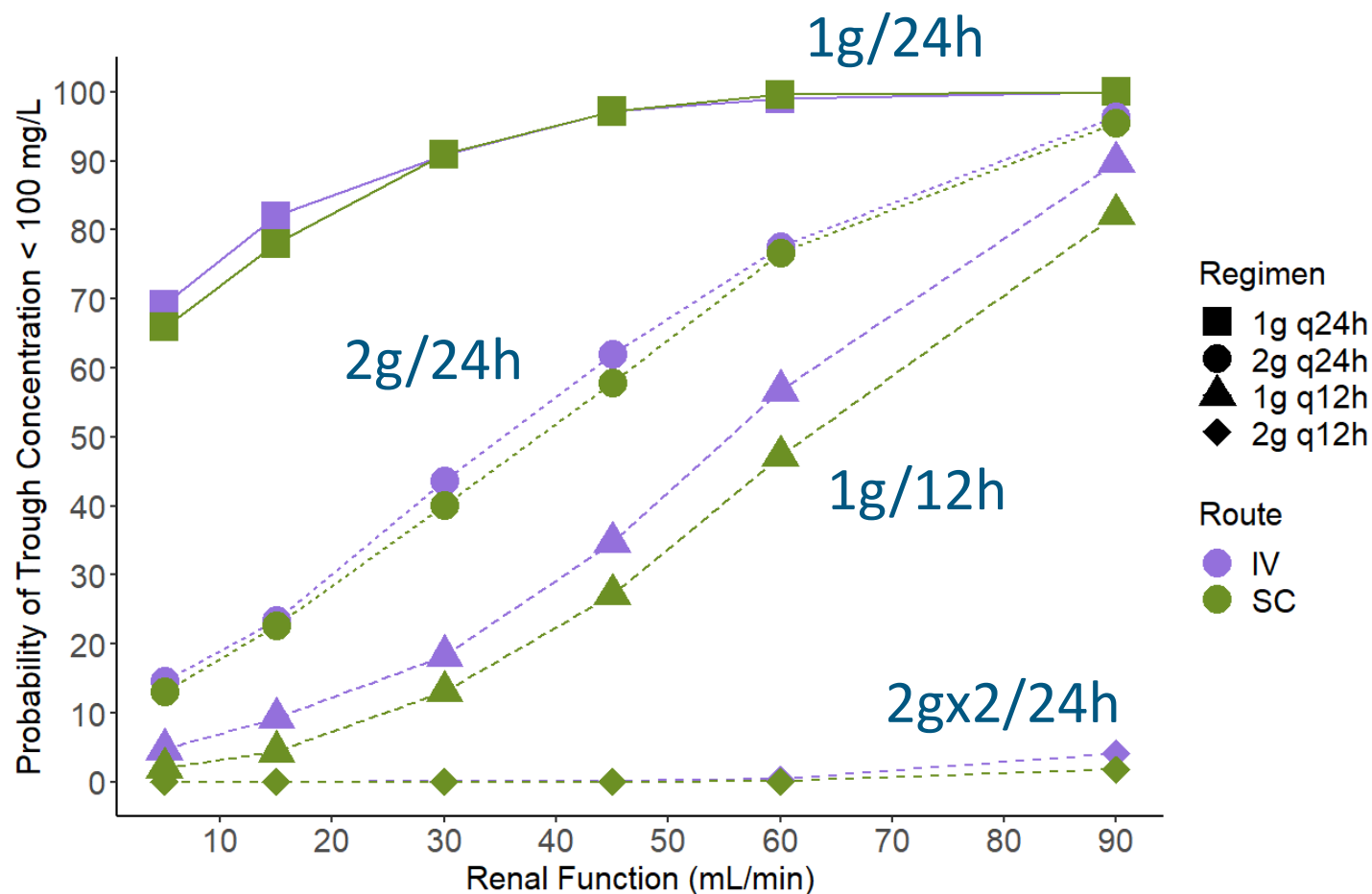
Tolérance, n=463

- EI 3-21% (douleur)
- Transitoires
- 2 nécroses cutanées (injection rapide)
- Lidocaine ?

- IV = SC
- Penser à la neurotoxicité dès 2g/24h



Neurotoxicité (= Cmin > 100mg/L) et fonction rénale



Ceftriaxone

Tolérance, n=463

- EI 3-21% (pain)
- Transitoires
- 2 nécroses cutanées (injection rapide)
- Lidocaine ?

- 117 patients Ceftriaxone – 1 centre
- Étude prospective
- **1 IDE collecte EI locaux à chaque perfusion**



Douleurs (57%)

Oedème (31%)

Induration (7%)

Erythème (6%)

Aucune nécrose ni infection



- 43% à l'introduction du catheter
- 30% pendant la perfusion
- 8% après la perfusion

Renoncourt et al. J Antimicrobial Chemother 2023

Ceftriaxone



Received: 22 September 2023 | Revised: 7 January 2024 | Accepted: 10 January 2024
DOI: 10.1111/jgs.18786

CLINICAL INVESTIGATION

Journal of the
American Geriatrics Society

Safety of subcutaneous versus intravenous ceftriaxone administration in older patients: A retrospective study

Inès Pardo MD¹ | Morgane Pierre-Jean MSc² | Guillaume Bouzillé MD³ |
Héloïse Fauchon MSc¹ | Aline Corvol MD, PhD⁴ |
Joaquim Prud'homm MD, PhD¹ | Dominique Somme MD, PhD⁴

- Étude rétrospective – 2020 -2023
- Entrepôt de données CHU Rennes
- Tolérance ceftriaxone IV *versus* SC
- Patients > 75 ans
- EI pendant le ttt AB + 15j
- IV n=3387 - SC n=402 - 84 ans
- **Événements indésirables + fréquents dans le groupe IV (RR 2,2)**

L'administration SC de la ceftriaxone



Amoxicilline – ac. clavulanique

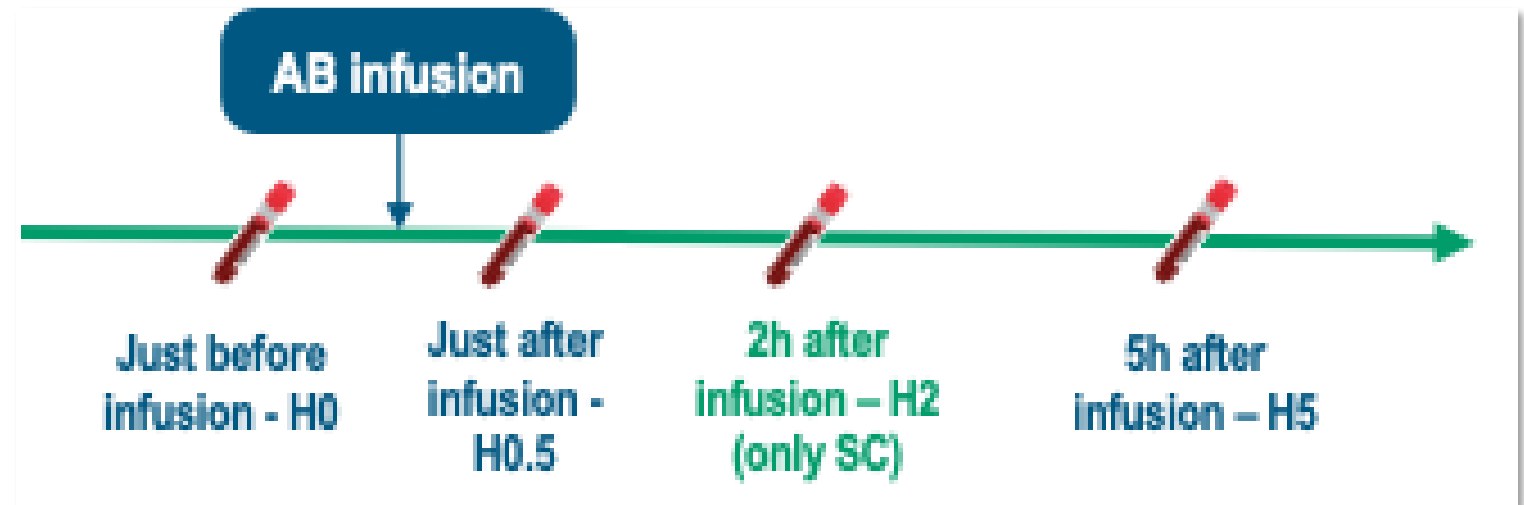
Étude Française prospective multicentrique

Critères d'inclusion

- Age > 65 ans
- **AMX/CLV (1g-0.2g/8h) par voie IV or SC**

Analyse PK

- AUC_{0-24h} IV et SC
- Modélisation (Monolix®)
- Monte Carlo simulations (n=1000) et PTA (fT>MIC>50%)
- Tolérance

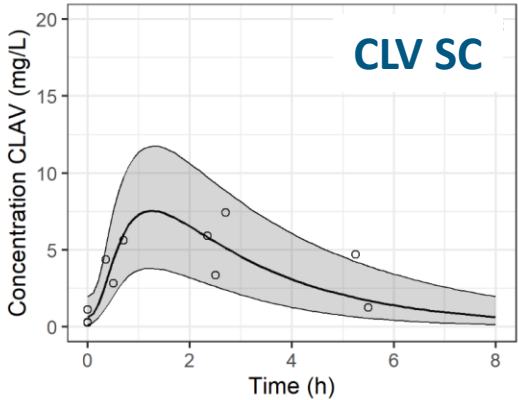
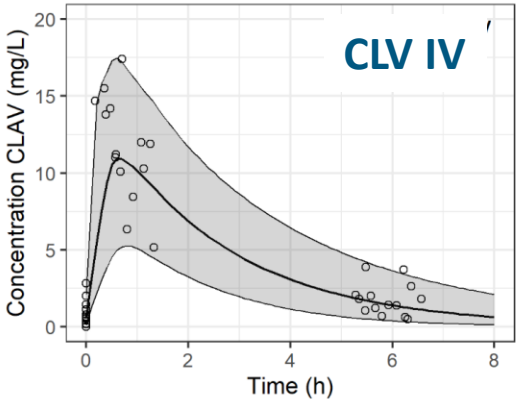
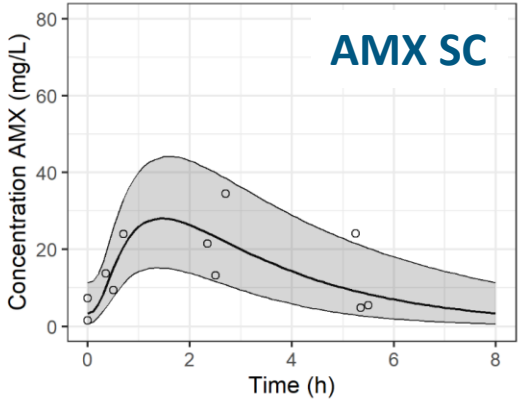
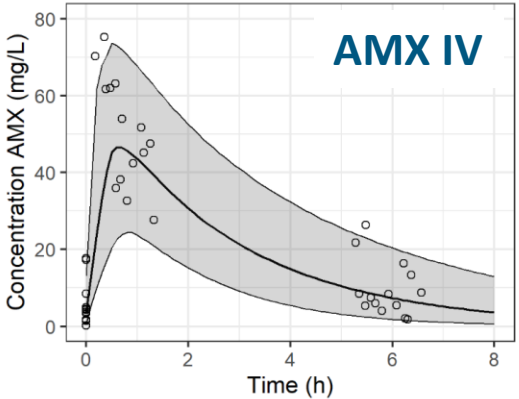


AMX/CLV données PK

PTA comparables entre IV et SC

	IV, N = 14	SC, N = 3
Age (ans)	84.6 (4.8)	87.3 (5.5)
Poids (kg)	61.7 (15.2)	67.0 (16.3)
Charlson	8 (3, 13)	8 (7,11)
ADL	4.75 (0.5, 6)	4.5 (1, 6)
MNA score	9 (3,13)	11 (7,13)
GFR (mL/min)*	68.5 (19.7)	76.4 (29.1)

CMI	1 mg/L		4 mg/L		8 mg/L	
PTA	50%	100%	50%	100%	50%	100%
IV	100	86.8	97.4	37.5	88.1	9.4
SC	100	89.9	98.6	35.5	87.1	7.4



AMX/CLV tolérance

PTA comparables entre IV et SC

	IV, N = 14	SC, N = 3
Age (ans)	84.6 (4.8)	87.3 (5.5)
Poids (kg)	61.7 (15.2)	67.0 (16.3)
Charlson	8 (3, 13)	8 (7,11)
ADL	4.75 (0.5, 6)	4.5 (1, 6)
MNA score	9 (3,13)	11 (7,13)
GFR (mL/min)*	68.5 (19.7)	76.4 (29.1)

CMI	1 mg/L		4 mg/L		8 mg/L	
PTA	50%	100%	50%	100%	50%	100%
IV	100	86.8	97.4	37.5	88.1	9.4
SC	100	89.9	98.6	35.5	87.1	7.4

- Sur 122 perfusions (98 IV - 24 SC)
- 100% cathéter souple
- EI locaux modérés et transitoires (n=3)
- Pas d’EI grave



Pipéraciline - tazobactam

Très peu de données

2 cas cliniques

BMJ Supportive & Palliative Care

70

CASE REPORT: A TALE OF SUCCESSFUL SUBCUTANEOUS ANTIBIOTICS

Frances O'Mahony, David Eglinton, Deirdre Finnerty. *North West Hospice, Sligo*

10.1136/spcare-2024-PCC.88



infectious disease
reports

Review

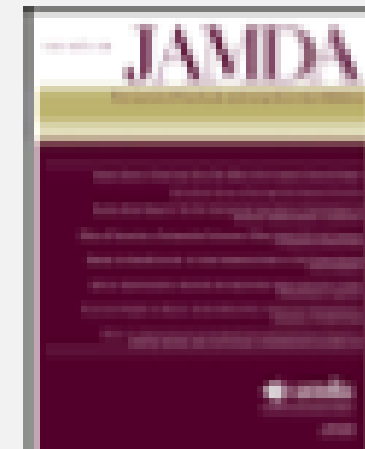
The Subcutaneous Administration of Beta-Lactams: A Case Report and Literary Review—To Do Small Things in a Great Way

Gabriele Maria Leanza ¹, Beatrice Liguoro ¹, Simone Giuliano ^{2,*}, Chiara Moreal ³, Luca Montanari ³, Jacopo Angelini ⁴, Tommaso Cai ^{5,6}, Rita Murri ^{1,7} and Carlo Tascini ^{2,3}



Letters to the Editor

Safety of Subcutaneous Piperacillin/Tazobactam Administration Compared to Intravenous Administration: Propensity Score—Matched Cohort Study



- Japon – 10 ans SC PIP/TAZ
- N=9226 patients (9113 IV et 113 SC)
- Appariement 112 SC et 336 IV
- Même profil de sécurité
- Même mortalité (ID)

Très peu de données

2 cas cliniques

BMJ Supportive & Palliative Care

70

CASE REPORT: A TALE OF SUBCUTANEOUS ANTIBIOTICS

Frances O'Mahony, David Eglinton, Deirdre Finnerty. A

10.1136/spcare-2024-PCC.88

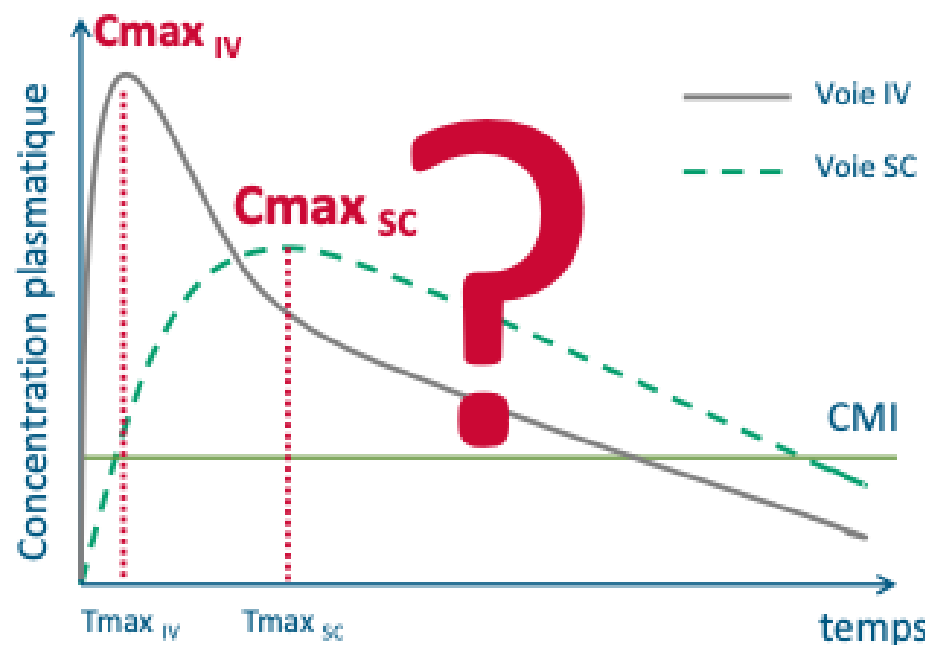


infectious disease reports

Review

The Subcutaneous Administration of PIP/TAZ: A Report and Literary Review—To Do So

Gabriele Maria Leanza¹, Beatrice Liguoro¹, Simone Giuliano^{2,*}, Chiara Moreal³, Luca Montanari³, Jacopo Angelini⁴, Tommaso Cai^{5,6}, Rita Murri^{1,7} and Carlo Tascini^{2,3}



Letters to the Editor

Safety of Subcutaneous

azobactam
on Compared to
Administration:
core—Matched



0 ans SC PIP/TAZ
patients (9113 IV et 113 SC)
ent 112 SC et 336 IV

- Même profil de sécurité
- Même mortalité (ID)

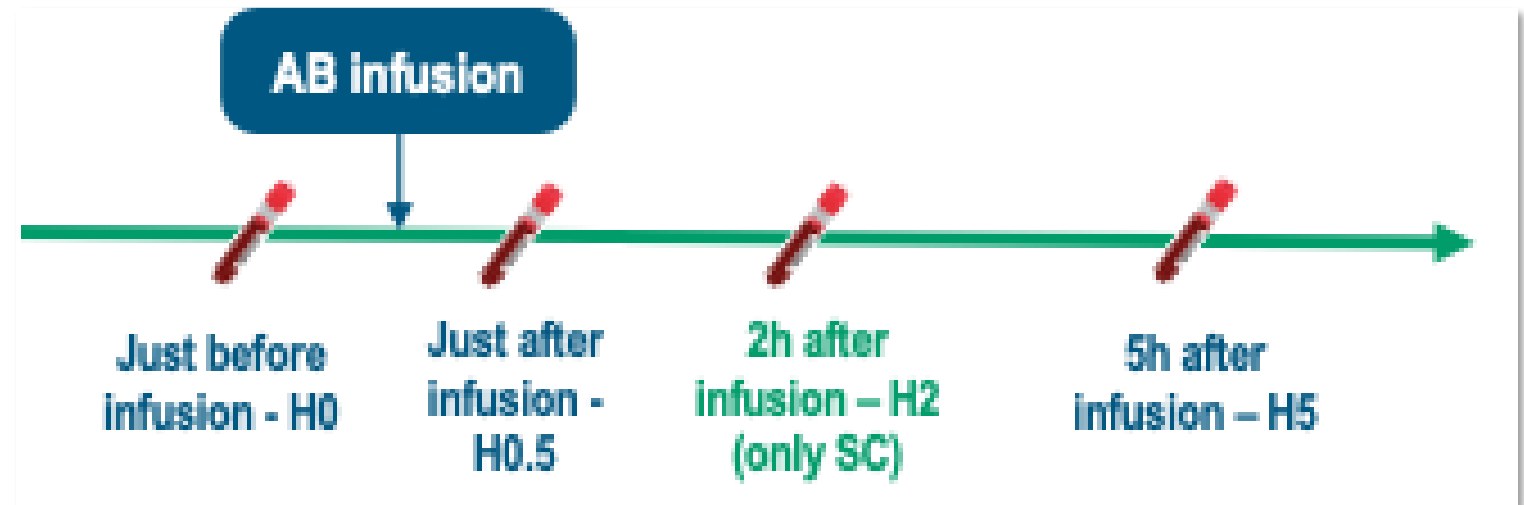
Étude Française prospective multicentrique

Critères d'inclusion

- Age > 65 ans
- **PIP/TAZ (4g-0.5g/8h) by IV or SC**

PK analysis

- AUC_{0-24h} IV et SC
- Population PK modelling with Monolix®
- Monte Carlo simulations (n=1000) et PTA (fT>MIC>85%)
- Tolérance



Population

	IV, N = 23	SC, N = 22	p
Age (ans), moy±SD	81.4±8.2	87.2±6.4	0.011
Homme, n(%)	12 (52.2)	12 (54.5)	0.55
IMC, moy±SD	24.8±8.1	23.5±5.5	0.418
Charlson, med(IQR)	6 (4 -8)	9 (6 - 10)	0.085
IADL, med(IQR)	7 (5.5 – 8)	1 (0.5 – 3)	<0.001
ADL, med(IQR)	6 (5 – 6)	3.5 (1.75 – 4.75)	<0.001
MNA, med(IQR)	8.5 (6.75 – 12.25)	8 (5.5 – 10)	0.087
Proteines (g/L), moy±SD	59.8±7.3	63.3±4.7	0.033
GFRe (mL/min), moy±SD	65.4±26.8	53.8±21.3	0.058

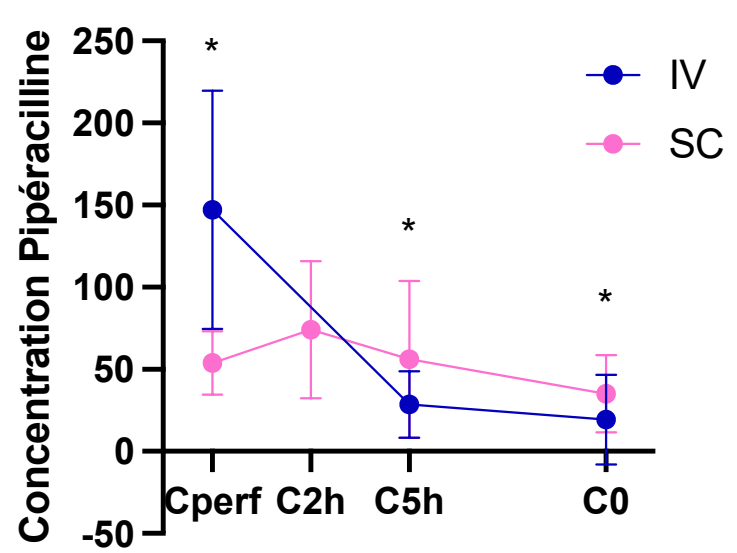
Indications de la voie SC

- Accès veineux précaires (n=11, 50%)
- Agitation/confusion (n=6, 27%)
- Confort et soins palliatifs (n=3, 9%)

2 patients (SC) : oedème et érythème
(n=226 administrations)

PIP/TAZ – données PK

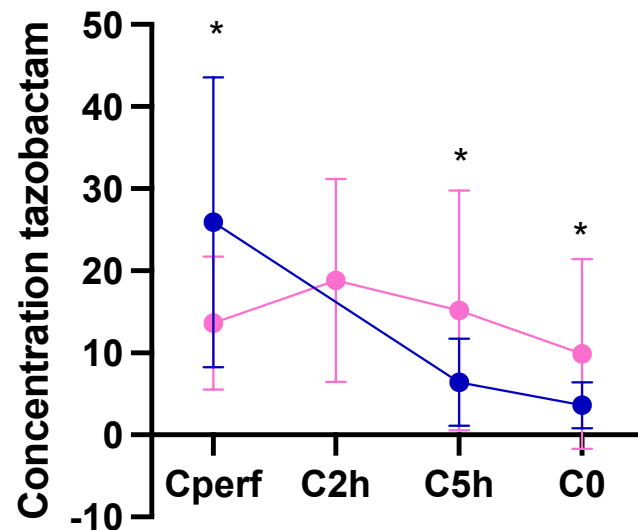
Concentrations plasmatiques PIP/TAZ



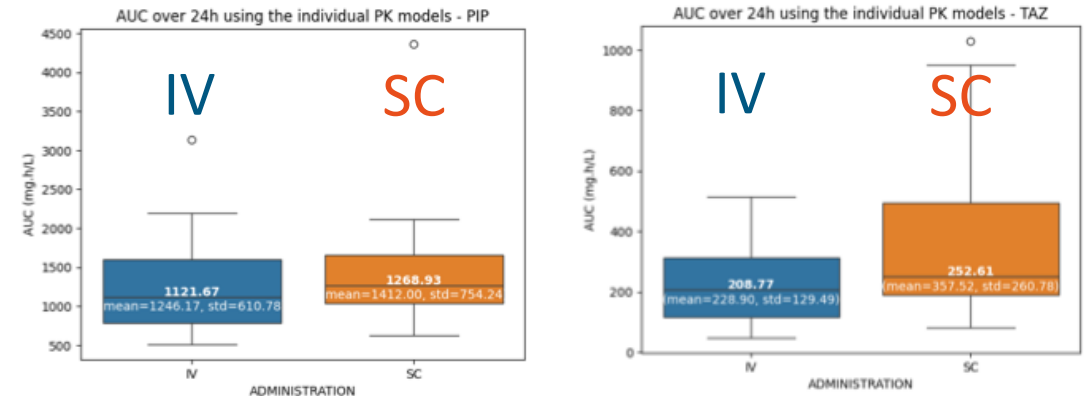
SC

↘ Cmax

↗ Cmin



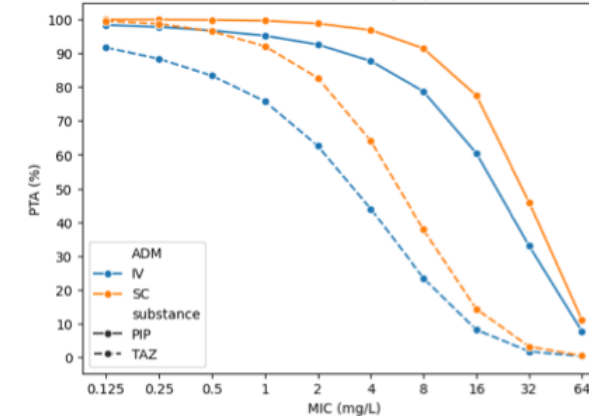
AUC PIP/TAZ



No difference

PTA (fT>MIC> 100%)

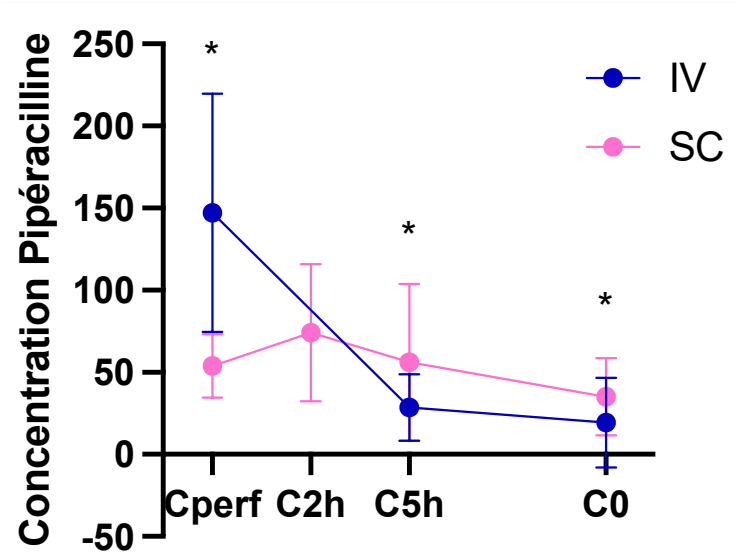
PTA at t=100% (> MIC) for tazobactam (1.5g/day) and piperacillin (12g/day)



SC > IV

PIP/TAZ – données PK

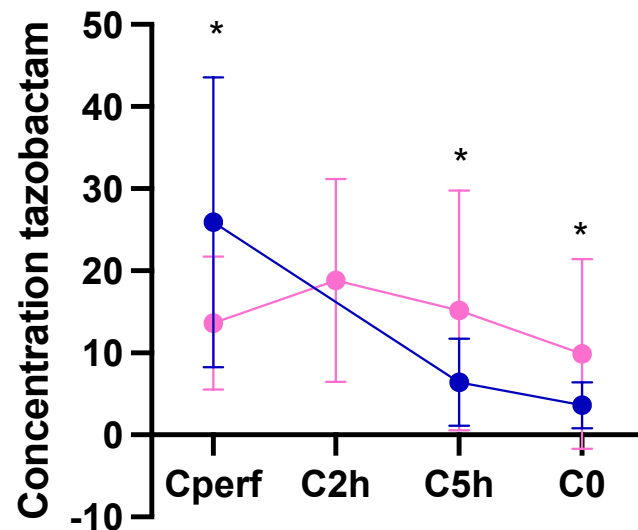
Concentrations plasmatiques PIP/TAZ



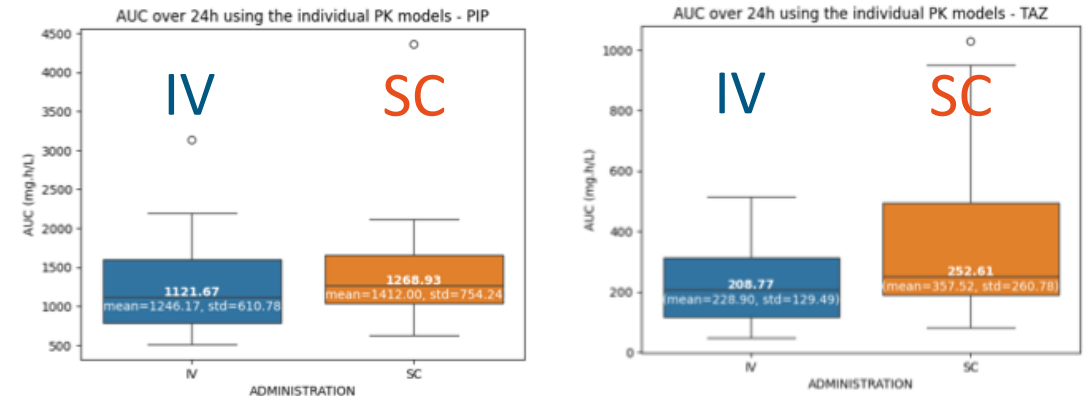
SC

↘ Cmax

↗ Cmin

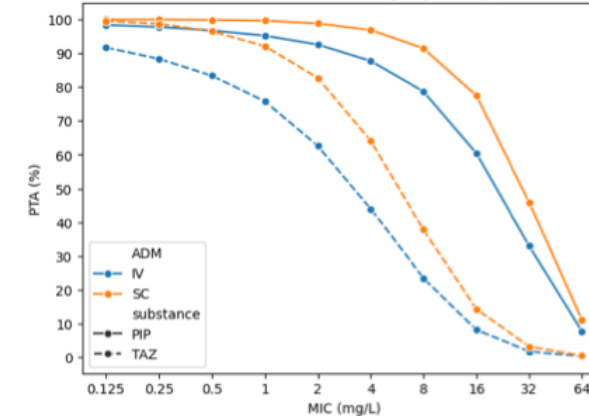


AUC PIP/TAZ



PTA (fT>MIC> 100%)

PTA at t=100% (> MIC) for tazobactam (1.5g/day) and piperacillin (12g/day)



SC > IV

Ertapénème - méropénème

Ertapénème – 8 études

	Year	Population	Age	PK	Safety	N (SC/IV)
Frasca, France	2010	ICU	56	✓	✓	6*
Ferry, France	2012	ID (BJI)	59	✓	✓	14/3
Forestier, France	2012	ID (UTI)	66	-	✓	20/5
Goutelle, France	2017	ID (BJI)	58	✓	✓	20/11
Roubaud Baudron, France	2017	Geriatrics - ID	72	-	✓	30
Noriega, Spain	2018	Geriatrics	86	-	✓	98
Roubaud Baudron, France	2019	Geriatrics	87	✓	✓	16/10
Poudoux, France	2020	ID (BJI)	67-80	✓ /	✓	8
Hiew, Australie	2021	ID (BJI)		-	✓	22/81

Ertapénème – 8 études

	Year	Population	Age	PK	Safety	N (SC/IV)
Frasca, France	2010	ICU	56	✓	✓	6*
Ferry, France	2012	ID (BJI)	59	✓	✓	14/3
Forestier, France	2012	ID (UTI)	66	-	✓	20/5
Goutelle, France	2017	ID (BJI)	58	✓	✓	20/11
Roubaud Baudron, France	2017	Geriatrics - ID	72	-	✓	30
Noriega, Spain	2018	Geriatrics	86		✓	98
Roubaud Baudron, France	2019	Geriatrics	87			
Poudoux, France	2020	ID (BJI)	67-80			
Hiew, Australie	2021	ID (BJI)				

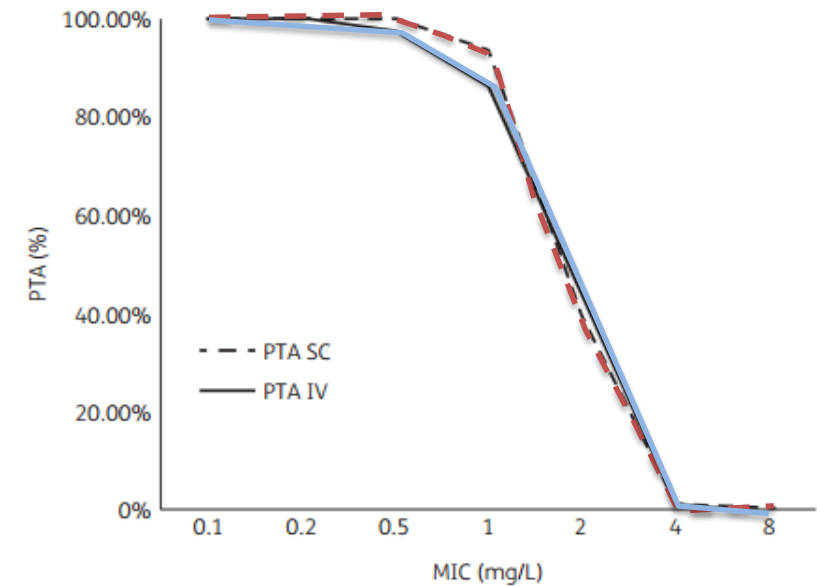
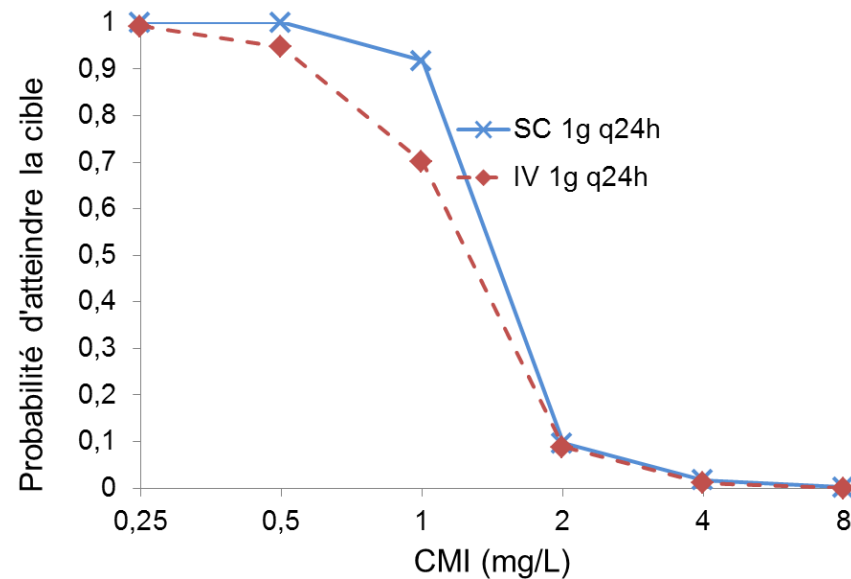
PK, n= 56 SC

- Biodisponibilité ≈ 100%
- SC ≠ IV

AUC, Temps > CMI & résiduel

Ertapénème

Probabilité que la concentration d'ertapénème soit > CMI plus de 40% du temps



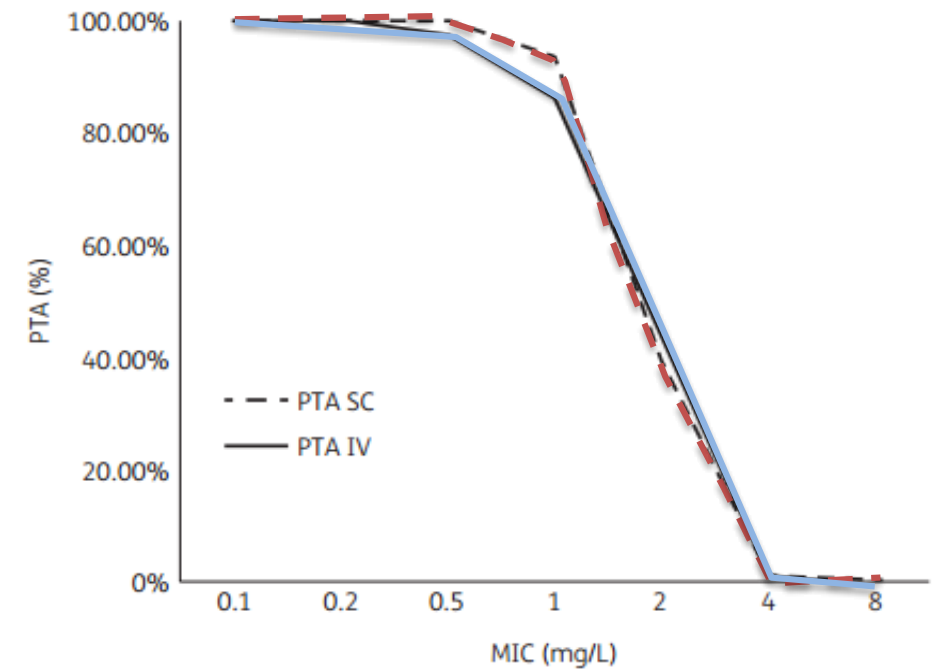
Goutelle *et al.* J Antimicrobial Chemother 2017

Roubaud Baudron *et al.* J Antimicrobial Chemother 2019

Ertapénème SC en gériatrie

Probabilité que la concentration d'ertapénème soit > CMI plus de 40% du temps

Characteristics	Total
	n=26
Age, yo	88(77-97)
Female n(%)	13(50)
Charlson Comorbidity Index	3(0-10)
MNA SF(1/14)	6(0-13)
Body Mass Index, Kg/m ²	23(17-36)



Roubaud Baudron *et al.* J Antimicrobial Chemother 2019

Ertapénème

Population

- Infection ostéo-articulaire
- IU - BLSE
- Gériatrie

PK, n= 56 SC

- Biodisponibilité $\approx 100\%$
 - SC \nless IV
- AUC, Temps > CMI & résiduel

Tolérance, n=305

- $\approx 20\%$ (douleur)
- Transitoire
- 1 nécrose cutanée

Ertapénème

Population

- Infection ostéo-articulaire
- IU - BLSE
- Gériatrie

PK, n= 56 SC

- Biodisponibilité $\approx 100\%$
 - SC $\nless IV$
- AUC, Temps > CMI & résiduel

Tolérance, n=305

- $\approx 20\%$ (douleur)
- Transitoire
- 1 nécrose cutanée









Méropénème

J Antimicrob Chemother
<https://doi.org/10.1093/jac/dkoe398>


Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous meropenem as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray ¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins ⁵, Steven C. Wallis ⁶,
Jason A. Roberts^{6,7,8,9}, Edward Raby ^{1,10}, Sam Salman ² and Laurens Manning ^{1,2,11*}



Design

- Étude prospective, cross over
- > 18 ans, 1g IV puis 1g SC
-  H0, H0,5, H2, H4 et H8



- Douleur (EN 0 – 10)
- Erythème (0 – 4)
- Oedème (0 – 4)

Population

- 11 hommes, âge médian 51ans (39-64)
- Pied diabétique, infections abdominales
- IMC médian 29 (25 – 34)

Méropénème

J Antimicrob Chemother
<https://doi.org/10.1093/jac/dkoe398>


Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous meropenem as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins⁵, Steven C. Wallis⁶, Jason A. Roberts^{6,7,8,9}, Edward Raby^{1,10}, Sam Salman² and Laurens Manning^{1,2,11*}



Design

- Étude prospective, cross over
- > 18 ans, 1g IV puis 1g SC
-  H0, H0,5, H2, H4 et H8



- Douleur (EN 0 – 10)
- Erythème (0 – 4)
- Oedème (0 – 4)

Population

- 11 hommes, âge médian 51ans (39-64)
- Pied diabétique, infections abdominales
- IMC médian 29 (25 – 34)

Tolérance

- Douleur = 0 (6 patients) = 1-3 (5 patients)
- Œdème = 0 (7 patients) = 1 (4 patients) -> 2h
- Érythème = 0 (11 patients)

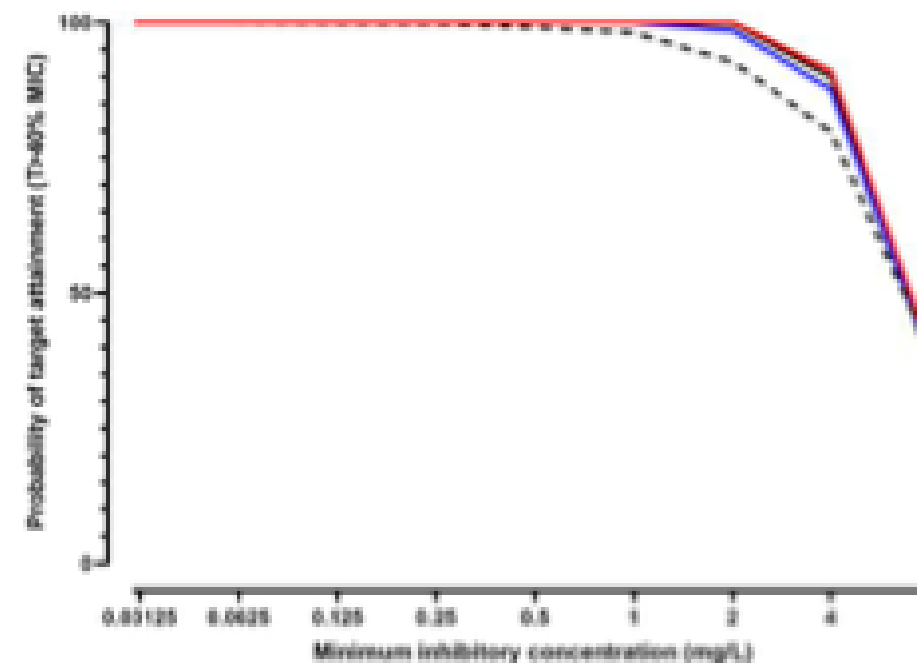
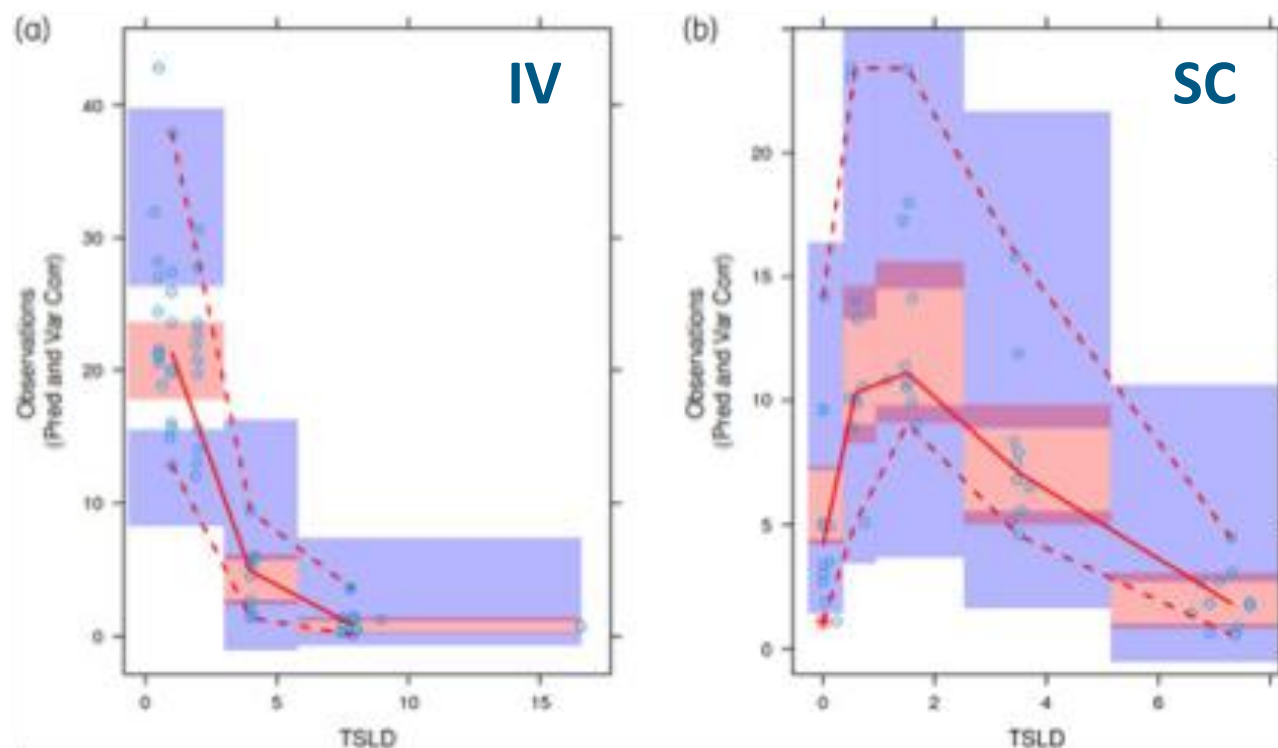
Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous meropenem as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins⁵, Steven C. Wallis⁶, Jason A. Roberts^{6,7,8,9}, Edward Raby^{1,10}, Sam Salman² and Laurens Manning^{1,2,11*}



- N= 127 samples

PTA ([mero] > CMI 40% du temps



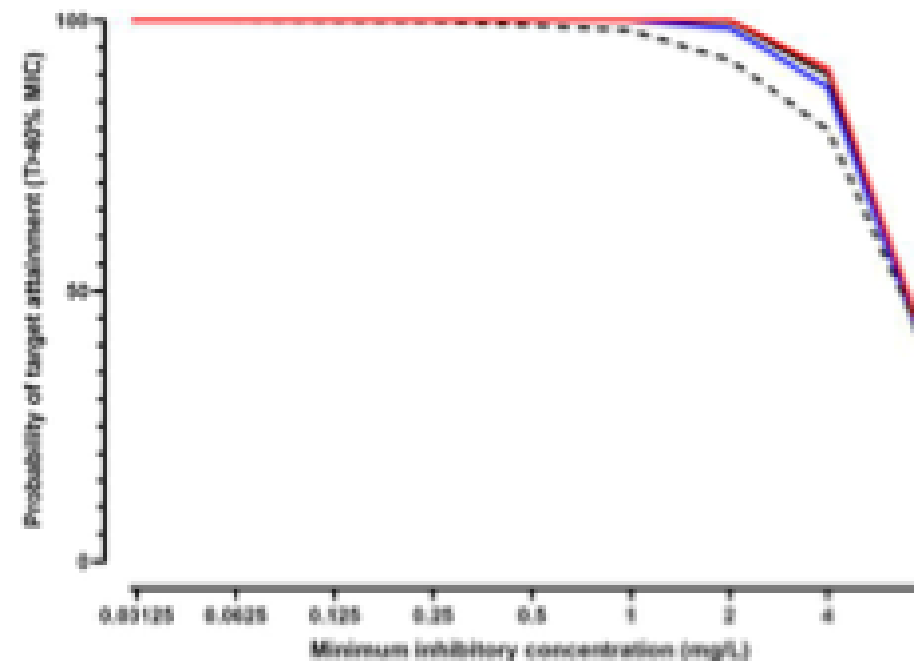
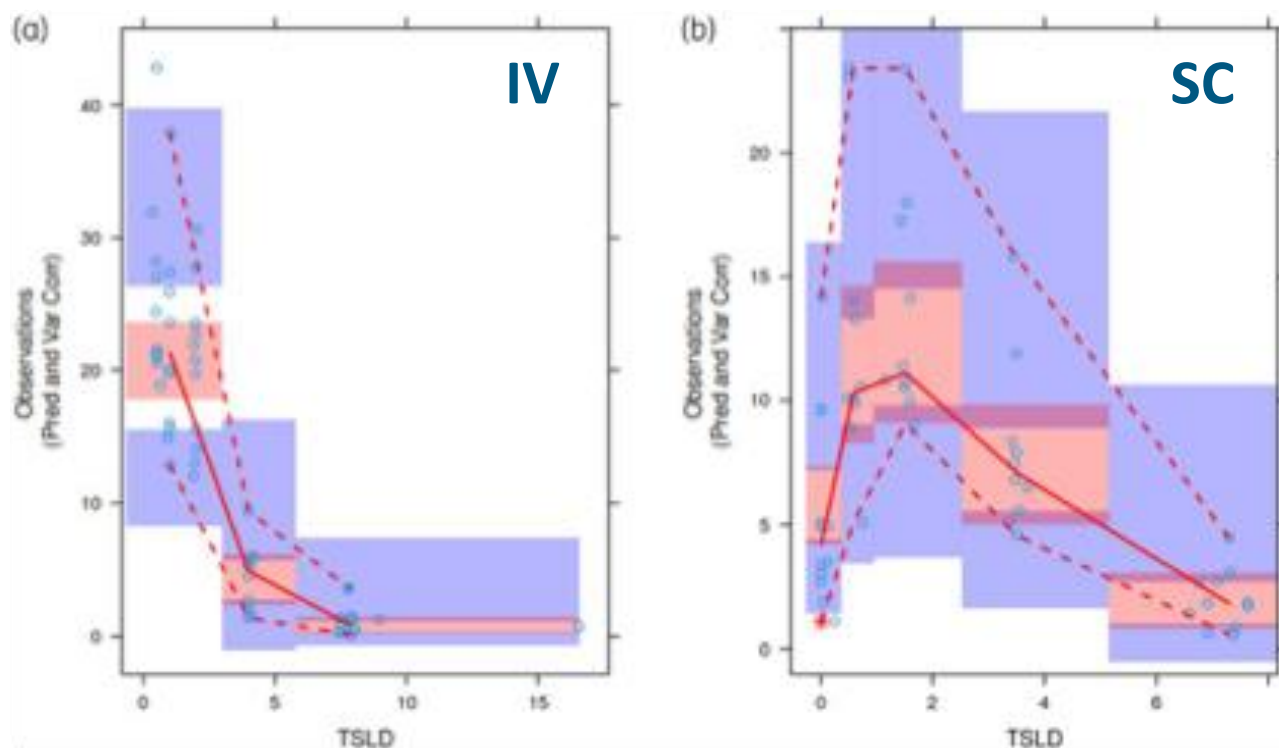
Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous meropenem as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins⁵, Steven C. Wallis⁶, Jason A. Roberts^{6,7,8,9}, Edward Raby^{1,10}, Sam Salman² and Laurens Manning^{1,2,11*}



- N= 127 samples

PTA ([mero] > MIC 40% du temps









Céfazoline – daptomycine

Céfazoline

J Antimicrob Chemother
<https://doi.org/10.1093/jac/dkx397>


Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous cefazolin as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray ¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins ^{5,6}, Steven C. Wallis ⁷,
Jason A. Roberts^{7,8,9,10}, Edward Raby ^{1,11}, Sam Salman ² and Laurens Manning ^{1,2,12*}



Design

- Étude prospective, cross over
- > 18y, cefazoline IV (au moins 1 dose)
- IV puis SC
-  H0, H0,5, H1, H2, H4 et H8



- Douleur (EN 0 – 10)
- Erythème (0 – 4)
- Œdème (0 – 4)

Population







- 15 hommes, âge médian 62 ans (51-75)
- Pied diabétique, endocardite infectieuse
- BMI médian 29 (27 - 35)

Céfazoline

J Antimicrob Chemother
<https://doi.org/10.1093/jac/dkx397>


Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous cefazolin as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray ¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins ^{5,6}, Steven C. Wallis ⁷,
Jason A. Roberts^{7,8,9,10}, Edward Raby ^{1,11}, Sam Salman ² and Laurens Manning ^{1,2,12*}



Design

- Étude prospective, cross over
- > 18y, cefazoline IV (au moins 1 dose)
- IV puis SC
-  H0, H0,5, H1, H2, H4 et H8



- Douleur (EN 0 – 10)
- Erythème (0 – 4)
- Œdème (0 – 4)

Population







- 15 hommes, âge médian 62 ans (51-75)
- Pied diabétique, endocardite infectieuse
- BMI médian 29 (27 - 35)

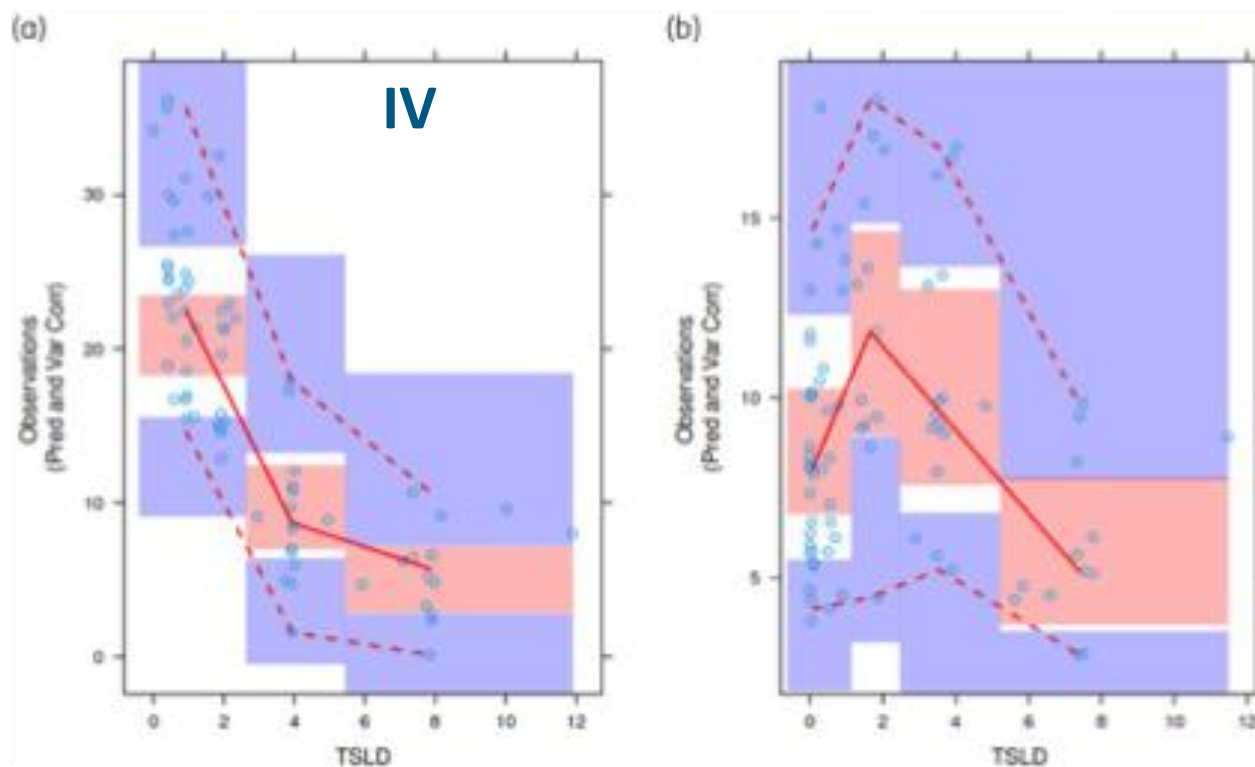
Tolérance

- Douleur = 0 (5 patients) = 1-3 (9 patients) = 5 (1 patient)
- Œdème = 0 (8 patients) = 1 (7 patients)
- Erythème = 0 (15 patients)



Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous cefazolin as an alternative to intravenous administration







Fionnuala Murray ¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins ^{5,6}, Steven C. Wallis ⁷,
Jason A. Roberts^{7,8,9,10}, Edward Raby ^{1,11}, Sam Salman ² and Laurens Manning ^{1,2,12*}

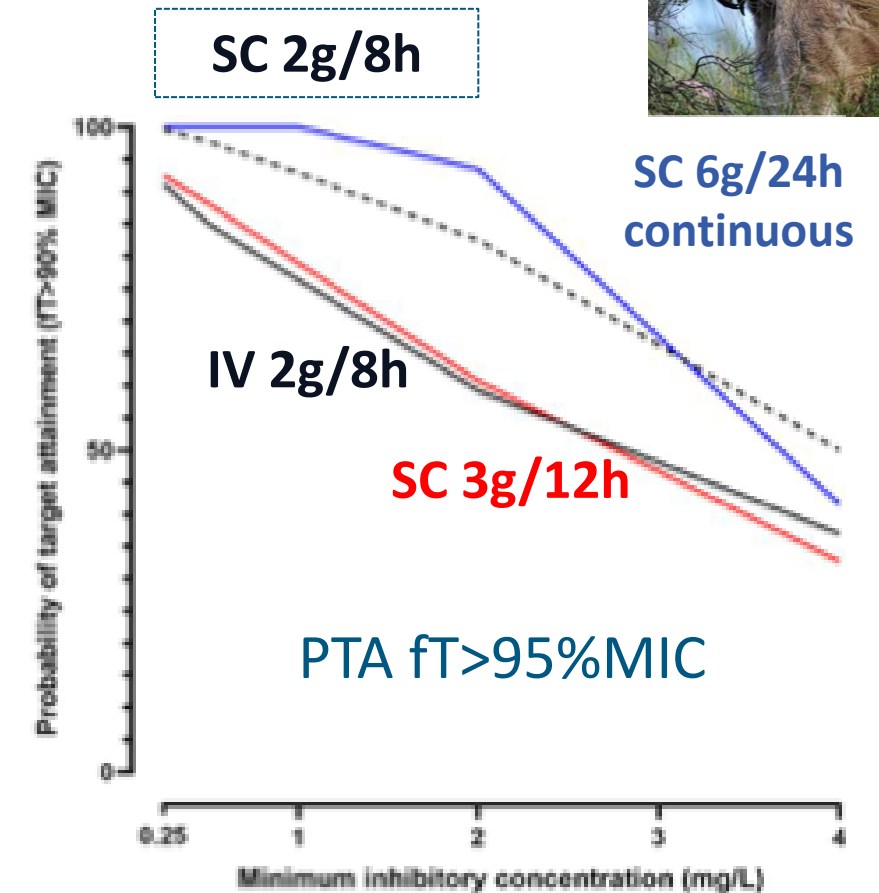
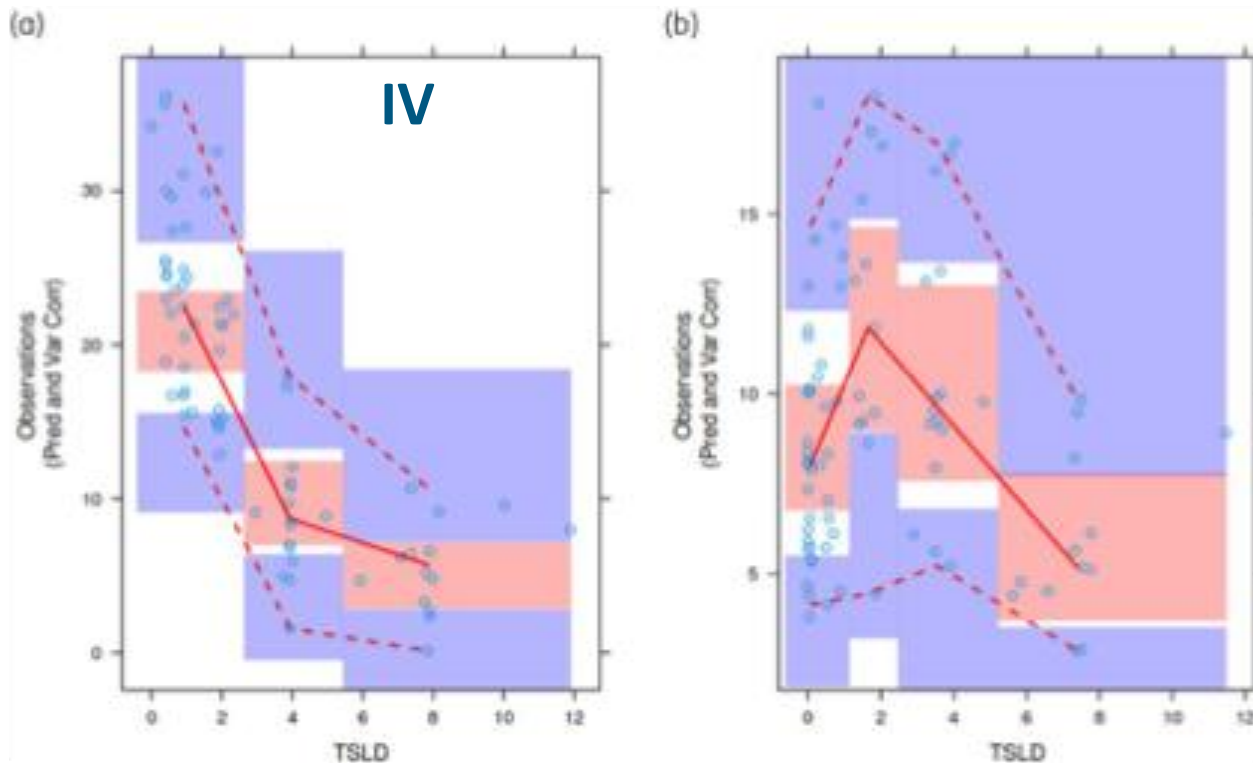


Absorption + lente dans le tissu SC lorsque l'IMC > 30Kg/m²



Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous cefazolin as an alternative to intravenous administration

Fionnuala Murray ¹, Okhee Yoo^{2,3,4}, Samuel Brophy-Williams¹, Matthew Rawlins ^{5,6}, Steven C. Wallis ⁷,
Jason A. Roberts^{7,8,9,10}, Edward Raby ^{1,11}, Sam Salman ² and Laurens Manning ^{1,2,12*}



Absorption + lente dans le tissu SC lorsque l'IMC > 30Kg/m²

Pharmacokinetics and safety of daptomycin administered subcutaneously in healthy volunteers: a single-blinded randomized crossover trial

Charles Maurille^{1†}, Aurélie Baldolli^{1†}, Christian Creveuil², Jean-Jacques Parienti^{1,3}, Jocelyn Michon¹, Laure Peyro-Saint-Paul², Sylvie Brucato², Sylvie Dargere^{1,3}, Emmanuelle Comets⁴, Marie-Clémence Verdier^{5†} and Renaud Verdon^{1,3*†}

Population

- 12 volontaires sains, âge moy 31±24 ans
- IMC 29 (27 - 35)

Design

- Étude prospective, cross over
- > 18y, dapto 10mg IV / SC with a 2 weeks washout period
- at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 10 and 24hh



Versus placebo

- Douleur (EN 0 – 10)
- Erythème (taille)
- Œdème (taille)

Tolérance

	Placebo SC (n = 12)	Daptomycin SC (n = 12)	P value [®]
AEs, n			
Possibly related to drug	13	25	0.016
Grade 1	13	20	0.17
Grade 2	0	5	0.13
Grade 3 or 4	0	0	—
AEs leading to discontinuation	0	0	—
Death	0	0	—
Most frequent (≥10%) related AEs in any one group, n (%)			
Localized erythema	4 (33.3)	10 (83.3)	0.031
Localized oedema	9 (75.0)	9 (75.0)	1

Pharmacokinetics and safety of daptomycin administered subcutaneously in healthy volunteers: a single-blinded randomized crossover trial

Charles Maurille^{1†}, Aurélie Baldolli^{1†}, Christian Creveuil², Jean-Jacques Parienti^{1,3}, Jocelyn Michon¹, Laure Peyro-Saint-Paul², Sylvie Brucato², Sylvie Dargere^{1,3}, Emmanuelle Comets⁴, Marie-Clémence Verdier^{5†} and Renaud Verdon^{1,3*†}

Population

- 12 volontaires sains, âge moy 31±24 ans
- IMC 29 (27 - 35)

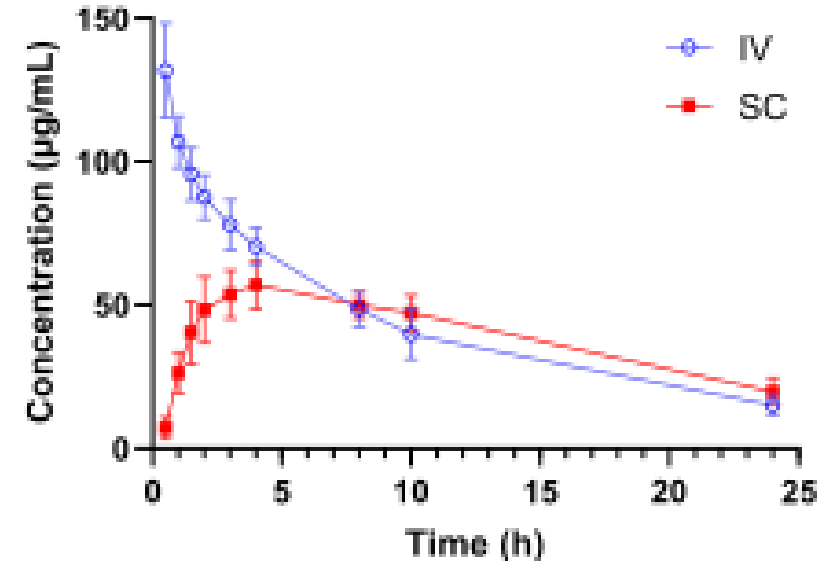
Design

- Étude prospective, cross over
- > 18y, dapto 10mg IV / SC with a 2 weeks washout period
- at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 10 and 24hh



Versus placebo

- Douleur (EN 0 – 10)
- Erythème (taille)
- Œdème (taille)



use in the large majority of patients. Since daptomycin is considered a concentration-dependent antibiotic, a dosing regimen of 12 mg/kg every 48 h could be an interesting alternative to increase the AUC and the C_{max} while avoiding daptomycin accumulation. Obviously, these predictions are based on simulations

Aminosides

NO!



Aminoglycosides – 10 studies

	Years	Population	age	PK	Safety	N (SC/IV)
Babinet, France - tobramycin	1976	ICU	-	✓	-	27/46 (IM)
Leng, France - amikacin	1979	Healthy volunteers	20-45	✓	-	5*
Penso, France	1984	Cas clinique de nécrose cutanée (gentamycin, netilmycin, amikacin)	77			
Taillandier, France	1984		82			
Doutre, France	1985		67			
Duterque, France	1985		45			
Bernard, France	1987		85			
Plantin, France	1993		85			
Courcol, France - netilmycin	1986	Infective endocarditis	-	✓	-	20
Champoux, Canada - tobra	1996	Healthy volunteers	<50 et >50	✓	✓	10*

Aminosides

Population

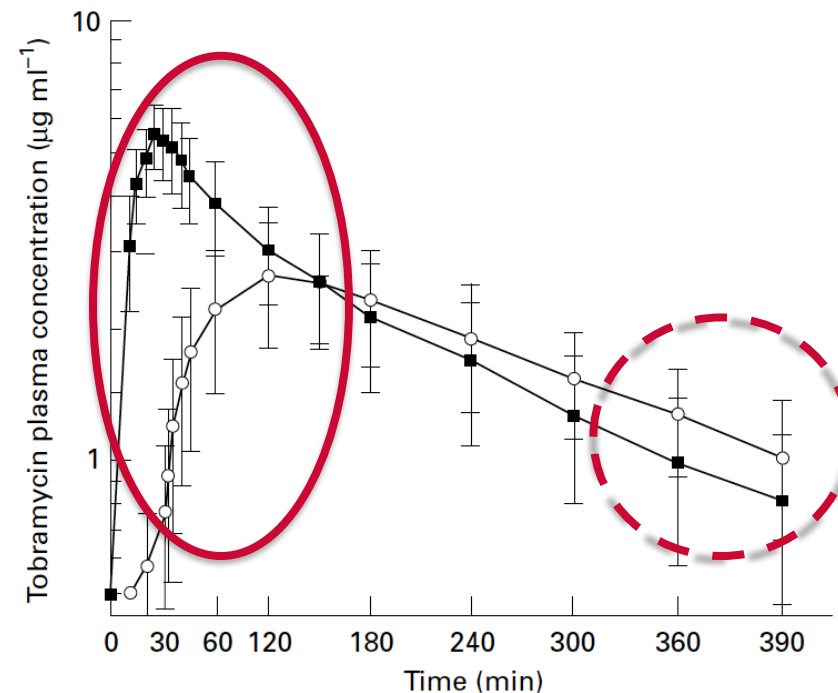
- Volontaires
- Réanimation
- Gériatrie

PK, n=57 SC

- \downarrow **C_{max}**
- \uparrow **C_{min}**

Tolérance, n= ??

- **Nécrose cutanée**



- 1 Une exception Française ?
- 2 Pourquoi les gériatres y ont recours ?
- 3 Pour quels antibiotiques ?
- 4 Quelle surveillance ?





Hors AMM

Informations du patient de la balance bénéfice/risque

Tolérance

El locaux

Peu de données

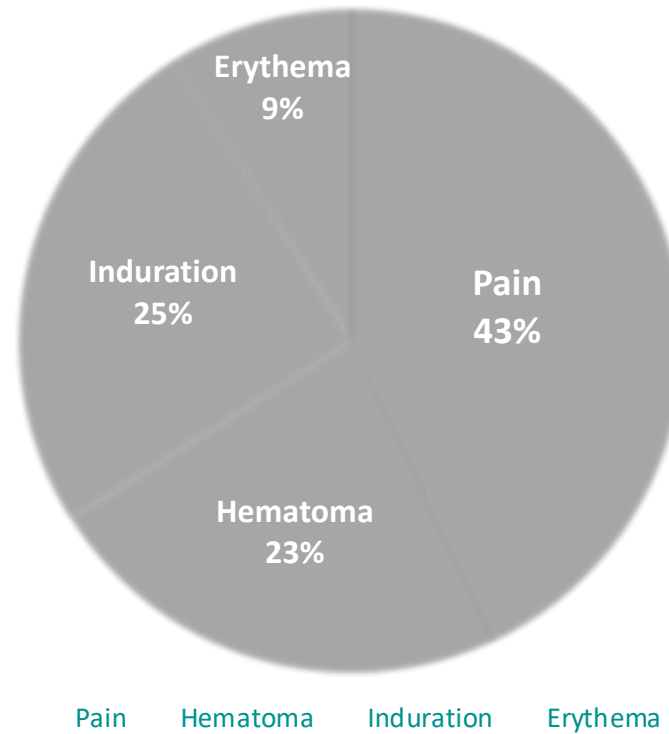
Souvent négligés

Rarement notifiés

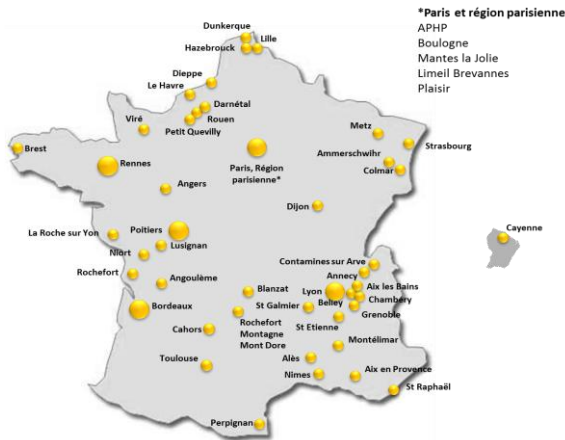


Tolérance

- 219 patients – 50 centres
- Étude prospective
- **20% EI locaux**
- **Douleur++**
- Rarement associés à ↑ DMS

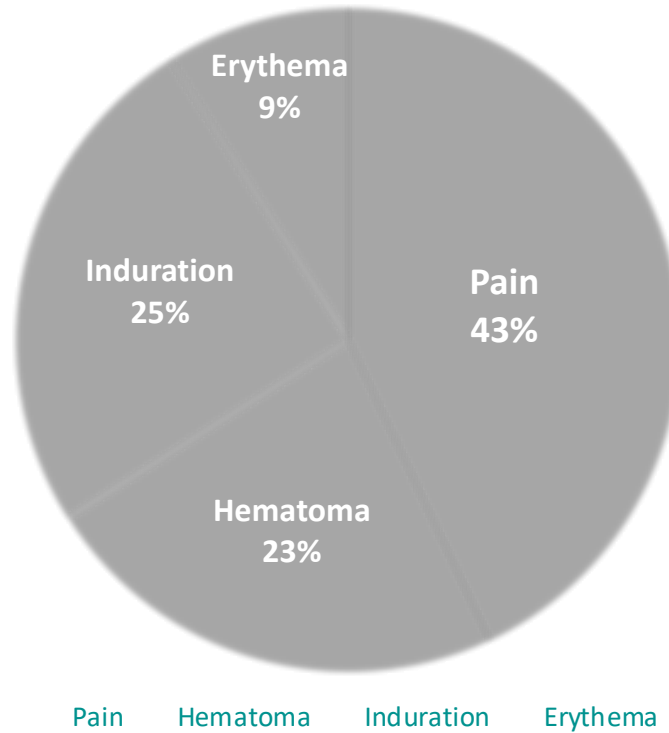


Transitoire et modérée



Tolérance

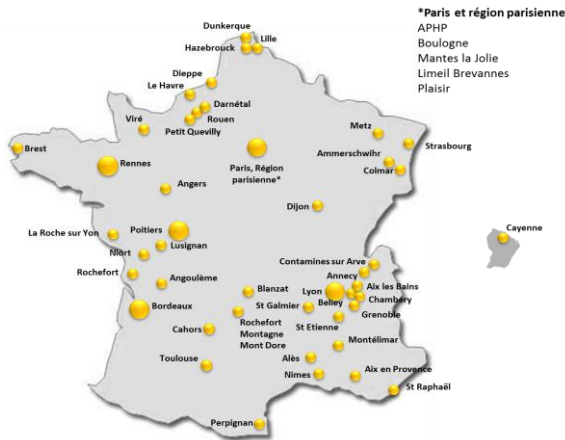
- 219 patients – 50 centres
- Étude prospective
- **20% EI locaux**
- **Douleur++**
- Rarement associés à ↑ DMS



Transitoire et modérée



- Cathéter rigide
- Injection < 5 min



Points de vigilance

Tolérance

El locaux

Peu de données

Souvent négligés

Rarement notifiés

Hors AMM

Efficacité

IV est **LA** voie à
utiliser en cas de
sepsis



Aucun essai
randomisé

Points de vigilance

Hors AMM

Tolérance

El locaux

Peu de données

Souvent négligés

Rarement notifiés

Mésusage des antibiotiques



Facile à faire...
...facile à prescrire

Delirium
Fall
Fatigue
Bad smell



Antibiotics

Le bon usage est encore plus important

Efficacité

IV est **LA** voie à
utiliser en cas de
sepsis



No RCT

OUI, il existe de nombreux avantages à la voie SC



Limiter complications
infectieuses



Prévenir et limiter
la confusion



Lutter contre la perte
d'indépendance



C'est un outil en plus, mais pas le seul

1

A domicile ou en EHPAD

Meilleur confort

Du temps soignant en plus pour
d'autres soins

OUI, il existe de nombreux avantages à la voie SC



Limiter complications
infectieuses



Prévenir et limiter
la confusion



Lutter contre la perte
d'indépendance



C'est un outil en plus, mais pas le seul

1

A domicile ou en EHPAD
Meilleur confort
Du temps soignant en plus pour
d'autres soins

Perspectives d'utilisation

Gériatrie

Soins
palliatifs

Conditions
d'hygiène
précaire

Usagers de
drogues IV

Obésité

Antibiothérapie
de longue durée
(endocardite...)

OUI, il existe de nombreux avantages à la voie SC



Limiter complications infectieuses



Prévenir et limiter la confusion



Lutter contre la perte d'indépendance

1

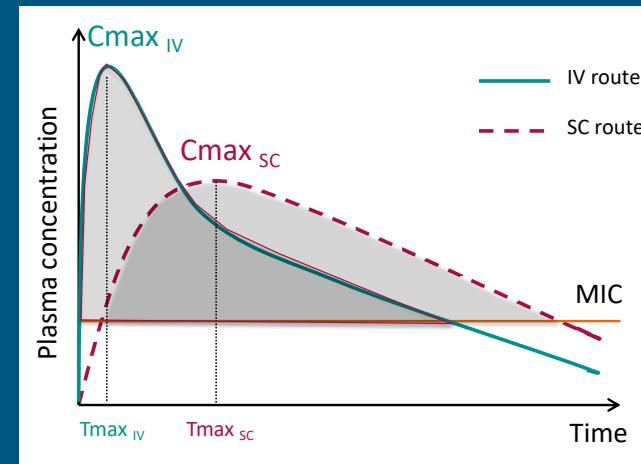
A domicile ou en EHPAD

Meilleur confort

Du temps soignant en plus pour d'autres soins

2

De plus en plus de données PK



CEFTRIAZONE

Erta/mero

Pip/Taz

Cefazo

...

OUI, il existe de nombreux avantages à la voie SC



Limiter complications infectieuses



Prévenir et limiter la confusion



Lutter contre la perte d'indépendance

1

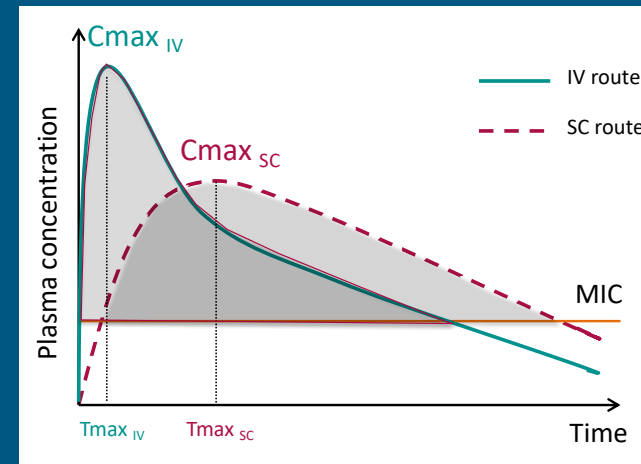
A domicile ou en EHPAD

Meilleur confort

Du temps soignant en plus pour d'autres soins

2

De plus en plus de données PK



CEFTRIAXONE

Erta/mero

Pip/Taz

Cefazo

...



Le développement de nouveau AB devrait intégrer la voie SC

OUI, il existe de nombreux avantages à la voie SC



Limiter complications infectieuses



Prévenir et limiter la confusion

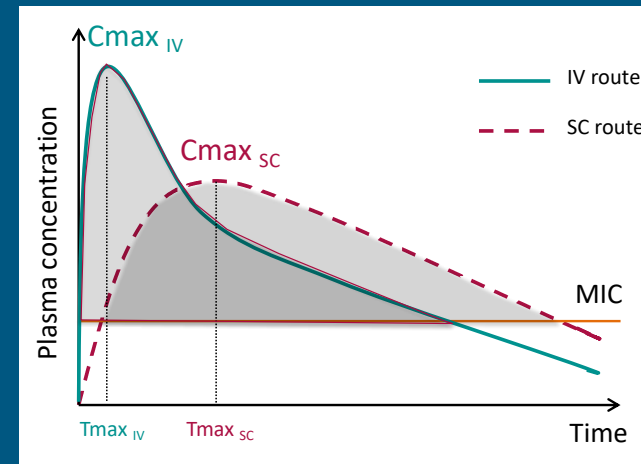


Lutter contre la perte d'indépendance

1 A domicile ou en EHPAD
Meilleur confort
Du temps soignant en plus pour d'autres soins

2

De plus en plus de données PK



CEFTRIAXONE

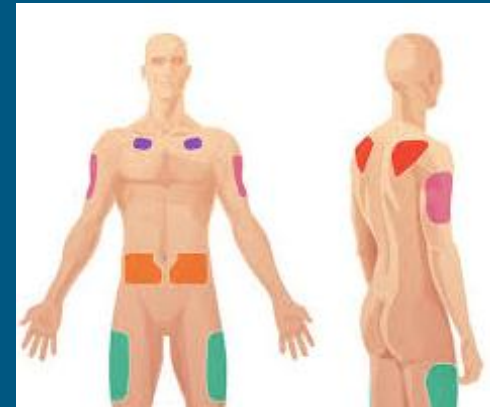
Erta/mero

Pip/Taz

Cefazo

...

3



En pratique

- Cathéter souple
- Perfusion >30 min
- Même dilution que IV

La voie SC peut être une alternative à la voie IV

MAIS Hors AMM

La voie IV est LA voie de
l'URGENCE



Mésusage



Surveillance locale



Ce n'est pas parce que c'est facile qu'il faut faire n'importe quoi !

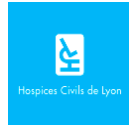
Rendez-vous aux JASFGG 2025



PhASAge : Pharmacocinétique et tolérance des Antibiotiques administrés par voie sous-cutanée chez le patient Agé de plus de 65 ans

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



La science pour la santé
From science to health

MERCI à Sylvain Goutelle, Marc Paccalin, Gaetan Gavazzi, Tristan Ferry, Emmanuel Forestier, Nicolas Grégoire, Dominique Breilh, Françoise Stanke, Héloïse Fauchon

Et tous les investigateurs de **PhASAGE**

En gériatrie, on fait du « sur mesure »



Haute couture

