



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de la tolérance et des concentrations sériques du céfépime
utilisé par voie sous-cutanée (SC) dans la prise en charge d'infections
ostéo-articulaires**

Présentée et soutenue publiquement le 9 avril 2018 à 18h
Au Pôle Formation

Par Ady ASSAF

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Henri MIGAUD, PU-PH

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine FAURE, PU-PH

Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE, PU-PH

Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN, MCU-PH

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU, CCA

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

IV	Intraveineux
IM	Intramusculaire
SC	Sous-cutanée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
IOA	Infection Ostéo-Articulaire
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
PK-PD	Pharmacocinétique et la Pharmacodynamie
CRIOAC	Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes
SUMIV	Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
CRP	C-Réactive Protéine
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
C _{max}	Concentration maximale
C _{min}	Concentration minimale
ASC	Aire Sous la Courbe
T > CMI	Temps supérieur à la CMI
% T > CMI	Durée où la concentration de l'antibiotique libre dépasse la CMI
T _{max}	Temps pour arriver à la concentration plasmatique maximale
DS	Déviatiion Standard
BGN	Bacille à Gram Négatif
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
T _{1/2}	Demie vie

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	1
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODES	3
2.1.	Type d'étude et population étudiée	3
2.1.1.	Les critères d'inclusion	3
2.1.2.	Cadre réglementaire	4
2.2.	Recueil de données	4
2.2.1.	Données clinico-démographiques	4
2.2.2.	Prise en charge de l'IOA	4
2.2.3.	Dosage de céfépime	5
2.2.4.	Données portant sur la tolérance	6
2.2.5.	Définitions	6
2.3.	L'analyse statistique	7
3.	RÉSULTATS	8
3.1.	Participants	8
3.2.	Caractéristiques des patients	8
3.3.	Caractéristiques de l'IOA	9
3.4.	Caractéristiques des prélèvements bactériologiques	10
3.5.	Dosage du céfépime	11
3.6.	Prise en charge médicale	12
3.7.	Tolérance	13
3.8.	Evolution	13
4.	DISCUSSION	14
5.	CONCLUSION	19
6.	ANNEXES	20
7.	RÉFÉRENCES	24

1. INTRODUCTION

L'administration parentérale d'antibiotiques est la voie standard pour le traitement des infections graves et/ou nécessitant une concentration sérique d'antibiotiques élevée. Les infections qui nécessitent un traitement au long court par des antibiotiques n'existant que par voie intraveineuse (IV) posent un problème de voie d'abord et de durée d'hospitalisation prolongée liée à ce mode d'administration. Pour ces raisons, l'administration sous-cutanée (SC) des antibiotiques normalement prescrit par voie IV est une piste de recherche intéressante pour les patients ayant un accès vasculaire réduit et/ou pour favoriser les traitements à domicile (1,2). L'administration d'antibiotiques par voie SC par les infectiologues et les gériatres est fréquente en France (3) malgré le fait que seuls trois antibiotiques aient l'AMM pour cette voie (amikacine, ceftriaxone, thiamphénicol) (4). L'utilisation d'autres bêta-lactamines par voie SC est ainsi réalisée hors AMM de manière régulière (3).

Parmi les bêta-lactamines, le céfépime semble être une molécule d'intérêt pour cette voie tant de par sa tolérance que par la possibilité d'obtenir des concentrations sériques d'intérêt (5). Ses caractéristiques sont également intéressantes pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires (IOA). En effet, le céfépime est une céphalosporine de quatrième génération à large spectre actif contre la plupart des agents pathogènes bactériens aérobies Gram positifs et de nombreuses bactéries aérobies Gram négatives qui sont résistantes aux céphalosporines de la troisième génération (6–13). Sa structure zwitterionique contribue à une pénétration plus rapide des membranes cellulaires bactériennes gram-négatives. Son taux de perméation à travers les membranes externes bactériennes est ainsi plus important comparativement au céfotaxime et à la ceftazidime (14,15). Le céfépime est efficace

contre les souches surproductrices de bêta-lactamase, il est résistant à la dégradation par plusieurs plasmides et bêta-lactamases à médiation chromosomique, pour lesquelles elles présentent également une affinité très faible et aucune capacité d'induction par rapport aux autres céphalosporines (14,15). De plus, le céfépime présente une bonne diffusion dans le tissu osseux (16) ce qui explique son utilisation fréquente dans le traitement des IOA, surtout à bacille Gram négatif (BGN) (17,18). Enfin, comme pour d'autres bêta-lactamines, le céfépime est un antibiotique temps-dépendant (19). Une corrélation a été signalée entre la durée pendant laquelle les concentrations sériques libres dépassaient la concentration minimale inhibitrice (CMI) des souches bactériennes testées et l'activité bactéricide (20–23). Des études réalisées sur des sujets sains étudiant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (PK-PD) du céfépime ne trouvaient pas de différence entre la voie IM et SC (5).

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que la voie SC de céfépime permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces dans le traitement des IOA sans effet secondaires propre à la voie d'abord (effets secondaires locaux). L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité du céfépime par voie SC dans la prise en charge des IOA.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective bicentrique réalisée à partir de la base de données du laboratoire de toxicologie centralisant les dosages de céfépime demandés par les services de l'agglomération lilloise. Ce fichier collige de manière exhaustive et prospective l'ensemble des patients pour lesquels un dosage du céfépime a été réalisé. Nous avons sélectionné les patients pris en charge dans le Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC) Nord-Ouest de la France, c'est à dire le Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du voyageur (SUMIV) du Centre Hospitalier de Tourcoing et le service de traumatologie Orthopédie septique du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille.

2.1.1. Les critères d'inclusion

Les patients ayant bénéficiés d'un dosage de céfépime entre janvier 2011 et février 2017 pouvaient être inclus et devaient répondre aux critères suivants : patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés dans le SUMIV ou dans le service de traumatologie Orthopédie septique du CHRU de Lille traités pour une IOA par céfépime par voie SC, seul ou en association et ayant eu au moins un dosage du céfépime durant l'hospitalisation.

Une pré-inclusion des patients visant à s'assurer que les patients étaient bien traités par céfépime dans le cadre d'une IOA à été réalisée sur la base des informations contenues dans les courriers et/ou compte-rendu d'hospitalisation. Les patients présélectionnés ont ensuite été définitivement inclus sur la base de la lecture de leurs dossiers médicaux. Les patients ayant un dosage de céfépime administré par

voie IV ou présentant une infection sans relation avec une IOA ont ainsi pu être exclus.

2.1.2. Cadre réglementaire

Conformément à la législation en vigueur en France sur les études non interventionnelles, nous n'avons pas soumis de protocole à un comité d'éthique. Tout patient a été informé par écrit de ses droits à propos des informations le concernant dans le cadre de la recherche clinique.

2.2. Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un formulaire standardisé. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, des feuilles de surveillance infirmière journalières, et des résultats biologiques.

2.2.1. Données clinico-démographiques

L'âge, le sexe, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), les comorbidités (polyarthrite rhumatoïde, corticothérapie, immunothérapie, diabète, néoplasie, insuffisance rénale, cirrhose, insuffisance respiratoire chronique) et la créatinine initiale avant le traitement par céfépime ont été colligés.

2.2.2. Prise en charge de l'IOA

Les éléments suivants ont pu être récupérés à partir du dossier médical : la date de diagnostic de l'IOA, la classification de l'IOA en cas de présence de matériel étranger (précoce (moins d'un mois de la pose de matériel), retardée (de un mois à deux ans) et tardive (plus de deux ans), la durée d'hospitalisation, la localisation de l'IOA, la présence de matériel étranger dans l'articulation touchée, la présence de signes d'inflammation locale (œdème, chaleur, érythème, douleur), la présence d'une

fistule cutanée en regard de l'articulation touchée, la présence de pus intra-opératoire, le nombre de leucocytes, la CRP.

Nous avons également recensé les micro-organismes présents dans les prélèvements bactériologiques (ponction articulaire, prélèvements per-opératoires ou biopsie osseuse) responsables de l'IOA, et recueilli leurs antibiogrammes respectifs comprenant leur sensibilité au céfépime. Les antibiogrammes ont été réalisés selon les critères proposés par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). La durée de l'antibiothérapie, les antibiotiques associés, la posologie journalière et la raison de l'arrêt du traitement ont été également récupérés.

Les informations concernant le suivi ont été recueillies à partir des courriers de consultation d'infectiologues et de chirurgiens orthopédiques. Des appels téléphoniques aux médecins traitants ont été nécessaires pour les patients dont l'évolution dans l'année suivant le traitement n'a pas conduit à une réévaluation par un infectiologue ou un orthopédiste des services prenant en charge les patients. Pour les patients dont le suivi était terminé dans les services référents, les médecins traitants ont également été contactés afin d'obtenir un suivi au-delà de la période de deux ans après arrêt de l'antibiothérapie de l'IOA.

2.2.3. Dosage de céfépime

Les dosages de céfépime ont été réalisés avant 2013 dans le service de bactériologie au CHRU de Lille et après 2013 dans le service de toxicologie du CHRU de Lille, par une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS).

La C_{max} a été définie par la concentration de céfépime réalisée 30 minutes après la fin de la perfusion. La C_{min} a été définie par la concentration de céfépime réalisée

15 minutes avant la prochaine perfusion.

Deux méthodes permettant d'établir que les Cmax étaient dans les doses thérapeutiques ont été utilisées. Un seuil d'efficacité de concentration sérique de céfépime dans les IOA a été calculé dans une étude expérimentale (24) et définissait la Cmax du céfépime à $69 \text{ mg/l} \pm 9$ et la Cmin à $6 \text{ mg/l} \pm 2$. Nous avons donc calculé le nombre de dosage dont la Cmax était entre 60 et 78 mg/l. Nous avons également calculé le nombre de dosage de Cmax et de Cmin supérieur à cinq fois la CMI pour le céfépime du micro-organisme pour lequel le céfépime avait été introduit.

En plus de la Cmax et la Cmin, ont été colligées la date du dosage, la posologie du céfépime avant et après le dosage et la créatininémie réalisée la plus proche du dosage.

2.2.4. Données portant sur la tolérance

Les complications locales liées à la voie d'administration (hématome, induration, infection au site d'injection) ainsi que les effets secondaires liés au céfépime ont été recherchés à savoir les atteintes neurologiques (encéphalopathie, convulsion), hépatiques (cytolyse, ictère), hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), cutanées (éruption, urticaire), les réactions allergiques graves (angioœdème, choc anaphylactique), l'élévation de la créatinine sans autre cause durant le traitement.

2.2.5. Définitions

La rémission était définie comme l'absence de nouvel épisode infectieux dans l'année suivant le traitement pour les IOA sans matériel et dans les deux années qui ont suivies pour les IOA avec matériel. Les patients étaient considérés comme guéris au-delà de ces périodes. L'échec thérapeutique était défini par l'apparition d'un nouvel épisode infectieux dans les mêmes délais que ceux cités ci-dessus. Nous

avons défini comme supers infections les infections à micro-organismes différents des micro-organismes diagnostiqués initialement sur le même site. Les causes de décès ont également été répertoriées.

2.3. L'analyse statistique

Une analyse descriptive des caractéristiques des patients et des infections traitées par céfépime SC a été réalisée. Il s'agissait de calculs de moyennes, d'écart-type, de la répartition en quartiles, et de pourcentages. Les taux médians de céfépime (Cmin et Cmax) ainsi que la proportion de dosage au-dessus, en dessous et dans les cibles thérapeutiques ont été calculées. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel R software.

3. RÉSULTATS

3.1. Participants

Au total 11 patients ont été traités par céfépime SC (cf figure 1).

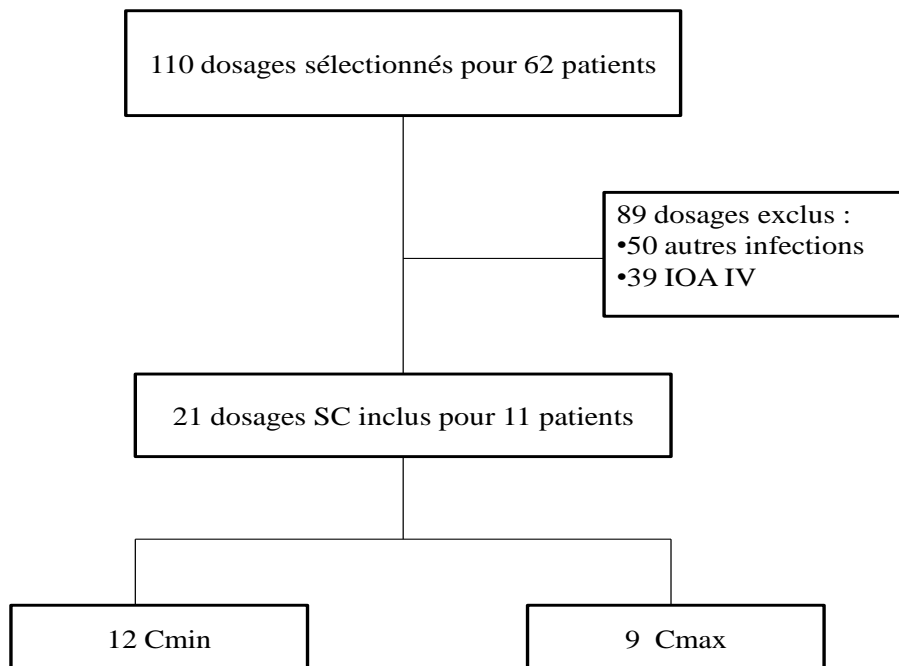


Figure 1. Chart flow des patients inclus dans l'étude. IOA IV : infection ostéoarticulaire traitée par céfépime intraveineux. SC : Voie sous cutanée. Cmin : la concentration de céfépime réalisée 15 minutes avant la prochaine perfusion. Cmax : la concentration de céfépime réalisée 30 minutes après la fin de la perfusion.

3.2. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques de la population sont colligées dans le tableau 1. Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (63%) avec âge moyen de 59 +/- 17 ans. L'indice de masse corporel moyen était de 26.4 +/- 5.2. Six patients avaient une cardiopathie ischémique et trois patients étaient diabétiques.

Caractéristiques des patients	
Sexe masculin, n(%)	7 (63%)
Age (années), moyenne (DS)	59 (16,9)
IMC moyenne (DS)	26,4 (5,2)
Créatinine de base (mg/l) , moyenne (DS)	8 (14.8)
ATCD de cancer, n(%)	0 (0%)
Diabète, n(%)	3 (27%)
Insuffisance rénale chronique, n(%)	1 (9%)
Polyarthrite rhumatoïde, n(%)	0 (0%)
Traitement immunosuppresseur, n(%)	0 (0%)
Cirrhose, n(%)	0 (0%)
Cardiopathie ischémique, n(%)	6 (54%)
BPCO, n(%)	3 (27%)

Tableau 1. Caractéristiques des patients. IMC : Indice de Masse Corporelle, ATCD : Antécédent, BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive, n : Nombre, DS : Déviation Standard.

3.3. Caractéristiques de l'IOA

Dix patients (91%) avaient une IOA sur du matériel étranger dont cinq sur une prothèse de hanche. L'IOA était survenue précocement (avant un mois) chez six patients (54%). Les signes inflammatoires locaux étaient présents chez neuf patients (82%) avec la présence d'une fistule cutanée dans la moitié des cas. Les caractéristiques des IOA sont décrites dans le tableau 2.

Caractéristiques de l'infection	
Localisation	
Cheville, n(%)	1 (9%)
Genou, n(%)	2 (18%)
Hanche, n(%)	5 (45%)
Pied, n(%)	1 (9%)
Coude, n(%)	2 (18%)
Materiel étranger, n(%)	10 (91%)
Classification de l'IOA	
Précoce, n(%)	6 (54%)
Retardée, n(%)	4 (36%)
Tardive, n(%)	1 (9%)
Fièvre, n(%)	0 (0%)
Signes inflammatoires locaux, n(%)	9 (82%)
Fistule, n(%)	6 (54%)
Pus intraopératoire, n(%)	5 (45%)
CRP mg/l, médiane (DS)	80 (60)
Leucocytes, médiane (DS)	10330 (3036)

Tableau 2. Caractéristiques des IOA. IOA : Infection Ostéo-Articulaire, n : nombre, DS : Déviation Standard, CRP : C-Réactive Protéine.

3.4. Caractéristiques des prélèvements bactériologiques

Le tableau 3 collige les bactéries mises en évidence lors des prélèvements microbiologiques réalisés au bloc opératoire. Les prélèvements bactériologiques étaient plurimicrobiens dans 64% des cas. Parmi les 11 prélèvements, huit présentaient des BGN à la culture. L'*Enterobacter cloacae* était présent dans 45% des prélèvements et deux *Pseudomonas aeruginosa* étaient retrouvés. Un prélèvement était revenu positif à BGN à l'examen direct mais la culture était stérile. Au moins un staphylocoque était présent dans cinq prélèvements dont quatre étaient des *Staphylococcus aureus*. Des staphylocoques à coagulases négatives étaient présents dans deux prélèvements.

Caractéristiques des prélèvements microbiologiques	
Monomicrobien , n(%)	2 (18%)
Plurimicrobien , n(%)	7 (64%)
Stérile, n(%)	2 (18%)
Bactéries	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	2 (18%)
<i>Serratia marcescens</i> , n(%)	1 (9%)
<i>E.coli</i> , n(%)	1 (9%)
<i>Enterobacter cloacae</i> , n(%)	5 (45%)
<i>Proteus mirabilis</i> , n(%)	2 (18%)
<i>S. aureus</i> , n(%)	4 (36%)
<i>S. epidermidis</i> , n(%)	2 (18%)
<i>S. haemolyticus</i> , n(%)	1 (9%)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n(%)	4 (36%)
<i>Propionibacterium acnes</i> , n(%)	2 (18%)
<i>Corynebacterium striatum</i> , n(%)	1 (9%)
<i>Bacillus simplex</i> , n(%)	1 (9%)

Tableau 3. Caractéristiques des prélèvements bactériologiques.

3.5. Dosage du céfépime

Vingt-et-un dosages de céfépime SC ont été réalisés pour 11 patients, neuf Cmax et 12 Cmin. Le taux médian était à 57 mg/L [39,5-124] pour la Cmax et à 13 mg/L [0-49] pour la Cmin. Neuf Cmax (100%) et huit Cmin (80%) étaient supérieurs à cinq fois la CMI du micro-organisme traité par céfépime mais seulement deux dosages de Cmax étaient entre 60 et 78 mg/L. Un seul patient avait une Cmin à zéro mg/l et ce patient était insuffisant rénal terminal dialysé trois fois par semaine et recevait 500 mg de céfépime trois fois par semaine après les séances. Deux autres patients étaient sous-dosés avec une Cmin inférieur à 4 mg/l et avaient reçu 4000mg/24h de céfépime avec une Cmin à 1,9 et 1,4 mg/l. Un des deux patients a bénéficié avec succès d'une adaptation des posologies. Deux patients étaient

surdosés sous 6000mg/24h avec un dosage de Cmax supérieur à 78 mg/l. Un patient surdosé a présenté une encéphalite motivant l'arrêt du céfépime. Le second patient en surdosage a bénéficié d'une adaptation thérapeutique et le dosage de contrôle était dans les objectifs thérapeutiques. Les posologies de céfépime sont figurées dans le tableau 4.

Posologie de céfépime SC	nombre	surdosage	sousdosage
2000mg/12h	7	0	2
2000mg/8h	4	2	0
1000mg/8h	2	0	0
500mg/48h	1	0	1

Tableau 4. Posologies et schémas d'administration du céfépime

3.6. Prise en charge médicale

La durée d'hospitalisation médiane était de 14 jours [10,5-17,25]. La durée médiane de traitement par céfépime SC était de 11 jours [4-25]. La durée médiane de l'antibiothérapie était de 56 jours [16-97]. Un patient a reçu une antibiothérapie suppressive par minocycline en relais du traitement curatif. Le céfépime en SC était prescrit seul dans 36% des cas. Les caractéristiques des antibiothérapies sont résumées dans le tableau 5.

Antibiotiques	Nombre de patient (%)
Céfépime	4 (36%)
Céfépime avec lévofloxacine	2 (18%)
Céfépime avec lévofloxacine et rifampicine	2 (18%)
Céfépime avec lévofloxacine, rifampicine et doxycycline	1 (9%)
Céfépime avec lévofloxacine et doxycycline	1 (9%)
Céfépime avec linézolide	1 (9%)
Céfépime avec téicoplanine	1 (9%)

Tableau 5. Schémas thérapeutiques utilisés comprenant du céfépime.

3.7. Tolérance

Aucune complication locale liée à l'administration SC de céfépime n'a été décrite. Des effets secondaires graves sont survenus chez deux patients. Il s'agissait de deux cas d'encéphalopathie associée à une insuffisance rénale aigue nécessitant la suspension de céfépime, un des cas était en surdosage sous 6000mg/24h avec une Cmax à 116 mg/l. L'autre patient n'avait pas bénéficié de dosage de Cmax mais sa Cmin était élevée à 18.2 mg/l.

3.8. Evolution

Sur les 11 patients inclus, sept étaient considérés en rémission, un a présenté une rechute, un est décédé et la cause n'était pas en relation avec l'IOA et deux étaient classés comme perdus de vue.

4. DISCUSSION

Cette étude est à notre connaissance la première étudiant l'administration de céfépime par voie SC chez des sujets malades. Nous avons montré que l'administration de céfépime en SC chez des patients atteints d'IOA était bien tolérée sur le plan local et permettait d'obtenir des concentrations sériques de céfépime efficace pour traiter ce type d'infection.

La voie sous-cutanée est peu développée par le manque de molécule ayant l'autorisation de mise sur le marché dans cette voie d'abord. L'administration SC offre de nombreux avantages. Sur le plan technique la pose d'une perfusion par voie SC est décrite par les soignants comme un geste facile à réaliser et dont la surveillance peut être effectuée en dehors de l'hôpital (25), ce qui participe à la réduction de la durée de l'hospitalisation et facilite le retour à domicile. Outre l'intérêt pour améliorer la qualité de vie du patient, favoriser la prise en charge à domicile est intéressante en termes de cout de santé (2). L'administration SC assure une administration parentérale lorsque la voie orale n'est pas possible, lorsque la voie IM est contre-indiquée, en cas de prise d'anticoagulant par exemple, et assure une épargne du capital veineux (3). Ajoutons qu'en France, l'utilisation des antibiotiques par voie SC est de plus en plus fréquente dans les services de gériatrie et de maladies infectieuses malgré l'absence d'AMM. Selon une étude observationnelle réalisée par l'intergroupe infectieux-gériatrique, 96% des gériatres et infectiologues interrogés déclaraient avoir utilisé cette voie (3).

La voie SC présente des risques d'effets secondaires propres. Une étude multicentrique observationnelle prospective a été réalisée dans 50 départements français de maladies infectieuses et de gériatrie et avait comme objectif d'évaluer la tolérance de l'administration SC des antibiotiques. Ses résultats montrent que 23%

des patients ont connu au moins un effet indésirable local et léger (26). Les facteurs associés à l'apparition d'effets indésirables semblaient être l'usage de la teicoplanine et l'utilisation d'un cathéter rigide. Dans près de 80% des cas, la guérison clinique était obtenue. L'administration SC des antibiotiques conduit ainsi à un effet indésirable local fréquent mais réversible et semble être une alternative sûre à la voie intraveineuse (26). Ces résultats sont renforcés par notre étude dans laquelle aucun effet indésirable local n'a été répertorié. Une étude a également montré une faible incidence des réactions locales au site d'injection du céfépime par voie IV ou IM (27). Le nombre d'effets secondaires sévères, est équivalent à celui d'autres travaux réalisés sur la même molécule ou sur la même voie d'abord (5,28) et concernent des événements difficilement attribuables à la voie d'abord, à savoir l'encéphalopathie. Les bêta-lactamines sont connues pour leurs potentiels effets secondaires neurologiques (29). Le céfépime est excrété principalement par filtration glomérulaire et sa neurotoxicité a été rapportée principalement chez les patients présentant une insuffisance rénale (30–33). Compte tenu de la survenue d'effets secondaires neurologiques en cas d'insuffisance rénale aiguë nous recommandons une adaptation de la posologie à la fonction rénale avec une surveillance clinique rigoureuse et un dosage du céfépime obligatoire dans cette indication.

Cette étude s'intéresse à l'usage d'une bêta-lactamine, le céfépime, par voie SC. Cette utilisation est hors AMM. Un seul antibiotique au sein de la famille de bêta-lactamine a l'AMM pour cette voie d'administration, la ceftriaxone (4). Une seule étude est présente dans la littérature s'intéressant au dosage de céfépime SC. Elle a été réalisée chez 10 sujets sains et révèle des concentrations sériques optimales sans différence entre les deux voies d'administration SC et IM. (Cmax

moyenne de 36,1 mg/L en SC versus 29,6 mg/L en IM ; ASC de 134,8 mg/h/L en SC versus 137 mg/h/L en IM) (5). Le tableau 6 collige les rares études s'intéressant à l'usage des bêta-lactamines par voie SC. Ce peu de donnée sur l'usage des bêta-lactamines par voie SC est étonnante car ces molécules présentent des caractéristiques rendant leur utilisation par cette voie intéressante. En effet, les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps dépendant (20), Les modèles animaux ont montré que le temps supérieur à la CMI ($T > CMI$) est un prédicteur important de la réussite du traitement (19). La durée pendant laquelle la concentration de l'antibiotique libre dépasse la CMI du pathogène ($\% T > CMI$) a été proposée comme paramètre PK-PD optimal pour prédire l'efficacité thérapeutique des bêta-lactamines. Pour les IOA et les infections sévères, il est recommandé de maintenir une concentration sérique cinq à dix fois au-dessus de la CMI 100% du temps sans que d'études cliniques aient confirmées cela pour les bêta-lactamines (34–37). L'efficacité de ces derniers est fonction aussi de l'aire sous la courbe (ASC) ou du temps pendant lequel les concentrations sont au-dessus de la CMI (38). L'absorption est plus lente en SC (39), le temps pour arriver à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est allongé en SC par rapport à l'IV. La concentration plasmatique maximale (C_{max}), qui correspond au pic plasmatique de la substance active, peut être diminuée. Néanmoins, malgré un T_{max} augmenté et une C_{max} diminuée, l'ASC peut sembler équivalente. Donc les bêta-lactamines devraient en théorie garder leur efficacité par voie SC.

Cette étude s'intéresse à l'utilisation de la voie SC dans les IOA et le taux d'échec ne semble pas supérieur à d'autres études (17,18,28) avec la réserve du faible effectif. Une seule étude s'est intéressée spécifiquement à l'usage de cette

voie d'abord avec des apparentés aux bêta-lactamines dans les IOA (40). Dans cette étude observationnelle, Ferry *et al.* ont décrit l'utilisation prolongée de l'ertapénem par voie SC dans la prise en charge d'IOA. La durée moyenne du traitement était de 90 jours, aucun événement indésirable grave sur le site d'injection n'a été observé. D'autres molécules d'autres classes thérapeutiques ont été évaluées. Peeters *et al.* et El Samad *et al.* ont montré que l'utilisation SC de la téicoplanine dans les IOA a des caractéristiques similaires d'efficacité clinique, de tolérance et de profil PK-PD par rapport à l'administration IV (41,42). Ainsi la voie d'abord ne semble pas être un facteur d'échec tant théorique que pratique du traitement des IOA.

Le céfépime est une molécule utilisée dans la prise en charge des IOA. Breihl *et al.* ont montré que le céfépime a une diffusion excellente dans le tissu osseux (16). Les rapports moyennes +/- DS de la concentration de céfépime dans l'os et le plasma (os / plasma) après l'administration de 2 g de céfépime IV étaient de 1,06 +/- 0,23 pour le tissu osseux spongieux et de 0,87 +/- 0,37 pour le tissu osseux cortical (16). Selon une étude prospective randomisée menée par Barberán *et al.*, l'efficacité du céfépime dans le traitement de l'IOA à BGN est démontrée avec plus de 70% de réussite du traitement, que la voie d'administration soit IV ou IM (17). Une autre étude rétrospective réalisée dans le CRIOAC nord-ouest et à l'université de Genève a mis en évidence l'efficacité du céfépime dans la prise en charge des IOA à BGN. Les patients avaient reçu 2g de céfépime en IV toutes les 12 heures et près de 80% des patients ont été guéris (28). Dans notre étude, plus de la moitié des patients étaient en rémission, un a rechuté. Le taux de rémission était ainsi similaire à celui des autres études sous réserve du petit effectif.

Enfin, notre étude a prouvé que la voie SC de céfépime permet d'obtenir des

concentrations sériques efficaces dans le traitement des IOA. Notre taux médian de C_{min} est plus élevé que le taux médian trouvé dans la seule étude expérimentale présente dans la littérature testant l'administration de céfépime en SC chez des souris atteintes d'IOA. Notre taux médian de C_{max} est légèrement inférieur par rapport à cette même étude (24). Cette légère baisse pourrait être expliquée par une difficulté de réaliser le dosage exactement après 30 minutes dans un service d'hospitalisation. Quoiqu'il en soit, les C_{max} étaient toujours supérieures à cinq fois les CMI et les C_{min} étaient largement supérieures aux CMI des BGN dans 80% des cas ce qui reflète un temps d'exposition supérieur aux CMI de 100%. Le choix de cinq fois la CMI comme valeur de référence est discuté dans la littérature sans qu'il soit possible d'établir un seuil. Quoiqu'il en soit, les études et les recommandations professionnelles s'accordent à proposer des concentrations entre 4 et 10 fois la CMI pour obtenir une guérison clinique et une éradication bactériologique (34,38). Enfin, ajoutons que les taux de C_{max} et de C_{min} étaient similaires à ceux trouvés en cas d'administration par voie IV dans une autre étude s'intéressant à l'usage du céfépime dans les IOA (28).

Ce travail a des limites inhérentes aux études rétrospectives. Cependant, la perte d'information est limitée par l'informatisation des dossiers médicaux et biologiques ainsi que par le fait que ces patients sont pris en charge dans des CRIOAC ou les fiches RCP permettent de retrouver les raisons d'arrêt ou de modification des traitements et des posologies. Il est difficile de savoir si les prélèvements du dosage de la C_{max} ont été tous réalisés à 30 min de la fin de l'administration de céfépime comme prescrit. Il faut considérer cette étude comme réalisée dans la vraie vie et non dans le cadre d'un protocole. Le processus décisionnel dans les choix thérapeutiques est donc celui de l'activité clinique. Une étude complémentaire

prospective pourrait être intéressante dans le but d'affirmer que les dosages de cette étude sont corrects. Le manque d'effectif a limité la puissance de notre étude, malgré sa réalisation dans deux centres référents de la prise en charge des IOA. Ce faible effectif peut être expliqué par la faible incidence d'IOA à BGN et par l'absence de recommandations autorisant l'administration de cet antibiotique par voie SC.

5. CONCLUSION

L'administration de céfépime SC semble être une alternative thérapeutique bien tolérée sur le plan local et permet l'obtention de dosage sérique efficace dans les IOA. Plus généralement, cette molécule par cette voie d'abord pourrait devenir une molécule de premier plan dans les cas d'infection nécessitant un traitement de longue durée pour lesquels la voie orale n'est pas envisageable.

6. ANNEXES

Molécules	Références	Type étude	Administration	Population	Résultats
Imipenème	Albarellos <i>et al.</i> 2013 (43)	Expérimentale animale	5mg/kg IV, IM et SC	5 chats Infections urinaires, peau et conjonctive à <i>Staphylococcus sp</i> et <i>E.coli</i>	ASC similaire T > CMI = 4h pour IV et IM T > CMI SC = 9h. CMI 0.5
Imipenème	Barker <i>et al.</i> 2003 (44)	Expérimentale animale	5mg/kg IV, IM et SC	6 chiens Infections <i>E.coli</i>	T _{1/2} IV = 0,80 h ± 0,23 T _{1/2} IM = 0,92 h ± 0,33 T _{1/2} SC = 1,54 h ± 1,02 inhibition efficace de la croissance in vitro <i>E.coli</i> après 2h d'administration par toutes les voies.
Méropénème	Albarellos <i>et al.</i> 2016 (45)	Expérimentale animale	10 mg/kg IV, IM et SC	5 chats sains	ASC similaire T>CMI IV = 6h. T>CMI IM = 8h. T>CMI SC = 10h. CMI=1
Méropénème	Bidgood <i>et Papich.</i> 2002 (46)	Expérimentale animale	20mg/Kg IV et SC	6 chiens sains	T _{1/2} IV = 0,67h ± 0,07 T _{1/2} SC = 0,98h ± 0,21 8mg/kg/12h SC efficace CMI ≤ 0.12.
Ertapénem	Goutelle <i>et al.</i> 2017 (47)	Etude rétrospective comparative	1g/12h IV et SC.	31 patients IOA BGN 46 profils (33 SC et 13 IV).	Le pourcentage d'avoir T > CMI supérieur à 40% est plus important en cas d'administration SC.
Ertapénem	Ferry <i>et al.</i> 2012 (40)	Etude rétrospective comparative	1g/12h IV et SC Traitement de sauvetage	17 patients IOA 10 SC 3 IV 4 IV et SC	SC 1g/12h est efficace et sans danger. T _{1/2} SC= 5,9 h T _{1/2} IV = 3,8 h C _{min} SC > C _{min} IV ASC _{0-12h} SC = 589 mg.h/l ASC _{0-24h} IV = 572 mg.h/l
Ertapénem	Forestier <i>et al.</i> 2012 (48)	Etude rétrospective	1 g/j 0.5 g/j si IRC	25 patients 20 SC 5 IV IU à <i>E.coli</i> BLSE	Guérison clinique 100% à la fin de traitement Guérison 3M SC=73% Rechute 3M SC=13%

Ertapénem	Frasca <i>et al.</i> 2010 (49)	Etude prospective comparative	1 g/jour IV puis 1g/j SC	6 patients 5 PAVM 1 infection plaie chirurgicale	C _{max} IV > C _{max} SC T _{1/2} SC > T _{1/2} IV ASC IV et SC similaire
Céfépime	Bu <i>et al.</i> 2010 (50)	expérimentale animale	25mg/kg IV 50mg/kg SC	24 souris saines	ASC SC = 22 mg.h/l ASC IV= 14,3 mg.h/l T _{1/2} SC= 1,07 h T _{1/2} IV = 0,685 h
Céfépime	Walker <i>et al.</i> 2005 (5)	Comparative non randomisée	1g/j SC et IM	10 sujets sains	ASC SC = 134,8 mg.h/l ASC IM= 137 mg.h/l T _{1/2} SC= 2,34 h T _{1/2} IM = 2,37 h C _{max} SC = 36,1 mg/l C _{max} IM = 29,6 mg/l
Ceftazidime	Ebihara <i>et al.</i> 2016 (51)	Comparative non randomisée	1g/30 min SC avec et sans application compresses humides mentholées.	41 sujets sains 48 patients SMID	Débit sous cutané similaire sans différence significative
Ceftazidime	Ebihara <i>et al.</i> 2015 (52)	Experimentale animale	17mg/kg sur 6h et 34mg/kg sur 6h SC, IV SC avec compresse humide sans ou avec menthol.	29 cochons d'Inde	Concentration plasmatique 4 à 6 fois plus importante en cas d'utilisation de compresses humides au lieu d'injection sous cutanée.
Ceftazidime	Monfrinotti <i>et al.</i> 2010 (53)	Expérimentale animale	20mg/kg/8h IV 25mg/kg/8h IM et SC	6 chiennes <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI 4 et 8	T>CMI IV = 58,3%. T>CMI IM = 71,8% T>CMI SC = 83,1% CMI 4 T>CMI IV =39,6%. T>CMI IM = 65,6 % T>CMI SC = 72,9% CMI 8
Ceftriaxone	Gauthier <i>et al.</i> 2014 (54)	Rétrospective comparative	IV et SC	110 IV 38 SC Age >75 ans Infections : peau, endocardite, poumons, urine et digestives.	Absence de différence significative de taux de mortalité et de taux de guérison.

Ceftriaxone	Albarellos <i>et al.</i> 2007 (55)	Expérimentale animale	25 mg/kg IV, IM et SC	5 chats sains CMI = 0.2 <i>E.coli</i> CMI=4 <i>Staphylococcus</i>	T>CMI IV=83,3%(10h) T>CMI IM=83,3%(10h) T>CMI SC=91,6%(11h) CMI 0.2 T>CMI IV =33,3% (4h) T>CMI IM =33,3% (4h) T>CMI SC =41,6%(5h) CMI 4
Ceftriaxone	Rebuelto <i>et al.</i> 2002 (56)	Expérimentale animale	50 mg/kg IV, IM et SC.	6 chiens sains	T _{max} SC= 1,29 h T _{max} IM = 0,54 h C _{max} SC = 69 mg/l C _{max} IM = 115 mg/l ASC SC = 253 mg.h/l ASC IM= 237 mg.h/l ASC IV= 240 mg.h/l Malgré C _{max} et T _{max} significativement différents AUC similaires pour les trois voies.
Ceftriaxone	Melin-Coviaux <i>et al.</i> 2000 (57)	Comparative randomisée	1g/24h IV et SC 7 jours	26 patients Infections broncho-pulmonaires	T _{max} SC= 2,6 h T _{max} IV = 0,5 h C _{max} SC = 97,3 mg/l C _{max} IV = 146,9 mg/l ASC SC = 1574 mg.h/l ASC IV= 1500 mg.h/l
Ceftriaxone	Bricaire <i>et al.</i> 1988 (58)	Comparative non randomisée	2g/24h IV 3 jours puis 2g/24 SC 3 jours.	8 patients Infections urinaires	C _{max} SC = 142,1 mg/l C _{max} IV = 169,8 mg/l C _{max} diminuée SC par rapport IV après 2h.
Ceftriaxone	Borner <i>et al.</i> 1985 (59)	Comparative randomisée	2 g/24h IV puis 0.5 g /24h IV puis 0.5 g/24h SC	10 sujets sains	T _{max} SC= 138 min T _{max} IV = 0 min C _{max} SC = 37,1 mg/l C _{max} IV = 83,8 mg/l ASC SC = 515 mg.h/l ASC IV= 549 mg.h/l
Céfotaxime	Sharma <i>et al.</i> 2006 (60)	Expérimentale animale	10 mg/kg SC.	5 veaux sains	T>CMI = 5 h. CMI 1
Céfotaxime	Sumano <i>et al.</i> 2004 (61)	Expérimentale animale	10mg/kg et 20mg/kg IV, IM et SC. 10mg/kg/12h et 20mg/kg/12h IV, IM et SC.	12 chiens sains Puis 40 chiens septicémie BGN ,CGP.	Profil PK-PD similaire dans les trois d'administration.

Céfotaxime	Guerrini <i>et al.</i> 1986 (62)	Expérimentale animale	50 mg/kg IV, IM et SC.	5 chiens sains	$T_{1/2}$ IV= 0,74 h $T_{1/2}$ IM = 0,83 h $T_{1/2}$ SC= 1,71 h
Céfotaxime	Guerrini <i>et al.</i> 1983 (63)	Expérimentale animale	2g IV, IM et SC.	5 brebis saines	$T_{1/2}$ plus lente en SC
Céfuroxime	Albarellós <i>et al.</i> 2016 (64)	Expérimentale animale	20 mg/kg IV, IM et SC.	6 chiens sains	$T > CMI = 5,5-6$ h. Similaire pour les 3 voies. CMI 1 $T > CMI = 3,5-4$ h. Similaire pour les 3 voies CMI 4
Ampicilline	Champoux <i>et al.</i> 1996 (65)	Comparative non randomisée	1g Ampicilline IV et SC	12 sujets sains moins de 50 ans 10 sujets sains plus de 65 ans	T_{max} SC= 45 min T_{max} IV = 23 min Cmax SC = 28 mg/l Cmax IV = 49 mg/l ASC SC = 4527 mg.h/l ASC IV= 3810 mg.h/l T_{max} SC= 33 min T_{max} IV = 39 min Cmax SC = 49 mg/l Cmax IV = 27 mg/l ASC SC = 6795 mg.h/l ASC IV= 4217 mg.h/l

Tableau 6. bêta-lactamines en sous-cutanée. IV : Intraveineux, IM : Intramusculaire, SC : Sous-cutané, ASC : Aire Sous la Courbe, $T > CMI$: Temps supérieur à la CMI, CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, $T_{1/2}$: Demie Vie, IOA : Infection Ostéo-Articulaire, BGN : Bacille à Gram Négatif, Cmin : Concentration minimale, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, IU : Infection Urinaire, BLSE : BêtaLactamases à Spectre Etendu , Cmax : Concentration maximale, PAVM : Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique, SMID : déficiences mentales et intellectuelles, T_{max} : Temps pour arriver à la concentration plasmatique maximale , CGP : Cocci à Gram Positif, PK-PD : Pharmacocinétique et la Pharmacodynamie.

7. RÉFÉRENCES

1. Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca A-F, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med.* avr 2005;19(3):208-19.
2. Hussain NA, Warshaw G. Utility of clysis for hydration in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* août 1996;44(8):969-73.
3. Forestier E, Paccalin M, Roubaud-Baudron C, Fraise 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2015;21(4):370.e1-3.
4. Robelet A, Caruba T, Corvol A, Bégué D, Gisselbrecht M, Saint-Jean O, et al. [Antibiotics given subcutaneously to elderly]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mars 2009;38(3):366-76.
5. Walker P, Neuhauser MN, Tam VH, Willey JS, Palmer JL, Bruera E, et al. Subcutaneous administration of cefepime. *J Pain Symptom Manage.* août 2005;30(2):170-4.
6. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Cefepime effectiveness in Gram-negative bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* mai 2011;66(5):1156-60.
7. Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, Erwin ME, Hollis RJ. Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum beta-lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Cefepime Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mars 1998;30(3):215-28.
8. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* mars 1994;47(3):471-505.
9. Kessler RE. Cefepime microbiologic profile and update. *Pediatr Infect Dis J.* mars 2001;20(3):331-6.
10. Kovarik J, Rozenberg-Arska M, Visser M, Verhoef J. Pharmacodynamics of cefepime. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990;74:270-3.
11. Sanders CC. Cefepime: the next generation? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* sept 1993;17(3):369-79.
12. Hardin TC, Jennings TS. Cefepime. *Pharmacotherapy.* déc 1994;14(6):657-68.
13. Wynd MA, Paladino JA. Cefepime: a fourth-generation parenteral cephalosporin. *Ann Pharmacother.* déc 1996;30(12):1414-24.
14. Hancock RE, Bellido F. Factors involved in the enhanced efficacy against gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* avr 1992;29 Suppl A:1-6.
15. Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and beta-lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 1990;34(2):337-42.
16. Breilh D, Boselli E, Bel JC, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B. Diffusion of Cefepime into Cancellous and Cortical Bone Tissue. *J Chemother.* 1 janv 2003;15(2):134-8.
17. Barberán J, Gomis M, Sánchez B, Hernández-Salván J, García Del Salto L, Carroquino G, et al. [Cefepime in the treatment of osteomyelitis caused by Gram negative bacilli]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* déc 2000;13(4):366-73.

18. Jauregui L, Matzke D, Scott M, Minns P, Hageage G. Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections. *J Antimicrob Chemother.* nov 1993;32 Suppl B:141-9.
19. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1998;26(1):1-10; quiz 11-12.
20. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juill 1998;27(1):10-22.
21. Yamashita Y, Kamiyama H, Yamamoto A, Kanoh H, Yuhki Y, Ueda A, et al. Relationship between PK/PD of Cefepime and Clinical Outcome in Febrile Neutropenic Patients with Normal Renal Function. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136(12):1641-9.
22. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis.* oct 1988;158(4):831-47.
23. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 1995;22(1-2):89-96.
24. Norden CW, Gill EA. Cefepime for treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* nov 1990;162(5):1218-9.
25. Frisoli Junior A, de Paula AP, Feldman D, Nasri F. Subcutaneous hydration by hypodermoclysis. A practical and low cost treatment for elderly patients. *Drugs Aging.* avr 2000;16(4):313-9.
26. Roubaud-Baudron C, Forestier E, Fraisse T, Gaillat J, de Wazières B, Pagani L, et al. Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study. *Age Ageing.* 08 2017;46(1):151-5.
27. 050679s032lbl.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2017]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050679s032lbl.pdf
28. Legout L, Senneville E, Stern R, Yazdanpanah Y, Savage C, Roussel-Delvallez M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by Gram-negative bacilli with a cefepime-fluoroquinolone combination. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2006;12(10):1030-3.
29. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* oct 2005;24(10):649-53.
30. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mars 2008;23(3):966-70.
31. Lam S, Gomolin IH. Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *Pharmacotherapy.* août 2006;26(8):1169-74.
32. Kim S-Y, Lee I-S, Park SL, Lee J. Cefepime neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *Ann Rehabil Med.* févr 2012;36(1):159-62.
33. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2007;7(5):338-48.
34. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* sept 2002;50(3):425-8.

35. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2007;30(1):11-8.
36. Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. sept 2005;5(9):581-9.
37. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and non-ESBL infections. *J Infect*. mai 2007;54(5):463-8.
38. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2008;31(4):345-51.
39. 2003_cv_souscutane_doc.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2017]. Disponible sur: https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/travmaitrise/2003_cv_souscutane_doc.pdf
40. Ferry T, Sénéchal A, Gagnieu M-C, Boibieux A, Laurent F, Perpoint T, et al. Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection. *J Infect*. déc 2012;65(6):579-82.
41. Peeters O, Ferry T, Ader F, Boibieux A, Braun E, Bouaziz A, et al. Teicoplanin-based antimicrobial therapy in Staphylococcus aureus bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration. *BMC Infect Dis*. 3 nov 2016;16(1):622.
42. El Samad Y, Lanoix J-P, Bennis Y, Diouf M, Saroufim C, Brunschweiler B, et al. Tolerability and Plasma Drug Level Monitoring of Prolonged Subcutaneous Teicoplanin Treatment for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2016;60(10):6365-8.
43. Albarellos GA, Denamiel GA, Montoya L, Quaine PC, Lupi MP, Landoni MF. Pharmacokinetics of imipenem after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to cats. *J Feline Med Surg*. juin 2013;15(6):483-7.
44. Barker CW, Zhang W, Sanchez S, Budsberg SC, Boudinot FD, McCrackin Stevenson MA. Pharmacokinetics of imipenem in dogs. *Am J Vet Res*. juin 2003;64(6):694-9.
45. Albarellos GA, Montoya L, Passini SM, Lupi MP, Lorenzini PM, Landoni MF. Pharmacokinetics of meropenem after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to cats. *J Feline Med Surg*. déc 2016;18(12):976-80.
46. Bidgood T, Papich MG. Plasma pharmacokinetics and tissue fluid concentrations of meropenem after intravenous and subcutaneous administration in dogs. *Am J Vet Res*. déc 2002;63(12):1622-8.
47. Goutelle S, Valour F, Gagnieu M-C, Laurent F, Chidiac C, Ferry T, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of ertapenem administered by subcutaneous or intravenous route in patients with bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother*. 13 déc 2017;
48. Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D, Ferry-Blanco C, et al. [Ertapenem administered intravenously or subcutaneously for urinary tract infections caused by ESBL producing enterobacteriaceae]. *Med Mal Infect*. sept 2012;42(9):440-3.
49. Frasca D, Marchand S, Petitpas F, Dahyot-Fizelier C, Couet W, Mimoz O. Pharmacokinetics of ertapenem following intravenous and subcutaneous infusions in patients. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2010;54(2):924-6.

50. Bu W, Sexton H, Fan X, Torres P, Houston P, Heyman I, et al. The novel sensitive and high throughput determination of cefepime in mouse plasma by SCX-LC/MS/MS method following off-line microElution 96-well solid-phase extraction to support systemic antibiotic programs. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1 juin 2010;878(19):1623-8.
51. Ebihara T, Oshima S, Yasuda Y, Okita M, Ohara K, Negishi A, et al. A survey of subcutaneous blood flow in patients with SMID and subcutaneous ceftazidime administration using mentholated warm compresses in healthy subjects. *J Int Med Res.* avr 2016;44(2):248-57.
52. Ebihara T, Oshima S, Okita M, Shiina S, Negishi A, Ohara K, et al. Absorption Kinetics of Subcutaneously Administered Ceftazidime in Hypoperfused Guinea Pigs. *Curr Ther Res Clin Exp.* déc 2015;77:7-13.
53. Monfrinotti A, Ambros L, Prados AP, Kreil V, Rebuelto M. Pharmacokinetics of ceftazidime after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* avr 2010;33(2):204-7.
54. 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.* juin 2014;44(6):275-80.
55. Albarelllos GA, Kreil VE, Landoni MF. Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to domestic cats. *J Vet Pharmacol Ther.* août 2007;30(4):345-52.
56. Rebuelto M, Albarelllos G, Ambros L, Kreil V, Montoya L, Bonafine R, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone administered by the intravenous, intramuscular or subcutaneous routes to dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* févr 2002;25(1):73-6.
57. Melin-Coviaux F. Etude pharmaco-clinique comparative de la ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée. *Rev Geriatr* 2000;25:337-47.
58. Bricaire F, Castaing JL, Pocidalo JJ, Vilde JL. [Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone after subcutaneous administration]. *Pathol Biol (Paris).* juin 1988;36(5 Pt 2):702-5.
59. Borner K, Lode H, Hampel B, Pfeuffer M, Koeppe P. Comparative pharmacokinetics of ceftriaxone after subcutaneous and intravenous administration. *Chemotherapy.* 1985;31(4):237-45.
60. Sharma SK, Srivastava AK. Subcutaneous pharmacokinetics and dosage regimen of cefotaxime in buffalo calves (*Bubalus bubalis*). *J Vet Sci.* juin 2006;7(2):119-22.
61. Sumano H, Gutierrez L, Ocampo L. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cefotaxime for the treatment of septicaemia in dogs. *Acta Vet Hung.* 2004;52(1):85-95.
62. Guerrini VH, English PB, Filippich LJ, Schneider J, Bourne DW. Pharmacokinetics of cefotaxime in the dog. *Vet Rec.* 26 juill 1986;119(4):81-3.
63. Guerrini VH, Filippich L, English PB, Bourne DW. Pharmacokinetics of cefotaxime in sheep. *Am J Vet Res.* août 1983;44(8):1488-91.
64. Albarelllos GA, Montoya L, Lorenzini PM, Passini SM, Lupi MP, Landoni MF. Pharmacokinetics of cefuroxime after intravenous, intramuscular, and subcutaneous administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* févr 2016;39(1):40-4.
65. Champoux N, Du Souich P, Ravaoarinoro M, Phaneuf D, Latour J, Cusson JR. Single-dose pharmacokinetics of ampicillin and tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* sept 1996;42(3):325-31.

AUTEUR : Nom : ASSAF

Prénom : Ady

Date de Soutenance : 9 avril 2018

Titre de la Thèse : Évaluation de la tolérance et des concentrations sériques du céfépime utilisé par voie sous-cutanée (SC) dans la prise en charge d'infections ostéo-articulaires

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : *DES de médecine générale*

Mots-clés : Céfépime, voie SC, infections ostéo-articulaires, dosage, tolérance, efficacité.

Résumé : Introduction : Le céfépime est une céphalosporine active contre la plupart des bactéries aérobies à Gram positif et négatif et est utilisé dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires (IOA). L'administration IV est la voie standard d'administration. La voie sous-cutanée (SC) peut présenter une alternative intéressante en cas de nécessité de retour à domicile et/ou de voie d'abord veineuse problématique. Le but de cette étude est de montrer que la voie SC de céfépime permet d'obtenir des concentrations sériques efficaces dans le traitement des IOA sans effets secondaires propre à la voie d'abord.

Méthode : Analyse descriptive d'une étude rétrospective, bicentrique sur la période de janvier 2011 à février 2017 réalisée chez des patients présentant une IOA traitée par céfépime SC et ayant eu un dosage de céfépime SC. Les Cmax et Cmin optimales de céfépime ont été fixées à 69 ± 9 mg/L et à 6 ± 2 mg/L respectivement ou 5 fois la CMI au Cmax et au dessus de la CMI au Cmin.

Résultats : Onze patients ont été inclus avec 21 dosages de céfépime SC, neuf Cmax et 12 Cmin. L'âge moyen des patients était de $59 \pm 16,9$ ans et l'indice de masse corporel moyen était de $26,4 \pm 5,2$; 3 patients étaient diabétiques. Le céfépime était utilisé pour la prise en charge d'infection comprenant au moins un bacille à Gram négatif (infection plurimicrobienne dans 64% des cas). L'association à au moins un autre antibiotique était retrouvée dans 68% des cas. La durée médiane de traitement par céfépime SC était de 11 jours [4-25]. Les taux médians de Cmax et Cmin étaient à 57 mg/L (39,5-124) et à 13 mg/L (0-49) respectivement. Les Cmax étaient toujours supérieurs à 5 fois les CMI et les Cmin étaient toujours supérieurs aux CMI des BGN. Aucune complication locale liée à l'administration SC de céfépime n'a été décrite.

Conclusion : L'utilisation de céfépime SC semble être une alternative bien tolérée dans la prise en charge des IOA et permet d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques. D'autres études prospectives d'efficacité clinique sont nécessaires dans le cadre de la prise en charge des IOA.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Henri MIGAUD, PU-PH

**Assesseurs : Madame le Professeur Karine FAURE, PU-PH
Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE, PU-PH
Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN, MCU-PH**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU, CCA