



HAL
open science

Ceftriaxone par voie sous-cutanée en gériatrie : évaluation de la tolérance

Justine Dossou Badjiokila

► **To cite this version:**

Justine Dossou Badjiokila. Ceftriaxone par voie sous-cutanée en gériatrie : évaluation de la tolérance. Gériatrie et gérontologie. 2021. dumas-03507691

HAL Id: dumas-03507691

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03507691v1>

Submitted on 3 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE AMIENS
FACULTÉ DE MÉDECINE**

ANNÉE 2021



N° 2021-225

**CEFTRIAXONE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE EN GÉRIATRIE:
ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE**

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : GÉRIATRIE**

Présentée et soutenue publiquement le 27/10/2021 par

Mme. Justine DOSSOU BADJIOKILA

JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH

**Membres du jury : Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX
Monsieur le Docteur Bennis YOUSSEF
Madame le Docteur Lisa MONDET**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas RENONCOURT

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du service de Gériatrie

Je vous remercie de m'avoir proposée ce travail et de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre aide, votre disponibilité et merci d'avoir accepté de juger mon travail que j'espère à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service de Maladies infectieuses et Tropicales

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury et d'accepter de juger mon travail en apportant votre analyse d'expert.

A Monsieur le Docteur Youssef BENNIS
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Pharmacologie clinique

Merci d'avoir accepté d'honorer mon travail par votre présence. Merci pour votre aide, votre accessibilité et votre réactivité.

A Madame le Docteur Lisa MONDET

Pharmacien praticien Hospitalier

Pharmacologie clinique

Je vous remercie d'avoir eu la gentillesse de m'accompagner tout au long de ce travail et d'avoir donné de votre temps pour m'aider dans le recrutement des patients.

A Monsieur le Docteur Thomas RENONCOURT

Service de Gériatrie

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme cette mission de directeur de thèse, une première pour toi, qui, je l'espère t'aura donné envie de continuer et aura suscité d'autres projets à venir. Tu as pris ton rôle très au sérieux et m'a été d'une très grande aide. Merci de m'avoir accompagnée, d'avoir été là pour répondre à mes interrogations et mes doutes.

A l'ensemble des médecins des services de gériatrie Dr GALLOPIN, Dr DESCHASSE, Dr DUVERLIE, Dr SID-IDRIS, Dr PAUL, Dr DAILLY, Dr HANNAT, Dr DEFOUILLOY, Dr MARQUANT, Dr MOYET, Dr BOUTHALA que j'ai pu rencontrer durant ma formation. Chacun d'entre vous a participé à ma construction professionnelle et je vous en remercie.

Aux différents médecins du service de cardiologie du CH de Beauvais et du service de Neurologie du CHU Amiens qui m'ont encadré et ont eu la patience de me former. J'ai appris beaucoup à vos côtés et cela ne pourra que parfaire ma formation de gériatre.

Aux médecins du service de soins palliatifs et à l'ensemble de l'équipe, merci de m'avoir accompagnée dans ce dernier stage hors spécialité qui a été très riche, tant professionnellement qu'humainement. Merci de votre accueil et votre bienveillance. Vous m'avez permis d'avoir une approche différente, plus globale du patient et d'être attentive à chaque symptôme. A vos côtés, j'ai gagné en autonomie et en assurance.

A l'ensemble des équipes paramédicales des services de gériatrie et notamment aux IDE, sans qui, ce travail n'aurait pas été possible. Merci d'y avoir participé.

A Nysrine, merci de m'avoir encouragée dans mon travail. Merci de ta gentillesse et ta bienveillance. Je serais ravie de travailler avec toi.

Aux co-internes de neurologie Eva, Clara, Carole, Chérifa, Lydia, Julia et Alexis, merci de votre accueil chaleureux et pour nos goûters gourmands, j'ai passé un super semestre à vos côtés.

A mes parents, merci de votre soutien et votre investissement sans faille. Merci d'avoir déménagé à 8000 km pour m'accompagner dans mes études, d'avoir été là dans mes réussites et mes déceptions. Et tout simplement, merci d'avoir cru en moi.

A Noémie, Landri et Amandine, à ma grand-mère et à l'ensemble de ma famille. Merci de m'avoir soutenue et d'être à mes côtés. J'espère que vous serez fiers de moi.

A mes amies du lycée, Stéphanie, Marie-Hélène, Yvonnick et Lesly qui m'ont soutenue durant ses longues années d'études. Elles sont bien loin les années de lycéennes ! Merci infiniment.

A Tracy, Sofia, Sylvana et Sarah. Des très belles rencontres, merci pour les bons moments passés avec vous depuis la deuxième année de médecine, des groupes de révision ensemble à nos voyages pleins de péripéties. Sans vous, ses longues années auraient été plus difficiles. Merci de votre patience et votre écoute.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES, SCHÉMAS ET TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS	11
1. <i>L'histoire de la ceftriaxone</i>	11
a. Mécanisme d'action.....	11
b. Sensibilités et résistances.....	11
c. Allergies croisées.....	13
d. Indications	14
e. Effets indésirables.....	15
f. Pharmacocinétique de la ceftriaxone.....	17
2. <i>La voie sous-cutanée</i>	20
a. Avantages de la voie sous-cutanée.....	20
b. Physiologie de la voie sous-cutanée.....	21
c. Préparation de l'injection sous-cutanée.....	22
d. Facteurs influençant l'absorption en sous-cutanée.....	25
e. Effets indésirables et contre-indications de la voie sous-cutanée.....	26
3. <i>Utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée</i>	27
a. Méthode de préparation.....	27
b. Incompatibilités et précautions d'emploi.....	27
PARTIE 2 : MATÉRIELS ET MÉTHODES	28
1. <i>Hypothèse de la recherche et retombées attendues</i>	28
2. <i>Matériel et méthodes</i>	28
a. Autorisations.....	28
b. Objectif principal.....	28
c. Objectifs secondaires.....	28
d. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	29
e. Critères d'évaluation.....	29
f. Déroulement de la recherche.....	30
3. <i>Méthode statistique</i>	31
4. <i>Résultats</i>	31
a. Caractéristiques générales de la population.....	31
b. Paramètres gériatriques de la population.....	33
c. Le critère de jugement principal.....	34
d. Analyses univariées sur le critère de jugement principal.....	34
e. Analyses des critères secondaires.....	38

PARTIE 3 : DISCUSSION	48
1. Critère de jugement principal.....	48
2. Critères de jugement secondaire.....	50
3. Forces et limites de l'étude	51
4. Futures recherches	51
CONCLUSION.....	52
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53
ANNEXES	56
<i>ANNEXE 1 : Formulaire de non-opposition du patient.....</i>	<i>56</i>
<i>ANNEXE 2 : Note d'information pour la participation à une étude n'impliquant pas la</i> <i>personne humaine</i>	<i>57</i>
<i>ANNEXE 3 : Note d'information aux professionnels intervenant dans l'élaboration et/ou</i> <i>la gestion de la recherche</i>	<i>60</i>
<i>ANNEXE 4 : Questionnaire quotidien d'évaluation de la tolérance de la ceftriaxone par</i> <i>voie sous-cutanée</i>	<i>62</i>
<i>ANNEXE 5: Questionnaire pour les médecins prescripteurs.....</i>	<i>63</i>
<i>ANNEXE 6: Audit général des IDE sur leurs méthodes de perfusion et sur leurs ressentis</i> <i>sur l'utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée.....</i>	<i>64</i>
RÉSUMÉ	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADL: Activities of Daily Living
AES: Accident d'Exposition au Sang
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BGN : Bactérie à gram négatif
BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BU : Bandelette urinaire
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
CLUD : Comité de Lutte contre la Douleur
C_{max} : Concentration plasmatique maximale
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
ECBU : Examen cyto bactériologique des urines
EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMA : Agence Européenne des Médicaments
G : Gauge
GIR : Groupe iso-ressource
HAS : Haute Autorité de Santé
IDE : Infirmier diplômé d'État
IM : Intramusculaire
IV : Intraveineux
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCT : Procalcitonine
PD : Pharmacodynamie
PK : Pharmacocinétique
PLP : Protéines de liaison de la pénicilline
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SARM : Staphylocoques résistants à la méticilline
SC: Sous-cutanée
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFGG : Société Française de Gériatrie et Gérontologie
SFPT : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
SNC : Système Nerveux Central
SPILF : Société de Pathologie infectieuse de Langue Française
SSR : Soins de suite et de réadaptation
T_{max} : Durée pour atteindre la concentration plasmatique maximale
UCC : Unité cognitivo-comportementale
USLD : Unité de soins de longue durée

LISTE DES FIGURES, SCHÉMAS ET TABLEAUX

FIGURES :

Figure 1 : Mécanismes de résistances aux bêta-lactamines

Figure 2 : Structures biochimiques des pénicillines (1) et céphalosporines (2)

Figure 3 : Composition de la peau

Figure 4 : Les types d'aiguilles

Figure 5 : Formation du pli cutané

Figure 6 : Schéma comparatif des angles d'insertion selon la voie utilisée

Figure 7 : Principaux sites d'injection SC

Figure 8 : Facteurs influençant la vitesse d'absorption par voie SC

SCHÉMAS :

Schéma 1 : Flow chart

Schéma 2 : Répartition des EI locaux et cumul des EI locaux

Schéma 3 : Répartition des sites d'injections

Schéma 4 : État cutané de la zone perfusée

Schéma 5 : Corrélation entre marqueurs de l'inflammation (CRP et GB) à l'entrée et la sortie

Schéma 6 : Répartition des types d'infections selon CRP initiale

Schéma 7 : Proportions des prescriptions selon l'indication

Schéma 8 : Durée totale de l'antibiothérapie selon l'indication

Schéma 9 : Durée des perfusions de ceftriaxone SC selon les IDE

Schéma 10 : Raisons de la perception douloureuse de l'IDE en fonction du patient

Schéma 11 : Méthodes employées par les IDE pour la gestion de la douleur

TABLEAUX :

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables de la ceftriaxone

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population

Tableau 3 : Paramètres gériatriques de la population

Tableau 4 : Répartition douleur et hydratation SC

Tableau 5 : Répartition des effets indésirables locaux selon la douleur

Tableau 6 : Changement d'antibiothérapie selon le profil de résistance à la ceftriaxone

Tableau 7 : Répartition des germes identifiés et de leur profil de résistance à la ceftriaxone

Tableau 8 : Mécanismes des résistances identifiés

Tableau 9 : Répartition des allergies aux antibiotiques dans l'échantillon

Tableau 10 : Résumé du profil infectieux de la population

Tableau 11 : Répartition des méthodes de gestion de la douleur

INTRODUCTION

En gériatrie, le médecin est confronté à la dépendance, la polypathologie, la polymédication et aux troubles neurocognitifs. Ces situations de fragilités obligent le praticien à s'adapter de façon individuelle et continue au patient, notamment en cas de troubles de la déglutition qui intéressent 44 % des patients hospitalisés en service de gériatrie [1] et dans les situations de capital veineux précaire. L'adaptation des traitements et de leurs galéniques fait partie intégrante de la pratique clinique gériatrique.

Pour surseoir à ces difficultés, les gériatres ont depuis longtemps adoptés dans leurs pratiques la voie sous-cutanée (SC) comme alternative notamment pour l'hydratation, aujourd'hui reconnue comme efficace [2][3][4], ou l'utilisation d'antibiotiques comme la ceftriaxone [5][6][7] mais ici les données de littératures ne font pas consensus.

En effet, alors qu'en 1985, Borner montrait sur 10 sujets sains des caractéristiques de pharmacocinétiques (PK) et de pharmacodynamies (PD) similaires entre l'utilisation de la ceftriaxone par voie intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC) rapidement suivi par d'autres études en faveur d'une bonne tolérance [8, 9, 10], l'article de Bricaire en 1988 vient semer le doute sur la tolérance de la ceftriaxone SC en pointant du doigt un risque de nécrose tissulaire rare mais gravissime [11].

Malgré plusieurs études depuis, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) décide en 2014 par un communiqué d'interdire l'utilisation de la ceftriaxone par voie SC, sur la base d'un manque de données en études cliniques sur son efficacité et d'un risque d'effet secondaire potentiellement grave par rapport à la voie IV.

En France, cette décision a rapidement été contestée par les praticiens et les sociétés savantes, notamment par la Société de Pathologie infectieuse de Langue Française (SPLIF) et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) puisqu'elle venait à l'encontre d'une pratique jugée acquise. Les discussions avec la Haute Autorité de Santé (HAS) ont finalement laissé la possibilité de prescrire la ceftriaxone par voie SC, mais dans certaines situations jugées indispensables et engageant la responsabilité du prescripteur [12].

Des études sont en cours pour prouver l'efficacité de la voie SC par rapport à la voie IV de la ceftriaxone chez le sujet âgé. En attendant leurs résultats nous avons voulu étudier en vraie vie et de façon prospective, la tolérance de cette pratique dans les services de gériatrie en 2021, tout en s'assurant de son efficacité.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS

1. L’histoire de la ceftriaxone

Les céphalosporines ont été découvertes par le scientifique italien Giuseppe Brotzu en 1948 et isolées à partir de cultures de *Cephalosporium acremonium* issues d'égouts de Cagliari en Sardaigne. D'un point de vue biochimique, le noyau des céphalosporines (acide 7-aminocéphalosporanique) est proche du noyau des pénicillines (acide 6-aminopenicillanique). Sont ensuite apparues les différentes générations de céphalosporines qui résultent des modifications des chaînes latérales du noyau des céphalosporines leur permettant d'acquérir diverses propriétés comme l'élargissement du spectre.

La ceftriaxone commercialisée sous le nom de Rocéphine[®], de code J01 DD 04 selon la classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), mise à jour en septembre 2019. L'administration se fait préférentiellement par voie intraveineuse (IV) mais la voie intramusculaire (IM) est une alternative si la voie IV n'est pas possible.

Le Vidal[®] ne mentionne pas la voie sous-cutanée.

a. Mécanisme d'action

La ceftriaxone est un antibiotique bactéricide de synthèse de la classe des céphalosporines de troisième génération (C3G), appartenant à la famille des bêta-lactamines. Elle se fixe aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP) entraînant l'arrêt de la biosynthèse (du peptidoglycane) de la paroi cellulaire conduisant à la lyse et la mort de la cellule bactérienne.

b. Sensibilités et résistances

i. Espèces sensibles

Son large spectre lui confère une activité sur des bactéries à gram positif (Gram +) et à gram négatif (Gram -). Les espèces aérobies à Gram + sensibles sont *Staphylococcus méti-S*, Staphylocoques à coagulase négative méti-S, *Streptococcus* spp et *Streptococcus pneumoniae*. Parmi les aérobies à Gram -, les espèces habituellement sensibles sont *Borrelia burgdorferi*, *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria* y compris *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*.

Enfin, les espèces anaérobies sensibles à la ceftriaxone sont *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* et *Prevotella*.

ii. Espèces résistantes

Les résistances naturelles: elles sont caractéristiques d'une espèce, d'un genre ou d'un groupe. Elles résultent de divers mécanismes tels que la production de céphalosporinase chromosomique qui confère une résistance aux céphalosporines pour tous les entérocoques.

Les espèces aérobies Gram + naturellement résistantes sont les *Enterococcus spp* et *Listeria monocytogenes*. De même tous les staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) sont aussi résistants à la ceftriaxone. Les espèces aérobies Gram - naturellement résistantes sont les *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Les espèces anaérobies résistantes sont le *Clostridium difficile*. D'autres espèces de germes intracellulaires sont également résistantes comme les *Chlamydia spp*, *Chlamydophila spp*, *Mycoplasma spp*, *Legionella spp* et *Ureaplasma urealyticum*.

Les résistances acquises existent dans 10 % des cas. Il y a 4 mécanismes identifiés, cités ci-dessous (figure 1):

- 1) Hydrolyse par les bêta-lactamases incluant les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les enzymes Amp C, qui peuvent être induites ou exprimées de manière stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif
- 2) Diminution de l'affinité de la protéine de liaison de la pénicilline pour la ceftriaxone
- 3) Imperméabilité de la membrane externe des organismes à Gram négatif
- 4) Pompes à efflux bactériennes

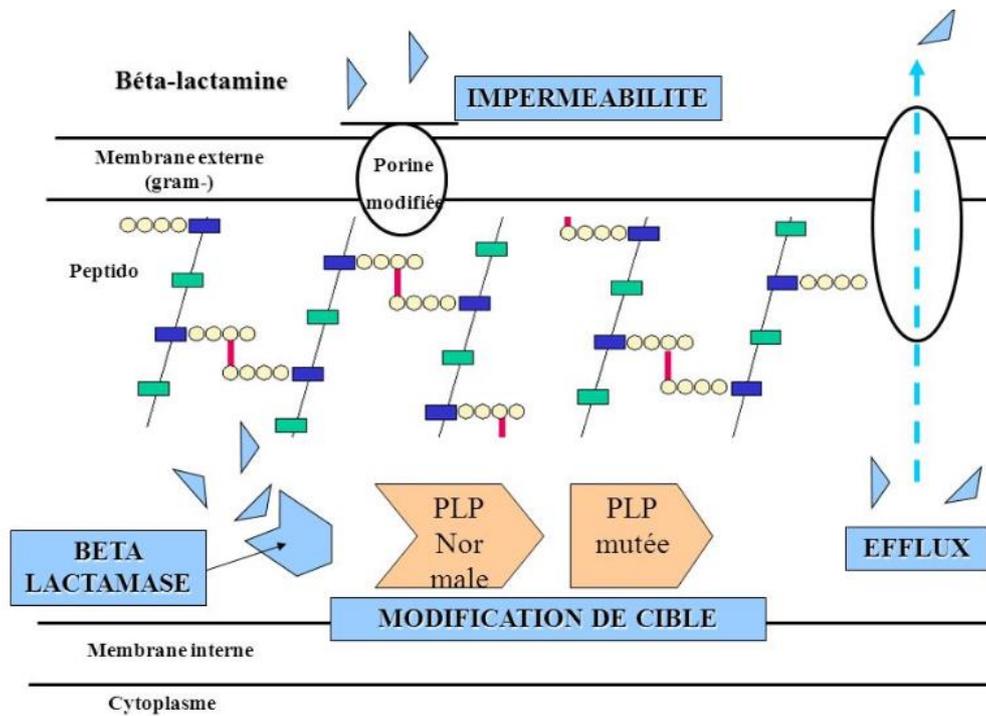


Figure 1 : Mécanismes de résistances aux bêta-lactamines

c. Allergies croisées

Les bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, monobactames, carbapénèmes et inhibiteurs de la β -lactamase) sont une famille d'antibiotique partageant un noyau de même structure appelé β -lactame. Ce noyau β -lactame contient trois atomes de carbone et un atome d'azote dans son cycle (figure 2).

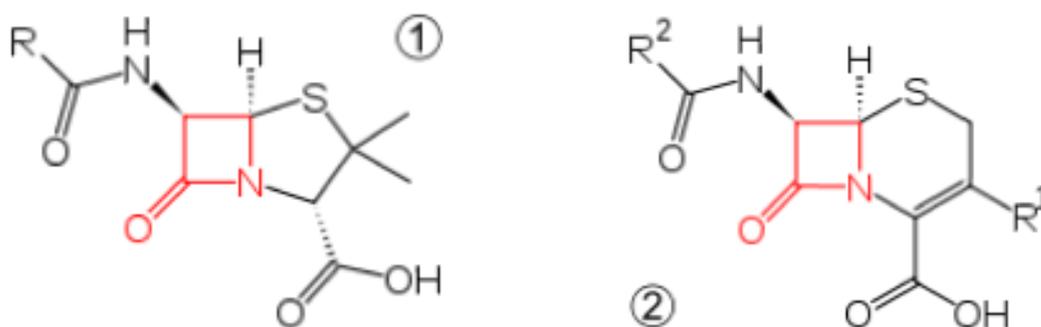


Figure 2 : Structures biochimiques des pénicillines (1) et céphalosporines (2)

L'hypothèse principale des réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines est la présence de cette structure commune entre ces deux classes d'antibiotiques mais étant peu fréquente, elle n'explique pas à elle seule ces réactions [13].

D'autres hypothèses existent comme les réactions d'hypersensibilités immédiates médiées par les IgE (urticaire, œdème cutanéomuqueux, bronchospasme, choc anaphylactique) qui résulteraient de plusieurs mécanismes : 40 % par réaction contre le noyau β -lactame, 35 % par réaction contre la chaîne latérale et 25 % suite à une fixation de la molécule sur une protéine par ouverture du noyau β -lactame. Les réactions contre le noyau β -lactame sont donc responsables d'allergie croisée à toutes les pénicillines.

Il faut savoir que jusque dans les années 1980, les céphalosporines produites étaient contaminées par des traces de pénicilline. Ainsi, les études réalisées à cette époque surestimaient les réactions allergiques croisées de type immédiate. Depuis les études plus récentes ont démontré un risque plus faible d'allergie croisée.

A ce jour, le risque de développer une allergie à une céphalosporine pour un patient ayant une allergie prouvée à une pénicilline est 4 à 10 fois supérieur à celui d'un sujet non allergique mais ne représente qu'environ 2 % des cas. Cependant, une administration de céphalosporine ne peut être recommandée, si l'usage de pénicillines a entraîné un risque vital [14,15].

Des réactions entre céphalosporines sont aussi documentées. Ce sont les chaînes latérales et les composants nucléaires des céphalosporines qui participeraient potentiellement aux réactions d'hypersensibilité. Les tests effectués montrent que la réactivité est plus grande entre diverses céphalosporines qu'entre céphalosporines et pénicillines [15].

A l'inverse, en cas d'allergie avérée aux céphalosporines, il est rapporté jusqu'à 25% d'allergies croisées avec les pénicillines [16].

d. Indications

Son large spectre lui confère une efficacité pour le traitement de diverses infections.

Selon les recommandations en vigueur, la ceftriaxone est indiquée dans les méningites bactériennes, les pneumopathies, les otites moyennes aiguës, les infections intra-abdominales, les infections urinaires à risque de complication et pyélonéphrites, les infections ostéo-articulaires, les infections compliquées de la peau et des tissus mous, gonorrhée, syphilis et les endocardites bactériennes. Elle peut aussi être utilisée dans le traitement des poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive chez l'adulte, dans le traitement de la maladie de Lyme disséminée, en prophylaxie pré-opératoire, pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée et dans les bactériémies. La ceftriaxone doit être co-administrée avec d'autres antibactériens en cas de suspicion d'infections impliquant des bactéries résistantes à la ceftriaxone.

e. Effets indésirables de la ceftriaxone

Les effets secondaires les plus fréquents sont les cytopénies, l'éosinophilie, les éruptions cutanées ainsi que les diarrhées devant faire rechercher une infection à *Clostridium difficile*.

Les effets indésirables (EI) regroupés par fréquences sont résumés dans le tableau 1.

La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence)

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables de la ceftriaxone

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infection fongique génitale	Colite pseudomembraneuse	Surinfection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie Leucopénie Thrombopénie	Granulocytopénie Anémie Coagulopathie		Anémie hémolytique Agranulocytose
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique Réaction anaphylactique Hypersensibilité
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissement	Encéphalopathie	Convulsion
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertige

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Selles molles	Nausées Vomissements		Pancréatite Stomatite Glossite
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques			Précipitation dans la vésicule biliaire Ictère nucléaire néonatal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Prurit	Urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Erythème polymorphe Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie Glycosurie	Oligurie Précipitation rénale (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Phlébite Douleur au site d'injection Pyrexie	Cedème Frissons	

Des données de pharmacovigilance rapportent des notifications d'effets indésirables neurologiques graves sous ceftriaxone de 1995 à 2017 [17] chez des patients avec un âge médian de 74,5 ans et une clairance médiane de la créatinine de 35 ml/min. Les effets indésirables neurologiques décrits sont la somnolence, confusion, myoclonies, état de mal épileptique, hallucinations. Tout comme chez l'adulte en réanimation [18], une surveillance accrue des taux plasmatiques de ceftriaxone pourrait être proposée en gériatrie pour prévenir la toxicité chez les patients à risque (hypoalbuminémie, insuffisance rénale aiguë, déshydratation).

L'apparition d'EI locaux chez les patients recevant une antibiothérapie SC par ceftriaxone est corrélée à une injection rapide inférieure à 5 minutes et à l'utilisation d'aiguilles rigides épicroâniennes comparativement à une injection lente et à l'utilisation de cathéters souples. La présence de traitements anticoagulants et/ou anti-thrombotiques ne favoriserait pas la survenue d'effet indésirable local et la co-administration de lidocaïne ne diminuerait pas significativement la douleur [19]. Les EI locaux n'étant pas spécifiquement liés à la ceftriaxone, ils seront traités dans la partie dédiée à la voie sous-cutanée.

f. Pharmacocinétique de la ceftriaxone

i. Modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement

Les propriétés pharmacocinétiques de l'adulte jeune ne sont pas superposables au sujet âgé du fait des modifications physiologiques liées au vieillissement corporel. Le vieillissement entraîne un ralentissement de la vitesse de résorption et une modification de la distribution directement liés à l'augmentation du rapport masse grasse/masse maigre à l'origine d'une augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles, d'une diminution du volume de distribution pour les médicaments hydrosolubles et d'une augmentation de la fraction libre en cas d'hypoalbuminémie chez les sujets dénutris. On note également des modifications du métabolisme hépatique et rénal avec une diminution de leur clairance. L'ensemble de ces éléments influençant la demi-vie d'élimination qui dépend du volume de distribution et de la clairance, nécessitant alors une adaptation posologique de certains traitements chez le sujet âgé. La ceftriaxone a pour avantage l'absence d'adaptation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les seules données à ce jour disponibles chez la personne âgée sur la pharmacocinétique de la ceftriaxone par voie sous-cutanée sont basées sur l'étude de Melin-Coviaux publiée en 2000 qui conclut à une bioéquivalence entre la voie IV et SC [20].

ii. Pharmacocinétique de la ceftriaxone par voie IV

Absorption

Après administration intraveineuse en bolus de 1 g de ceftriaxone, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 200 mg/l alors qu'après perfusion lente, la C_{max} est d'environ 150 mg/l. La durée pour atteindre cette concentration plasmatique maximale (T_{max}) est de 30 minutes. On observe une augmentation de 8 à 15 % de la C_{max} moyenne en cas d'administration répétée et l'état d'équilibre est atteint entre 48 et 72 heures, selon la voie d'administration.

Distribution

Le volume de distribution de la ceftriaxone est de 7 à 12 litres. Des concentrations nettement supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la plupart des agents pathogènes pertinents sont détectables dans les tissus incluant le poumon, le cœur, les voies biliaires, le foie, les amygdales, l'oreille moyenne, les muqueuses nasales et l'os, ainsi que dans les liquides céphalo-rachidien, pleural, prostatique et synovial. La présence de concentrations importantes dans ces différents tissus témoigne de son large spectre et son efficacité dans diverses infections. Les limites des CMI, selon l'Institut allemand de normalisation DIN 58940 sont de 4 mg/l (espèce sensible) et 32 mg/l (espèce résistante).

La liaison de la ceftriaxone à l'albumine est réversible. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % pour des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l. La fixation est saturable et la fraction liée diminue lorsque la concentration augmente (jusqu'à 85 % à une concentration plasmatique de 300 mg/l).

Métabolisme

La ceftriaxone n'est pas métabolisée systématiquement mais elle est transformée en métabolites inactifs par la flore intestinale.

Élimination

L'élimination de la ceftriaxone est mixte: 50 à 60 % est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, principalement par filtration glomérulaire et 40 à 50 % est excrétée sous forme inchangée dans la bile.

La demi-vie d'élimination de la ceftriaxone totale chez l'adulte est d'environ 8 heures. La clairance plasmatique de la ceftriaxone totale (fraction liée et non liée) est de 10 à 22 ml/min et sa clairance rénale est de 5 à 12 ml/min.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique: la demi-vie est légèrement augmentée (inférieur au double), même chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Ceci s'explique par une augmentation compensatoire de la clairance hépatique par diminution de la fixation protéique.

Chez les patients insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination de la ceftriaxone n'est pas allongée, en raison d'une augmentation compensatrice de la clairance rénale. Ceci s'explique aussi par une augmentation de la fraction plasmatique libre de la ceftriaxone, qui contribue à l'augmentation paradoxale observée de la clairance totale du médicament, avec une augmentation concomitante du volume de distribution.

En cas d'insuffisance rénale, il n'est donc pas nécessaire de réduire la dose de ceftriaxone à condition que la fonction hépatique ne soit pas altérée. En cas d'insuffisance rénale préterminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la dose de ceftriaxone ne doit pas dépasser 2 g par jour. Des cas d'encéphalopathies métaboliques dans ce contexte ont été rapportés en particulier chez des patients âgés [17]. Si une encéphalopathie associée à la ceftriaxone est suspectée, l'arrêt de la ceftriaxone doit être réalisé.

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'adapter la posologie à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée. Aucune donnée issue d'études n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Dans les insuffisances rénales et hépatiques sévères concomitantes, une surveillance clinique étroite de la tolérance et de l'efficacité est conseillée. Une surveillance régulière des taux plasmatiques de ceftriaxone est nécessaire afin d'adapter la posologie [18].

Les signes typiques de surdosage correspondent généralement au profil des réactions indésirables à savoir nausées, vomissements et diarrhées. Il n'existe pas d'antidote spécifique et la ceftriaxone n'est pas dialysable. Le traitement du surdosage sera alors symptomatique et il faudra adapter les injections aux dosages plasmatiques.

iii. Pharmacocinétique de la ceftriaxone par voie SC

Absorption

Après administration par voie sous-cutanée de ceftriaxone 1g, la Cmax moyenne est de 97,3 +/- 4,2 mg/l. La concentration moyenne de ceftriaxone avant l'injection d'une nouvelle dose d'antibiotique (C0) en SC est de 8,4 +/- 3,1 mg/l et la concentration résiduelle obtenue à la 24ème heure (C24) est de 35,4 +/- 2,7 mg/l. La Tmax est de 2,6 +/- 0,3 heures.

Distribution

Le volume de distribution de la ceftriaxone par voie sous-cutanée chez l'adulte jeune est de 11,9 +/- 3,8 litres. En population âgée (> 75 ans), le volume de distribution de la ceftriaxone est de 13,9 +/- 0,7 litres pour la voie sous-cutanée.

Métabolisme

Aucune spécificité sur le métabolisme pour la voie sous-cutanée.

Élimination

En population âgée, la clairance plasmatique totale (fraction liée et non liée) est de 0,656 +/- 0,032 l/h soit en moyenne 11 ml/min pour la voie sous-cutanée. Concernant la demi-vie d'élimination, celle-ci est habituellement deux à trois fois plus élevée que celle observée chez l'adulte jeune; elle est de 15,1 +/- 0,9 heures pour la voie sous-cutanée.

2. La voie sous-cutanée

a. Avantages de la voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée est parentérale et extravasculaire, ce qui constitue un recours en cas de capital veineux précaire ou de voie orale impossible. L'administration des thérapeutiques en discontinue favorise la déambulation, le maintien d'autonomie et diminue l'agitation des patients avec troubles neurocognitifs [3, 4]. L'injection sous-cutanée n'engendre pas de risque de thrombose veineuse et est responsable de moins d'épisodes infectieux que la voie intraveineuse [21]. Sa facilité de mise en œuvre et sa surveillance en ambulatoire tel que le domicile est un atout économique.

b. Physiologie de la voie sous-cutanée

La peau se compose de trois couches organisées de la profondeur à la superficie par l'hypoderme, le derme et l'épiderme (Figure 3).

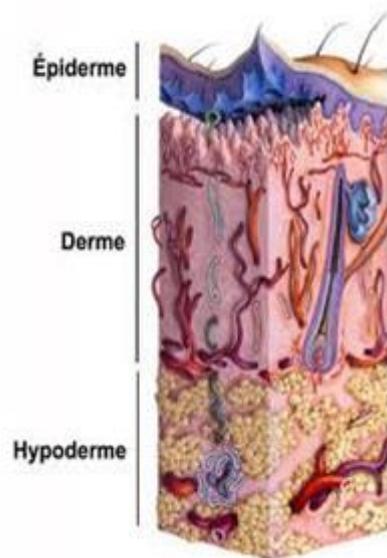


Figure 3 : Composition de la peau

L'hypoderme est la couche la plus profonde, située sous le derme et donc **aussi appelé tissu sous-cutané**. Il est constitué d'un tissu conjonctif lâche richement vascularisé et de tissu adipeux qui sert d'interface entre le derme et les structures mobiles sous-jacentes (muscles et tendons). Son épaisseur est variable selon les régions du corps, le sexe et la morphologie de l'individu. L'hypoderme joue un rôle « d'amortisseur » en protégeant l'organisme des chocs physiques ainsi qu'un rôle de thermorégulation par sa réserve adipeuse.

Le derme est la couche la plus épaisse située entre l'épiderme et l'hypoderme. C'est un tissu conjonctif lâche constitué de fibres de collagène et fibres élastiques assurant ainsi résistance et souplesse à la peau. Il héberge des vaisseaux lymphatiques et sanguins, des nerfs et terminaisons nerveuses ainsi que les annexes épidermiques incluant les glandes sudorales, follicules pilo-sébacés et cellules du système immunitaire (cellules dendritiques dermiques, macrophages et mastocytes).

L'épiderme est la couche la plus superficielle et la plus fine de la peau. Elle n'est pas vascularisée et se renouvelle toutes les 3 semaines pour maintenir son intégrité après desquamation de la couche cornée. Elle assure un rôle de « barrière » par son contrôle des

flux hydriques et de l'absorption cutanée ainsi que la défense immunitaire par production de protéines antimicrobiennes.

c. Préparation de l'injection sous-cutanée

i. Matériel utilisé

En cas de perfusion sous-cutanée continue sur plusieurs jours ou discontinue sur plusieurs heures, les aiguilles métalliques épicroâniennes à ailettes de type Butterfly (figure 4) ne sont pas recommandées en raison d'un risque d'accident d'exposition au sang (AES), d'arrachage, de douleur et de réaction locale accrue [22]. Les aiguilles épicroâniennes peuvent être utilisées pour effectuer une injection ponctuelle par voie sous-cutanée sous forme de bolus avec retrait immédiat de l'aiguille. Les pratiques actuelles recommandent l'utilisation de cathéters courts périphériques, souples, sécurisés et de petit diamètre : 22 G (bleu) ou 24 G (jaune) (Figure 5)



Figure 4 : Les types d'aiguilles

A gauche : aiguille épicroânienne Butterfly 23G

Au centre et à droite : cathéters périphériques souples et sécurisés, 22G et 24G

En cas d'administration continue ou discontinue, l'ensemble du matériel (cathéter et ligne de perfusion) peut être laissé en place maximum 96 heures (4 jours) [23]. Avant toute manipulation, il faut désinfecter les embouts et les valves avec une compresse alcoolisée stérile.

ii. Technique de pose de la voie sous-cutanée

Lors d'une perfusion par voie sous-cutanée, le principe actif est administré dans l'hypoderme d'où l'appellation de cette technique : **hypodermoclyse**.

Il est primordial de réaliser une friction des mains avec un produit hydro-alcoolique au plus près du soin et à chaque étape. La pose de l'accès sous-cutané se fait avec des gants d'examen non stériles.

Pour la préparation du site de ponction, il est nécessaire de s'assurer d'être sur une peau saine, non souillée et glabre dans la mesure du possible (dépilation parfois nécessaire avant le geste). En cas de peau visuellement souillée, une déterision à l'eau et au savon au préalable est nécessaire suivie d'une désinfection à l'aide d'une compresse stérile par de la Chlorhexidine® alcoolique ou Bétadine® alcoolique en respectant un temps de contact de 30 secondes.

La technique consiste à former un pli cutané en maintenant la peau du patient pincée entre le pouce et l'index (Figure 6) puis à introduire l'aiguille biseau vers le haut avec un angle de 30° à 45° par rapport au plan de la peau (Figure 7) en évitant les veines proches.

Une fois l'aiguille en place, il faut appliquer un pansement transparent stérile qui devra rester clos et sec pour faciliter l'observation d'éventuels effets indésirables locaux [22, 23, 24, 25]. Pour finir, l'infirmière responsable doit assurer la traçabilité du geste.

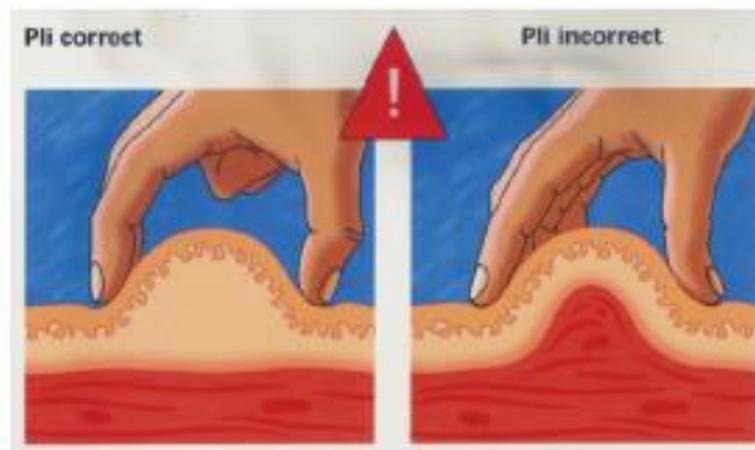


Figure 5 : Formation du pli cutané

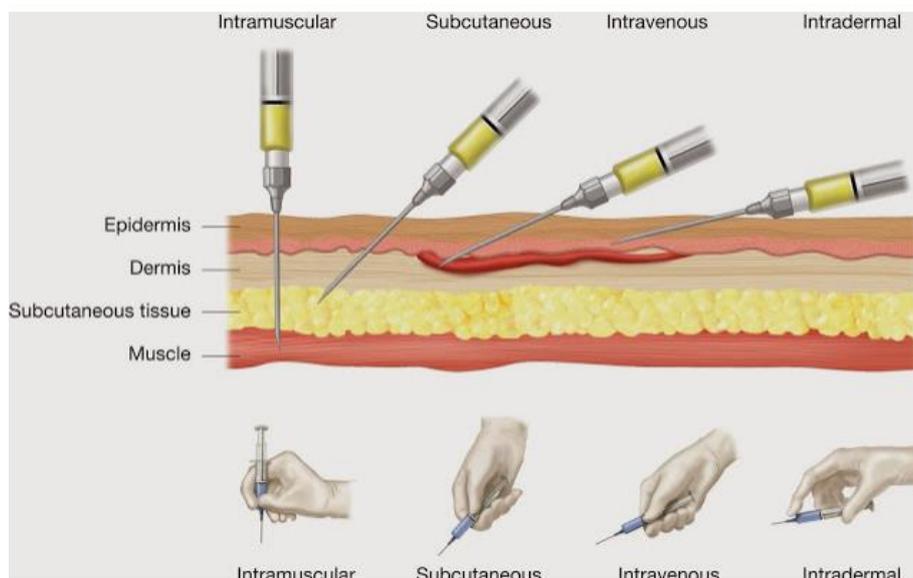


Figure 6 : Schéma comparatif des angles d'insertion selon la voie utilisée

iii. Sites d'injection

Théoriquement, l'injection SC peut être réalisée dans toutes les zones anatomiques du corps mais les 5 principaux sites sont (figure 8) :

- **Face externe des bras** (contre-indiqué si curage ganglionnaire axillaire sur le bras à perfuser avec risque de lymphœdème)
- **Face supéro-externe des cuisses** (en l'absence d'œdème des membres inférieurs)
- **Région sus et sous-épineuse de l'omoplate** (pour les personnes agitées et/ou confuses)
- **Région abdominale** (en l'absence d'ascite) : en dehors de la zone péri-ombilicale, en dessous du rebord costal jusqu'à la crête iliaque
- **Région lombaire**

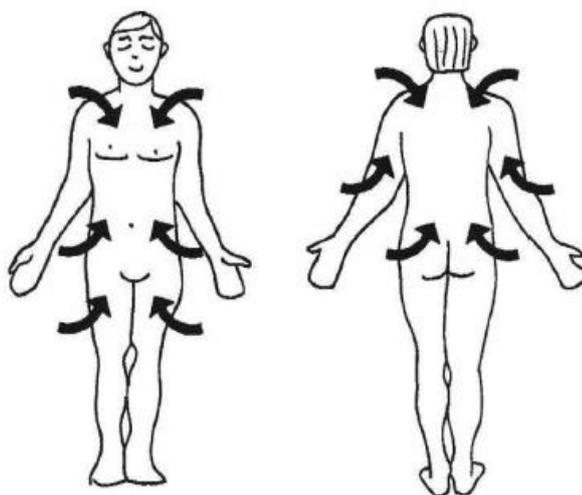


Figure 7 : Principaux sites d'injection SC

L'injection au niveau de la région sous-claviculaire est rarement utilisée en pratique du fait des gros vaisseaux voisins. Elle doit se faire à trois travers de doigt du milieu de la clavicule en évitant la zone à proximité d'un stimulateur cardiaque ou d'une chambre implantable.

Il convient de prendre certaines précautions en évitant les zones œdématisées où il existe un risque infectieux et des difficultés de résorption, les zones où le tissu sous-cutané est trop mince et en évitant si possible le côté porteur d'une fistule artério-veineuse, d'une prothèse orthopédique ou vasculaire.

d. Facteurs influençant l'absorption en sous-cutanée

Les médicaments administrés en SC arrivent dans la circulation systémique par diffusion à travers les pores capillaires (endothélium) et par diffusion à partir des canaux lymphatiques. L'absorption des principes actifs par voie sous-cutanée est dépendante de la vitesse de perfusion tissulaire, des caractéristiques propres au principe actif, de l'étalement du dépôt et de l'adjonction d'additifs tels que la hyaluronidase ou la lidocaïne (figure 9).

Tout d'abord, l'absorption est limitée par la vitesse de perfusion tissulaire qui est faible en SC rendant l'absorption plus lente que par voie IM, expliquée par la composition du tissu sous-cutané plus pauvre en réseaux capillaires par rapport aux muscles.

La vitesse d'absorption dépend également de l'étalement du dépôt, lui-même dépendant de plusieurs facteurs :

- **site injection**
- **volume injection** : un petit volume diffusera mieux et plus rapidement
- **poids moléculaire** : les molécules de faible poids moléculaire ont une absorption plus rapide par les capillaires
- **coefficient partage lipides/eau du véhicule** : les solutions hydrosolubles diffusent plus facilement dans le tissu conjonctif contrairement aux solutions liposolubles.
- **nature du véhicule**
- **concentration du principe actif dans le véhicule**
- **mouvements au site d'injection** (température, frottement) : vasodilatation en lien avec la chaleur locale générée

Seule la forme non ionisée d'un médicament est capable de passer la membrane cellulaire par simple diffusion si elle est suffisamment liposoluble. L'état d'ionisation d'une molécule dépend de son pKA et du pH du milieu. Le pKA est le pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme non ionisée et 50% sous forme ionisée. Selon le pH du milieu, la proportion de la forme non ionisée par rapport à la forme ionisée varie, influençant donc l'absorption.

Il faut préférer les solutions isotoniques avec un pH compris entre 3,5 et 7,5 qui sont les mieux tolérées. Enfin, l'adjonction de hyaluronidase détruit les mucopolysaccharides et permet d'améliorer l'absorption en augmentant l'étalement des solutions. Au contraire, l'adjonction d'anesthésiques locaux provoque une vasoconstriction et conduit à un ralentissement de l'absorption.

Facteurs influençant la vitesse d'absorption	Vitesse d'absorption	Commentaire
Site d'injection		
Site d'injection avec important tissu conjonctif	↓	Barrière à la diffusion
Site d'injection peu vascularisé	↓	Vascularisation faible: surface d'absorption faible
Médicaments		
Poids moléculaire élevé du principe actif	↓	<ul style="list-style-type: none"> • Petite molécule: absorption via capillaires • Grande molécule: absorption via les vaisseaux lymphatiques
Grand volume d'injection	↓	Compression mécanique des capillaires
Coefficient de partage lipides/eau augmenté (soluté lipophile)	↓	Solution aqueuse diffuse plus facilement que solution lipophile
Additifs		
Anesthésiques locaux et adrénaline	↓	Additif conduisant à une vasoconstriction
Refroidissement du site d'injection	↓	Vasoconstriction
Hyaluronidase	↑	Additif augmentant l'étalement du dépôt par destruction des mucopolysaccharides tissulaires
Mouvements au lieu d'injection (ex : frottement)	↑	Vascularisation améliorée (chaleur)

Figure 8 : Facteurs influençant la vitesse d'absorption par voie SC

e. Effets indésirables et contre-indications de la voie sous-cutanée

i. Effets indésirables de la voie SC

Afin de détecter la survenue d'événements indésirables locaux, une vigilance accrue du site d'injection est nécessaire. Celui-ci doit être surveillé, au moins quotidiennement lors de la pose d'un nouvel accès par l'équipe soignante suivante en cas de perfusion discontinue.

Il conviendra de vérifier le point d'injection (douleur, induration, rougeur, nécrose), l'état cutané (altération, œdème, lipodystrophie), l'état général du patient (apparition d'effet indésirable systémique), le fonctionnement correct du système de perfusion, l'état du pansement (étanchéité). L'équipe paramédicale alertera le médecin en charge du patient en cas d'événements indésirables. Tous les EI graves ou non, attendus ou inattendus devront être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Les EI locaux possibles sont l'apparition d'un érythème (rougeur), d'une ecchymose au point d'injection, d'un œdème (normal en début de perfusion) ou d'une induration témoignant du retard d'absorption. Ces derniers sont bénins et réversibles.

D'autres EI plus graves sont possibles tels que la formation d'un abcès par défaut d'asepsie, la formation d'un hématome ou encore la nécrose du tissu sous-cutané (surtout en cas de solutions hypertoniques). La douleur est un effet indésirable fréquent, elle peut être présente à chaque temps (introduction de l'aiguille, durant la perfusion et après le retrait de l'accès).

Il semblerait que la douleur soit inversement proportionnelle au volume injecté [26, 27, 28].

Les EI systémiques dépendent du principe actif administré mais sont indépendants de la voie utilisée.

ii. Contre-indications de la voie SC

La présence d'infection cutanée est la seule contre-indication absolue car la voie SC serait une porte d'entrée infectieuse [21, 25]. La prise concomitante d'un traitement anticoagulant et la présence de troubles de la coagulation, contrairement à la voie IM, sont des contre-indications relatives dont le principal risque est la formation d'un hématome. Ce risque reste toujours inférieur par rapport à la voie IM.

Les situations d'urgence (état de choc), les troubles hydro-électrolytiques sévères et la mauvaise circulation périphérique notamment en cas d'insuffisance cardiaque décompensée représentent des contre-indications relatives à l'utilisation de la voie sous-cutanée, car l'efficacité est alors réduite [29, 30].

3. Utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée

a. Méthode de préparation

Il est préférable d'utiliser la ceftriaxone par voie sous-cutanée en perfusion lente et diluée avec du sérum physiologique NaCl 0,9 % ou encore du Glucosé 5 % voire 2,5%.

La perfusion se fait sur 30 minutes avec ralentissement du débit en cas de douleurs et/ou sensation de brûlures. La quantité de solvant varie de 50 à 100 ml.

b. Incompatibilités et précautions d'emploi

Il ne convient pas d'utiliser de solutions contenant du calcium (Ringer Lactates, polyioniques) pour la reconstitution des flacons de ceftriaxone en raison de la possibilité de précipitation. Elle ne doit également pas être administrée en même temps que ces solutions y compris avec les poches de nutrition parentérale totale. Il est donc indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration. La ceftriaxone est incompatible avec l'amsacrine, la vancomycine, le fluconazole et les aminosides [31]. Le flacon de ceftriaxone se conserve dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et à température ambiante ne dépassant pas 30°C pour une durée maximale de 3 ans avant ouverture. Une fois le flacon ouvert, la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C [31].

PARTIE 2 : MATERIELS ET METHODES

1. Hypothèse de la recherche et retombées attendues

Suite aux décisions de l'EMA et de l'HAS qui restreignent l'utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée par manque de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance, nous avons voulu étudier l'utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée en gériatrie.

Cette étude nous permettra de montrer que son utilisation quotidienne est efficace et sûre, dans le but de faire changer les directives actuelles.

2. Matériel et méthodes

a. Autorisations

Version 1 du 19/01/2021. Autorisation obtenue le 16/02/2021 par la cellule d'évaluation des projets hors loi Jardé de la DRCI (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie, sous couvert du respect de conformité à la Méthodologie de Référence 004 (MR004) de la CNIL (numéro de déclaration : 2208336 v 0).

Projet enregistré sous le numéro **PI2021_843_0042** et par l'acronyme CEFTRIGESC.

b. Objectif principal

Évaluer la tolérance de la ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée chez les patients de 75 ans ou plus, hospitalisés en gériatrie.

c. Objectifs secondaires

1. Évaluer l'efficacité de la ceftriaxone
2. Rechercher les indications de sa prescription
3. Recueil des durées de prescription de la ceftriaxone
4. État des lieux des modalités d'utilisation et de préparation auprès des infirmiers diplômés d'état (IDE) dans les différents services concernés
5. Recueil du ressenti des IDE sur l'utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée.

d. Critères d'inclusion et de non inclusion

i. Critères d'inclusion

Tous les patients de 75 ans ou plus, dans les services de gériatrie du CHU Amiens-Picardie comprenant la gériatrie aigüe, les soins de suites et de réadaptation (SSR), les unités de soins de longue durée (USLD), les patients en établissement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et en unité cognitivo-comportementale (UCC), recevant une prescription de ceftriaxone par voie SC sur la période de 22/03/2021 au 15/08/2021 ont été inclus. Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel DxCare®.

ii. Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus les patients âgés de moins de 75 ans, ceux qui ont eu de la ceftriaxone par voie IV exclusivement et les patients présentant une contre-indication à la ceftriaxone.

iii. Critères d'exclusion

Les patients avec un suivi inférieur à 2 jours au sein de l'établissement ont été exclus.

e. Critères d'évaluation

i. Critère de jugement principal

L'objectif principal a été évalué par un questionnaire spécifiquement conçu pour cette étude, relu et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Ce questionnaire a été rempli quotidiennement par les IDE en charge du patient pendant la durée totale de prescription. Tous les EI ont été déclarés au CRPV.

ii. Critère de jugement secondaire

1. L'efficacité de l'antibiothérapie était définie par l'amélioration des signes biologiques d'infection (normalisation du syndrome inflammatoire, négativation de l'ECBU, de la coproculture ou des hémocultures selon l'infection initialement suspectée).
2. Le recueil des indications consistait à rechercher dans le dossier médical l'indication du traitement et la mention « probabiliste ou adaptée ». En l'absence de précision, nous avons recherché les éléments biologiques sur le germe ciblé et sa date de parution comparée à la date de prescription initiale.

3. La durée totale d'antibiothérapie a été calculée par la recherche de la durée de prescription sur le logiciel de prescription du CHU (Dxcare[®]), la lecture des observations quotidiennes et ordonnances de sorties. En cas d'informations manquantes non tracées ou incomplètes, un appel téléphonique par l'investigateur aux médecins prescripteurs a été réalisé.
4. Le recueil des modalités de l'utilisation de la ceftriaxone a été effectué auprès des IDE des différents services de gériatrie sur la méthode de préparation (solvant utilisé, dilution, durée perfusion, type de cathéter et sa taille).
5. Le ressenti des IDE sur l'utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée a été mené par l'investigateur, en utilisant comme support un questionnaire simple et anonyme avec échelle de Likert.

f. Déroulement de la recherche

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique menée sur le CHU d'Amiens-Picardie. L'inclusion des patients s'est déroulée du 22/03/2021 au 15/08/2021 à l'aide du logiciel de prescription Dxcare[®]. Le relevé des prescriptions de ceftriaxone a été effectué par la pharmacienne hospitalière quotidiennement initialement puis toutes les 72h. Au total, 137 patients respectaient les critères d'inclusion et 20 patients ont été exclus (Figure 10). Une fois le patient inclus, les IDE devaient remplir un questionnaire quotidiennement, après chaque administration de ceftriaxone. Les données ont été intégrées et stockées dans l'espace de travail mis en ligne par la Direction des Services Numériques (DSN) de l'établissement.

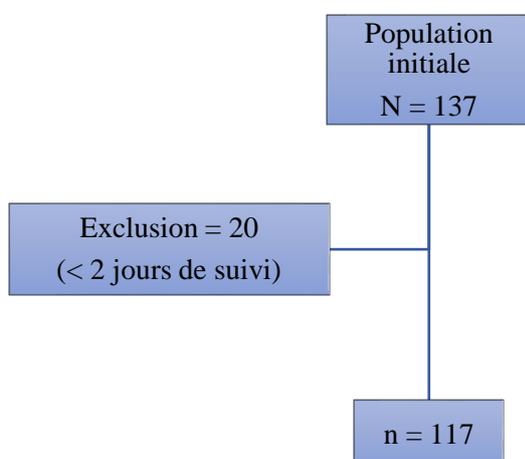


Schéma 1 : Flowchart

3. Méthode statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R[®], version Ri 386.4.0.2. Un test du χ^2 a été réalisé pour les comparaisons de variables qualitatives (résultats donnés en pourcentages) et un test t de Student a été réalisé pour les comparaisons de variables quantitatives, soit par un standard Two Sample t-test soit par un Welch Two Sample t-Test selon les variances des groupes. En cas de conditions de validités non respectées, les tests non paramétriques ont été réalisés à savoir, un test exact de Fischer à la place du test du χ^2 et le test de Wilcoxon à la place du test t de Student. Chaque résultat sur des variables quantitatives a été donné avec son écart-type en cas de variable suivant une loi normale ou avec ses intervalles interquartile si la variable ne suivait pas une loi normale. La normalité des variables a été définie visuellement puis éventuellement complétée par une analyse graphique *qqplot* et par un test de Shapiro en cas de doute. Un résultat a été considéré comme significatif si $p < 0,050$.

4. Résultats

a. Caractéristiques générales de la population

L'ensemble des données caractéristiques de la population de notre échantillon est décrit dans le tableau 2. L'âge médian de notre population était de 88 ans (83-92) allant de 75 ans à 104 ans. Notre échantillon comptait 65% de femmes et 35 % d'hommes, le poids médian était de 63 kg (55,00-75,3) pour un IMC médian de 25 (22-29) allant de 14 à 51 kg/m². En moyenne, l'albuminémie était de $29,4 \text{ g/l} \pm 4,6$. On retrouvait une hypertension artérielle chez 72 % des cas, une insuffisance rénale chronique chez 54 % des patients dont 15 % au stade sévère, une fibrillation atriale dans 31 %, un AVC dans 30 %, un diabète dans 30 %, une insuffisance cardiaque dans 35 % (majoritairement à fraction d'éjection systolique normale) et une pathologie respiratoire dans 9 % des cas.

Les patients bénéficiaient d'une hydratation par voie sous-cutanée dans 73 % des cas. Les principales classes médicamenteuses prescrites étaient les antalgiques (45%), les anxiolytiques (38%) et les anticoagulants (33%).

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques des patients	n (%)
<i>Patients</i>	117 (100)
Hommes	41 (35)
Femmes	76 (65)
Age médian	88
IMC médian	25
Albuminémie, M ± SD	29,4 ± 4,6
<i>Mode de vie</i>	
Domicile	66 (56)
Institution (USLD ou EHPAD)	51 (44)
<i>Comorbidités</i>	
Insuffisance rénale ¹	63 (54)
Légère	20 (17)
Modérée	24 (20)
Sévère	18 (15)
Terminale	1 (0,8)
Hypertension artérielle	84 (72)
Diabète	36 (30)
Dyslipidémie	37 (31)
Syndrome parkinsonien	19 (16)
Fibrillation atriale	37 (31)
Insuffisance cardiaque	41 (35)
FEVG normale	29 (25)
FEVG altérée ²	6 (5)
FEVG inconnue	6 (5)
Pathologies respiratoires ³	10 (9)
Dysthyroïdie	17 (14)
Néoplasie active	7 (6)
AVC ⁴	36 (30)
MTEV	17 (14)
AOMI	11 (9)
<i>Thérapeutiques associées</i>	
Autres traitements SC	101 (86)
Hydratation SC	85 (73)
Antalgiques	53 (45)
Antidépresseurs	33 (28)
Antiagrégants plaquettaire	27 (23)
Anxiolytiques	44 (38)
Neuroleptiques	10 (8)
Anticoagulants	39 (33)
AOD	37 (31)
Héparines ⁵	2 (1)

Abréviations : IMC: indice de masse corporelle; USLD: unité de soins de longue durée; EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; AVC : accident vasculaire cérébral ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; SC : sous-cutané ; AOD : anticoagulants oraux directs.

Définitions :

¹ Estimation faite par la formule « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD) en ml/min/1.73 m². Classification de l'insuffisance rénale selon MRC (maladie rénale chronique). Basé sur la fonction rénale de base, les insuffisances rénales aiguës n'ont pas été prises en compte dans la classification.

² Insuffisance cardiaque à FE altérée définie par une FE inférieure ou égale à 45%

³ Pathologies respiratoires définies par bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) et asthmes.

⁴ Les AVC comprenaient les AVC ischémiques et hémorragiques

⁵ Comprendait les héparines calciques, les héparines non fractionnées et les héparines de bas poids moléculaires.

b. Paramètres gériatriques de la population

Nous avons recueilli 9 paramètres gériatriques: le score de Charlson de comorbidité, le score du groupe iso-ressources (GIR), les activités de la vie quotidienne estimées par l'échelle Activities of Daily Living (ADL), la présence de troubles neurocognitifs et de troubles du comportement, la présence de trouble de déglutition, de chutes répétées, de troubles visuels, de troubles auditifs et la présence d'escarre (Tableau 3).

Notre échantillon était alors représentatif d'une population gériatrique avec un score de Charlson médian de 8 (6-9) allant de 4 à 14, la présence de troubles neurocognitifs chez 82 % des patients, représentant la principale comorbidité. Le MMSE n'était connu ou réalisé < 1 an que pour la moitié des patients (59 patients) avec une médiane à 16,5 (13-21,7) allant de 2/30 à 28/30. Les troubles de déglutition représentaient 45 % des patients de notre population.

Les patients étaient considérés comme chuteurs si la mention de « chutes à répétitions » dans le dossier médical était retrouvée ou s'il y avait eu survenue d'au moins 2 chutes durant l'hospitalisation. Ainsi, notre population comportait 25 % de patients chuteurs. Concernant l'autonomie, l'ADL médian était à 2 (0-4) allant de 0 à 6. La population était hétérogène sur les niveaux d'ADL avec 3% des patients indépendants (ADL 6/6), 42 % en dépendance modérée (ADL de 3 à 5) et 55% en dépendance sévère (ADL de 0 à 2). Le GIR médian à 3 (1-4) allant de GIR 1 à GIR 6.

Tableau 3 : Paramètres gériatriques de la population

<i>Paramètres gériatriques</i>	n (%)
Score GIR ¹	3
ADL score	2
Score de Charlson	8
Troubles neurocognitifs	97 (82)
Mineurs	13 (11)
Majeurs	84 (72)
Trouble du comportement	53 (45)
Trouble de déglutition	53 (45)
Déficit sensoriel (visuel ou auditif)	38 (32)
Escarre	47 (40)
Chutes à répétitions	30 (25)

ADL : Activities of Daily Living

GIR : Groupe iso-ressources

¹ Score GIR : reflète le niveau de perte d'autonomie, calculé à partir de la grille AGGIR.

c. Le critère de jugement principal

La tolérance a été évaluée sur l'évaluation de la douleur et des effets secondaires systémiques/locaux. La douleur a été évaluée en hétéro-évaluation par l'IDE réalisant le geste selon l'échelle de son choix ou son ressenti. Les effets secondaires ont été recueillis de façon prospective et quotidienne. Les EI systémiques ont été rapportés par les médecins sur un questionnaire spécifique (Annexe 5) ou par lecture des dossiers le cas échéant. Les EI locaux ont été recherchés par les IDE et les médecins prenant en charge les patients (Annexes 4 et 5).

d. Analyses univariées sur le critère de jugement principal

i. Évaluation de la douleur

Sur les 117 patients, 67 (57 %) ont présenté une douleur à au moins un des temps de l'administration du traitement. Il y avait alors 50 patients douloureux à l'introduction du cathéter (43 %), 36 durant la perfusion (31 %) et 9 après la perfusion (8 %). On compte 28 patients douloureux exclusivement lors de l'introduction du cathéter (24 %), 11 exclusivement durant la perfusion (9%), 3 exclusivement après la perfusion (3%) et 25 (21 %) avaient des douleurs à plusieurs temps de l'administration.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association de la douleur avec la prise d'antalgiques ($p = 0,317$), quel que soit les paliers utilisés (palier 1 [$p = 0,217$], palier 2 [$p = 1,00$] et palier 3 [$p = 0,869$]). De même, aucune association significative entre la douleur et la prise d'antidépresseurs ($p = 0,501$), d'anxiolytiques ($p = 0,077$) ou l'administration d'autres traitements par voie SC ($p = 0,142$). En revanche l'administration d'une hydratation par voie SC était associée à la douleur ($p < 0,006$) (tableau 4).

	Douleurs OUI (n = 76)	Douleurs NON (n = 41)	n	p
Hydratation SC, n				
OUI	49 (64%)	36 (88%)	85	<0.01
NON	27 (36%)	5 (12%)	32	-

Tableau 4 : Répartition douleur et hydratation SC

La douleur n'était pas associée à la présence de troubles neurocognitifs ($p=0,142$) qu'ils soient mineurs ou majeurs, ni à la présence de troubles du comportement ($p=0,345$).

Aucune association retrouvée entre douleur et hypoacousie ($p = 0,373$), troubles visuels ($p = 0,446$), dénutrition modérée ($p = 0,368$), dénutrition sévère ($p = 0,886$), poids ($p = 0,387$), diabète ($p = 0,498$), présence d'escarres ($p = 0,317$) ni aux sites d'injections ($p = 0,204$).

ii. Évaluation des effets indésirables systémiques et locaux

Aucun effet secondaire systémique n'a été observé dans notre étude.

Comme toutes les injections de ceftriaxone se sont faites à la posologie de 1g, aucun lien entre effet secondaire et posologie n'a pu être recherché.

1) Les différents EI locaux :

Les effets secondaires locaux ont été répartis en œdème, érythème, nécrose, induration, collection et autre (Annexe 4). Nous avons eu 73 patients (62,4%) sans aucun EI local, 44 patients (37,6%) avec au moins un EI local et au total 51 EI locaux ont été recensés. Il y a eu 36 œdèmes (30,8% des patients), 8 indurations (6,8% des patients) et 7 érythèmes (6% des patients). Aucun cas de nécrose ou de collection n'a été observé dans notre étude. Il y a eu 30 patients avec œdème local seul, 3 patients avec érythème seul et 4 patients avec induration seule. Certains EI locaux ont été cumulés dont 3 patients (2,6%) avec œdème et érythème, 3 patients (2,6%) avec œdème et induration, 1 patient avec érythème et induration (0,9%). Aucun patient n'a cumulé plus de 2 effets secondaires locaux (schéma 2).

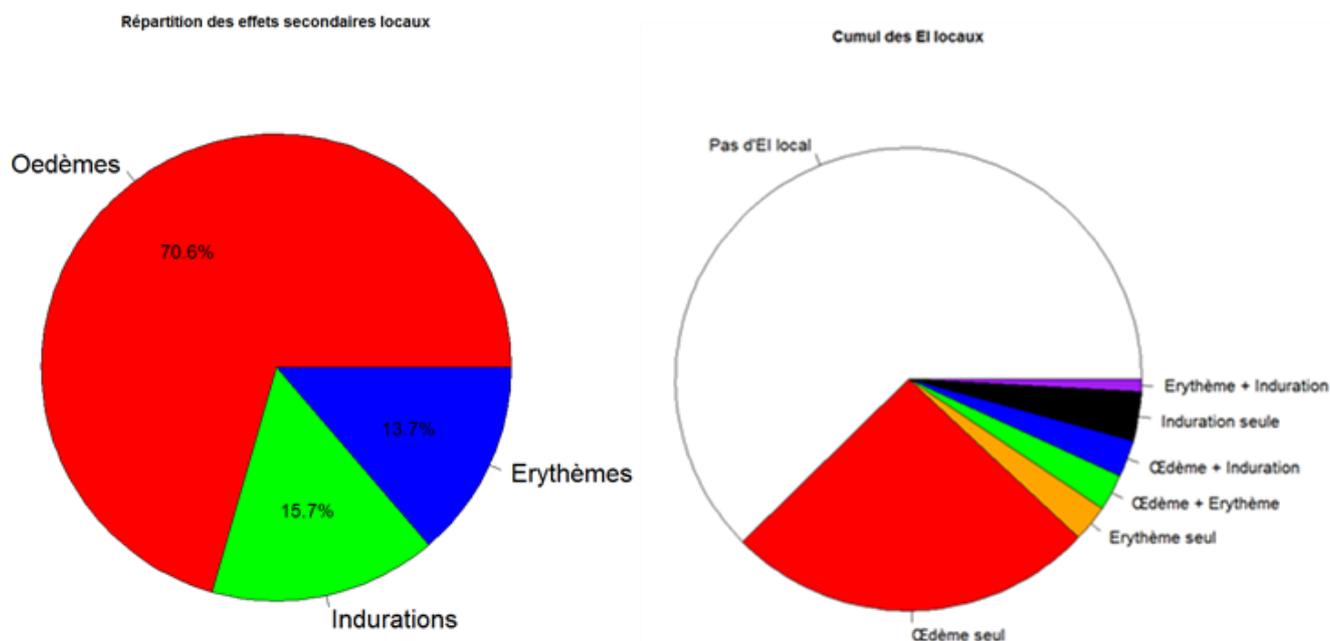


Schéma 2 : Répartition et cumul des EI locaux

2) *Caractéristiques des patients et survenue des EI locaux*

La survenue d'un effet indésirable local n'a pas été associée aux caractéristiques des patients (âge [p=0,351], sexe [p=0,333], poids [p=0,935], albumine [p=0,985], dénutrition [p=0,578], ADL [p=0,527], score de Charlson [p=0,307], troubles cognitifs [p=0,585]), aux antécédents d'affections cutanées (p= 0.457), à l'administration d'autres traitements par voie SC (p=0.319) ni à la durée de traitement SC par la ceftriaxone (p=0,347). Les EI locaux n'ont pas été associés aux sites d'injections (p=0,059), à l'état cutané du patient (p=0,340) ni aux jours de pose des cathéters (p=0.263).

L'effet indésirable d'**œdème** n'a été significativement associé à aucune caractéristique initiale des patients (sexe [p=0,498], âge [p=0,799], poids [p=0,318], albumine [p=0,571], dénutrition [p=0,730], natrémie [p=0,652], insuffisance veineuse [p=0,229], insuffisance cardiaque préservée ou non [respectivement p=0,215 et p=0,0,360], antécédent d'AVC séquellaire ou non [respectivement p=0,640 et p=0,662], déambulation [p=0,566]).

L'œdème n'était pas non plus associé à la présence des perfusions sous-cutanées concomitantes (p=0,201), aux autres traitements sous-cutané (p=1,00) ou à la durée du nombre de jour de ceftriaxone SC (p=0,254). Cet EI n'était pas significativement associé à l'EI d'induration (p=0,700) ou d'érythème (p=0,675).

L'effet indésirable d'**induration cutanée** n'était pas significativement associé au sexe (p=0,258), à l'âge (p=0,778), au poids (p=0,684), au diabète (p=0,248), aux antécédents d'abcès (p=0,245), aux affections cutanées (p=1,00) ni à la présence de perfusion d'hydratation sous-cutanées (p=1,00) ou à la durée de traitement SC par ceftriaxone (p=0,799).

L'effet indésirable d'**érythème** n'a pas été significativement associé au sexe (p=1,00), au poids (p=0,572), au diabète (p=0,435), à la prise d'anticoagulant oraux directs (p=0,429), d'antiagrégant plaquettaire (p=0,199), de traitement thromboprophylactique (0,248) ou curatif (p=1,00), ni aux perfusions sous-cutanées concomitantes (p=1,00) ou à la durée du nombre de jour de ceftriaxone SC (p=0,680).

3) *Sites d'injections*

Sur l'ensemble des 529 injections réalisées (plusieurs injections par patients), 122 (23,1%) étaient sur l'abdomen, 394 (74,5%) sur une cuisse, 9 (1,7%) sur les lombes, 3 (0,6%) sur l'omoplate et 1 (0,2%) sur le bras.

Il y avait une répartition droite - gauche strictement équitable au niveau des sites d'injections (263 de chaque et 4 données manquantes), témoignant d'une bonne alternance des sites perfusés (Schéma 3).

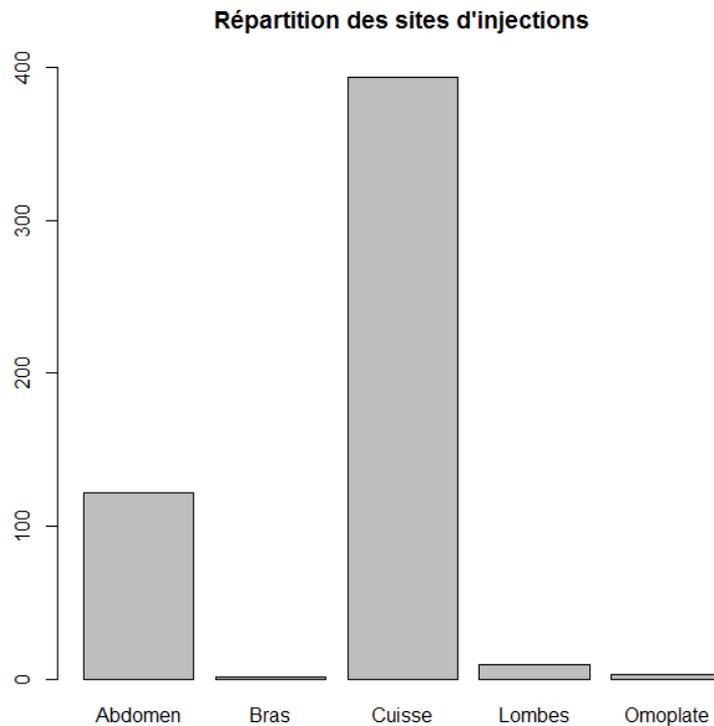


Schéma 3 : Répartition des sites d'injections

4) *Qualité de la peau perfusée*

L'infirmière déclarait l'état cutané de sa zone d'injection. La peau était saine à 86,4%. La zone perfusée était déjà œdématiée dans 10,8% des cas, avait une rougeur dans 2,3% des cas ou avait une induration dans 1.3% des cas (Schéma 4).

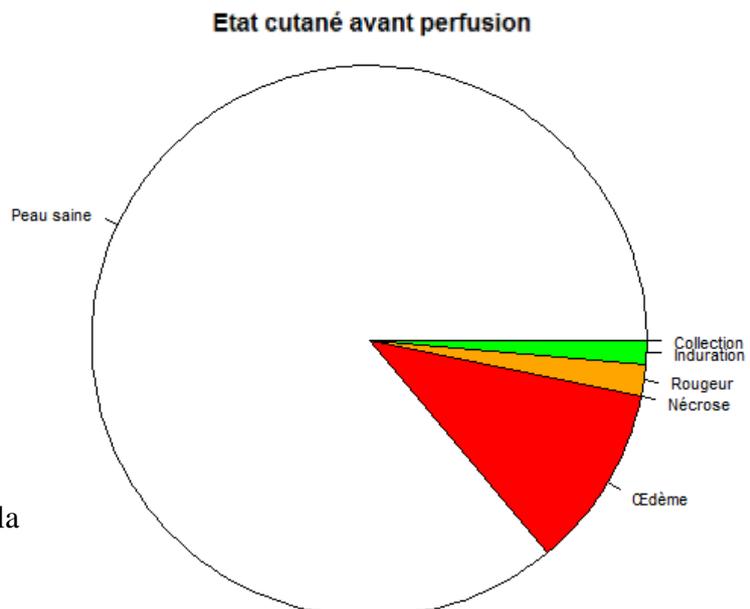


Schéma 4 : État cutané de la zone perfusée

iii. Association entre douleur et EI locaux

Les EI locaux pris dans leur ensemble étaient corrélés à la douleur ($p < 0.001$).

Il n'y avait pas d'association entre la présence d'un œdème avant injection et la douleur ($p = 1,000$) néanmoins une association statistiquement significative a été retrouvée entre la douleur et la formation d'un œdème comme effet indésirable ($p < 0,001$) et l'apparition d'une induration ($p = 0,010$). La douleur n'était cependant pas associée à l'apparition d'un érythème ($p = 0,697$) (Tableau 5).

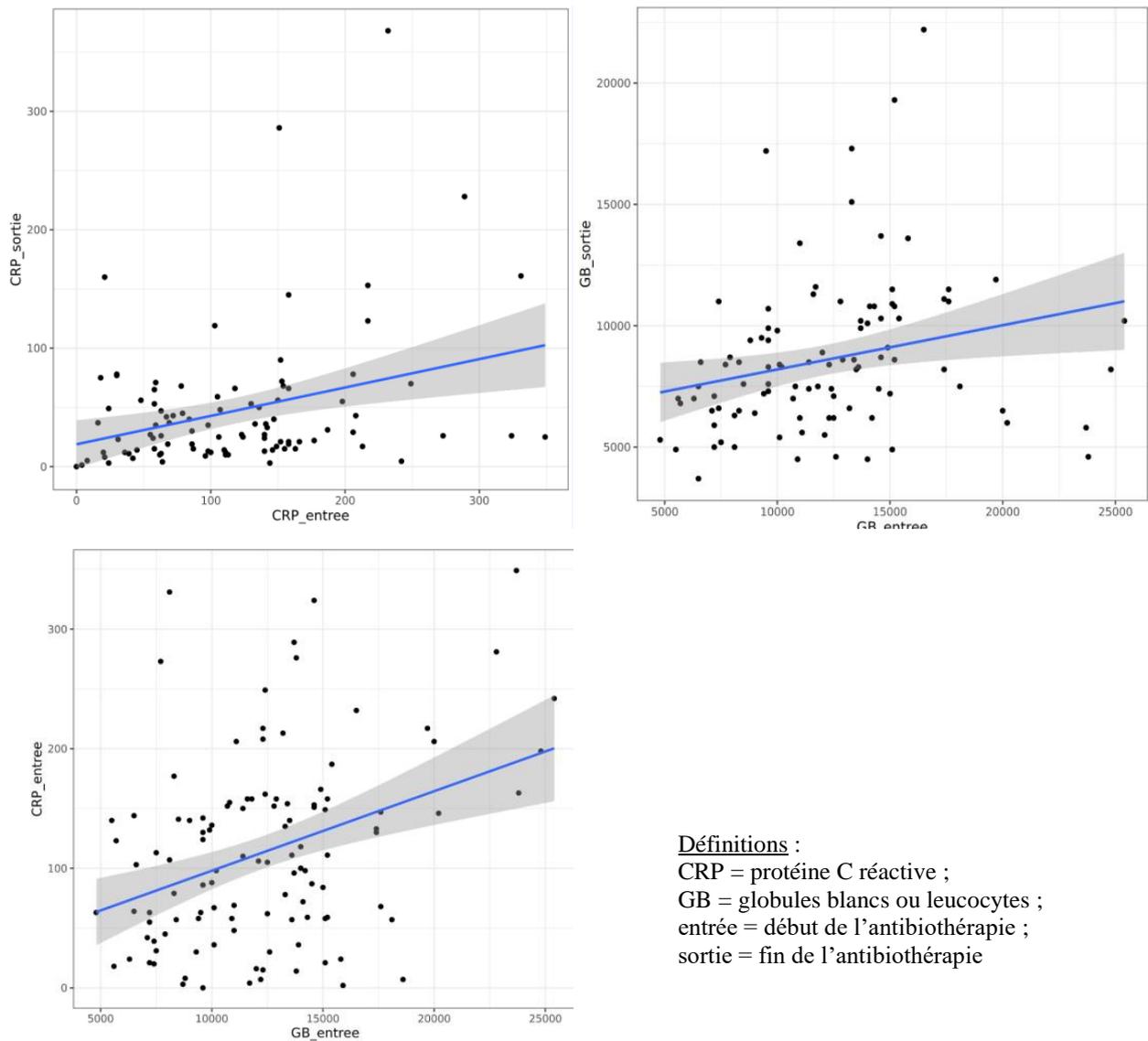
EI locaux n = 51	Douleurs OUI n = 67	Douleurs NON n = 50	p
Œdème (n = 36)	36 (47 %)	0 (0%)	< 0,001
Érythème (n=7)	5 (7,5%)	2 (4%)	0,697
Induration (n=8)	8 (12%)	0 (0%)	0,010
Nécrose (n=0)	0 (0%)	0 (0%)	-
Collection (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)	-

Tableau 5 : Répartition des effets indésirables locaux selon la douleur

e. Analyses des critères secondaires

i. Efficacité de la Ceftriaxone par voie SC

L'efficacité de l'antibiothérapie a été déterminée par la décroissance du syndrome inflammatoire biologique. Aucun autre examen biologique complémentaire (ECBU, hémoculture ou coproculture de contrôle) pouvant témoigner d'une efficacité n'était disponible. Les marqueurs de l'inflammation (CRP en mg/l et leucocytes par mm^3) étaient associés entre eux et la décroissance a été significative (tous avec $p < 0.001$) témoignant d'une efficacité (schéma 5).



Définitions :

CRP = protéine C réactive ;

GB = globules blancs ou leucocytes ;

entrée = début de l'antibiothérapie ;

sortie = fin de l'antibiothérapie

Schéma 5 : Corrélation entre marqueurs de l'inflammation (CRP et GB) à l'entrée et la sortie

Il n'y avait pas d'association entre la valeur de la CRP initiale et le type d'infection ($p=0,269$) (schéma 6) ou entre le nombre de leucocytes et le type d'infection ($p=0,237$) ou le germe ($p=0,090$). Il n'y avait pas non plus d'association entre la positivité de la procalcitonine (PCT) et la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste ($p=0,279$) ou le type d'infection ($p=0,062$).

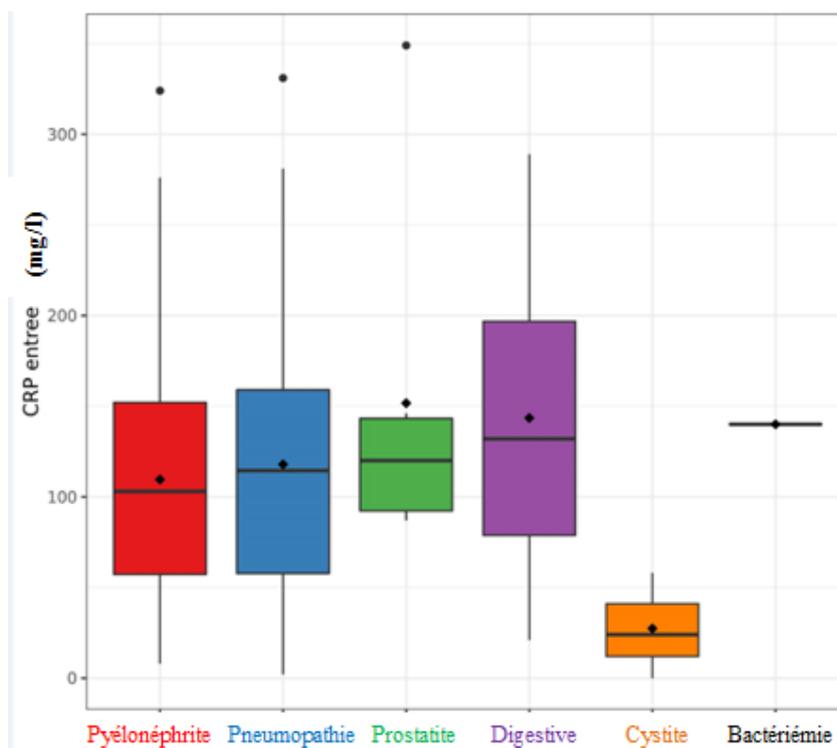


Schéma 6 : Répartition des types d'infections selon CRP initiale

ii. Indications des prescriptions

Les prescriptions de Ceftriaxone par voie SC concernaient dans plus de la moitié des cas des infections urinaires (63 %) puis des pneumopathies (40 %), des bactériémies (7 %) et des infections digestives (4%) (Schéma 7). Dans 85,5% des cas, l'antibiothérapie était probabiliste (tableau 11).

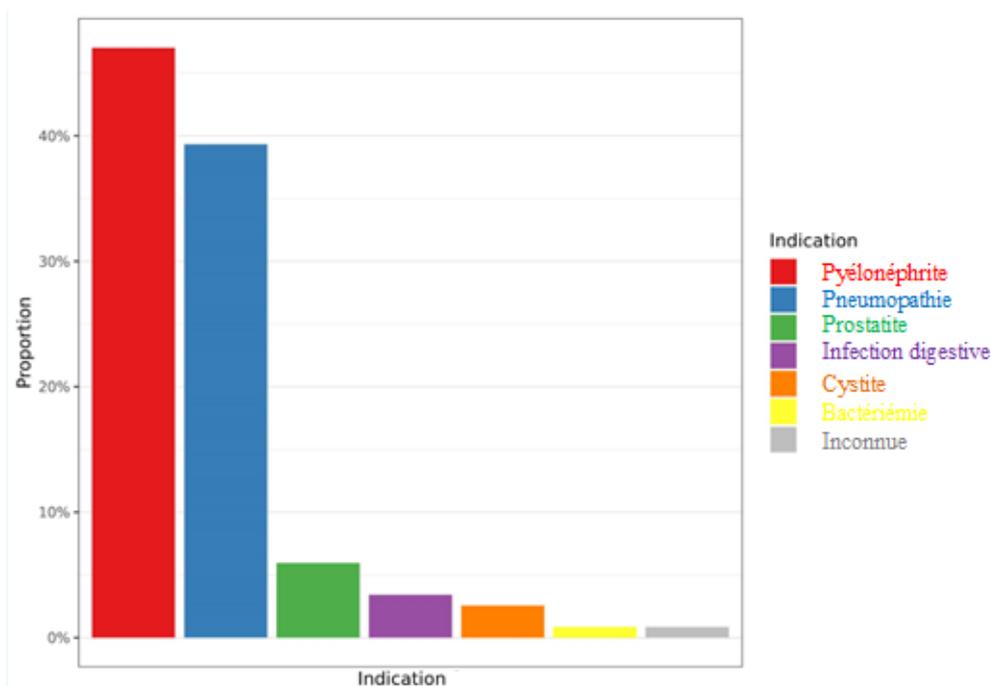


Schéma 7 : Proportions des prescriptions selon l'indication

Écologie des patients

Il n'y a pas d'association entre le profil de résistance à la ceftriaxone et le changement d'antibiotique ($p=0,080$). Par ailleurs, pour les 11 patients avec résistance à la ceftriaxone, 5 n'ont pas eu de relai pour un antibiotique adapté à l'antibiogramme (tableau 6)

Profil résistance Ceftriaxone	Sensible (S) (n = 50)	Résistant (R) (n = 11)	Intermédiaire (I) (n = 1)	n	p
Changement ATB, n					
NON	39 (78%)	5 (45%)	1 (100%)	45	0.08
OUI	11 (22%)	6 (55%)	0 (0%)	17	-

Tableau 6 : Changement d'antibiothérapie selon le profil de résistance à la ceftriaxone

Sur les 117 patients, l'infection a pu être documentée pour 66 d'entre eux (56 %).

Les 51 patients restants pour lesquels aucun germe n'a été identifié correspondent à 38 pneumopathies, 6 pyélonéphrites, 4 infections digestives, 2 prostatites et 1 infection d'origine inconnue. Les raisons de l'absence d'identification de germe sont l'absence de prélèvement réalisé ou un prélèvement ininterprétable (souillure). Parmi les 66 infections documentées, un seul germe a été identifié chez 52 patients et 2 germes identifiés sur le même prélèvement chez 14 patients. Au total, 19 espèces ont pu être identifiées, classées selon leur profil de résistance à la ceftriaxone (tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des germes identifiés et de leur profil de résistance à la Ceftriaxone

GERME	Profil résistance ceftriaxone		
	I	R	S
<i>Aerococcus sanguinicola</i>	-	-	-
<i>Aerococcus urinae</i>	-	-	-
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	0	0
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0	1
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	-	-	-
<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	-	-	-
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	-	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	1
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1	0
<i>Escherichia coli</i>	0	2	39

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	3	7
<i>Morganella morganii</i>	0	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	7
<i>Proteus penneri</i>	0	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	2	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0	0	1

Abréviations : I : intermédiaire, R : résistant ; S : sensible

Tableau 8 : Mécanismes des résistances identifiés

Mécanisme de résistance	Effectif
Pénicillinase de haut niveau	22
Pénicillinase de bas niveau	7
Bétalactamase à spectre étendu (BLSE)	5
Modification PLP	1
Hyperproduction de bétalactamase chromosomique (SHV)	1
Surexpression des systèmes d'efflux	2
Céphalosporinase de bas niveau	3
Céphalosporinase hyperproduite	1

Allergies connues aux antibiotiques

Notre population comprenait 12 patients (10 %) où il figurait dans leur dossier médical la mention d'allergie à un antibiotique dont 8 patients avec allergie aux pénicillines au sens large (tableau 9). Ces 8 patients ont toutefois reçu plusieurs administrations de ceftriaxone sans survenue d'effets indésirables.

Tableau 9 : Répartition des allergies aux antibiotiques dans l'échantillon

	n (%)
Allergies aux antibiotiques	12 (10)
Pénicillines	8 (7)
Amoxicilline-acide clavulanique	2 (1)
Pristinamycine	3 (2)
Fluoroquinolones	2 (1)
Autres ¹	2(1)

¹ Autres : Allergie sulfaméthoxazole- triméthoprime (1), allergie métronidazole (1)

iii. Durées de prescription selon le type d'infection

La durée totale moyenne de l'antibiothérapie toutes infections confondues était de $9,1 \pm 2,9$ jours. Il n'y avait pas de différence entre la durée totale d'antibiothérapie et l'indication ($p=0,905$). Les durées totales d'antibiothérapie (durée du traitement initial et relai SC comprise) allaient de 3 jours à 16 jours (schéma 8).

Parmi les 4 patients qui ont bénéficié de 3 jours d'antibiothérapie par ceftriaxone SC, seul 1 patient n'a pas eu de relai par un autre antibiotique. Les 3 autres ont été relayés par Augmentin® per os, Linezolid per os et Ciprofloxacine per os.

	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n	p	test
Pyélonéphrite	9.27 (± 2.90)	10.0 [7.00 - 10.0]	3.00	15.0	55	0.9	Kruskal-Wallis
Pneumopathie	9.09 (± 2.83)	8.00 [7.00 - 10.0]	3.00	16.0	46	-	-
Prostatite	9.57 (± 4.69)	7.00 [7.00 - 14.0]	3.00	15.0	7	-	-
Infection digestive	8.00 (± 1.83)	8.00 [6.75 - 9.25]	6.00	10.0	4	-	-
Cystite	8.33 (± 1.53)	8.00 [7.50 - 9.00]	7.00	10.0	3	-	-
Bactériémie	10.0 (\pm)	10.0 [10.0 - 10.0]	10.0	10.0	1	-	-

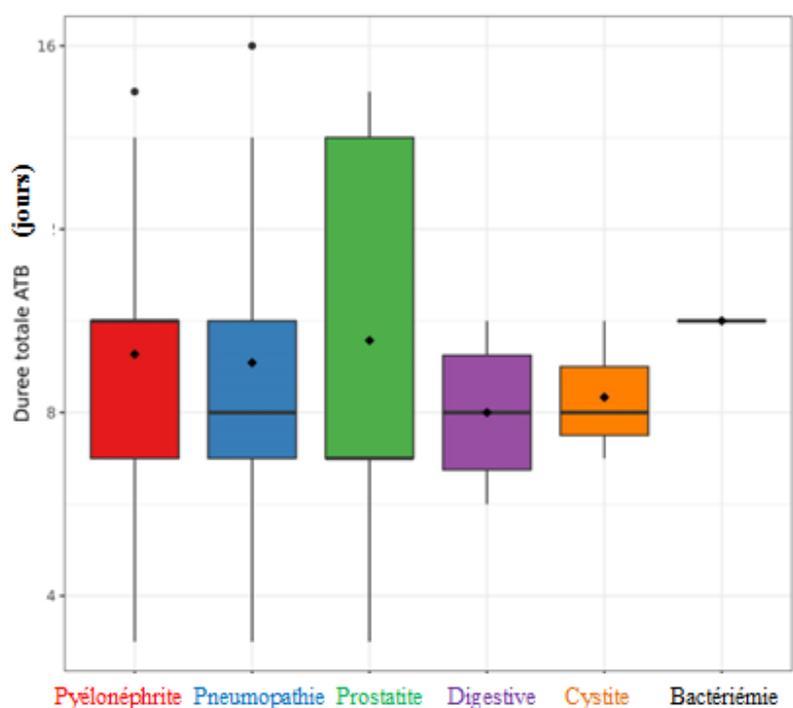


Schéma 8 : Durée totale de l'antibiothérapie selon l'indication

Dans 58% des cas, la ceftriaxone était prescrite en première intention par voie sous-cutanée. Pour les 42 % restants, la prescription de ceftriaxone en sous-cutanée faisait relai d'une antibiothérapie par voie intraveineuse (32 % ceftriaxone IV, 6% Augmentin® IV et 4 % Cefotaxime) avec un jour médian de relai à 3 jours (2-5) allant de 2 à 8 jours.

Tableau 10 : Résumé du profil infectieux de la population

Profil infectieux	n (%)
Source de l'infection	
Pneumopathie	47 (40)
Infections des voies urinaires ¹	74 (63)
Infections digestives	5 (4)
Bactériémies	8 (7)
Pathogène isolé	
<i>Escherichia coli</i>	40 (34)
<i>Proteus mirabilis</i>	8 (7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1)
Autres	18 (15)
Durée moyenne de l'antibiothérapie (jours)	9,1 ± 2,9
Prescription en 1^{ère} intention voie SC	68 (58)
Jour médian du relai en SC	3
Antibiothérapie probabiliste	100 (85,5)
Antibiothérapie adaptée	17 (14,5)
CRP moyenne	114,3 ± 78
Bi-antibiothérapie	16 (13)

Abréviations : SC : sous-cutané / Définitions : ¹ comprends les cystites, les prostatites et les pyélonéphrites

iv. Recueil des modalités d'utilisation et préparation

Les modalités d'utilisation et de préparation de la perfusion de ceftriaxone sous-cutanée ont été recueillies auprès des IDE sur un questionnaire spécifique (Annexe 6) distribué et mis à disposition dans les différents services concernés par cette étude. Au total, nous avons réceptionné 52 questionnaires remplis sur les 85 IDE recensées sur l'ensemble des services soit un taux de réponse de 61 %.

L'analyse de ces questionnaires nous montre que l'administration de la ceftriaxone par voie SC est toujours réalisée en perfusion lente sur une durée variant de 10 min à 60 min, la majorité (80,8 %) l'administrait en 30 minutes (Schéma 9)

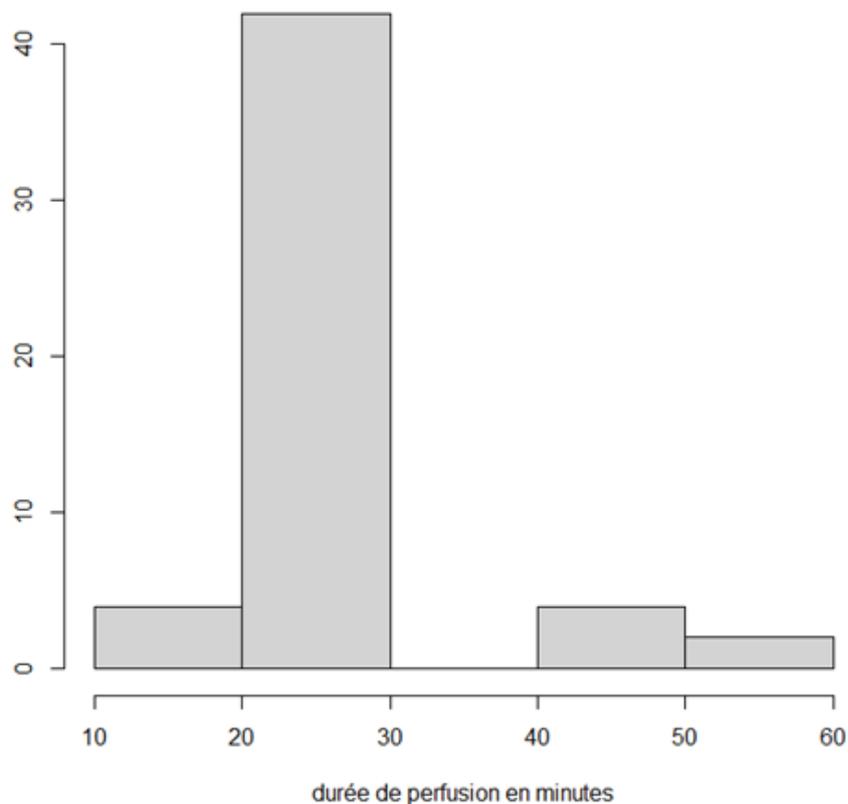


Schéma 9 : Durée des perfusions de Ceftriaxone SC selon les IDE

Les cathéters utilisés étaient souples (49 soit 94,2%) ou rigides (3 soit 5,8%) et la taille des aiguilles utilisées étaient principalement du 24G (34 IDE soit 65,4%) ou 22G (17 IDE soit 32,7%) et 1 IDE utilisait du 18G. Le solvant utilisé dépendait de l'IDE : 44 (84,6%) utilisaient du NaCl 0,9% et 8 (15,4%) utilisaient du G5%. La quantité de solvant variait de 50 ml pour 36 IDE (69,2%) à 100 ml pour 16 IDE (30,8%).

Le cathéter était changé tous les jours à l'exception de 3 IDE qui ont déclaré laisser le cathéter en place durant 4 jours.

v. Ressenti des IDE sur l'utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée.

Le ressenti des IDE sur la douleur liée spécifiquement à la perfusion de ceftriaxone SC a été évalué sur le questionnaire de l'Annexe 6 par la question suivante « pensez-vous que la pose de ceftriaxone par voie sous-cutanée est un geste douloureux ? » avec une réponse possible selon une échelle type Likert (geste extrêmement, très douloureux, moyennement, peu ou pas du tout douloureux).

La répartition se faisait entre moyennement douloureux et peu douloureux pour 24 d'entre elles (46,2%) respectivement, et très douloureux ou pas du tout douloureux pour 2 d'entre elles respectivement (3,8%).

Sur le questionnaire de suivi quotidien propre à chaque patient inclus (Annexe 4), si la perfusion de ceftriaxone SC a été perçue par l'IDE comme douloureuse pour le patient, les raisons de cette perception ont été recensées parmi des réponses proposées (en lien avec maigreur, obésité, présence de troubles cognitifs, présence de trouble du comportement ou phobie de l'aiguille) et avec possibilité de réponse libre dans la case « autre ».

Parmi les réponses des IDE, 18 déclaraient avoir trouvé le patient douloureux du fait de sa maigreur, 8 en lien avec l'obésité, 96 par peur de l'aiguille et 75 du fait de la présence de troubles cognitifs (Schéma 10). La peur de l'aiguille a été présente chez 50 patients (42,7%) et était d'ailleurs significativement associée à la douleur ($p < 0.001$).

Parmi les réponses libres sur la perception douloureuse, 10 IDE jugeaient l'acte douloureux en raison du principe actif utilisé (ceftriaxone) qu'elles décrivaient comme « réputé pour provoquer des brûlures », 3 IDE considéraient le geste douloureux en raison du caractère invasif selon elles et 2 IDE rapportaient la douleur en lien avec la répétition quotidienne des injections.

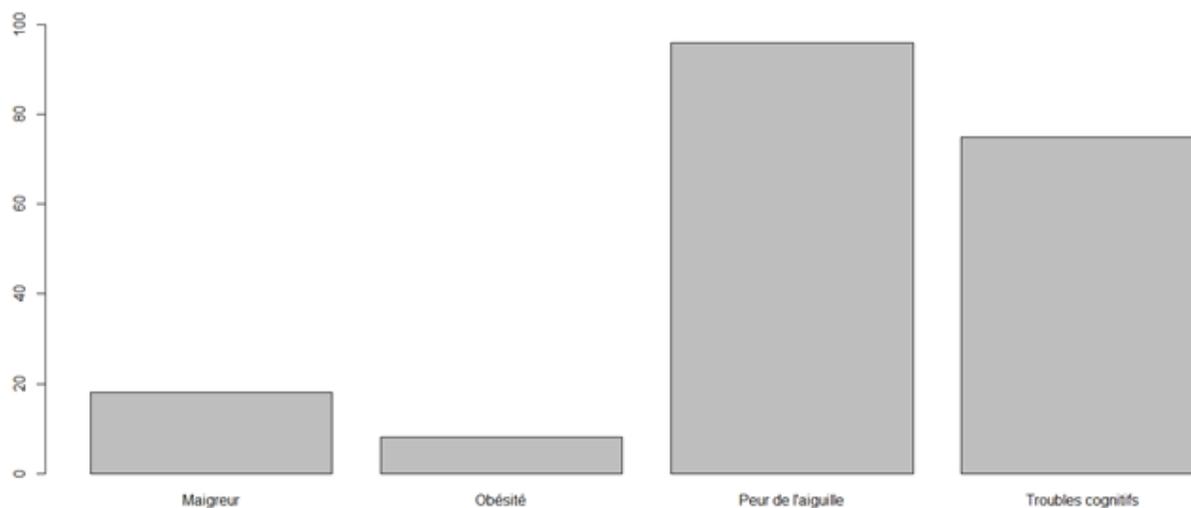


Schéma 10 : Raisons de la perception douloureuse de l'IDE en fonction du patient

Gestion de la douleur par les IDE

Pour gérer la douleur, chaque IDE utilisait une/des techniques selon ses habitudes, détaillées dans le tableau 11 et le schéma 11.

Les traitements utilisés par l'IDE pour la gestion de la douleur dépendaient des prescriptions médicales concomitantes. Seule 1 IDE réalisait un changement de site d'injection en cas de douleur.

Tableau 11 : Répartition des méthodes de gestion de la douleur

Aucune méthode (0)	1 (1,9%)
Relaxation (A)	6 (11,5%)
Réassurance (B)	42 (80,8%)
Distraction (C)	36 (69,2%)
Adjonction de hyaluronidase ou de lidocaïne (D)	2 (3,8%)
Diminution du débit de perfusion (E)	3 (5,8%)

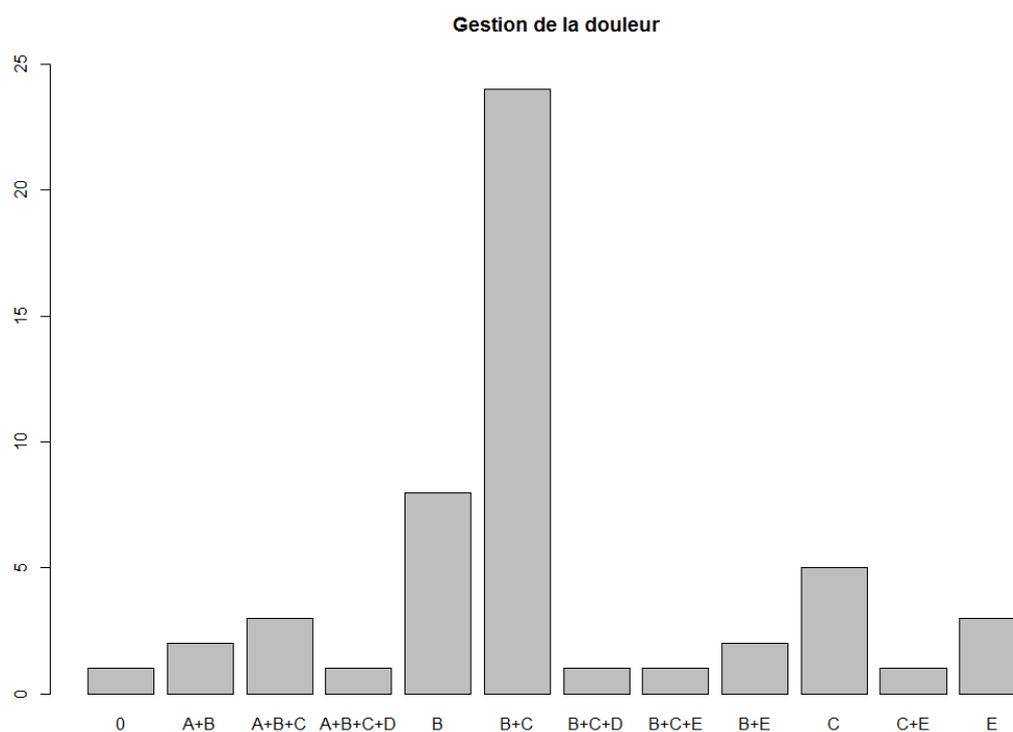


Schéma 11 : Méthodes employées par les IDE pour la gestion de la douleur

PARTIE 3 : DISCUSSION

Principaux résultats :

1. Critère de jugement principal

Notre étude a montré une bonne tolérance avec l'utilisation de la ceftriaxone par voie SC à posologie de 1 gramme en population gériatrique. Sur les 117 patients inclus, aucun EI systémique n'a été observé et 62,4 % des patients n'ont présenté aucun EI local.

Nous avons observé 1/3 des patients avec de l'œdème post-injection et environ 6 % d'érythème et d'induration. Il s'agissait donc d'événements réversibles après la perfusion, sans complication et en particulier sans nécrose cutanée. Si la tolérance locale et systémique était satisfaisante, il n'en reste pas moins que 60 % ont présenté des douleurs lors du geste, principalement par la pose de l'accès.

Depuis la création de la base nationale de pharmacovigilance en 1985, seul 8 cas de nécrose cutanée secondaire à l'administration SC de ceftriaxone ont été rapportés. Ces 8 cas concernaient des patients âgés de 70 à 98 ans après l'injection de doses comprises entre 1 et 2 g/24 h. Nous n'avons à ce jour aucune étude sur la tolérance en « vraie vie » en population gériatrique puisque les études menées jusqu'alors ne concernaient que des patients jeunes et aucune n'évaluait la tolérance comme critère de jugement principal. C'est le cas de l'étude de Bricaire en 1988 [11] qui avait observé des cas de nécrose cutanée à une posologie de ceftriaxone de 2 grammes chez une population d'âge moyen de 67 ans et de l'étude de Centeno Cortés en 2008 [32] qui avait retrouvé la survenue de 12 effets indésirables sur 224 injections dont 4 hématomes aux posologies de 1 à 2 grammes.

Ces données sont contrebalancées par plusieurs études qui ont montré une bonne tolérance de l'utilisation sous-cutanée de la ceftriaxone pour une posologie allant également de 1 à 2 grammes et sans qu'aucun cas de nécrose cutanée ne soit décrit [20, 33, 34, 35].

La douleur au site d'injection, sous-estimée en pratique courante notamment par les médecins qui n'assistent pas au geste. La douleur peut être aussi présente durant la perfusion et après le retrait de l'accès. Nos résultats montrent que près de 60 % des patients ont présenté une douleur dont 1/4 à l'introduction du cathéter. Pour diminuer cette douleur nociceptive fréquente et prévisible, induite par l'effraction cutanée, une première solution serait de laisser le cathéter en place plus longtemps.

En effet, parmi les IDE interrogées, la quasi-totalité le changeait quotidiennement alors qu'il est admis de pouvoir le laisser jusqu'à 96 heures sans risque [23]. D'autant plus qu'avec l'utilisation uniformisée des cathéters souples sécurisés le risque d'AES est limité.

Deuxièmement, l'utilisation d'un anesthésiant local (patch transcutané, crème) a prouvé son efficacité avant la pose d'un accès veineux ou avant la réalisation d'un geste dermatologique mineur chez l'adulte [36, 37, 38] et des travaux menés par plusieurs comités de lutte contre la douleur (CLUD) suggèrent leurs utilisations. Nous savons que les patchs transcutanés d'anesthésiants comme EMLA® sont déjà utilisés avant la réalisation de gestes invasifs (gaz du sang, coronarographie, ponction d'ascite, ponction lombaire), et ces indications figurent dans la fiche du résumé des caractéristiques du produit (RCP) « anesthésie topique de la peau saine lors de l'insertion d'aiguilles, par exemples cathéter intraveineux ou prélèvements sanguins ou procédures chirurgicales superficielles » Ils comprennent très peu de contre-indications et d'effets indésirables. Par analogie et en raison de l'effet anesthésiant superficiel, certaines unités de soins palliatifs utilisent déjà cette technique avant la pose d'un accès sous-cutané ou d'une injection d'héparines. Cette pratique serait intéressante pour les patients douloureux à l'introduction de l'aiguille.

Une troisième solution pour diminuer cette douleur, serait l'utilisation de technique non médicamenteuse telle que la réassurance, la relaxation, le toucher-massage ou encore la diversion. En effet, nous avons vu que 50 patients avaient une peur de l'aiguille et que cela était significativement associée à la douleur. Pourtant, 20% des IDE interrogées déclaraient ne pas avoir recours à la réassurance et seules 10% pratiquaient des techniques de relaxation. Des formations pourraient donc être proposées aux IDE et un travail pluridisciplinaire pourrait être envisagé, comme avec les psychomotriciens habitués à ces techniques.

En dehors de la douleur liée à la réalisation du geste, nous avons mis en évidence une association significative entre la douleur et l'hydratation SC. Pour expliquer ce lien, il est possible que la ceftriaxone était perfusée sur le même site que l'hydratation SC à quelques heures d'intervalle ou en même temps. Cela aurait donc pu déjà fragiliser la peau et il pourrait également y avoir un œdème résiduel, sachant qu'une association a été retrouvée entre survenue d'œdème comme EI et présence de douleur ainsi que la formation d'induration cutanée et la douleur. En revanche, aucune association entre la formation d'œdème et l'administration concomitante d'une hydratation SC.

Si l'hydratation SC ne peut être différée par rapport à l'antibiothérapie, il semble donc préférable de réserver un site « naïf » de perfusion à cet usage. De même, en dehors des situations d'urgence, le médecin et l'IDE devraient veiller à séparer davantage le délai entre plusieurs médicaments SC.

Pour limiter la formation d'œdème et d'induration, une réduction du volume injecté et du débit de perfusion permettrait de limiter au maximum leurs apparitions. Enfin, l'application de chaleur locale pourrait limiter ce type de douleur grâce à son effet vasodilatateur, ce qui permettrait d'accélérer la vitesse d'absorption et donc de diminuer la formation d'œdème.

2. Critères de jugement secondaire

L'efficacité de la ceftriaxone par voie IV et SC semble être équivalente dans les différentes études publiées [8, 20, 33] et plus largement par son utilisation en pratique quotidienne par les gériatres depuis des années. Notre étude permet de confirmer ce sentiment d'efficacité avec une excellente régression du syndrome inflammatoire biologique entre le début et la fin de l'antibiothérapie.

Cependant, il y a encore un manque de donnée dans la littérature pour l'affirmer notamment quant à la pharmacocinétique de la ceftriaxone pour voie SC et encore plus chez le sujet âgé, chez qui on observe une modification naturelle de la peau ainsi que des modifications physiologiques liées au vieillissement. A notre connaissance, il n'y a qu'une seule étude ayant comparée la pharmacocinétique de la ceftriaxone par voie IV avec la voie SC chez la personne âgée [20]. La posologie étudiée était de 1g avec une moyenne d'âge de 82 ans et les auteurs concluaient à une équivalence de la demi-vie d'élimination, de la clairance plasmatique et du volume de distribution. Cela rejoindrait donc les données validées chez le sujet plus jeune, comme dans l'étude de Borner en 1985 [8].

Ce manque de donnée et les études réalisées ne répondant pas aux critères de haut niveau de preuves ont conduit au retrait d'AMM de la voie SC en 2014 [7]. En réaction, le groupe GinGer (intergroupe entre la SPILF et la SFGG) a lancé en 2019 l'étude « Pharmacocinétique et tolérance de Antibiotiques administrés par voie Sous-cutanée chez le patient âgé de plus de 65 ans » (PhASAge). Cette étude a pris fin en septembre 2021 et les résultats devraient être communiqués courant 2022.

3. Forces et limites de l'étude

Notre étude était observationnelle et descriptive, cela ne nous permettant pas de conclure à un lien de causalité. Les informations recueillies étaient collectées dans les dossiers médicaux, ce qui a pu conduire à un manque de données. L'échantillon de petite taille peut être responsable d'une sous-estimation des EI graves et systémiques. La douleur a été rapportée par les IDE en charge du patient, il pouvait s'agir d'une plainte du patient ou d'une interprétation subjective de l'IDE réalisant le geste notamment chez les patients avec troubles neurocognitifs sévères. L'évaluation de la douleur se faisait selon l'échelle de leur choix ou leur ressenti car aucune échelle d'évaluation de la douleur n'était proposée dans le questionnaire participant à un biais d'évaluation. Il n'a pas été possible de vérifier les zones et durées d'injections des autres traitements SC, ce qui a pu surestimer la douleur du geste chez nos patients.

Pour autant, notre étude était prospective ayant permis de suivre l'évolution des EI locaux. L'étude rassemblait des patients gériatriques à la fois de gériatrie aigüe, de SSR mais aussi de lieux de vie, ce qui a permis un bon reflet de l'utilisation en vraie vie de la ceftriaxone SC en gériatrie et de sa tolérance.

4. Futures recherches

Dans ce travail, nous avons pu montrer que la ceftriaxone SC était efficace en vraie vie et n'avait pas d'EI systémique ou locaux devant restreindre son utilisation. Cependant, nous avons mis en évidence la douleur très fréquente lors du geste et proposer des pistes d'amélioration. Il serait donc pertinent d'envisager une prochaine étude, pour vérifier si la formation des IDE autour de la réassurance et de la relaxation, couplée à l'utilisation de patch EMLA® et en perfusant à distance (site et délais) d'un autre traitement SC, permettrait d'améliorer ce geste pour le rendre encore plus accessible.

CONCLUSION

L'utilisation de la ceftriaxone par voie sous-cutanée permet aux gériatres de prendre en charge de multiples pathologies chez les patients âgés fragiles, alors que la voie veineuse est souvent difficile, que les patients ont des troubles neurocognitifs et qu'elle favorise la dépendance iatrogène.

Notre étude conforte sur l'innocuité et l'efficacité de son utilisation par voie sous-cutanée.

Sur nos 117 patients, nous n'avons observés aucun effet indésirable systémique.

Alors que 62 % des patients n'ont présenté aucun effet indésirable local, nous avons observé 1/3 des patients avec de l'œdème post-injection et 6 % avec de l'érythème et de l'induration. La douleur était présente dans 67 cas et principalement due à la pose quotidienne du cathéter. Ces différents effets sont bénins, rapidement réversibles et peuvent être diminués par différentes techniques accessibles et simples à mettre en place.

La tolérance de la ceftriaxone sous-cutanée étudiée et sa très bonne efficacité observée ont permis de rassurer sur son utilisation et ainsi confirmer nos pratiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Allepaerts S, Delcourt S, Wisley S, et al.— Promoting factors of laryngeal penetrations in elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2011, 9, 45-50.
- [2] Comparison of Subcutaneous and Intravenous Rehydration in Geriatric Patients: A Randomized Trial. Günther Slesak, 2003 by the American Geriatrics Society
- [3] El-Sharkawy AM, Watson P, Neal KR, Ljungqvist O, Maughan RJ, Sahota O, Lobo DN. Hydration and outcome in older patients admitted to hospital (The HOOP prospective cohort study). *Age Ageing*. 2015 Nov;44(6):943-7. Epub 2015 Aug 26.
- [4] Danielsen MB, Andersen S, Worthington E, Jorgensen MG. Harms and Benefits of Subcutaneous Hydration in Older Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Dec;68(12):2937-2946. Epub 2020 Aug 15.
- [5] C. Fonzo-Christe et al. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. 2005
- [6] Drugs used subcutaneously in palliative care: Review of the literature and recommendations. S. Morisson. 2012
- [7] Colin E, Baldolli A, Verdon R, Saint-Lorant G. Subcutaneously administered antibiotics. *Med Mal Infect*. 2020 May;50 (3):231-242.
- [8] Borner K, Lode H, Hampel B, Pfeuffer M, Koeppel P. Comparative pharmacokinetics of ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration. *Chemotherapy*. 1985;31(4):237-45
- [9] Noriega OD, Yarlequé León SN. Antibiotics by Subcutaneous Route: A Safe and Efficient Alternative. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Jun;19(6):553-554
- [10] Roubaud-Baudron C, Forestier E, Fraisse T, Gaillat J, de Wazières B, Pagani L, Ingrand I, Bernard L, Gavazzi G, Paccalin M. Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study. *Age Ageing*. 2017 Jan 8;46(1):151-155
- [11] Bricaire F, Castaing JL, Pocidalo JJ, Vilde JL. Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone after subcutaneous administration. *Pathologie-biologie*, 01 Jun 1988, 36(5 Pt 2):702-705
- [12] Information transmise sous l'autorité de l'ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Mise à jour de la lettre envoyée. Novembre 2019
- [13] <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/dutai-grenoble-2019-2020-oe-paulard-allergies-aux-antibiotiques.pdf>
- [14] Paradis H et al. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver? *Pharmactuel* Vol. 42 N° 1 Janvier - Février 2009
- [15] Iten A et al. Allergies aux pénicillines et aux céphalosporines: faut-il craindre les réactions croisées ? *Revue Médicale Suisse, Médecine interne*, octobre 2007

- [16] Comte D et al. Allergie aux b-lactamines. Allergo-immunologie. Revue Medicale Suisse 2012.
- [17] Lacroix C, Bera-Jonville AP, Montastruc F, Velly L, Micallef J, Guilhaumou R. Serious Neurological Adverse Events of Ceftriaxone. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 6;10(5):540.
- [18] Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*. 2019 Mar 29;23(1):104.
- [19] 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 Apr; 21(4):370.e1-3. Epub 2014 Nov 23.
- [20] Melin-Coviaux F et al. Etude pharmaco-clinique comparative de la ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée. *LA REVUE DE GERIATRIE*, Tome 25, n°5, mai 2000
- [21] Tanguy-Goarin C, Cogulet V. Administration des médicaments par voie sous-cutanée en soins palliatifs. *Thérapie* 2010 Novembre-Décembre; 65 (6): 525–532
- [22] C-CLIN Est. « Perfusion sous-cutanée et hypodermoclyse – Recommandations de bonnes pratiques » 2006.
- [23] Recommandations pour la pose et la gestion d'un cathéter sous cutané. CHU Amiens. CHUFT1538. Version 04. Date d'application : 19/02/2019
- [24] Fiche « Hydratation par perfusion sous-cutanée » septembre 2014 OMEDIT région centre.
- [25] Gassler V et al. Subcutaneous antibiotic administration in elderly patients. *Revue Medicale Suisse* 2014 ; 10 : 1924-9
- [26] Jorgensen JT, Romsing J, Rasmussen M, *et al.* Pain assessment of subcutaneous injections. *Ann Pharmacother* 1996; 30(7): 729-32
- [27] Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019 Nov;36(11):2986-2996. Epub 2019 Oct 5.
- [28] Mathaes R, Koulov A, Joerg S, Mahler HC. Subcutaneous Injection Volume of Biopharmaceuticals-Pushing the Boundaries. *J Pharm Sci*. 2016 Aug;105(8):2255-9. Epub 2016 Jul 1.
- [29] Administration des médicaments et réhydratation par voie sous-cutanée. Bulletin d'information du CAPP. Août 2003.

[30] Guide pour l'Administration de Médicaments par Voie Sous-Cutanée. Bulletin d'information des médicaments et de la pharmacovigilance n°128. nov – déc 2006

[31] Fiche Résumé Caractéristique du Produit Ceftriaxone. ANSM - Mis à jour le : 26/01/2021.<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67616985&typedoc=R>

[32] Centeno Cortés C, Galrica Neto I, Vara Hernando F. Estudio prospectivo con ceftriaxona subcutánea en pacientes de cuidados paliativos [Prospective study of subcutaneous ceftriaxone in patients on palliative care]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Mar 29;130(11):439. Spanish.

[33] Gauthier D, Schambach S, Crouzet J, Sirvain S, Fraisse T. Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age. *Med Mal Infect*. 2014 Jun;44(6):275-80. Epub 2014 Jun 2.

[34] Robelet A, Caruba T, Corvol A, Bégué D, Gisselbrecht M, Saint-Jean O, Prognon P, Sabatier B. Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée [Antibiotics given subcutaneously to elderly]. *Presse Med*. 2009 Mar;38(3):366-76. French. Epub 2008 Nov 8.

[35] Harb G, Lebel F, Battikha J, Thackara JW. Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2010 Feb;26(2):279-88.

[36] Fujino Y, Nosaka S. Assessment of pain during venous puncture using a visual analog scale and problems associated with prolonged attachment of the lidocaine patch (PENLES). *Anesth Analg*. 2004 Jan;98(1):274.

[37] Bond M, Crathorne L, Peters J, Coelho H, Haasova M, Cooper C, Milner Q, Shawyer V, Hyde C, Powell R. First do no harm: pain relief for the peripheral venous cannulation of adults, a systematic review and network meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2016 Oct 1;16(1):81.

[38] Schechter AK, Pariser DM, Pariser RJ, Ling MR, Stewart D, Sadick NS. Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the lidocaine/tetracaine patch for induction of local anesthesia prior to minor dermatologic procedures in geriatric patients. *Dermatol Surg*. 2005 Mar;31(3):287-91.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Formulaire de non-opposition du patient

LETTRE DE REFUS DE PARTICIPATION

Si vous ne voulez pas participer à l'étude sur la tolérance de la Ceftriaxone par voie sous-cutanée chez le sujet âgé au CHU d'Amiens actuellement en cours, veuillez remplir cette fiche et la transmettre à l'adresse : CHU Amiens-Picardie, Site Nord, Place Victor Pauchet, 80080 AMIENS au Pr BLOCH Frédéric.

Je soussigné(e) Mr/Mme _____

Ne veut pas participer à cette étude. Aucune donnée concernant mon dossier médical ne sera prise en compte pour l'étude.

Fais-le _____, à _____

Signature :

ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Titre de l'étude : Ceftriaxone par voie sous cutanée en gériatrie : évaluation de la tolérance

Gestionnaire :

CHU Amiens-Picardie
Place Victor Pauchet
80054 Amiens Cedex 1
Tel : 03 22 08 80 51

Délégué à la Protection des Données :

dpo@chu-amiens.fr

Investigateur principal :

Nom : BLOCH Frédéric
Tél : 03 22 45 57 20
Adresse e-mail : bloch.frederic@chu-amiens.fr
Adresse postale : Service Gériatrie
CHU Amiens Site Nord
1 Place Victor Pauchet
80054 Amiens

INVESTIGATEUR ASSOCIE : interne DOSSOU BADJIOKILA Justine, service GERIATRIE, CHU Amiens

Madame, Monsieur,

Le Professeur BLOCH Frédéric, souhaite réaliser une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont le CHU Amiens-Picardie est le gestionnaire et responsable de traitement.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au professionnel de santé qui dirige cette recherche (l'investigateur coordonnateur).

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. **Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence.**

1. Pourquoi cette recherche ?

Evaluer la tolérance d'un antibiotique (CEFTRIAXONE) couramment utilisé dans le service de gériatrie par voie sous-cutanée

2. Quel est l'objectif de cette recherche ?

Comptabiliser les effets indésirables et leur gravité avec l'utilisation de cet antibiotique par voie sous-cutanée.

3. Comment va se dérouler cette recherche ?

Suivi des patients hospitalisés bénéficiant de cet antibiotique et de cette voie d'administration par le recueil des effets indésirables constatés sur un questionnaire.

4. Qui peut participer ?

Les patients hospitalisés en gériatrie (> 75 ans) présentant une infection pulmonaire, urinaire ou digestive et nécessitant l'introduction de cet antibiotique (CEFTRIAXONE) lorsque l'utilisation d'un autre antibiotique par voie orale n'est pas possible.

5. Quels sont les bénéfices attendus ?

Montrer la bonne tolérance de cet antibiotique par voie sous-cutanée

6. Quels sont les inconvénients possibles ?

Il n'existe pas d'inconvénients. Votre décision de participer ou non à cette étude – qui ne fait que réutiliser les données listées au point n°7 – n'aura pas de conséquences sur votre prise en charge ni sur vos relations avec l'équipe soignante.

7. Concernant vos données

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHU d'Amiens. Les catégories de données qui seront utilisées pour les besoins de la recherche sont les suivantes :

- **les données d'identification** (âge, date de naissance, sexe, lieu de naissance...) à l'exclusion des noms, prénoms et numéro de Sécurité sociale.
- **Les données de santé** strictement nécessaires à la réalisation de la recherche (ex : poids, taille, résultats d'examens, antécédents personnels ou familiaux, maladies ou évènements associés, traitements médicamenteux...)
- **Les dates relatives à la conduite de la recherche** (ex : date d'inclusion, dates de visites ou de recueil des données).
- **La participation à d'autres recherches ou études** (en vue de s'assurer du respect des critères d'inclusion).
- **Les déplacements** (vers le lieu de soin ou de la recherche, par ex : mode, durée, distance)
- **Les habitudes de vie et comportements** (par ex : la dépendance, l'assistance, l'exercice physique, le régime ou comportement alimentaire, les loisirs)
- **Le mode de vie** (urbain ou non, habitat)

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles (traitées de manière confidentielle et codées par un identifiant alphanumérique) sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche, sous la responsabilité du CHU Amiens Picardie.

A cette fin, les catégories de personnes décrites ci-après auront accès aux données traitées, dans les limites de leurs habilitations au regard de leurs fonctions et dans des conditions conformes à la réglementation :

- **Le responsable de traitement** (le CHU Amiens-Picardie)
- **Le responsable scientifique de la recherche** (le professionnel de santé responsable de la recherche)
- **Les personnes chargées des affaires règlementaires et de l'enregistrement de la recherche auprès des autorités compétentes**
- **Le Délégué à la Protection des Données du responsable de traitement**, uniquement dans le cas où la personne concernée par les données entrerait volontairement en contact avec lui

- **Les professionnels intervenant dans la recherche et les personnels agissant sous leur responsabilité ou leur autorité** (les collaborateurs du professionnel de santé qui dirige la recherche)
- **Les personnes chargées de la collecte, du contrôle qualité, du traitement et de l'analyse des données** (les Attachés de Recherche Clinique, les Techniciens d'Etude Clinique, le data-manager, le biostatisticien...)
- **Le personnel d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilité, dans le cadre d'une mission particulière ou de l'exercice d'un droit de communication.**

Ces catégories de personnes sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

8. Quels sont vos droits ?

Cette recherche, menée à des fins d'intérêt public, est encadrée par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

Vos données seront conservées pendant un délai de 10 ans à compter de la date de début de la recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de 20 ans.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement des données vous concernant, selon les modalités et conditions prévues par la loi.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du Pr BLOCH Frédéric (tél : 03 22 45 57 20) ou du Délégué à la Protection des Données, désigné par le responsable de ce traitement au sens du Règlement Européen 2016/679 le CHU Amiens-Picardie, joignable à l'adresse mail suivante : dpo@chu-amiens.fr.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez par téléphone : 03 22 45 57 20 ou voie postale : **Service de Gériatrie CHU Amiens site Nord, 1 place Victor Pauchet 80054 Amiens** au Pr BLOCH Frédéric.

Lettre d'information envoyée : le 01/02/2021 à Amiens,

Par le Pr BLOCH Frédéric

ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION AUX PROFESSIONNELS INTERVENANT DANS L'ELABORATION ET/OU LA GESTION DE LA RECHERCHE

Titre de l'étude : Ceftriaxone par voie sous cutanée en gériatrie : évaluation de la tolérance

Gestionnaire :

CHU Amiens-Picardie
Place Victor Pauchet
80054 Amiens Cedex 1
Tel : 03 22 08 80 51

Délégué à la Protection des Données :

dpo@chu-amiens.fr

Investigateur Principal :

Nom : BLOCH Frédéric
Tél : 03.22.45.57.20
Adresse e-mail : bloch.frederic@chu-amiens
Adresse postale : Service Gériatrie
CHU Amiens Site Nord
1 Place Victor Pauchet
80054 Amiens

INVESTIGATEUR ASSOCIE : interne DOSSOU BADJIOKILA Justine, service GERIATRIE, CHU Amiens-Picardie

Cher collègue,

Dans le cadre de votre participation à cette étude n'impliquant pas la personne humaine, dont le CHU Amiens-Picardie est le responsable de traitement, des données personnelles vous concernant seront traitées afin de pouvoir déclarer votre participation aux autorités compétentes, vous faire parvenir, le cas échéant, des identifiants de connexion à l'Espace Recherche (Microsoft SharePoint®) mis en place par la Direction des Services Numériques du CHU Amiens-Picardie, ou au cahier d'observation électronique de l'étude (CRF électronique), ou encore de vous solliciter afin d'assurer la gestion des données de l'étude (rendez-vous de monitoring, réponses aux queries etc...).

Les données requises pour la création, le cas échéant, d'un accès au niveau de l'Espace Recherche et ainsi permettre la saisie des données patients sont votre nom, prénom et – en cas de création d'un accès au professionnel ne faisant pas partie du CHU Amiens-Picardie – la date de naissance ainsi que le numéro de téléphone portable. Dans le cas d'un CRF électronique, les données requises sont votre nom, prénom, sexe, numéro de téléphone professionnel, adresse mail, adresse professionnelle, fonction (investigateur principal/associé), titre et votre numéro de centre. La transmission de ces données conditionne votre participation à la recherche.

Dans le cadre de cette recherche, la nature des données vous concernant et qui seront traitées et transmises aux autorités compétentes sont :

- **L'identité** : nom, prénom(s), coordonnées professionnelles postales, électroniques et téléphoniques
- **La vie professionnelle** : service, fonction professionnelle
- **L'historique des accès et des connexions** aux données médicales des personnes participant à la recherche (notamment en cas d'accès à l'Espace Recherche ou à l'e-CRF).

Ces données ne seront pas conservées au-delà du délai réglementaire de 15 ans après la fin de la recherche à laquelle vous avez participé. Elles feront ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

Les personnes pouvant accéder à vos données dans le cadre de la recherche seront :

- le responsable de traitement, et les personnes agissant pour son compte ;
- le responsable scientifique de la recherche ;
- Les professionnels de santé intervenant dans la recherche, et les personnels agissant sous leur responsabilité ;
- les personnes chargées des affaires réglementaires et de l'enregistrement de la recherche auprès des autorités compétentes ;
- les personnels d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilités, dans le cadre d'une mission particulière ou de l'exercice d'un droit de communication ;
- les personnels habilités agissant sous la responsabilité de l'organisme d'assurance garantissant la responsabilité civile du promoteur, notamment en application de l'article L.1121-10 du code de la santé publique.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, de limitation et d'effacement et du droit à la portabilité de vos données, que vous pouvez exercer auprès de l'investigateur principal de cette étude ou auprès du Délégué à la Protection des Données (Dr. Yves Jouchoux) désigné par le CHU Amiens-Picardie et joignable à l'adresse mail suivante : dpo@chu-amiens.fr.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

Professeur BLOCH Frédéric

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE QUOTIDIEN D'ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE DE LA CEFTRIAXONE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE (à remplir par IDE)

1) Site d'injection

- Face supéro-externe cuisse
- Abdomen
- Face externe bras
- Région sus et sous-épineuse omoplate
- Lombes
- Autre:

2) Latéralité

- Gauche
- Droit

3) Quel est l'état cutané en regard du site d'injection ? (une ou plusieurs réponses)

- Peau saine
- Présence d'œdème (préciser leur localisation :))
- Erosions, phlyctènes, ecchymose/hématome
(préciser-les et leurs localisations.....)
- Signes cliniques d'insuffisance veineuse (dermite ocre, varices, etc.)
- Autres signes cutanés non mentionnés (préciser:.....)

4) Effets indésirables locaux

- Œdème local
- Nécrose cutanée
- Rougeur
- Induration
- Collection
- Douleur
 - Pendant la pose (à l'introduction du KT)
 - Durant perfusion (plainte du patient, trouble du comportement, auto-ablation de la SC par le patient ?)
 - Après perfusion
- Aucun
- Autre:

5) Perception de l'IDE sur la douleur de l'acte

Si la pose de la Ceftriaxone chez ce patient a été perçue par vous comme un acte douloureux, pour quelle(s) raison(s) selon vous ?

- Maigreur
- Obésité
- Présence de troubles cognitifs
- Présence de troubles du comportement (agressivité physique ou verbale, agitation, refus)
- Phobie de l'aiguille
- Autre:

ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE POUR LES MEDECINS PRESCRIPTEURS

1) Concernant la prescription de Ceftriaxone, s'agissait-il :

- Prescription initiale
- Relai (si relai, préciser antibiothérapie initiale et voie d'administration)

-
- Antibiothérapie probabiliste
 - Antibiothérapie adaptée

2) Quel est l'état cutané général du patient ? (une ou plusieurs réponses)

- Peau saine
- Présence d'œdème (préciser leur localisation:)
- Erosions, phlyctènes, ulcère, escarre, ecchymose/hématome
(préciser-les et leur localisation.....)
- Signes cliniques d'insuffisance veineuse (dermite ocre, varices, etc.)
- Autres signes cutanés non mentionnés (préciser:)

3) Il y a-t-il eu des effets indésirables locaux ?

- Œdème local
- Nécrose cutanée
- Erythème
- Induration
- Collection/Abcès
- Douleur
- Aucun
- Autre:

4) Il y a-t-il eu des effets indésirables généraux immédiats et retardés ?

- Choc anaphylactique
- Bronchospasme
- Perturbation de la NFS : leucopénie, anémie, éosinophilie, thrombopénie
- Eruption cutanée
- Prurit
- Céphalées
- Vertiges
- Convulsion
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Douleur abdominale
- Lithiase biliaire
- Pancréatite
- Nausées/vomissements
- Diarrhées
- Colite pseudomembraneuse, colite à Clostridium difficile
- Lithiase rénale
- Aucun
- Autre:

ANNEXE 6 : AUDIT GENERAL DES IDE SUR LEURS METHODES DE PERFUSSION ET SUR LEURS RESENTIS SUR L'UTILISATION DE LA CEFTRIAZONE PAR VOIE SOUS-CUTANEE

1) Préparation de la perfusion de ceftriazone

- Bolus
- Perfusion lente : sur combien de temps ?

- Dilution (préciser solvant : Glucosé 5% ou NaCl 0.9 % et quantité)
- Adjonction d'autre principe actif (lidocaïne, hyaluronidase,etc.) : OUI NON
(si oui, lequel ?.....)
- Taille de l'aiguille :
- Type de Cathéter: souple / Rigide
- Changement KT tous les jours: OUI NON
(si non, KT laissé en place combien de jours ?.....)
- Autre:

2) Perception de l'IDE

Pensez-vous que la pose de la ceftriazone par voie sous-cutanée est un geste douloureux ?

En général :

- Geste extrêmement douloureux
- Geste très douloureux
- Geste moyennement douloureux
- Geste peu douloureux
- Geste pas du tout douloureux

Si vous pensez qu'il s'agit d'un acte douloureux, sur quel(s) argument(s) appréciez-vous la douleur ?

- Faciès (grimace, froncement sourcils, crispation)
- Plainte du patient (signalement de la douleur, gémissement, cris)
- Attitude de retrait ou refus mobilisation
- Agitation, agressivité
- Autre :

Si le patient a été douloureux, avez-vous eu recours à des méthodes pour diminuer la douleur associée à la pose de la sous-cutanée ?

- Relaxation
- Réassurance
- Distraction
- Adjonction de molécules sur accord médical (acide hyaluronique, lidocaïne)
- Autres :

Titre : Ceftriaxone par voie sous-cutanée en gériatrie : Evaluation de la tolérance

Introduction : Les spécificités de la population gériatrique expliquent que l'utilisation de la voie sous-cutanée (SC) est ancrée depuis plusieurs années dans les pratiques. La ceftriaxone est très largement prescrite en SC avec une tolérance et une efficacité très bonne cependant le manque de données a conduit à son retrait d'autorisation de mise sur le marché en 2014.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude prospective observationnelle menée sur le Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens qui avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance de la ceftriaxone en SC chez les patients > 75 ans en gériatrie. L'évaluation de l'efficacité, le recueil des indications, durées de prescription, les modalités de préparation et le ressenti des infirmiers faisaient partis des objectifs secondaires.

Résultats : Sur 117 patients, 67 ont été douloureux. Près de 62 % des patients n'ont présenté aucun effet indésirable local. Les effets indésirables locaux étaient la formation d'œdème chez 1/3 des patients, induration et érythème dans 6 % des cas. Aucun effet indésirable local grave et aucun effet indésirable systémique n'a été observé. Des associations ont été mises en évidence entre la douleur et l'administration d'une hydratation sous-cutanée ($p < 0,006$), l'apparition d'induration ($p = 0,010$) ou d'œdème ($p < 0,001$) comme effet indésirable. Concernant son efficacité, nos résultats sont en faveur d'une efficacité.

Conclusion : On constate une bonne tolérance de la ceftriaxone SC avec peu d'effets indésirables bénins et réversibles suggérant son innocuité et encourageant à la poursuite de son utilisation.

Mots-clés : Gériatrie – Ceftriaxone – Sous-cutanée – Tolérance

Title: Ceftriaxone Subcutaneously in the Elderly: Tolerance Assessment

Introduction: The specificities of the geriatric population explain that the use of the subcutaneous (SC) has been anchored in practices for several years. Ceftriaxone is widely prescribed in SC with very good tolerance and efficacy however the lack of data led to its withdrawal of marketing authorisation in 2014.

Methods: This is a prospective observational study conducted on the University Hospital Center of Amiens whose main objective was to assess the tolerance of ceftriaxone administered by SC in patients > 75 years of age hospitalized in geriatrics. Secondary objectives included the evaluation of effectiveness, the collection of indications, prescription periods, the methods of preparation and the feelings of nurses.

Results: Out of 117 patients, 67 experienced pain. Nearly 62% of patients had no local adverse reactions. Local adverse events were oedema in 1/3 of patients, induration and erythema in 6% of cases. No serious local adverse events or systemic adverse events were observed. Associations were found between pain and administration of subcutaneous hydration ($p < 0.006$), induration ($p = 0.010$) or oedema ($p < 0.001$). As for its effectiveness, our results are in favour of efficiency.

Conclusion: There is a good tolerance for ceftriaxone SC with few benign and reversible side effects suggesting its safety and encouraging continued use.

Keywords: Elderly – Ceftriaxone – Subcutaneous – Safety - Tolerance