

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DES SCIENCES

SECTION DE PHARMACIE

Année Universitaire 2002 / 2003

Mémoire pour le travail de diplôme

SECURITE D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS PAR VOIE SOUS-CUTANEE EN GERIATRIE

Présenté le 8 juillet 2003

Par Caroline VUKASOVIC

Sous la direction de

Responsables du sujet : Dr Caroline Fonzo-Christe, Dr Anne-Florence Wasilewski-Rasca,

Dr Pascal Bonnabry, Pharmacie des HUG

Enseignant responsable : Prof. Richard Guy

Membres du jury : Prof. Richard Guy

Dr Yogi Kalia

Dr Pascal Bonnabry

Dr Caroline Fonzo-Christe

Dr Anne-Florence Wasilewski-Rasca

RESUME

Ce travail porte sur la mention officielle de la voie sous-cutanée pour trente-cinq principes actifs en Suisse, France et Allemagne. Une revue systématique de la littérature est effectuée sur ce mode d'administration en gériatrie ainsi qu'une enquête des pratiques dans le département de gériatrie des HUG (Hoger, Cesco) par un questionnaire distribué aux médecins et infirmiers. Une analyse de risques AMDEC de la prescription à l'administration des médicaments par voie sous-cutanée est réalisée.

Ce travail démontre l'intérêt porté à ce mode d'administration, le manque de données officielles (compendiums) et non officielles (littérature) et permet d'élaborer des recommandations pour les soignants.

Mots-clés :

âgé – sous-cutanée – injection sous-cutanée – hypodermoclyse – hydratation

[aged – subcutaneous – subcutaneous, injection - hypodermoclysis – fluid therapy]

TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
1.1 OBJECTIFS DU PROJET	3
2. PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES	4
2.1 RAPPEL ANATOMIQUE	4
2.2 PHARMACOCINETIQUE DE LA VOIE SOUS-CUTANEE	4
2.3 INFLUENCE DE L'AGE SUR LA PHARMACOCINETIQUE	6
2.3.1 Principales modifications de la pharmacocinétique	6
2.3.2 Modification de la pharmacodynamie	7
2.4 CARACTERISTIQUES DE QUELQUES PRINCIPES ACTIFS	7
3. INDICATIONS OFFICIELLES	8
3.1 OBJECTIFS	8
3.2 METHODE	8
3.3 RESULTATS	9
3.4 DISCUSSION	11
3.5 CONCLUSION	11
4. RECHERCHE DE LITTERATURE	12
4.1 OBJECTIFS	12
4.2 METHODE	12
4.3 RESULTATS	13
4.4 DISCUSSION	15
4.5 CONCLUSION	16
5. ETUDES DES PRATIQUES DANS LE DEPARTEMENT DE GERIATRIE	17
5.1 OBJECTIFS	17
5.2 METHODE	17
5.3 RESULTATS	18
5.3.1 Raisons, Types de patients	18
5.3.2 Administration de médicaments par voie sous-cutanée	19
5.3.3 Réhydratation par voie sous-cutanée	21
5.4 DISCUSSION	23
5.4.1 Raisons, Types de patients	23
5.4.2 Administration de médicaments par voie sous-cutanée	23
5.4.3 Administration de médicaments et Réhydratation par voie sous-cutanée	24
5.5 CONCLUSION	24
6. ANALYSE DE RISQUE	25
6.1 OBJECTIFS	25
6.2 METHODE	25
6.3 RESULTATS	25
6.4 DISCUSSION	28
6.5 CONCLUSION	29
7. RECOMMANDATIONS	30
8. DISCUSSION	33
9. CONCLUSION	34
10. REFERENCES / BIBLIOGRAPHIE	35
11. ANNEXES	43

1. INTRODUCTION

Depuis quelques années, l'utilisation de la voie sous-cutanée (sc) pour l'administration de médicaments ou la perfusion de solution de réhydratation appelée hypodermoclyse connaît un intérêt particulier en gériatrie et soins palliatifs (1),(2). En effet, ce mode d'administration offre de nombreux avantages (3-6) en particulier chez la personne âgée et dans un processus de soins palliatifs :

- utilisation lors d'administration orale impossible (7)
- épargne du capital veineux réduit (7)
- alternative à l'hydratation et à la nutrition parentérale complémentaire par voie intraveineuse (iv) avec une efficacité comparable (8-15)
- facilité de mise en œuvre et de surveillance pouvant être effectuée dans un milieu non hospitalier (16-18)
- confort du patient en terme de mobilité
- baisse des coûts relatifs à l'administration (10)...

Des effets indésirables (EI) (hypotension artérielle modérée et transitoire, collapsus périphérique) survenus surtout en pédiatrie ont conduit à une diminution de l'intérêt de ce mode d'administration au milieu du 20^e siècle. Cependant il semble que ces problèmes se soient produits suite à une mauvaise technique de perfusion et à l'emploi de solutés hypertoniques (16),(19). Les effets indésirables observés ces dernières années (oedèmes, douleurs au site d'injection) paraissent avoir des conséquences moins importantes (6),(2),(20)

L'injection se fait en général grâce à une aiguille de type épicrotânienne au niveau des cuisses, des bras, des faces latérales du thorax et de l'abdomen (16),(21). Le dos est cité comme site d'injection dans le cas de patients agités pouvant arracher le dispositif de perfusion. (22) Les volumes préconisés pour l'administration de médicaments en bolus ou injection lente est de 1 à 2 ml afin d'augmenter la tolérance du patient. Plus le volume d'injection est petit, moins il y a de douleurs. Le volume de perfusion est beaucoup plus important. Il est admis de pouvoir administrer un maximum de 1500 ml en 24h par site d'injection, deux sites d'injection pouvant être utilisés (16),(21-23). L'état du patient et sa tolérance peuvent néanmoins limiter ces indications. L'emploi de hyaluronidase afin d'améliorer la résorption des solutés ne

semble pas modifier le confort du patient ni l'efficacité de l'hydratation (18-19),(24-26).
(1),(3),(5-6),(27-28)

Une grande diversité apparaît dans la pratique thérapeutique (médicaments et solutés utilisés) (2),(27),(29) bien que l'administration par voie sous-cutanée semble être bien étudiée pour les narcotiques (30) et l'hydratation / réhydratation (10),(13).

L'utilisation de la voie sous-cutanée se fait toutefois souvent hors indication officielle car une partie des médicaments employés ne sont pas enregistrés officiellement pour cette voie.

Un risque médicamenteux existe alors comme dans toute prescription et dispensation et se trouve augmenté par le manque de connaissance. Les erreurs qui en découlent peuvent être à l'origine de conséquences plus ou moins importantes et préjudiciables que ce soit au niveau du patient ou du coût engendré. (31) D'autre part, l'application d'une voie d'administration non officiellement recommandée engage directement la responsabilité du médecin prescripteur. Cette notion de risques est d'autant plus importantes en gériatrie car les personnes âgées sont dans la plupart des cas exclues des études pharmacologiques (32) bien que celles-ci constituent le plus grand groupe de consommateurs de médicaments, en particulier en situation de soins palliatifs (33).

Une stratégie de prévention et de réduction des risques devient alors indispensable afin d'établir dans le cadre de l'utilisation de la voie sous-cutanée en gériatrie une certaine sécurité d'administration.

Le projet se focalise sur l'administration des médicaments par voie sous-cutanée dans le département de gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), plus particulièrement au sein de l'Hôpital de gériatrie (Hoger) et du Centre de soins continus (Cesco).

L'Hoger correspond à l'HOpital de GERiatrie ; il accueille des personnes en âge d'AVS (\geq à 65 ans en Suisse ; la moyenne d'âge des patients hospitalisés en 2002 est de 85 ans (34)) qui nécessitent des soins spécifiques de type gériatrique (pathologies aiguës de la personne très âgée, rééducation à la marche, neuropsychologie...). Cesco est l'abréviation de CEntre de Soins COntinus ; ce centre reçoit des patients de même âge (quelques dérogations sont possibles ; moyenne d'âge pour 2002 : 80 ans (34)) qui requièrent des soins particulièrement lourds (chimiothérapies) ou bien des soins spécifiques de fin de vie. Ce dernier a donc un taux

de mortalité beaucoup plus élevé que l'Hoger (Hoger : 204 décès/ 2573 sorties au total soit env. 8% de décès, Cesco : 336/919 soit 37% de décès pour l'année 2002 (34)). (35)

1.1 OBJECTIFS DU PROJET

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Mise en évidence des particularités pharmacocinétiques de la voie sous-cutanée
- Vérification dans la littérature officielle de l'indication de l'administration par voie sous-cutanée en Suisse, en France et en Allemagne pour certains médicaments.
- Revue systématique de la littérature relative à l'administration des médicaments par voie sous-cutanée en gériatrie
- Etude des pratiques en matière d'administration par voie sous-cutanée dans le département de gériatrie des HUG (à travers une enquête des pratiques en vigueur dans le département de gériatrie (Hoger, Cesco) à l'aide d'un questionnaire distribué aux médecins et infirmiers)
- Réalisation d'une analyse de risques liés à la préparation et à l'administration des médicaments par voie sous-cutanée (en gériatrie)
- Rédaction et distribution de recommandations écrites pour la préparation et l'administration des médicaments par voie sous-cutanée.

2. PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES

2.1 RAPPEL ANATOMIQUE

La peau est constituée de trois couches principales : l'épiderme en surface, le derme puis l'hypoderme en profondeur. L'épiderme est la couche la plus mince de la peau et est formé essentiellement d'épithélium de revêtement. Le derme est composé principalement de tissu conjonctif constituant la partie la plus épaisse. Il comporte aussi la majorité des vaisseaux sanguins et des éléments nerveux. L'hypoderme est constitué de tissu conjonctif et adipeux et est plus ou moins épais voir inexistant suivant la zone corporelle considérée.

C'est la partie profonde de l'hypoderme qui est concernée quand on parle d'injection sous-cutanée. Le terme de "tissu cellulaire sous-cutané" ne peut être employé car aucune couche spécifique de cellules ne peut être différenciée de la couche profonde de l'hypoderme. Une zone d'aspect lamelleux difficilement individualisable de l'hypoderme qui est souvent appelée *tela subcutanea* a été par contre observée dans certaines parties du corps (surtout au niveau des membres). (36)

2.2 PHARMACOCINETIQUE DE LA VOIE SOUS-CUTANEE

Les principes actifs (PA) administrés habituellement par voie sous-cutanée sont les insulines, les anesthésiques locaux et les vaccins (sous forme de petits volumes 0,5-2 ml) (37).

L'**injection sous-cutanée** (sc) a beaucoup de caractéristiques communes avec l'injection intramusculaire (im). (37-38). Elle correspond à une administration parentérale extra-vasculaire. L'absorption im et sc est limitée par la vitesse de perfusion des tissus (39). L'absorption semble plus rapide lors de l'injection dans une masse musculaire. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le tissu sous-cutané est principalement composé de tissu conjonctif et comporte peu de réseaux capillaires (37-38). La nature de la barrière (capillaire) séparant le site d'injection (liquide interstitiel) du sang semble aussi être en cause. Ceci s'applique à tous les PA indépendamment du pKa, du degré de ionisation et du poids des molécules pour autant qu'il soit inférieur à 5000 g/mol. Les médicaments administrés par voie sc et im arrivent dans la circulation systémique par deux mécanismes : diffusion à travers les pores des capillaires (endothélium) et diffusion à travers les canaux lymphatiques. Ce deuxième mécanisme permet le passage de molécule de plus de 20000 g/mol. Il est aussi à l'origine de l'absorption prolongée de quelques PA (ex. : protéine à courte demi-vie, facteur

humain de croissance hématopoïétique, interféron).(39-40) La vitesse d'absorption dépend également de l'étalement du dépôt. L'étalement du dépôt dépend du type de tissu (site d'injection), du volume d'injection, du coefficient de partage lipides/eau du véhicule, de la nature du véhicule, de la concentration de PA dans le véhicule et du mouvement au lieu d'injection (température et frottements) (37),(40).

L'adjonction de hyaluronidase qui détruit les mucopolysaccharides permet d'améliorer l'absorption en augmentant l'étalement des solutions bien que ceci ne semble pas favoriser le confort du patient et l'efficacité dans le cadre d'une hydratation (37-38),(40). Les rubéfiants permettent également de modifier la vitesse d'absorption car ils modifient la pression des liquides interstitiels du tissu sous-cutané. Au contraire, l'adjonction d'anesthésiques locaux, d'adrénaline ou de toute autre substance ou action provoquant une vasoconstriction (ex refroidissement), conduit à un ralentissement de l'absorption.(37)

Les solutions hydrosolubles diffusent facilement dans la substance fondamentale du tissu conjonctif au contraire des solutions huileuses qui ont tendance à former des gouttelettes (38). Il est également possible d'injecter des solutions contenant des microcristaux en suspension et des pellets (substance solide) de résorption extrêmement lente (38). Des implants ont été également proposés pour les hormones stéroïdes, benzylpénicillines, sels d'or, progestérone et sulfadiazine. Des micro-pompes osmotiques sont aussi en phase de développement (37).

Tableau 1 : Influence sur la vitesse d'absorption lors d'administration par voie sous-cutanée

Facteurs influençant la vitesse d'absorption	Vitesse d'absorption
Présence en tissu conjonctif augmenté	↘
Nombre de capillaires diminué	↘
Augmentation de la taille des principes actifs	↘
Ajout d'additifs conduisant à une vasoconstriction (ex.: anesthésiques locaux, adrénaline)	↘
Refroidissement du site d'injection	↘
Grand volume d'injection	↘
Coefficient de partage lipides/eau augmenté	↘
Ajout d'additifs augmentant l'étalement du dépôt (ex.: hyaluronidase)	↗
Hydrosolubilité du véhicule (nature) augmentée	↗
Mouvements au lieu d'injection (ex.: frottements)	↗

2.3 INFLUENCE DE L'AGE SUR LA PHARMACOCINETIQUE

En règle générale, une personne est considérée âgée à partir de 70 ans et plus (pour l'Hoger et le Cesco : 65 ans). Le vieillissement associé à des polyopathologies conduit à des modifications physiologiques pouvant influencer plus ou moins les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. (39),(41)

2.3.1 Principales modifications de la pharmacocinétique

- augmentation de la biodisponibilité des substances métabolisées par le foie
- modification de la distribution des médicaments lors d'hypoalbuminémie, de diminution du volume extracellulaire et d'augmentation de la masse adipeuse
- diminution de la clairance des médicaments lors de troubles des fonctions rénales et hépatiques (42)

L'**augmentation probable de la masse adipeuse** conduit à une augmentation du volume de distribution et donc à une augmentation de la demi-vie pour les substances liposolubles tel que le diazépam (37), contrairement aux substances hydrosolubles comme la digoxine et le paracétamol (41) qui voient leur volume de distribution diminuer par conséquent leur toxicité accroître par augmentation de leur concentration plasmatique.

La **diminution du métabolisme hépatique** touche surtout les médicaments administrés oralement avec un effet du premier passage hépatique important tel que la morphine. Pour ces médicaments, le métabolisme hépatique dépendant de la perfusion hépatique, toute diminution de cette dernière (diminution ~40% chez le sujet âgé (37)) réduira la vitesse d'élimination et donc augmentera le risque d'accumulation de substances métabolisées par le foie ; c'est le cas par exemple lors d'insuffisance cardiaque. Il est difficile de quantifier l'effet de la diminution du métabolisme hépatique et donc de calculer l'ajustement de la posologie. Par mesure de sécurité, la dose administrée est alors diminuée de moitié voir moins puis augmentée progressivement afin d'atteindre l'effet thérapeutique.

La **diminution de l'élimination rénale** constitue le changement le plus important du point de vue pharmacocinétique. Une diminution de la filtration glomérulaire de ~1% par an est observé à partir de la quarantaine (42-43). La clairance glomérulaire est ainsi diminuée d'env. 35% vers 70 ans (37). Elle entraîne une diminution de la clairance des médicaments éliminés par voie rénale sous forme inchangée. La demi-vie de ces PA se trouve alors augmentée (39). Chez la personne âgée, le taux de créatinine ne suffit pas pour détecter une insuffisance rénale

car la synthèse de créatinine est diminuée avec l'âge par réduction de la masse musculaire. Des formules d'extrapolation existent afin d'estimer la clairance rénale.

2.3.2 Modification de la pharmacodynamie

- sensibilité accrue ou diminuée envers certains médicaments
- mécanismes correcteurs de l'homéostasie perturbés (42)

Tout médicament peut conduire à des effets indésirables apparaissant plus fréquemment et sans surdosage par sensibilité accrue (morphine et diazépam) (42-44). Une attention particulière doit alors être apportée à la prescription de psychotropes et d'hypnotiques (par ex.: benzodiazépines) chez le sujet âgé (39),(44). Une diminution de la sensibilité des récepteurs ou une perte de ceux-ci peut conduire à une réponse et donc à un effet diminués. Les perturbations affectant les mécanismes correcteurs de l'homéostasie ont une certaine importance dans la survenue d'effets indésirables (ex.: chute de tension lors de la prise d'antidépresseurs, d'antihypertenseurs ou de diurétiques, ischémie mésentérique ou urémie lors de prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

2.4 CARACTERISTIQUES DE QUELQUES PRINCIPES ACTIFS

Les caractéristiques physico-chimiques de différents PA mentionnés dans le travail figurent en annexe (annexe I, p. 43). Celles-ci peuvent servir d'indication sur le devenir des PA lors d'administration par voie sous-cutanée.

Les problèmes de compatibilité-incompatibilité des produits constituent un sujet complexe dépendant de plusieurs facteurs tels que la concentration de chaque produit et le solvant de dilution ; ce sujet n'a pas été traité dans ce travail. De nombreuses références indiquant la possibilité d'effectuer des mélanges dans certaines conditions peuvent être citées (45-51).

3. INDICATIONS OFFICIELLES

En Suisse, chaque médicament doit être enregistré auprès de Swissmedic et avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant d'être mis en vente. Le Compendium suisse des médicaments (52) contient l'information officielle du produit (indication, mode d'administration, mesure de précautions, etc.). En France et en Allemagne, le texte officiel des médicaments enregistrés est contenu respectivement dans le Vidal (53) et la Rote Liste (54).

En Suisse, toute prescription médicale se fait sous la responsabilité du médecin prescripteur. Pour toute prescription non conforme au Compendium suisse des médicaments, le médecin prescripteur doit pouvoir justifier que sa prescription est conforme aux bonnes pratiques (données scientifiques reconnues). De plus, il est tenu dans ce cas d'informer le patient afin d'obtenir le consentement éclairé de ce dernier. (LPTh, art 3 et 26) (55-56)

3.1 OBJECTIFS

- Rechercher quelles sont les spécialités dont la monographie officielle mentionne la possibilité d'administrer le médicament par voie sous-cutanée en Suisse, France et Allemagne
- Comparer avec les médicaments mentionnés dans un livre de référence traitant de l'administration par voie sous-cutanée en soins palliatifs (48).

3.2 METHODE

Les sites internet des différents compendiums officiels ont été utilisés comme référence (état mars 2003)

- Suisse : Documed SA www.documed.ch
- France : Vidal pour spécialiste de la santé www.vidalpro.net
- Allemagne : Rote Liste pour spécialiste de la santé www.rote-liste.de

Le livre de référence (réf) utilisé est "The Syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care" de Dickman et al (48).

Pour des raisons de temps et compte tenu de l'impossibilité d'effectuer des recherches avancées par mots-clé dans les bases de données citées auparavant, le nombre de monographies étudiées a dû être restreint. Pour ce faire, dans un premier temps, une recherche

de tous les principes actifs au moins une fois administrés par voie sous-cutanée a été effectuée dans la littérature (articles trouvés par Medline et Embase Geriatrics & Gerontology). Un tri à l'aide de deux critères (disponibilité des produits en Suisse, utilité en gériatrie) a été effectué dans un deuxième temps. La liste des principes actifs figure en annexe (annexe II, p. 49).

La recherche du mode d'administration par voie sous-cutanée a été faite comme suit :

- recherche de toutes les spécialités comportant le principe actif
- recherche du mode d'administration dans chaque spécialité
 - dans le paragraphe se rapportant au mode d'administration / posologie
 - survol du reste de la monographie si aucune mention n'est faite dans le paragraphe précisé plus haut

Seules les spécialités avec mention de l'indication sont listées dans le tableau donné en annexe (annexe III, p. 51).

3.3 RESULTATS

La recherche a été effectuée fin mars 2003. Un tableau récapitulatif de tous les principes actifs étudiés figure en annexe (annexe III, p. 51). Le tableau qui suit indique tous les principes actifs pour lesquels le mode d'administration par voie sous-cutanée est enregistré.

Tableau 2 : Principes actifs pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée est reconnue officiellement en Suisse, France ou Allemagne et qui sont mentionnés dans le livre de référence (48)

Principe actif	morphine	péthidine	tramadol	méthadone	buprénorphine	hydromorphone	fentanyl	kétorolac	atropine	butylscopolamine	papavérine	bromure de glycopyrronium	ondansétron	métoclopramide	dexaméthasone	ceftriaxone	amikacine	halopéridol	midazolam	clonazépam	lévomépromazine	octréotide	
CH	x	x	x	x					x	x	x				x								x
F	x				x				x		x					x	x						x
D	x	x	x			x			x	x													x
Réf	x		x	x		x	x	x		x		x	x	x	x			x	x	x	x		

Parmi les **antalgiques**, seule l'administration de la morphine par voie sous-cutanée est reconnue officiellement en Suisse, France et Allemagne. Ce mode d'administration est indiqué pour la péthidine et le tramadol en Suisse et en Allemagne. Il est également enregistré en Suisse pour la méthadone, en France pour la buprénorphine et en Allemagne pour l'hydromorphone. Pour la méthadone et l'hydromorphone, il est impossible d'affirmer réellement qu'aucune étude n'a été faite dans les deux autres pays car ces principes actifs ne sont soit pas enregistrés soit pas commercialisés sous forme injectable dans ces pays. Quant au fentanyl, kétorolac et diclofénac, aucune indication pour la voie sous-cutanée n'est faite dans les compendiums officiels. Seul le livre de référence rapporte la possibilité d'utiliser le fentanyl et le kétorolac par cette voie.

Les monographies des quatre **anticholinergiques** étudiés (atropine, butylscopolamine, papavérine et glycopyrronium) comportent dans la plupart des cas la mention de l'administration par voie sous-cutanée. Seul, ce mode d'administration n'est pas enregistré officiellement pour le glycopyrronium mais est mentionné dans le livre de référence.

Aucun des **antiémétiques** (ondansétron, métoclopramide) ne possède l'enregistrement pour la voie sous-cutanée, mais ce mode d'administration est indiqué pour les deux principes actifs dans le livre de référence.

Au niveau des **corticostéroïdes** (dexaméthasone, méthylprednisolone), seule une spécialité suisse de dexaméthasone détient un enregistrement pour la voie sous-cutanée. La dexaméthasone est également le seul corticostéroïde cité par le livre de référence.

Parmi les **anti-infectieux** considérés (ceftriaxone, amikacine, gentamicine, téicoplanine, céfépime), seule la France a enregistré l'utilisation de la ceftriaxone et de l'amikacine par voie sous-cutanée. Aucun de ces cinq principes actifs ne figure dans le livre de référence.

Aucun n'enregistrement n'est fait pour les huit **psychotropes** étudiés (halopéridol, diazépam, clorazépate, lorazépam, midazolam, chlorpromazine, clonazépam et lévomépromazine). Seul le livre de référence en mentionne quatre ; il s'agit de l'halopéridol, du midazolam, du clonazépam et de la lévomépromazine.

Il n'existe aucun enregistrement pour les **biphosphonates** (clodronate, pamidronate, zolédronate) au niveau de l'administration sous-cutanée. Ils ne sont pas non plus cités par le livre de référence. Il en va de même pour le **furosémide**. Tandis que pour l'**octréotide**, ce mode d'administration est enregistré dans les trois pays mais pas mentionné dans le livre de référence.

3.4 DISCUSSION

Premièrement, il est possible de constater que, dans les trois pays confondus (Suisse, France, Allemagne), seul un tiers des principes actifs étudiés ont une spécialité dont l'administration par voie sous-cutanée est reconnue officiellement. En Suisse, seuls 9 produits sur 35 comportent cette indication. Deuxièmement, la majorité de ces principes actifs appartiennent à deux classes thérapeutiques particulières qui sont les antalgiques et les anticholinergiques. Dans les antalgiques seuls ceux utilisés habituellement en soins palliatifs tels que la morphine et le tramadol ont une indication pour l'administration par voie sous-cutanée.

La problématique majeure se pose pour l'administration par voie sous-cutanée des psychotropes qui sont largement utilisés chez la personne âgée mais non enregistrés officiellement. Le même cas se pose pour les antiémétiques et les corticostéroïdes qui sont fréquemment employés dans les thérapies anticancéreuses et donc en soins palliatifs, ainsi que pour les anti-infectieux.

Au vu des ces données, une recherche de la littérature semble nécessaire pour compléter l'information sur l'utilisation des différents PA utilisés dans ces domaines.

3.5 CONCLUSION

Peu de principes actifs sont enregistrés pour l'administration par voie sous-cutanée. Ceci peut s'expliquer par un manque d'intérêt pour cette voie d'administration étant donné les indications restreintes d'utilisation de cette voie d'administration (faible collectif de patients). Il en découle que le médecin prescripteur engage fortement sa responsabilité lors de la prescription de certains médicaments par voie sous-cutanée.

4. RECHERCHE DE LITTERATURE

Dans certaines situations, les médecins sont obligés de prescrire des médicaments par voie sous-cutanée bien que cette voie ne soit pas toujours reconnue officiellement. De plus, peu de notions théoriques existent à ce sujet.

4.1 OBJECTIFS

- Effectuer une recherche systématique des articles traitant de l'administration des médicaments par voie sous-cutanée
- Evaluer la qualité scientifique des articles (méthodologie utilisée, niveau de preuve)

4.2 METHODE

Deux bases de données informatisée ont été utilisées : Medline (1966 - mars 2003) et Embase Geriatrics & Gerontology (1992 - 2002).

Les mots-clé employés étaient *aged* + :

- *subcutaneous, injections* + “*DCI*” ou *fluid therapy* ou *rehydration solutions* pour Medline
 - *subcutaneous* + “*DCI*” ou *fluid therapy* ou *rehydration* ou *hypodermoclysis* pour Embase
- “DCI” = dénomination commune internationale des différents principes actifs indiqués dans la liste pré-établie au chapitre 3.

Une première lecture des résumés des références a été faite et les articles sans intérêt, c'est-à-dire ne concernant pas de l'administration de médicaments / solutés par voie sous-cutanée à proprement parler ont été éliminés. Les articles paraissant intéressants ont ensuite été lus (si l'article a pu être obtenu sinon seul l'abstract a été pris comme référence) et leur niveau de preuve quantifié selon les normes données par L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (France) (57). Quatre niveaux de preuve ont été choisis pour classer les études et trois niveaux pour les articles de revue.

- Etudes* :
- N1 = essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision sur des études bien menées
 - N2 = essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte
 - N3 = études de cas-témoins

N4 = études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries des cas, études épidémiologiques descriptives (transversale et longitudinale)

Revue : Rev1 = méta-analyse d'essais comparatifs randomisés

Rev2 = revue systématique de la littérature avec mention des bases de données utilisées et/ou des mots clés

Rev3 = revue de la littérature non systématique

Non Q(quantifiable) : article qui n'a pas pu être quantifié sur la base de l'abstract seul et dont le texte entier n'a pu être obtenu.

Deux personnes différentes ont quantifié les articles. Si une différence de quantification est apparue entre les deux personnes, celles-ci se sont entretenues afin de trouver un consensus. Si un consensus n'avait pu être trouvé, il était prévu qu'une troisième personne servirait d'arbitre. Un dénombrement des articles a ensuite été fait selon leur niveau de quantification en suivant la recherche systématique.

4.3 RESULTATS

Un nombre total de 231 articles ont été trouvés par la revue systématique de la littérature (médicaments + réhydratation). Après une première lecture des résumés, 81 articles ont paru intéressants. Seuls 68 de ces articles ont pu être obtenus et évalués.

La revue systématique comprenant le dénombrement des articles et leur quantification par PA est résumée dans l'annexe IV (p. 57) ainsi que les articles quantifiés dans l'annexe V (p. 60).

Un autre résumé de la recherche par classe thérapeutique est illustré dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Résumé de la quantification des articles intéressants de la revue systématique par classe thérapeutique

	Articles intéressants et évalués	Type / niveau de preuve des articles						
		N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
Antalgiques	35	8	8	16			1	1
Anticholinergiques	4		1	1			1	1
Antiémétiques	1						1	
Corticostéroïdes	1						1	
Anti-infectieux	2		1	1				
Psychotropes	4		1	1			1	1
Divers	4	1	1	2				
Réhydratation	25	2	4	6		2	9	2

Parmi les **antalgiques**, seule la morphine est bien étudiée en ce qui concerne l'administration par voie sous-cutanée. Un grand nombre d'études a été effectué et celles-ci sont en général d'un bon voir très bon niveau de preuve. D'autres études bien menées ont été effectuées pour trois autres principes actifs (péthidine, hydromorphone et fentanyl). Ces études bien qu'en petit nombre apportent de bonnes indications. Pour la buprénorphine, la méthadone et le kétorolac, des études ont été réalisées mais sont de faible niveau scientifique; il est alors difficile d'en tirer des informations concluantes. De plus, le tramadol n'a pas fait l'objet d'études pour l'administration selon Medline et Embase. Malheureusement il a été impossible de se procurer l'article relatif à l'administration par voie sous-cutanée du diclofénac.

Hormis les antalgiques, tous les principes actifs des autres classes de médicaments ont été peu étudiés pour cette voie d'administration.

Au niveau des quatre **anticholinergiques** examinés (papavérine, butylscopolamine, atropine et glycopyronium), seules la butylscopolamine et l'atropine comprennent deux études chacune qui ne sont soit pas de méthodologie robuste soit non quantifiable (car seul l'abstract a pu être obtenu).

Les **antiémétiques**, ondansétron et métoclopramide, figurent dans des revues de la littérature de faible niveau de preuve. Il en va de même pour la dexaméthasone qui appartient à la classe des **corticostéroïdes**. L'autre corticostéroïde, la méthylprednisolone n'a pas fait l'objet d'études.

Parmi les **anti-infectieux** étudiés (ceftriaxone, amikacine, gentamicine, téicoplanine et céfépime), seuls les articles relatifs à la ceftriaxone ont pu être obtenus. Ils mentionnent des études de niveau scientifique plutôt moyen. D'autres articles concernant l'amikacine et la gentamicine ont paru intéressants, mais il n'a pas été possible de les obtenir.

Au niveau des **psychotropes**, les études ou les revues de la littérature évaluées concernant l'halopéridol, le diazépam, le midazolam, la chlorpromazine et la lévomépromazine sont de faible niveau de preuve (seule une étude de niveau 2 est faite pour la chlorpromazine) ou non quantifiables. Trois principes actifs ne possèdent pas de référence au niveau de cette recherche de littérature, il s'agit du clorazépate, du lorazépam et du clonazépam.

Parmi les médicaments divers, seul un **biphosphonate** (clodronate) et l'**octréotide** disposent d'études. Les études concernant l'octréotide sont d'un assez bon niveau. La recherche ne mentionne pas d'études pour les deux autres biphosphonates (pamidronate et zolédronate) ni pour le **furosémide**.

L'hydratation ou hypodermoclyse est bien évaluée dans la littérature, huit articles sur vingt-cinq évalués étant de bon ou très bon niveau scientifique.

4.4 DISCUSSION

En règle générale, on constate que les principes actifs dont l'administration par voie sous-cutanée est reconnue officiellement (cf chapitre 3) sont ceux qui ont été le mieux évalués dans la littérature. En contre-partie, les médicaments pour lesquels la recherche bibliographique n'a rien donné n'ont en général pas d'enregistrement pour cette voie d'administration. Il est intéressant de constater que le tramadol et la papavérine sont officiellement reconnus pour l'administration par voie sous-cutanée mais ne font l'objet d'aucunes publications dans la littérature selon la recherche effectuée.

Les principes actifs ne possédant pas d'indication officielle ayant été évalués dans la littérature sont : fentanyl, kétorolac, ondansétron, métoprolol, métoclopramide, halopéridol, diazépam, midazolam, chlorpromazine, lévomépromazine et clodronate. Toutefois, des réserves doivent être apportées car la plupart des études ne sont pas d'un bon niveau scientifique. Seuls ceux mentionnés dans le livre de référence (48) sont à relever ; il s'agit du fentanyl, du kétorolac, des deux antiémétiques, de l'halopéridol, du midazolam et de la lévomépromazine.

En ce qui concerne la réhydratation par voie sous-cutanée, il existe de bonnes preuves de sa valeur thérapeutique et c'est donc une méthode qui peut être recommandée en gériatrie.

4.5 CONCLUSION

Peu de médicaments ont été évalués dans des études de méthodologie robuste, hormis certains antalgiques comme la morphine, la péthidine et l'hydromorphone. La réhydratation par voie sous-cutanée a été bien étudiée.

Afin d'obtenir plus d'informations sur cette voie d'administration une deuxième recherche dans la littérature pourrait être faite pour les principes actifs dont la recherche dans les livres officiels et dans la littérature n'a pas donné de résultats concluants. Cette recherche serait quasiment identique à la première, seul le mot-clé "aged" pourrait être supprimé afin de ne pas restreindre la recherche. En effet, des études ont probablement été réalisées chez des volontaires sains ou des patients de moins de 65 ans. Ces données donneraient une indication sur la tolérance et la pharmacocinétique des produits administrés par voie sous-cutanée. Une extrapolation à l'utilisation chez le sujet âgé devrait toutefois être validée par des études chez des patients de plus de 65 ans.

5. ETUDES DES PRATIQUES DANS LE DEPARTEMENT DE GERIATRIE

D'après les nombreuses questions soumises à l'assistance pharmaceutique de la Pharmacie des HUG, il semble que l'administration par voie sous-cutanée est fréquemment utilisée au sein du Département de Gériatrie des HUG. La littérature étant relativement pauvre dans ce domaine, il apparaît nécessaire de mieux connaître les pratiques et l'expérience acquise en la matière à l'Hoger et au Cesco.

5.1 OBJECTIFS

- Mise en évidence des différentes pratiques du département de gériatrie des HUG (Hoger, Cesco)
- Comparer ces pratiques entre elles et avec celles décrites dans la littérature.

5.2 METHODE

La récolte des données a été réalisée à l'aide d'un questionnaire (annexe VI, p. 68) distribué aux infirmiers et aux médecins des deux sites (Hoger, Cesco). Ce dernier a été établi sur la base des problèmes exposés dans la littérature et des questions parvenues à la pharmacie des HUG.

Le questionnaire comportait trois parties :

1. questions générales relatives à la voie sous-cutanée
2. l'administration de médicaments par voie sous-cutanée
3. la réhydratation/perfusion par voie sous-cutanée (hypodermoclyse)

Le questionnaire destiné aux infirmiers était axé sur l'administration et a été rempli par l'infirmier responsable d'unité (IRU) en collaboration avec son équipe. Le questionnaire destiné aux médecins (médecin cadre, chef de clinique, médecin interne) était axé sur la prescription et a été complété individuellement.

27 questionnaires ont été distribués aux infirmiers et 52 aux médecins lors d'une présentation orale du travail. Un délai de deux semaines a été fixé pour le premier rendu (questionnaires rendus dans les délais). Une deuxième relance a été faite par e-mail aux unités n'ayant pas rendu le questionnaire et un nouveau délai fixé (nombre total de questionnaire).

Les données récoltées ont été saisies dans une base de données conçue grâce au logiciel Access (Access 2000). Une analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Access et Excel 2000.

Les réponses “plusieurs” ou “quelques” dans les questions libres ont été définies et remplacées arbitrairement par le nombre 3 (ex.: “quelques jours” a été comptabilisé 3 jours).

5.3 RESULTATS

Au total, 22 sur 27 (81%) questionnaires destinés aux infirmiers ont été retournés et 37 sur 52 (71%) pour les médecins (détails dans l'annexe VII, p. 78).

Les données brutes des réponses aux questionnaires figurent en annexe (annexe VIII, p. 79).

La spécificité de certaines unités (annexe IX, p. 89) n'influence pas l'administration par voie sous-cutanée ni son choix. Une légère différence apparaît entre les internes-chefs de cliniques et les médecins cadres en terme de type de médicaments utilisés et type d'effets indésirables cités.

5.3.1 Raisons, Types de patients...

Le **type principal de patient** amenant à une administration par voie sous-cutanée correspond aux patients en fin de vie (mentionné dans 83% des cas) et aux patients déshydratés (54%). Il semble que l'approche des médecins du Cesco vis-à-vis de cette voie d'administration se fasse indifféremment du type du patient (fin de vie, cancéreux, déshydratés) tandis que ceux de l'Hoger utilise cette voie essentiellement pour les patients en fin de vie.

Deux **raisons** conduisant à ce type d'administration arrivent en tête, il s'agit du capital veineux réduit avec 68% et de l'administration orale impossible avec 73% des personnes sondées et ceci en dépit de leur titre et de leur lieu de travail. Le confort du patient arrive en troisième position (27%). Une autre raison intéressante qui est citée par un médecin et une unité est le fait que le patient soit sous anticoagulants oraux (ex.: Sintrom®) ce qui rend l'administration intramusculaire impossible. De plus, deux unités du Cesco indiquent comme raison la politique du service ou le choix de l'équipe infirmiers. Les **contre-indications** les plus citées sont les oedèmes (36%) qu'ils soient locaux ou généralisés, les infections cutanées (28%) et les troubles de la crase (15%). De plus, des médecins indiquent également le refus du patient et des problèmes relatifs au médicament lui-même et à son absorption.

Les médecins prennent en majorité (selon 16 unités sur 22) eux-mêmes la décision du **choix de la voie** d'administration. Lorsque ce n'est pas le cas, l'accord du médecin semble toujours requis. Deux unités mentionnent toutefois que cette voie d'administration est suggérée au médecin avant qu'il ne prenne la décision. Au niveau des **indications données aux infirmiers** et selon ces derniers, les médecins mentionnent dans tous les cas la dose à administrer et dans environ un cas sur deux, le débit ou la durée d'administration. Seuls 30% des médecins indiquent toutefois donner le débit. Une unité signale que des additifs (anesthésiques) peuvent être prescrits. De plus, une unité mentionne que les médecins indiquent tout sur l'ordonnance (dose, débit, additifs et même mélange).

Seuls 46% des médecins, principalement les internes, avouent vérifier si l'**administration** par voie sous-cutanée est **indiquée dans le Compendium** suisse des médicaments alors que 10% ne vérifient jamais. Si l'indication n'est pas reconnue officiellement, 78% des médecins (68% Hoger, 100% Cesco) prescrivent quand même hors indication légale ; ils se fient à d'autres références (personne de référence dans 70% des cas). La Pharmacie comme source d'information n'est citée que par un tiers des médecins. Deux médecins se renseignent directement chez le fabricant qui disposerait d'études relatives à l'administration sous-cutanée souvent non publiées.

5.3.2 Administration de médicaments par voie sous-cutanée

Les **médicaments** les plus fréquemment administrés sont *la morphine (98%), l'halopéridol (90%), le furosémide (70%), l'hydromorphone (56%), le bromure de glycopyrronium (54%), la lévomépromazine (54%) et la dexaméthasone (51%)*. D'autres PA ont été mentionnés spontanément tels que la Vitarubin® (vitamine B12), le Torem® (torasémide), la prednisone, le Bricanyl® (terbutaline) et le Miacalcic® (calcitonine). Certains PA semblent être utilisés beaucoup plus fréquemment au Cesco qu'à l'Hoger selon les infirmiers et les médecins interrogés (buprénorphine, hydromorphone, butylscopolamine, bromure de glycopyrronium, ondansétron, métoclopramide, dexaméthasone, midazolam, clonazépan, lévomépromazine et octréotide). Seule la ceftriaxone semble être utilisée plus fréquemment à l'Hoger qu'au Cesco. Certains PA ne sont utilisés qu'au Cesco (méthadone) et d'autres qu'à l'Hoger (tramadol, péthidine, diclofénac, amikacine, céfépime).

L'avis des médecins quant à la **fréquence d'administration** de ces médicaments est partagé (plusieurs fois par jour à plusieurs fois par semaine) tandis que pour la majorité des infirmiers,

l'injection de médicaments par voie sous-cutanée se fait plusieurs fois par jour (cf figure 1). L'**injection** se fait principalement au niveau de la cuisse (100%), du bras (82%) et de la zone péri-ombilicale (77%). Elle se fait principalement en injection lente (82%) voir en bolus (36%). Une unité du Cesco mentionne se servir de pousse-seringue dans certains cas. Presque toutes les unités laissent un Butterfly® ou un Venflon® en place durant env. trois jours pour la morphine. Si plusieurs injections consécutives doivent se faire, l'injection par un autre site est privilégiée dans 86% des cas. 23% des infirmiers mentionnent la possibilité d'injecter par un même site les produits pour autant qu'un dispositif soit en place. Il semble toutefois que l'injection par le même dispositif soit réservé aux opiacés (morphine). Une équipe infirmiers du Cesco mentionne l'utilisation du mélange morphine et halopéridol. L'ajout d'**additifs** (anesthésiques) n'est indiqué que par deux unités et trois médecins.

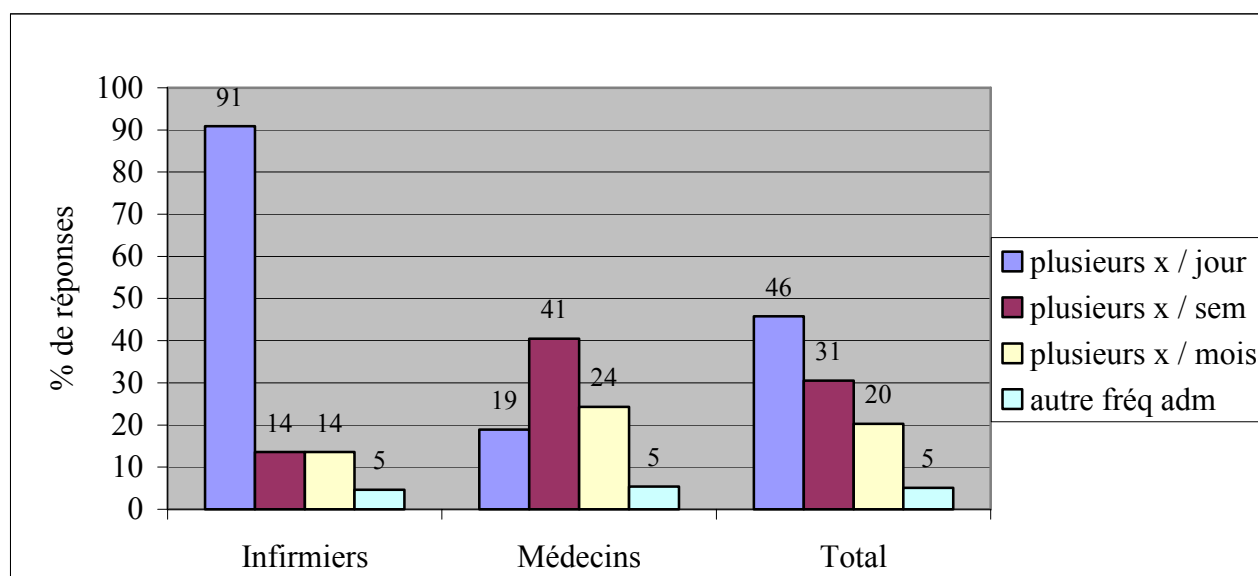


Figure 1 : Fréquence d'administration des médicaments par voie sous-cutanée (Hoger-Cesco)

Les **problèmes pharmaceutiques rencontrés** au niveau du produit sont essentiellement dus à une formulation inadaptée (mentionné par 27% des infirmiers) et concernant des produits tels que la dexaméthasone (Méphamésone® et Fortecortin®), le Lasix® (furosémide) et la Rocéphine® (ceftriaxone). Seule une unité de l'Hoger mentionne avoir rencontré un problème de précipitation du produit dans la seringue mais ne se rappelle pas quel était le produit en question. En ce qui concerne l'administration de médicaments par voie sous-cutanée, les **effets indésirables** (cf figure 2) observés correspondent surtout à des douleurs (88%) et des inflammations/indurations (75%) au site d'injection. Celles-ci sont principalement dues aux produits suivants : Vitarubin® (vitamine B12), morphine, dexaméthasone, ceftriaxone. Le

Rivotril® (clonazépam), l'octréotide et le furosémide sont également cités une fois. Les oedèmes sont également largement cités et 1/3 des personnes sondées mentionnent une possible infection.

Seules deux unités et six médecins (soit 14%) indiquent avoir observé une **modification de l'effet thérapeutique**, notamment une diminution ou une augmentation de l'effet des diurétiques et une augmentation de l'effet de la morphine.

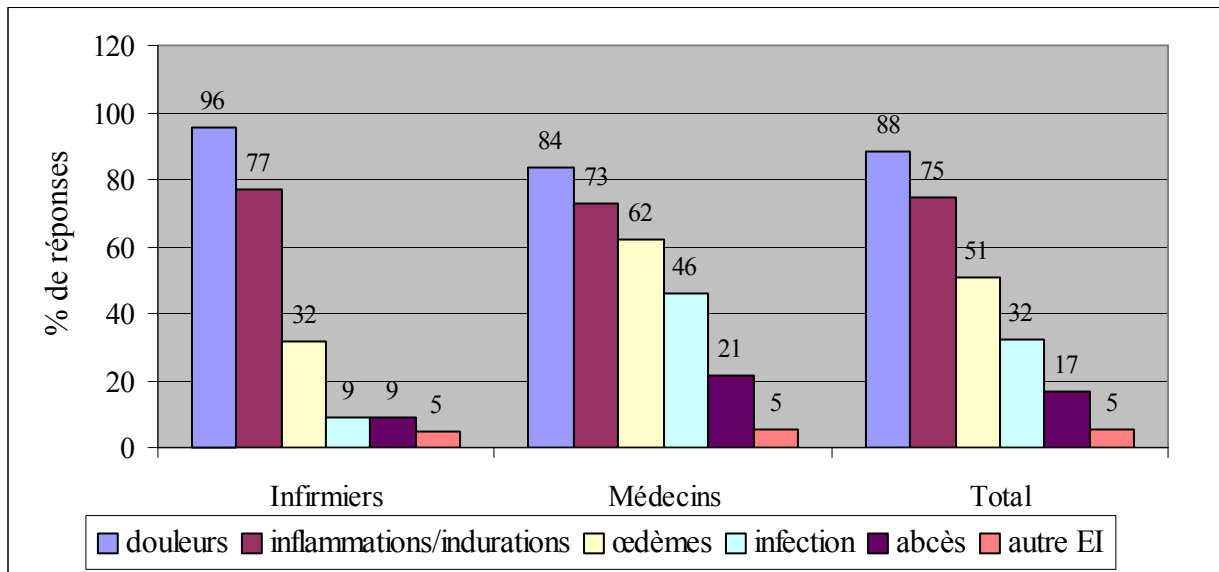


Figure 2 : Effets indésirables lors de l'administration de médicaments par voie sous-cutanée (Hoger-Cesco)

5.3.3 Réhydratation par voie sous-cutanée

Le **NaCl 0,9%** est le **soluté** de choix pour les perfusions de réhydratation (95% des cas). Le Glucosalin® (mélange NaCl/glucose) est mentionné par un tiers des personnes et le NaCl 0,45% par 24%. Le Glucosalin® semble être plus utilisé au Cesco qu'à l'Hoger.

La réhydratation par voie sous-cutanée est **fréquemment** utilisée. 77% des infirmiers et 51% des médecins utilisent ce mode d'administration plusieurs fois par jour à plusieurs fois par semaine (cf figure 3). Le site d'**injection** préférentiel est la cuisse (96%). 90% des unités mentionnent laisser en place un dispositif (Butterfly®-Venflon®) en place entre les perfusions. L'injection de médicaments peut se produire en même temps que la perfusion (mentionnée par 40% des infirmiers). Dans ce cas, l'injection se fait toujours par un autre site. La réhydratation se fait en moyenne sur 5 à 8 jours (min 1, max 21 jours) par administration d'une dose par jour de 500 à 1000 ml perfusée sur une durée moyenne de 8 à 16h (min 2, max

24h). Pas plus de 500 ml ne sont perfusés par site en 24h. L'emploi d'**additifs** (hyaluronidase et anesthésiques) ne semble plus se faire que dans de rares cas contrairement à ce qui se faisait il y a quelques années.

Les **effets indésirables** de l'hypodermoclyse consistent en premier lieu aux oedèmes (86%) puis à la douleur occasionnée (73%). 53% des observations mentionnent aussi les inflammations et les indurations. Selon un médecin, ces problèmes sont liés à l'osmolarité du soluté ; plus l'osmolarité est élevée, plus la fréquence des oedèmes augmenterait.

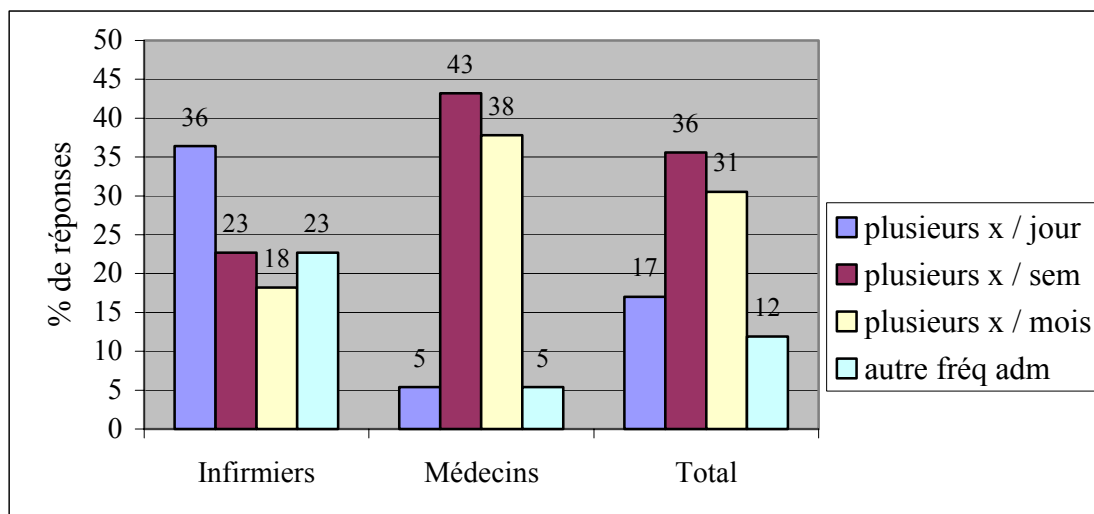


Figure 3 : Fréquence d'administration de réhydratation par voie sous-cutanée (Hoger-Cesco)

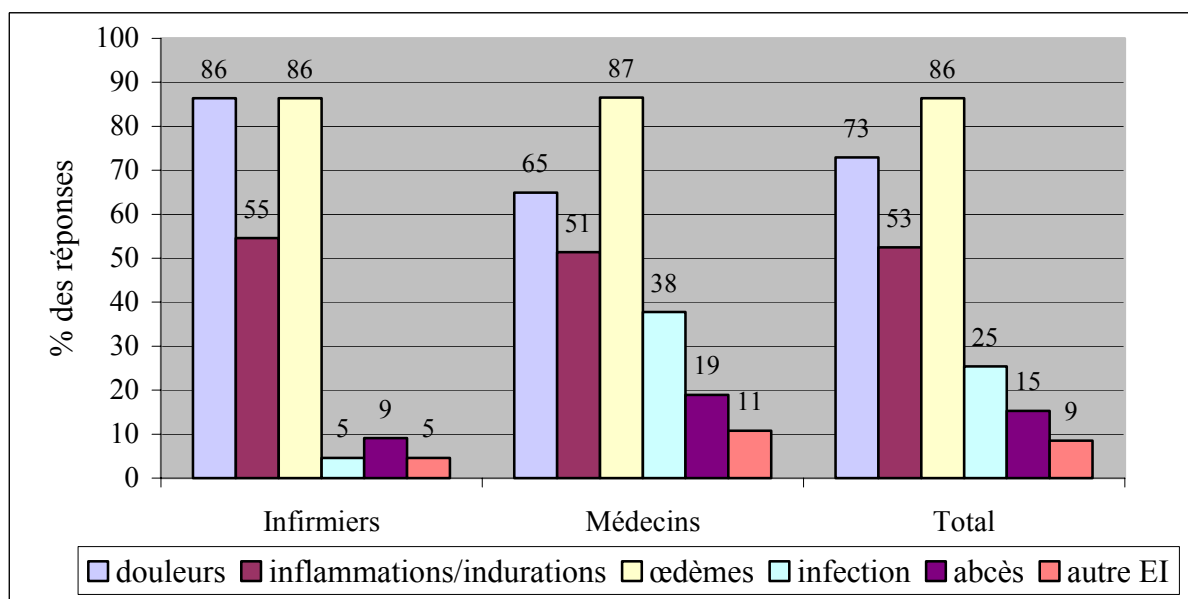


Figure 4 : Effets indésirables lors de réhydratation par voie sous-cutanée (Hoger-Cesco)

5.4 DISCUSSION

Le nombre restreint des médicaments utilisés et des effets indésirables cités par les médecins cadres peut s'expliquer par leur rôle qui correspond plus à un rôle de consultant que d'intervenant direct sur le terrain.

5.4.1 Raisons, Types de patients...

Les médecins ne semblent pas toujours conscient de prescrire hors indication officielle et de la responsabilité qu'ils engagent lors de prescription d'administration des médicaments par voie sous-cutanée. En effet, 20% des médecins disent ne pas prescrire hors indications légales alors que 91% prescrivent de l'halopéridol en sous-cutanée pour lequel aucune indication légale existe.

5.4.2 Administration de médicaments par voie sous-cutanée

Parmi les principes actifs les plus fréquemment utilisés, seules la morphine et la dexaméthasone sont enregistrées officiellement en Suisse pour cette voie d'administration et l'hydromorphone en Allemagne. Les autres sont mentionnés dans le livre de référence (48) à l'exception du furosémide. La différence de diversification des médicaments utilisés entre le Cesco et l'Hoger semble être en relation avec un plus grand nombre de prescriptions faites par les médecins du Cesco et pour un collectif de type de patients plus varié (fin de vie, déshydratés, cancéreux).

Après recherche de l'indication officielle des médicaments spontanément mentionnés dans les questionnaires, seul le Torem® ne possède pas d'enregistrement officiel au niveau de l'administration par voie sous-cutanée. De plus, en Suisse, on ne dispose pas de prednisone sous forme injectable dans le commerce.

Suite à l'entretien avec des infirmières, celles-ci ont mentionné qu'il est probable que la question des mélanges de médicaments se fasse individuellement par l'infirmier qui va administrer et est alors réglée au cas par cas. De plus, elles disent être peu renseignées vis-à-vis des compatibilités et incompatibilités des PA.

Les données récoltées quant à l'observation d'une modification de l'effet thérapeutique des médicaments ne permettent pas de conclure à une réelle modification de l'effet en relation avec le mode d'administration.

5.4.3 Administration de médicaments et Réhydratation par voie sous-cutanée

Le temps donné au niveau du changement du matériel laissé entre deux perfusions/injections est plus une valeur officielle que réelle car après entretien avec des infirmières, il semble le matériel voir le site d'injection est changé plus en fonction de la fréquence d'administration et de l'état du site afin de ne pas nuire au confort du patient. La durée peut alors aisément dépasser trois jours.

5.5 CONCLUSION

Cette enquête a permis de mettre en évidence l'administration quasi quotidienne de médicaments et de réhydratation par voie sous-cutanée dans le Département de Gériatrie des HUG pour des patients en fin de vie et déshydratés. Les pratiques d'injection et les PA indiqués ne se différencient pas de ceux décrits dans la littérature sauf pour le furosémide qui est fréquemment utilisé dans ces services bien que non enregistré officiellement et possédant peu de référence dans la littérature.

Peu de médecins semblent remarquer l'implication de leur responsabilité face à ce mode d'administration qui est relativement peu étayé dans la littérature officielle et non officielle.

La plus grande différence en terme de pratiques entre le Cesco et l'Hoger s'observe dans la variété de médicaments administrés par voie sous-cutanée au Cesco. Ceci peut s'expliquer par la différence d'activité des deux sites, le Cesco étant principalement un centre de soins destinés à des patients en fin de vie.

6. ANALYSE DE RISQUE

Une complication suite à l'administration d'un médicament peut se produire soit en raison du choix du médicament ou de sa voie d'administration. Afin de sécuriser l'administration d'un médicament, il est indispensable d'effectuer une analyse de risque. Ces analyses sont déjà bien développées dans les industries à haut risque (industries de l'aviation, du nucléaire ou de l'aérospatiale). Elles permettent d'étudier l'ensemble d'un processus, d'en évaluer la fiabilité, de déterminer les points critiques et d'améliorer ces derniers. Il existe différents types d'analyses. (58)

6.1 OBJECTIFS

- Réalisation d'une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité, analyse dite de type AMDEC

6.2 METHODE

Le processus, c'est-à-dire *l'administration de médicaments par voie sous-cutanée chez la personne âgée*, a d'abord été découpé en étapes. La session de Brainstorming a réuni quatre personnes dont une était extérieure au projet afin de définir les modes de défaillances possibles. Les défaillances ont été ensuite regroupées sur un diagramme d'Ishikawa. La fréquence, la sévérité et la détectabilité des principales classes d'erreurs ont été estimées lors d'une deuxième réunion, ce qui a permis de calculer leurs indices de criticité. Les règles qui permettent ces quantifications sont données en annexe (annexe X, p. 90). Ces données ont été ensuite étudiées.(58)

6.3 RESULTATS

Le diagramme d'Ishikawa suivant (figure 5) est obtenu suite au Brainstorming. Le processus qui consiste en l'administration de médicament par voie sous-cutanée chez la personne âgée a été partagé en 5 étapes qui partent de la prescription du médecin au devenir du médicament dans l'organisme du patient (effets cliniques).

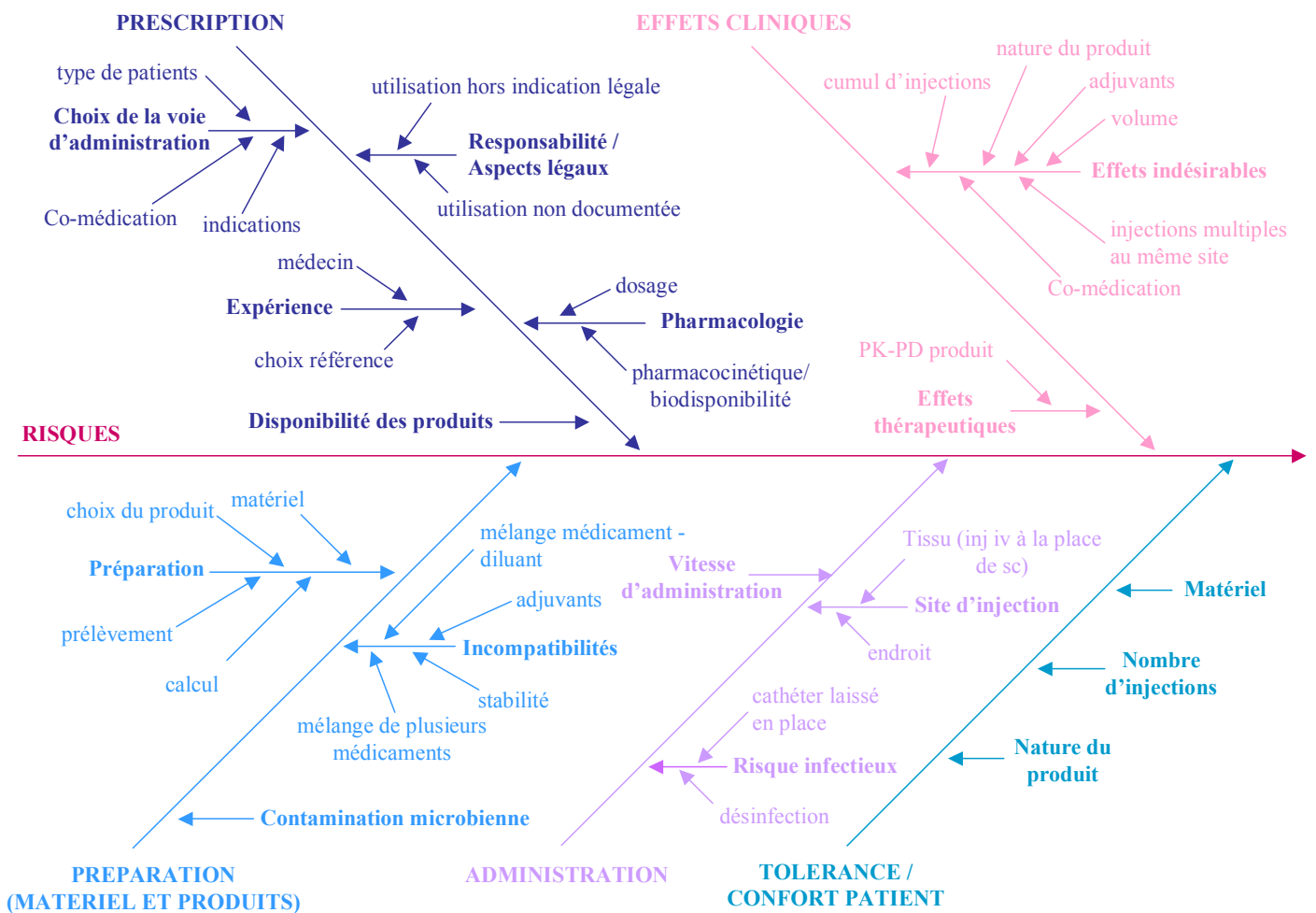


Figure 5 : Diagramme d'Ishikawa des risques liés à l'administration des médicaments par voie sous-cutanée chez la personne âgée

Les premiers facteurs de risques apparaissent à la **prescription**. L'administration par voie sous-cutanée peut être mal choisie pour le type de patients et l'indication pour lesquels elle est utilisée. L'absence d'expérience et de connaissances dans ce domaine du médecin prescripteur influencent ce type de prescription de même que l'ignorance de la pharmacologie des produits administrés par voie sous-cutanée. L'utilisation peut alors se faire hors indication légale avec des produits non adaptés vu le manque de disponibilité de produits dont l'administration par voie sous-cutanée est enregistrée officiellement.

Lors de la **préparation** des injections, plusieurs problèmes peuvent se poser par manque de connaissances ou de temps accordé à la préparation que ce soit au niveau des calculs de dilution, du matériel et du médicament choisi (dans l'armoire à pharmacie), des mélanges

incompatibles ou d'une possible contamination microbienne. L'**administration** peut également s'avérer problématique. Une vitesse d'administration trop rapide peut avoir des conséquences de type oedèmes. Une injection faite au mauvais endroit ou dans le mauvais tissu (transformant l'injection sc en injection iv) peut aussi causer des effets indésirables. De plus, le risque infectieux ne doit pas être oublié comme dans toutes injections.

Le **patient** peut également influencer le traitement par voie sous-cutanée suivant sa tolérance. Cette tolérance peut être perturbée par une injection irritante due à la nature du produit, par un nombre élevé d'injections ou par un matériel d'injection inadapté.

Même si le patient tolère bien ce mode d'injection, d'autres problèmes peuvent se produire au niveau des **effets cliniques**. En effet, il se peut que les effets thérapeutiques soient renforcés ou diminués car ils dépendent de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du produit injecté qui ne sont pas toujours bien connues au niveau sous-cutané. De plus, l'incidence d'**effets indésirables** peut être augmentée pour plusieurs raisons :

- problèmes "techniques" tels qu'un nombre élevé d'injections ou un trop grand volume administré trop vite entraînant des risques d'infection, d'œdèmes
- problèmes dus à la nature même du médicament ou à des adjuvants irritants
- problèmes d'interactions suite à une co-médication ou injection de plusieurs médicaments en même temps peuvent également induire ces modifications

Une estimation des défaillances ou risques est donnée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Quantification des défaillances possibles de l'administration de médicaments par voie sous-cutanée chez la personne âgée

Etapes du processus	Défaillances	Détectabilité	Fréquence	Sévérité	Indice de criticité
Prescription	Choix de la voie d'administration	7	3	6	126
	Responsabilité / Aspects légaux	7	8	3	168
	Expérience	2	3	6	36
	Disponibilité produit	1	8	4	32
	Pharmacologie	1	8	6	48
Préparation (matériel et méthode)	Préparation	8	8	7	448
	Incompatibilité	7	3	5	105
	Contamination	9	5	8	360
Administration	Vitesse d'administration	4	5	3	60
	Site d'injection	3	3	8	72
	Risque infectieux	9	3	8	216
Effet clinique (pharmacologie)	Effets thérapeutiques	9	8	6	432
	Effets indésirables	9	8	3	216
Tolérance/ Confort du patient	Nature du produit	7	8	6	336
	Nombre d'injections	1	8	3	24
	Matériel	1	2	3	6

6.4 DISCUSSION

Le diagramme d'Ishikawa expose les différentes défaillances possibles du processus. Leur indice de criticité permet de les hiérarchiser et aident ainsi à établir des recommandations voire des mesures correctives (58).

Le problème majeur réside dans la préparation des injections et les risques infectieux qui y sont liés. Ces mêmes risques se retrouvent pour n'importe quel type de préparations injectables. Des mesures visant à améliorer la sécurité des ces préparations (étiquetage, emballage, préparations injectables prêtes à l'emploi, sensibilisation aux notions d'hygiène) pourraient permettre de réduire les risques associés.

Un autre problème majeur se rapporte à la connaissance du produit, plus particulièrement à ses effets cliniques suite à une administration sous-cutanée. Le manque de données officielles (enregistrement de cette voie d'administration dans les compendiums (52-54)) prend une certaine importance. La problématique liée au petit nombre d'études bien menées données dans la littérature ne doit pas non plus être minimisé. Il semble donc nécessaire de réaliser des

études dans ce domaine afin d'améliorer les connaissances sur les produits fréquemment utilisés par voie sous-cutanée chez le sujet âgé.

Ces problèmes se répercutent sur la responsabilité et les aspects légaux. En effet, l'indice de criticité lié à la responsabilité aura tendance à diminuer s'il y a plus d'études bien menées qui sont effectuées pour ce type d'administration (afin de connaître la pharmacologie des produits). Il en va de même pour le choix de cette voie d'administration.

Un troisième type de problèmes majeurs a son importance. Il s'agit de la tolérance du patient. En effet, tous les efforts des équipes médicales se dirigent vers un confort accru du patient. Ceci n'est toutefois pas une contre-indication à l'administration si d'autres solutions ne sont pas applicables. Il semble difficile d'améliorer la nature du produit injecté. Des modifications galéniques (concentration, osmolarité) ou du mode d'administration (vitesse d'administration, site d'injection, additifs) pourraient peut-être augmenter la tolérance dans certains cas.

6.5 CONCLUSION

Un certain nombre de risques ne sont pas à négliger pour l'administration par voie sous-cutanée. Ils sont tous en relation avec le manque de connaissances vis-à-vis de cette voie d'administration. Il serait alors possible de les pallier en apportant plus d'études bien menées.

7. RECOMMANDATIONS

Le tableau 5 résume les indications trouvées que ce soit dans les compendiums officiels, le livre de référence ou la littérature selon une recherche systématique.

L'**administration par voie sous-cutanée (sc) de principes actifs** possédant **une autorisation de mise sur le marché (CH)** pour cette voie peut se faire avec un moindre risque. Il s'agit des PA suivants :

méthadone – morphine – péthidine – tramadol ; atropine – butylscopolamine – papavérine ; dexaméthasone ; octréotide.

D'autres PA peuvent s'ajouter à ceux-ci de part leur **autorisation de mise sur le marché en F et D** et des **données de la littérature** (livre de référence (48) et recherche systématique) qui sont d'un bon niveau de preuve scientifique (N1, Rev1):

buprénorphine – fentanyl – hydromorphone – kétorolac ; bromure de glycopyrronium ; métoclopramide - ondansétron ; amikacine – ceftriaxone ; clonazépam – halopéridol – lévomépromazine – midazolam.

Dans "Médecine palliative en coup d'œil" (50), il est mentionné que le pamidronate ne devrait pas être administré par voie sous-cutanée. L'Hôpital Princess Alexandra de Woolloongabba (dans le Queensland) en Australie déconseille l'administration par voie sc du diazépam en pousse-seringue car il peut causer des irritations cutanées et de dégâts tissulaires (abcès). La même recommandation est donnée pour la péthidine lors de traitement à long terme. (59)

Quelques points généraux sur la **technique d'injection** par voie sous-cutanée sont exposés ci-dessous (18),(23),(50) :

- utilisation d'aiguille de type Butterfly® ou Venflon®

- sites d'injection : région sous-clavière, abdominale, cuisse, région sus-capulaire et les bras.

Si le matériel est laissé en place, le site d'injection doit faire l'objet d'une observation particulière (quotidienne) et l'aiguille doit être changée tous les 5 à 7 jours (ce rythme de changement doit toutefois être en adéquation avec les recommandations locales d'hygiène à l'établissement considéré ; aux HUG, les cathéters doivent être changés toutes les 72h.)

- injection de solution ayant un pH se rapprochant le plus du pH physiologique (afin d'augmenter la tolérance, diminutions des douleurs) (60)

Il est possible de trouver des informations plus détaillées sur l'administration de certains opiacés et glucocorticoïdes dans plusieurs CappInfo (61-64) réalisés par la division de pharmacologie clinique et la pharmacie des HUG ainsi que dans un article de Bruera et al. (30). Une liste de médicaments utilisables par voie sous-cutanée comprenant les indications, la posologie habituelle et les effets indésirables les plus fréquents est donnée par D'Avigneau et al (27).

L'**hypodermoclyse** est quant à elle suffisamment bien documentée pour que son administration se fasse sans trop de souci à condition de respecter quelques règles (3-6),(18), (23),(28),(50)

- les solutés administrés doivent contenir des électrolytes et être isotoniques (19). Le soluté de choix est le NaCl 0,9%. L'utilisation de glucose 5% est possible ; il est conseillé de ne pas l'administrer seul mais avec au moins 1/3 de NaCl 0,9% (ex.: Glucosalin®). Ferry M et al (8),(13) montrent qu'il est possible d'administrer 500 ml d'une solution d'acides aminés de faible osmolarité (660 mOsm/L, pH 7) en 6h avec une bonne tolérance et efficacité.
- il est possible d'ajouter du potassium en concentrations maximum de 30 mmol/L (65)
- l'injection simultanée de médicaments ne doit pas se faire par mélange des médicaments dans le flex de perfusion mais par injection à un autre site.
- l'administration peut se faire selon trois modes :
 - perfusion continue sur 24h
 - perfusion nocturne sur env. 12h
 - perfusion de 500 ml en bolus sur 1h deux fois par jour (avec ajout de hyaluronidase à raison de 175 unités par litre de perfusion en cas de problème de résorption (24-25)
- technique de pose : indications identiques à l'administration des médicaments par voie sous-cutanée
- volume de perfusion : 1000 ml à 1500 ml par site en 24h
utilisation possible de deux sites

Une information détaillée sur les techniques d'administration est donnée par Beureau S (7) ainsi que par Aubry D et Lelut B (23).

Tableau 5 : Récapitulatif des données étudiées dans le cadre de l'administration par voie sous-cutanée de 35 PA

Classe	Principe Actif	Indication officielle en CH	Indication officielle F, D	Mention dans le livre de référence	Indication dans la littérature gériatrique	
					indication	au moins une étude bien menée (N1,Rev1)
Antalgiques	<i>buprénorphine</i>		X		X	
	diclofénac					
	<i>fentanyl</i>			X	X	
	<i>hydromorphone</i>			X	X	X
	<i>kétorolac</i>			X	X	
	<i>méthadone</i>	X		X	X	
	<i>morphine</i>	X	X	X	X	X
	<i>péthidine</i>	X	X		X	X
	<i>tramadol</i>	X		X		
Anticholinergiques	<i>atropine</i>	X	X			
	<i>bromure de glycopyrronium</i>			X	X	
	<i>butylscopolamine</i>	X	X	X		
	<i>papavérine</i>	X	X		X	
Antiémétiques	<i>métoclopramide</i>			X	X	
	<i>ondansétron</i>			X	X	
Cortico-stéroïdes	<i>dexaméthasone</i>	X		X	X	
	méthylprednisolone					
Antibiotiques	<i>amikacine</i>		X			
	céfépime					
	<i>ceftriaxone</i>		X		X	
	gentamicine					
	teïcoplanine					
Psychotropes	chlorpromazine				X	
	<i>clonazépam</i>			X		
	clorazépatate					
	diazépam				X	
	<i>halopéridol</i>			X	X	
	<i>lévomépromazine</i>			X	X	
	lorazépam					
<i>midazolam</i>			X	X		
Divers	clodronate				X	
	pamidronate					
	zolédrone					
	furosémide					
	<i>octréotide</i>	X	X	X	X	X
Hydratation / réhydratation					X	X

8. DISCUSSION

Un intérêt certain de la part des médecins et infirmiers pour l'administration par voie sous-cutanée a été démontré lors de l'étude des pratiques dans le Département de gériatrie des HUG. En effet, ils semblent utiliser ce mode d'administration quasi quotidiennement et pour une gamme de médicaments plus ou moins grande selon le site d'activité. 4 médicaments sont cités par l'Hoger (morphine, ceftriaxone, halopéridol, furosémide) et 14 pour le Cesco (morphine, buprénorphine, hydromorphone, butylscopolamine, bromure de glycopyrronium, ondansétron, métoclopramide, dexaméthasone, l'halopéridol, midazolam, clonazépam, lévomépromazine, furosémide et octréotide) par plus de 50% des personnes interrogées.

Parmi ces principes actifs seuls la morphine, la butylscopolamine, la dexaméthasone et l'octréotide possèdent une indication officielle dans le Compendium suisse des médicaments (52). Ce qui fait 4 médicaments sur un total de 15 médicaments les plus cités (par plus de 50% des médecins ou infirmiers de l'Hoger et du Cesco). Un problème réel se pose vis-à-vis de l'enregistrement de ces PA administrés par voie sous-cutanée. Il semble que les firmes pharmaceutiques ne trouvent pas d'intérêt à développer leur produit en vue de ce mode d'administration de part le faible collectif de patients auquel il se réfère.

De plus, très peu de littérature relative à l'administration médicamenteuse par voie sous-cutanée en gériatrie existe. En effet, la recherche systématique ne donne qu'un petit nombre d'articles qui dans la majorité sont d'un faible niveau de preuve scientifique. Le nombre d'articles mis en évidence est certainement restreint car la recherche n'a été faite qu'au niveau d'une administration chez la personne âgée.

L'hypodermoclyse est quant à elle bien documentée dans la littérature et son utilisation semble être courante dans les unités du Cesco. La technique de pose employée ainsi que les solutés administrés pour la perfusion sont corrects d'après les règles données dans la littérature.

L'administration par voie sous-cutanée en gériatrie est associée à un certain nombre de risques notamment au niveau des étapes de préparations et d'effets cliniques dus à un manque de connaissances pour les produits utilisés. Des études complémentaires semblent nécessaires dans ce domaine.

9. CONCLUSION

L'étude au sein du Département de gériatrie des HUG a démontré qu'il existe bien un regain d'intérêt pour l'administration médicamenteuse par voie sous-cutanée comme pour l'hypodermoclyse en gériatrie. Ce mode d'administration est utilisé régulièrement, avec une plus grande diversité dans les produits utilisés au sein du Cesco pour des patients en fin de vie.

L'hypodermoclyse est une technique relativement bien documentée et sûre tandis que le manque de données officielles (autorisation de mise sur le marché) et non officielles (littérature) à l'égard de ce mode d'administration pour les médicaments est réel. Les prescriptions se font selon les habitudes et l'expérience des médecins qui engagent fortement leur responsabilité.

10. REFERENCES / BIBLIOGRAPHIE

- (1) Chillet-Besson A, Thèse : Utilisation de la voie sous-cutanée en gériatrie, Université Joseph Fourier (Faculté de Médecine de Grenoble), 1997
- (2) Herndon CM, Fike DS, Continuous subcutaneous infusion practices of United States Hospices, *J Pain Symptom Manage* 2001; 22 : 1027-1034
- (3) Dardaine V, Ferry M, Constans T, La perfusion sous-cutanée ou hypodermoclyse : une technique de réhydratation utile en gériatrie, *La Presse Médicale* 1999 ; 28 : 2246-2250
- (4) Ferry M, Dardaine V, Constans T, Subcutaneous Infusion or Hypodermoclysis : A Practical Approach, *J Am Geriatr Soc* 1999 ; 47 : 93-95
- (5) Frisoli A. Junior et al., Subcutaneous hydration by hypodermoclysis, a practical approach and low cost treatment for elderly patients, *Drugs and Aging* 2000 ; 16 : 313-319
- (6) Sasson M, Shwartzman P, Hypodermoclysis : an alternative infusion technique , *Am Fam Physician* 2001 ; 64 : 1575-1578
- (7) Beaureau S, Utilisation de la voie sous-cutanée en soins palliatifs, *Soins* 1993 ; 573/574: 32-33
- (8) Ferry M et al., L'Hypodermoclyse ou perfusion sous-cutanée d'acides aminés. Un complément nutritionnel en Gériatrie, *Med Hyg* 1990 ; 48 : 1533-1537
- (9) Lipschitz S et al., Subcutaneous fluid administration in elderly subjects : validation of a under-used technique, *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 6-9
- (10) Challiner YC et al., A comparison of Intravenous and subcutaneous hydration in elderly acute stroke patients, *Postgrad Med J* 1994 ; 70 : 195-197
- (11) Dardaine V et al., Metabolic and hormonal Changes induced by hypodermoclysis of glucose-saline solution in elderly patients, *J Gerontology* 1995 ; 50A : M334-336
- (12) O'Keefe ST, Lavan JN, Subcutaneous fluids in elderly hospital patients with cognitive impairment, *Gerontology* 1996, 42 : 36-39
- (13) Ferry M, Leverve X, Constans T, Comparison of subcutaneous and intravenous administration of a solution of aminoacids in older patients, *J Am Geriatr Soc* 1997 ; 45 : 857-860
- (14) Dasgupta M, Binns MA, Rochon PA, Subcutaneous fluid infusion in a long-term care setting, *J Am Geriatr Soc* 2000 ; 48 : 795-799

- (15) Slesak G et al., Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatrics patients: A randomised trial, *J Am Geriatr Soc* 2003 ; 51 : 155-160
- (16) Anonyme, La perfusion sous-cutanée : réhydrater le sujet âgé à domicile, *Prescrire* 1996 ; 16 : 188-791
- (17) Hussain NA, Warshaw G, Utility of clysis for hydration in nursing home residents, *J Am Geriatr Soc* 1996 ; 44 : 969-973
- (18) Steiner N, Bruera E, Methods of hydration in palliative care patients, *J of Palliative Care* 1998; 14 : 6-13
- (19) Brouard A, L'hypodermoclyse (perfusion sous-cutanée) en gériatrie, *Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance (CRIM Rennes) n° 58 ; 1995*
- (20) Rochon PA et al., A systematic review of the evidence for hypodermoclysis to treat dehydration in older people, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52A : M169-176
- (21) Dutertre JP, Constans T, l'hypodermoclyse : une technique oubliée..., *Rev Med Int* 1991 ; 12 : 53-155
- (22) Khan D, Shah IU, White AD, The Use of Subcutaneous Fluids in Elderly Patients, *Reviews in Clinical Gerontology* 1996 ; 6 : 115-116
- (23) Aubry D, Lelut B, Administration d'une thérapeutique et/ou d'une hydratation par voie sous-cutanée, *Rev Inf* 1998 ; 173 : 33-36
- (24) Berger EY, Nutrition by hypodermoclysis, *J AM Geriatr Soc* 1984 ; 32 : 199-203
- (25) Bruera E. et al., A randomised controlled trial of local injections of hyaluronidase versus placebo in cancer patients receiving subcutaneous hydration, *Annals of Oncology* 1999 ; 10 : 1255-1258
- (26) Constans T, Dutertre JP, Frogé E, Hypodermoclysis in dehydrated elderly patients : local effects with and without hyaluronidase, *J Palliative Care* 1991 ; 7 : 10-12
- (27) D'Avigneau J M, Tenailleau V, Les médicaments injectables par voie sous-cutanée chez les patients en fin de vie, *Rev Geriatr* 1994 ; 19 : 167-172
- (28) Picault L, Buronfosse D, Perfusion sous-cutanée ou Hypodermoclyse, *Rev Geriatr* 1995 ; 20 : 237-239
- (29) Grumbach Y., Delahaye F., Antibiothérapie et voie sous-cutanée en gériatrie, *Rev Geriatr* 2001 ; 26(A) : 53-56
- (30) Bruera E et al., Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone and morphine, *Cancer* 1996 ; 78 : 852-857

- (31) Meier B, travail de DESS : Dispensation des médicaments, Hôpitaux Universitaires de Genève (Pharmacie), 1998-2001
- (32) la Pharmacovigilance en Gériatrie, CappInfo n° 8, janvier 2000, version online (<http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm>) consultée en juin 2003
- (33) Beers, MH (Ed), The Merck Manual of diagnosis and therapy, Merck & Co, 1999-2003 version online (www.merck.com/pubs/mmanual) consultée le 25.04.2003
- (34) Archimed, Unité d'information médico-économique (statistiques d'activités) 2001-2002 (site intranet des HUG consulté en mars 2003)
- (35) Présentation du Département de Gériatrie des HUG (site intranet des HUG consulté en mars 2003)
- (36) Marquart-Elbaz C and all, Cellular subcutaneous tissue. Anatomic observations, Ann Dermatol Venereol, 2001; 128 : 1207-1213
- (37) Aiache JM et al, Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, Ed Vigot - PUM, Montréal, 1985
- (38) Aiache JM et al, Galenica 2 : Biopharmacie, Technique et documentation, Paris, 1978
- (39) Rowland M, Tozer TN, Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications 3e Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie, 1995
- (40) Roberts MS et al, Modeling of subcutaneous absorption kinetics of infusion solutions in the elderly using technetium, J Pharmacokinet Biopharm 1997 ; 25 : 1-21
- (41) Dukes MNG et al, La prescription médicamenteuse aux personnes âgées, OMS, Copenhague, 1987
- (42) Dayer P et al, Base de la thérapeutique médicamenteuse 15^e Ed, Documed, Bâle, 2001
- (43) Shargel L, Yu A, Applied Biopharmaceutics & Biopharmacokinetics 4e Ed, McGraw-Hill, New York, 1999
- (44) Beers MH (Ed), The Merck Manual of Geriatrics, Merck & Co, 2000-2003 version online (www.merck.com/pubs/mm_geriatrics) consultée le 25.04.2003
- (45) Trissel LA (Ed), Handbook on injectable Drugs 11^e Ed, ASHP, Bethesda, 2001
- (46) Catania PN (Ed), King guide to parenteral admixtures, King guide publications Inc, Napa, 2001
- (47) McEvoy GK (Ed), AHFS Drug information 2003, ASHP, Bethesda, 2003
- (48) Dickman A, Littlewood C, Varga J, The Syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care, Oxford University Press Inc, New York, 2002
- (49) Trissel LA, Trissel's stability of compounded formulations, American Pharmaceutical Association (AphA), Washington DC, 1996

- (50) Neuenschwander H et al, La médecine palliative en un coup d'œil, Ligue suisse contre le cancer, Berne, 2000
- (51) Negro S et al, Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care, Support Care Cancer 2002 ; 10 : 65-70
- (52) Morant J (Ed), Compendium suisse de médicaments 2003, Documed SA, Bâle, 2003 version online (www.documed.ch)
- (53) Vidal 2003 le dictionnaire, Vidal, Paris, 2003 version online (www.vidalpro.net) consultée en mars 2003
- (54) Rote Liste 2003, Editio Cantor Verlag, Frankfurt, 2003 version online (www.rote-liste.de) consultée en mars 2003
- (55) Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT) version online (<http://www.admin.ch/ch/f/rs/8/812.21.fr.pdf>) consultée en juin 2003
- (56) entretien téléphonique du 13 mai 2003 avec Mr Sprumont de l'Institut du droit de la santé
- (57) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Recommandations pour la pratique clinique, Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, Paris, 2000, version online (<http://www.anaes.fr>) consultée le 8.10.2001
- (58) Williams E, Talley R, The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee, Hosp Pharm 1994, 29 : 331-337
- (59) Canning D et al, Princess Alexandra Hospital Palliative Care Service. Graseby Syringe Driver Learning Package, Woollongabba, 2001 version online <http://home.planetinternet.be/~hen1805/pijn/Graseby%20learning%20Package.pdf> consultée le 21.01.2003
- (60) Fransson J, Espander Jansson A, Local tolerance of subcutaneous injection, J Pharm Pharmacol 1996; 48 : 1012-1015
- (61) Prescription médicale de la morphine pour le traitement de la douleur en gériatrie, CappInfo n° 12, juin 2000 version online (<http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm>) consultée en juin 2003
- (62) Prescription médicale de l'hydromorphone pour le traitement de la douleur en gériatrie, CappInfo n° 16, mars 2001 version online (<http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm>) consultée en juin 2003

- (63) Utilisation pratique des opioïdes en gériatrie, CappInfo n° 17, novembre 2001 version online (<http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm>) consultée en juin 2003
- (64) Glucocorticoïdes injectables en soins palliatifs gériatriques, CappInfo n° 20, janvier 2003 version online (<http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm>) consultée en juin 2003
- (65) Schen RJ, Arieli S, Administration of potassium by subcutaneous infusion in elderly patients, *BMJ* 1982 ; 285 : 1167-1168
- (66) Abdulla A, Keast J, Hypodermoclysis as a means of rehydration, *Nurs Times* 1997 ; 93 : 54-55
- (67) Barberi-Heyob M et al., Pharmacocinétique plasmatique de la morphine et de la morphine-6-glucuronide par chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec détection coulométrique, *Bull Cancer* 1991 ; 78 : 1063-1070
- (68) Bell RF, Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance, *Pain* 1999 ; 83 : 101-103
- (69) Bricaire F et al., Etude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la ceftriaxone administrée par voie sous-cutanée, *Pathol Biol (Paris)* 1988 ; 36(5 Pt 2) : 702-705
- (70) Bruera E et al., Steady-state pharmacokinetic evaluation of a novel, controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain, *J Clin Pharmacol* 1995 ; 35 : 666-672
- (71) Bruera E et al., Decreased local toxicity with subcutaneous diamorphine (heroin) : a preliminary report, *Pain* 1990 ; 43 : 91-94
- (72) Cepeda MS et al., Pain relief after knee arthroscopy : intra-articular morphine, intra-articular bupivacaine, or subcutaneous morphine ?, *Reg Anesth* 1997 ; 22 : 233-238
- (73) Champoux N et al., Single-dose pharmacokinetics of ampicillin and tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers, *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 42 : 325-331
- (74) Chan WH et al., Comparison of subcutaneous hydromorphone with intramuscular meperidine for immediate postoperative analgesia, *Kaohsiung J Med Sci* 1999 ; 15 : 419-427
- (75) Chrubasik J et al., Epidural versus subcutaneous administration of alfentanil for the management of postoperative pain, *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 1114-8
- (76) Cools HJM, Berkhout AMM, De Bock GH, Subcutaneous morphine infusion by syringe driver for terminally III patients, *Age and Ageing* 1996 ; 25 : 206-208

- (77) Cooper IM, Morphine for postoperative analgesia. A comparison of intramuscular and subcutaneous routes of administration, *Anaesth Intensive Care* 1996 ; 24 : 574-578
- (78) Dardaine V, Ferry M, Constans T, L'hypodermoclyse : fiche technique, *Rev Med Tours* 1994 ; 28 : 347-349
- (79) De Conno F et al., Continuous subcutaneous infusion of hyoscine butylbromide reduces secretions in patients with gastrointestinal obstruction, *J Pain Symptom Manage* 1991 ; 6 : 484-486
- (80) Delamaire D et al., Un essai contrôlé d'hydratation en faveur d'une actualisation de l'hypodermoclyse chez le sujet âgé, *Rev Med Int* 1992 ; XIII : S321
- (81) Ferry M, Les alternatives à la perfusion veineuse centrale chez le sujet âgé : de la pratique à la réflexion, *Nutr Clin Metab* 1999 ; 13 : 87-97
- (82) Gagnon B et al., The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain, *Support Care Cancer* 1999 ; 7 : 265-270
- (83) Goncalves MC, Pimentel FL, [Hypodermoclyse], *Arq Med* 1998 ; 12 : 234-237
- (84) Gralow I et al., [Pharmacokinetics of buprenorphine in subcutaneous administration], *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995 ; 30 : 412-416
- (85) Gremaud G, Zulian G, Indications and limitations of intravenous and subcutaneous midazolam in a palliative care center, *J Pain Symptom Manage* 1998 ; 15 : 331-333
- (86) Huang ZB, Ahronheim JC, Nutrition and hydration in terminally ill patients, an update, *Clinics in Geriatric Medicine* 2000 ; 16 : 313-325
- (87) Hughes A, Wilcock A, Corcoran R, Ketorolac : Continuous subcutaneous infusion for cancer pain, *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 13 : 315-316
- (88) Hunt R et al., A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients, *J Pain Symptom Manage* 1999 ; 18 : 111-119
- (89) Jaccard S et al., L'hypodermoclyse : intérêt et réalisation pratique, *J Pharm Clin* 1999 ; 18 : 58-59
- (90) Jayr C et al., Post-operative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids, *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 666-76
- (91) Kalso E et al., Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain : a double-blind cross-over study, *Pain* 1996 ; 67 : 443-449
- (92) Keita H et al., Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement, *Br J Anaesthesia* 2003 ; 90 : 53-57

- (93) Labaille T et al., [Post operative respiratory function after subcutaneous and epidural morphine analgesia (author's transl)], *Nouv Presse Med* 1982 ; 11 : 1309-11
- (94) Melin-Coviaux F et al., Etude pharmaco-clinique comparative de la ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée, *Rev Geriatr* 2000 ; 25 : 337-347
- (95) Mercadante S et al., Subcutaneous fentanyl infusion in a patient with bowel obstruction and renal failure, *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 13 : 241-244
- (96) Miller RS et al., Plasma concentrations of fentanyl with subcutaneous infusion in palliative care patients, *Br J Clin Pharmacol* 1995 ; 40 : 553-556
- (97) Moriarty D, Hudson E, Hypodermoclysis for rehydration in the community, *Br J Community Nurs* 2001 ; 6 : 437-43
- (98) Munro AJ, Long GT, Sleigh JW, Nurse-administered subcutaneous morphine is a satisfactory alternative to intravenous patient-controlled analgesia morphine after cardiac surgery, *Anesth Analg* 1998 ; 87 : 11-15
- (99) Mystakidou K et al., Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer : A randomised, double-blind, controlled clinical trial, *Anticancer Res* 2002 ; 22(2B) : 1187-1192
- (100) Nelson KA et al., A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain, *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 13 : 262-267
- (101) Noda J et al., Continuous subcutaneous infusion of buprenorphine for cancer pain control, *Clin J Pain* 1989 ; 5 : 147-52
- (102) Nomura Y et al, Home terminal care for lung cancer—subcutaneous injection with morphine hydrochloride for cancer related pain from metastatic bone cancer in a terminal lung cancer patient, *Gan To Kagaku Ryoho* 1996 ; 23 Suppl 3 : 285-7
- (103) Olde Rikkert MG, Bogaers MA, Bruijns E, Hypodermoclysis, an undervalued rehydration method in geriatrics, *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1994 ; 25 : 197-204
- (104) Paix A et al., Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion for morphine intolerance in cancer pain management, *Pain* 1995 ; 63 : 263-269
- (105) Pruvost M, De La Colina OE, Monasterolo NA, Edmonton Injector : Use in Cordoba, Argentina, *J Pain Symptom Manage* 1996 ; 12 : 372-375
- (106) Rasmussen YH, Thomsen AB, Cutaneous symptoms after continuous subcutaneous injection of morphine, *Ugeskr Laeger* 1996 ; 158 : 3623-3624

- (107) Roelfsema F et al., Octreotide treatment in acromegaly : a comparison between pen-treated and pump-treated patients in a cross-over study, *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991 ; 125 : 43-48
- (108) Ronald AL et al., Subarachnoid local anesthetic block does not affect morphine absorption from paired intramuscular and subcutaneous injection sites in the elderly patient, *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 778-82
- (109) Schen RJ, Subcutaneous infusions in the elderly, *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 1044-1045
- (110) Schen RJ, Singer-Edelstein M, Hypodermoclysis, *JAMA* 1983 ; 250 : 1694-1695
- (111) Semple TJ et al., Morphine blood concentrations in elderly postoperative patients following administration via an indwelling subcutaneous cannula, *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 318-323
- (112) Striebel HW et al., Self-administred intranasal meperidine for postoperative pain management, *Can J Anaesth* 1995 ; 42 : 287-291
- (113) Torsheim AK, Falkmer U, Kaasa S, Hydration of patients with advanced cancer--is subcutaneous infusion a good solution ?, *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999 ; 119 : 2815-2817
- (114) Van Merkestein A, Alternative system for subcutaneous administration of (pain)medication in terminally ill patients, *Vox Hspitii* 1996 ; 20 : 10-12
- (115) Vermeire A et al., Variability of morphine disposition during long-term subcutaneous infusion ill cancer patients, *Eur J Clin Pharmacol* 1998 ; 53 : 325-330
- (116) Walker P et al., Subcutaneous clodronate : a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity, *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 915-916
- (117) Watanabe S et al., Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain : a retrospective study, *J Pain Symptom Manage* 1998 ; 16 : 323-326
- (118) Weeke J et al., A randomized comparison of intranasal and injectable octreotide administration in patients with acromealy, *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 163-169
- (119) White PF, Subcutaneous-PCA : an alternative to IV-PCA for postoperative pain management, *Clin J Pain* 1990 Dec ; 6 : 297-300
- (120) Worobec G, Brown MK, Hypodermoclysis therapy. In chronic care hospital setting, *J Gerontol Nurs* 1997 Jun ; 23 : 23-8

11.ANNEXES

ANNEXE I :

Propriétés physico-chimiques de quelques principes actifs

Légende : eau ppi = eau pour préparations injectables

gluc 5% = glucose 5%

synth = synthétique

dép = dépend (-ant)

amb = ambiant

céphalo = céphalosporine

max = maximum

bzd = benzodiazépine

Le tableau donne la solubilité à titre indicatif. En effet, cette dernière dépend de la concentration en PA dans le solvant.

Le pH des solutions donné correspond à celui trouvé dans les références américaines. Il se peut alors que ceux-ci ne coïncident pas avec ceux des produits disponibles en Suisse.

Tableau I.1 : Propriétés physico-chimiques de quelques principes actifs (45-50)

PA	Nature du sel	Type de molécule	Formule	pKa	Solubilité	Solvant de dilution	pH (sol)	Conservation à		Remarques, indications spéciales
								T° [°C]	Abri (lum)	
Buprénorphine	HCl		$C_{29}H_{41}NO_4 \cdot HCl$				3,5-5,5	< +40	oui	
	-		$C_{14}H_{11}ClNO_2$			NaCl 0,9%	7,8-9			possible irritation au site d'injection
Diclofénac	Na	AINS	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$	4	eau, méthanol					Hygroscopique ; coefficient de partition (octanol/eau) 13,4
	K			4			hygroscopique			
	-							s'hydrolyse en présence de solutions acides		
Fentanyl	-	Phényl-pipéridine dérivé	$C_{22}H_{28}N_2O$			eau ppi gluc 5%	4-7,5	15-30	oui	stabilité la plus grande si pH entre 3,5-7 ; 175g de citrate = 100g de base
	citrate			7,3 _ 8,4 _ 8,1				4-7,5	15-30	oui
Hydro-morphone	HCl	Phénanthène dérivé ; opioïde	$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$		eau, alcool	eau ppi gluc 5%	4-5,5	15-30	oui	
	-			3,5						
Kétorolac	trome-thamine	AINS	$C_{19}H_{24}N_2O_6$	3,5		gluc 5% NaCl 0,9%	6,9-8	15-30	oui	protéger de l'humidité
	base									
Méthadone	HCl	opioïde	$C_{21}H_{28}ClNO$				3-6,5	15-30	oui	sol aqueux pouvant être stérilisé à 120° pendant 1h ;

PA	Nature du sel	Type de molécule	Formule	pKa	Solubilité	Solvant de dilution	pH (sol)	Conservation à		Remarques, indications spéciales
								T° [°C]	Abri (lum)	
Morphine	-	opiacé	$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$	9,85	eau, alcool, méthanol		8,5 (sol saturée)			noircit si exposé à la lumière
	Sulfate		$C_{34}H_{40}N_2O_{10}S$	Amino 8,31 phénol 9,51		eau ppi gluc 5%	2,5-7	15-30	oui	ne pas congeler ; stabilité dép du pH (stable à pH acide)
Péthidine	HCl	Phényl-pipéridine dérivé	$C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$		eau, alcool, acétone		3,5-6	15-25	oui	ne pas congeler ;
Tramadol	HCl	opioïde	$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$		eau	eau ppi gluc 5% NaCl 0,9%	6-6,8			
Atropine	-		$C_{17}H_{23}NO_3$	4,35	eau, alcool, glycérol		10	15-30	oui	ne pas congeler
	sulfate		$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$	9,8			5,4	15-30	oui	ne pas congeler
Bromure de glycopyrronium		Ammonium quaternaire	$C_{19}H_{28}BrNO_3$		eau	eau ppi gluc 5% NaCl 0,9%	2,3-4,3	20-25		instable à pH >6 ; incompatibilité avec solutions alcalines
Butylscopolamine	Bromide		$C_{21}H_{30}BrNO_4$							
Papavérine	HCl	Benzylisoquinoline alcaloïde	$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$		eau, alcool		3,3-3,9	15-30		ne pas congeler
Métoclopramide	HCl.H ₂ O		$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$		eau	eau ppi gluc 5% NaCl 0,9%	3-5			possible irritation au site d'inj ; interactions dues à ion chlorure

PA	Nature du sel	Type de molécule	Formule	pKa	Solubilité	Solvant de dilution	pH (sol)	Conservation à		Remarques, indications spéciales
								T° [°C]	Abri (lum)	
Ondansétron	HCl		C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O. HCl.2H ₂ O	0,6 ; 9,3 ; 7,4		eau ppi gluc 5% NaCl 0,9%	2-9 ; 3,3-4	20-25 ; 2-30	oui	précipite si pH en sol aqueux 5,7-7 voir >7 (se dissolvant si ajout de HCl) ; précipite si avec solutions alcalines ; stabilité limitée
Dexaméthasone	base	Glucocorticoïde	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅		eau, éthanol, acétone		7-8,5	amb; >40	oui	thermosensible
	Na									
	acetate									
	Na phosph									
Méthylprednisolone	-	Glucocorticoïde	C ₂₂ H ₃₀ O ₅		eau		7-8	20-25		Hygroscopique
	acetate		C ₂₄ H ₃₁ FO ₆							
	Na succinate		C ₂₂ H ₂₈ FN ₂ O ₆ P							
Amikacine	sulfate	Amino-glycoside	C ₂₂ H ₄₃ N ₅ O ₁₃ . H ₂ SO ₄				3,5-5,5	15-30		ne pas congeler
	HCl	Céphalo de 4 ^e gén	C ₁₉ H ₂₅ ClN ₆ O ₅ S ₂ . HCl.H ₂ O	1,5-1,6 et 3,1-3,2			4-6	2-25	oui	Zwitterion
Ceftriaxone	-		C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₇ S ₃							
	Na	Céphalo de 3 ^e gén		Acide 3 NH ₃ +3,2 OH énoïc4,1	eau		6-8			

PA	Nature du sel	Type de molécule	Formule	pKa	Solubilité	Solvant de dilution	pH (sol)	Conservation à		Remarques, indications spéciales
								T° [°C]	Abri (lum)	
Gentamicine	sulfate	Amino-glycoside			eau		3-5,5 ; 6,5-7,5	15-30		ne pas congeler ; peut être congelé à -20° pendant 30 jours
Teicoplanine					eau, éthanol, méthanol					
Chlorpromazine	-	Phénothiazine	$C_{17}H_{19}ClN_2S$				3-5	15-30	oui	ne pas congeler ; s'oxyde à l'air
	HCl		$C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$		eau, éthanol, méthanol		3,4-5,4	amb	oui	conserver à l'abri de l'air ; 111 mg HCl = 100mg de base ; ne pas congeler ; sol aqueux max stable à pH 6 ; précipite quand pH~6,7 car oxydation
Clonazépam		bzd	$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$	1,5 et 10,5	eau, méthanol	eau ppi	3,4-4,3	15-30	oui	
Clorazépate	dipotassium	bzd	$C_{16}H_{10}ClK N_2O_3 \cdot KOH$		eau, éthanol			15-30	oui	instable dans eau
Diazépam		bzd	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	3,3-3,4	eau, alcool		6,2-6,9	15-30	oui	ne pas congeler ; hydrolyse à pH 3 (sol aqueux), max stable à pH 5 et stable entre à pH entre 4-8
Halopéridol	-		$C_{21}H_{23}ClFNO_2$	8,3	eau, méthanol	eau ppi gluc 5%	3-3,8	15-30	oui	
	decanoate		$C_{31}H_{41}ClFNO_3$							

PA	Nature du sel	Type de molécule	Formule	pKa	Solubilité	Solvant de dilution	pH (sol)	Conservation à		Remarques, indications spéciales
								T° [°C]	Abri (lum)	
Lévomépromazine			$C_{19}H_{24}N_2OS$			eau ppi gluc 5% NaCl 0,9%	4,5			possible irritation au site d'inj
Lorazépam		bzd	$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$	1,3 et 11,5	eau, alcool					
Midazolam	HCl	Imidazo-bzd	$C_{18}H_{13}ClFN_3$. HCl	6,15	pH dép	eau ppi gluc 5% NaCl 0,9%	3-3,6	15-30		à pH 4, meilleure stabilité aqueux, à pH plus haut plus grande sol pour lipides
Clodronate	acide	Biphosphonate	$CH_4Cl_2O_6P_2$							
	disodium		$CH_2Cl_2Na_2O_6P_2$							
Furosémide		Sulfonamide	$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$	3,9	eau, méthanol, éthanol		8-9,3	15-30	oui	hydrolyse possible à pH <3,5 ; addition alcool augmente solubilité ; réfrigération de la sol entraîne une précipitation se redissolvant quand T° amb
Octréotide	acetate	Polypeptide	$C_{49}H_{66}N_{10}O_{51}S_2$			NaCl 0,9% eau ppi gluc 5%	3,9-4,5			
	acide	Biphosphonate	$C_3H_{11}NO_7P_2$							
Pamidronate	disodium		$C_3H_9NNa_2O_7P_2$							
Zolédronate	acide	Imidazole Biphosphonate	$C_5H_{10}N_2O_7P_2$							

ANNEXE II :

Principes actifs et solutés administrés par voie sous-cutanée

La littérature mentionne les principes actifs et solutés suivants comme ayant été au moins une fois administrés par voie sous-cutanée. Ces produits sont donnés selon la classification faite pour le questionnaire (cf chapitre 5).

Légende : • *italique gras* = PA retenu pour le questionnaire selon les critères “disponible en CH” et “utilité en gériatrie”

1. *Antalgiques*

- alfentanil (Rapifen®)
- ***buprénorphine*** (Temgesic ®)
- codéine
- dextromoramide (CH : Palfivet® pour usage vétérinaire; F : Palfium®)
- ***diclofénac*** (Voltarène®)
- dihydrocodéine (Codicontin®)
- dipipanone
- ***fentanyl*** (Sintenyl®)
- héroïne / diamorphine (GB)
- ***hydromorphone***
- ***kétorolac*** (Tora-dol®)
- ketoprofène
- métamizole (Novalgine®)
- ***méthadone*** (Ketalgin®)
- ***morphine HCl***
- nalbuphine (Nubain®)
- naproxène (Naprosyn®)
- nefopam
- oxycodone
- oxymorphone (USA et Can : Numorphan®)
- ***péthidine / mépéridine*** (Péthidine®)
- piroxicam (Pirosol®, Piroxicam-Mepha®)
- sufentanil (Sufenta®)
- ***tramadol*** (Tramal®)

2. " *Anticholinergiques* "

- ***atropine sulfate***
- ***bromure de glycopyrronium*** (Robinul®)
- ***butylscopolamine / hyoscine butylbromide*** (Buscopan®)
- néostigmine (Prostigmine®)
- ***papavérine*** (Papavérine HCl®)
- scopolamine (hyoscine hydrobromide)

3. *Antiémétiques*

- cyclizine
- dimenhydrinate
- diphenhydramine
- granesitron (Kytril®)
- ***métoclopramide*** (Primpéram®)
- ***ondansétron*** (Zofran®)
- prométhazine (Phénergan®)
- thiéthylpérazine (Torécan®)

4. *Corticostéroïdes*

- cortvazol (F : Altim®)
- ***dexaméthasone*** (Méphamésone-4®, Fortecortin®)
- ***méthylprednisolone*** (Solu-Medrol®)

5. *Anti-infectieux*

- **amikacine** (Amikin®)
- amoxicilline (Clamoxyl®)
- ampicilline
- benzylpénicilline (Pénicilline G®)
- **céfépime** (Maxipime®)
- **ceftriaxone** (Rocéphine®)
- **gentamicine** (Garamycine®)
- isoniazide
- **teïcoplanine** (Targocid®)
- thiamphénicol (Urfamycine®)
- tobramycine (Obracin®)

6. *Psychotropes*

- **chlorpromazine** (Chlorazin®)
- **clorazépate [dipotassique]** (Tranxilium®)
- **diazépam** (Valium®)
- dropéridol (USA : Dehydrobenzperidol®, Inapsine®)
- flunitrazépam
- **halopéridol** (Haldol®)
- hydroxyzine
- **lévomépromazine / méthotriméprazine** (Nozinan®)
- **lorazépam** (Temesta®)
- loxapine (F : Loxapac®)
- **midazolam** (Dormicum®)
- **clonazépam** (Rivotril®)
- phénobarbital
- phénytoïne (Epanutin®)
- prochlorpérazine (USA : Compazine®)

7. *Divers*

- acide folique (Fol®)
- adrénaline/épinéphrine (Adrénaline®)
- apomorphine
- bupivacaïne (Carbostésine®)
- calcitonine (Miacalcic®)
- carbachol (Doryl®)
- **clodronate** (Ostac®)
- clonidine (Catapresan®)
- cyanocobalamine (Vitarubin®)
- cytarabine (Arabinosylcytosine)
- éphédrine
- érythropoïétine (Eprex®)
- famotidine
- **furosémide** (Lasix®)
- glucagon
- héparine (Liquémine®)
- hydrocodone (Dicodid®)
- insuline
- kétamine (Ketalar®)
- lidocaïne
- méthylergométrine (Méthergin®)
- méxilétine (Mexitil®)
- nadroparine Ca (Fraxiparine®)
- naloxone (Narcan®)
- noradrénaline / norépinéphrine
- **octréotide** (Sandostatine®)
- **pamidronate** (Arédia®)
- phényléphrine
- phytoménadione (Konaktion®)
- ranitidine (Zantic®)
- raubasine (I : Lamuran®)
- salbutamol (Ventolin®)
- thiocolchicoside (F : Coltramyl®)
- tiémonium (F : Spasmodol®)
- **zolédrone** (Zometa®)

Solutés

- Glucose à 2,5 %
- **Glucose à 5%**
- Glucose à 25%
- **Glucose + NaCl (Glucosalin®)**
- NaCl 0,9% + glucose 5%
- **NaCl à 0,45%**
- **NaCl à 0,9%**
- **NaCl à 0,9% + KCl**
- **Solution d'acides aminés**
- Solution de Ringer

ANNEXE III :

Indication de l'administration par voie sous-cutanée de plusieurs principes actifs dans différents livres officiels et de référence (état mars 2003)

Légende : ▼ : pas de spécialités injectables
 (1) : forme injectable n'existe pas sur le marché mais existe à l'hôpital (HUG)
 * : PA n'existant pas dans le livre officiel en question
 E : enregistrement

Antalgiques

Tableau III.1 : Indication de l'administration par voie sous-cutanée dans différents livres officiels et de référence de quelques antalgiques (état mars 2003)

Principe Actif	Enregistrement (indication de la voie sous-cutanée)						Mention dans le livre de référence
	Suisse (Compendium)		France (Vidal)		Allemagne (Rote Liste)		
	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	
morphine	oui	- Morphine-HCl "Bichsel" [®] - Morphine-HCl Sintetica [®] - Spasmosol [®]	oui	- Morphine aguetant [®] - Morphine AP-HP [®] - Morphine Chlorh Lavoisier [®] - Morphine Meram [®] - Morphine Renaudin [®] - Morphine Sulfate Lavoisier [®]	oui	- M-dolor [®] - Morphin Merck [®] - MSI Mundipharma [®]	oui
péthidine	oui	- Péthidine Amino [®] - Péthidine HCl « Bichsel » [®] - Péthidine Sintetica [®] - Péthidine Streuli [®]	-		oui	- Dolantin [®] - Pethidin Hameln [®]	-
buprénorphine	-		oui	Temgesic [®]	-		-
méthadone	oui	- Kétalgine [®] - Méthadon Streuli [®]	▼		*		oui
tramadol	oui	- Tramal [®] - Tramadol Mepha [®]	-		oui	- Tramadol STADA [®] - Tramadura Injekt [®] - Tramal [®]	oui
fentanyl	-		-		-		oui
hydromorphone	▼ ⁽¹⁾		▼		oui	- Dilaudid [®]	oui
kétorolac	-		▼		▼		oui
diclofénac	-		-		-		-

Anticholinergiques

Tableau III.2 : Indication de l'administration par voie sous-cutanée dans différents livres officiels et de référence de quelques anticholinergiques (état mars 2003)

Principe Actif	Enregistrement (indication de la voie sous-cutanée)						Mention dans le livre de référence
	Suisse (Compendium)		France (Vidal)		Allemagne (Rote Liste)		
	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	
papavérine	oui	Spasmosol®	oui	- Papavérine aguettant® - Papavérine Renaudin® - Papavérine Serb®	*		-
butylscopolamine	oui	Buscopan®	*		oui	- Buscopan®	oui
atropine	oui	- Atropinum sulfuricum® Streuli - Spasmosol®	oui	- Atropine aguettant® - Atropine biosedra® - Atropine Lavoisier® - Atropine Renaudin®	oui	- Hevert-Migräne® - Sensiotin®	-
bromure de glycopyrronium	-		*		-		oui

Antiémétiques

Tableau III.3 : Indication de l'administration par voie sous-cutanée dans différents livres officiels et de référence de quelques antiémétiques (état mars 2003)

Principe Actif	Enregistrement (indication de la voie sous-cutanée)						Mention dans le livre de référence
	Suisse (Compendium)		France (Vidal)		Allemagne (Rote Liste)		
	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	
ondansétron	-		-		-		oui
métoclopramide	-		-		-		oui

Anti-infectieux

Tableau III.4 : Indication de l'administration par voie sous-cutanée dans différents livres officiels et de référence de quelques anti-infectieux (état mars 2003)

Principe Actif	Enregistrement (indication de la voie sous-cutanée)		Allemagne (Rote Liste)		Mention dans le livre de référence
	Suisse (Compendium)	France (Vidal)	E	E spécialités avec autorisation	
ceftriaxone	-	oui	-	-	-
amikacine	-	oui	-	-	-
gentamicine	-	-	-	-	-
teicoplanine	-	-	-	-	-
céfépime	-	-	-	-	-

Corticostéroïdes

Tableau III.5 : Indication de l'administration par voie sous-cutanée dans différents livres officiels et de référence de quelques corticostéroïdes (état mars 2003)

Principe Actif	Enregistrement (indication de la voie sous-cutanée)						Mention dans le livre de référence
	Suisse (Compendium)		France (Vidal)		Allemagne (Rote Liste)		
	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	
dexaméthasone	oui	Dexaméthasone Helvepharm®	-		-		oui
méthylprednisolone	-		-		-		-

Psychotropes

Tableau III.6 : Indication de l'administration par voie sous-cutanée dans différents livres officiels et de référence de quelques psychotropes (état mars 2003)

Principe Actif	Enregistrement (indication de la voie sous-cutanée)						Mention dans le livre de référence
	Suisse (Compendium)		France (Vidal)		Allemagne (Rote Liste)		
	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	
halopéridol	-		-		-		oui
diazépam	-		-		-		-
clorzépatate	-		-		-		-
lorazépam	-		▶		-		-
midazolam	-		-		-		oui
chlorpromazine	-		-		-		-
clonazépam	-		-		-		oui
lévomépromazine	-		-		-		oui

Divers

Tableau III.7 : Indication de l'administration par voie sous-cutanée dans différents livres officiels et de référence de quelques produits de différentes classes thérapeutiques (état mars 2003)

Principe Actif	Enregistrement (indication de la voie sous-cutanée)						Mention dans le livre de référence
	Suisse (Compendium)		France (Vidal)		Allemagne (Rote Liste)		
	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	E	spécialités avec autorisation	
pamidronate	-		-		-		-
clodronate	-		-		-		-
zolédrionate	-		-		-		-
furosémide	-		-		-		-
octréotide	oui	Sandostatine®	oui	Sandostatine®	oui	Sandostatine®	oui

ANNEXE IV :

Quantification et Dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase Geriatrics (état mars 2003)

- Légende :**
- non Q : non quantifiable
 - ‘ ’ : mot-clé identique à celui donné dans la colonne principe actif
 - (xx) : nombre d’articles d’intérêt incluant ceux dont ni l’article, ni l’abstract n’ont pu être obtenus

Antalgiques

Tableau IV.1 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase de quelques antalgiques (état mars 2003)

Principe Actif	Mots clés	Nbre d’articles		Type / niveau de preuve des articles						
		total	d’intérêt	N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
morphine	‘ ’	62	27 (29)	8	8	10			1	1
péthidine	pethidin, meperidine	14	3 (4)	1	1				1	
buprénorphine	buprenorphine	6	3			2			1	
méthadone	methadone	4	1 (2)			1				
tramadol	‘ ’	-								
fentanyl	‘ ’	14	6		2	4				
hydromorphone	‘ ’	6	4 (5)	2		2				
kétorolac	ketorolac	7	1 (2)			1				
diclofénac	diclofenac	1	- (1)							

Anticholinergiques

Tableau IV.2 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase de quelques anticholinergiques (état mars 2003)

Principe Actif	Mots clés	Nbre d’articles		Type / niveau de preuve des articles						
		Total	d’intérêt	N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
papavérine	papaverine	3	-							
butylscopolamine	butylscopolam- monium bromide, scopo-butyl- bromide, butylbromide, hyoscine	2	2		1	1				
atropine	‘ ’	15	2						1	1
bromure de glycopyrronium	glycopyrrolate, glycopyrronium	-								

Antiémétiques

Tableau IV.3 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase de quelques antiémétiques (état mars 2003)

Principe Actif	Mots clés	Nbre d'articles		Type / niveau de preuve des articles						
		Total	d'intérêt	N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
ondansétron	ondansetron	1	1						1	
métoclopramide	metoclopramide	5	1						1	

Corticostéroïdes

Tableau IV.4 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase de quelques corticostéroïdes (état mars 2003)

Principe Actif	Mots clés	Nbre d'articles		Type / niveau de preuve des articles						
		total	d'intérêt	N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
dexaméthasone	dexamethasone	10	1						1	
méthyl-prednisolone	methyl-prednisolone	6	-							

Anti-infectieux

Tableau IV.5 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase de quelques anit-infectieux (état mars 2003)

Principe Actif	Mots clés	Nbre d'articles		Type / niveau de preuve des articles						
		total	d'intérêt	N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
ceftriaxone	''	4	2		1	1				
amikacine	amikacin	1	- (1)							
gentamicine	gentamicins	7	- (5)							
teïcoplanine	teicoplanin	-								
céfépime	cefepim, maxipime	-								

Psychotropes

Tableau IV.6 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase de quelques psychotropes (état mars 2003)

Principe Actif	Mots clés	Nbre d'articles		Type / niveau de preuve des articles						
		total	d'intérêt	N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
halopéridol	haloperidol	6	2						1	1
diazépam	diazepam	9	2						1	1
clorazépate	clorazepate, clorazepate dipotassium	1	-							
lorazépam	lorazepam	1	-							
midazolam	"	6	3			1			1	1
chlorpromazine	"	2	2		1				1	
clonazépam	clonazepam	1	-							
lévomépromazine	levomeprazine, methotrimeprazine	1	1						1	

Divers

Tableau IV.7 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase de quelques médicaments divers (état mars 2003)

Principe Actif	Mots clés	Nbre d'articles		Type / niveau de preuve des articles						
		total	d'intérêt	N 1	N 2	N 3-4	Rev1	Rev2	Rev3	non Q
pamidronate	pamidronate, pamidronic acid	2	-							
clodronate	clodronate, clodronic acid	3	1			1				
zolédronate	zoledronate, zoledronic acid	-								
furosémide	furosemide	4	-							
octréotide	octreotide	58	3	1	1	1				

Perfusion sous-cutanée (hydratation, réhydratation)

Tableau IV.8 : Quantification et dénombrement des articles issus de la recherche systématique effectuée dans Medline et Embase au sujet l'hydratation sous-cutanée (état mars 2003)

Mots-clés	Nbre d'articles		Type / niveau de preuve des articles						
	total	d'intérêt	N1	N2	N3-4	Rev 1	Rev 2	Rev 3	non Q
fluid therapy	21	14 (19)	1	3	4		2	2	2
rehydration solution / rehydration	11	5 (8)	1	1	2			1	
hypodermoclysis	15	15		3	2		2	7	
Total	33	25 (29)	2	4	6		2	9	2

ANNEXE V :

Résumé des articles quantifiés de la recherche systématique dans le cadre de l'administration par voie sous-cutanée des médicaments en gériatrie

Légende :
- conc = concentration
- n° art = numéro dans la bibliographie
- ttt = traitement

Tableau V.1 : Résumé des articles quantifiés de la recherche systématique dans le cadre de l'administration par voie sous-cutanée des médicaments en gériatrie

Auteur	Année	Pays	Nombre patients	Type de patients	Type d'étude	Niveau preuve	PA	Sujet	N° art
Abdulla A	1997	-	-	-	revue	Rev 3	fluid therapy	Usage, avantages	66
Barberi M	1991	France	7	- ; 40-86 ans	comparatif, contrôlé	N4	morphine	PK, comparaison sc et orale	67
Bell RF	1999	Norvège	-	-	de cas	N4	morphine	Tolérance des NMDA récepteurs aux opioïdes	68
Bricaire F	1988	France	15	H + F ; 19-88 ans	de cohorte comparatif, contrôlée	N4	ceftriaxone	PK et tolérance	69
Bruera E	1996	Canada	113	-	rétrospectif, de cohorte	N4	morphine, méthadone, hydromorphone	Comparaison effet des 3 PA, mode administration indifférent	30
Bruera E	1995	Canada	10	H + F ; 65-76 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine	PK, comparaison suppositoire - sc	70
Bruera E	1990	Canada	5	-	de cas	N4	morphine, hydromorphone	Toxicité locale	71
Cepeda MS	1997	Colombie	112	- ; 14-65 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine	Comparaison intra- articulaire (ia) et sc et bupivacaine en ia	72
Champoux N	1996	Canada	27	17-50 ans ; >60 ans	comparatif, contrôlé	N2	hypodermoclysis	PK (locale toxicité)	73
Chan WH	1999	Chine	60	F ; -	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine, péthidine, hydromorphone	Comparaison sc hydromorphone et im péthidine	74

Auteur	Année	Pays	Nombre patients	Type de patients	Type d'étude	Niveau preuve	PA	Sujet	N° art
Chrubasik J	1994	Allemagne	12	-	comparatif, contrôlé randomisé	N2	fentanyl	Comparaison efficacité, conc dans sérum après inj sc et épidurale	75
Cools HJM	1996	Hollande	113	F + (H) ; moy 85 ans	rétrospectif, comparatif, contrôlé, randomisé	N4	morphine	Utilisation d'un pousse-seringue	76
Cooper IM	1996	-	59	-	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine	Comparaison im et sc	77
D'Avigneau M	1994	France	-	-	revue	Rev3	morphine péthidine, buprénorphine, atropine, ondansétron, métoclopramide, dexaméthasone, halopéridol, diazépam, midazolam, chlorpromazine, lévomépromazine,	Médicaments utilisables par voie sc en soins palliatifs	27
Dardaine V	1999	France	-	-	revue	Rev 3	fluid therapy, rehydration, hypodermoclysis	Hypodermoclyse en gériatrie	3
Dardaine V	1995	France-Suisse	6	- ; moy 81,5 ans	Comparatif, contrôlé, crossover	N2	fluid therapy, hypodermoclysis	Changement métabolisme suite à perfusion d'une sol glucosaline, en iv et sc	11
Dardaine V	1994	France	-	-	Fiche technique	???	hypodermoclyse	Fiche technique	78
Dasgupta M	2000	Canada	55 (37sc, 9 iv, 9 sc+iv)	(H) + F ; 52-100 ans	comparatif, contrôlé	N2	fluid therapy, rehydration, hypodermoclysis	Comparaison iv, sc : efficacité, EI,	14

Auteur	Année	Pays	Nombre patients	Type de patients	Type d'étude	Niveau preuve	PA	Sujet	N° art
De Conno F	1991	-	3	-	de cas	N4	butylscopolamine	Efficacité dans ttt quand obstruction des intestins	79
Delamaire D	1992	France	30	- ; âgé	Comparatif, contrôlé, randomisé	N4	rehydratation	Comparaison sc - iv : faisabilité, efficacité, tolérance	80
Ferry M	1999	France	-	-	revue	Rev 3	hypodermoclysis	Indic, limites, CI, technique, méthode de surveillance	4
Ferry M	1999	France	-	-	revue	Rev 3	hypodermoclysis	Complément nutritionnel	81
Frisoli A Junior	2000	Brésil	-	-	revue	R2	clodronate, fluid therapy, hypodermoclysis	Utilité de l'hypodermoclyse dans différents ttt et EI, perspectives...	5
Gagnon B	1999	Canada	63	H + F ; 45-74 ans	de cohorte	N2	morphine	Evaluation de l'effet et tolérance du site d'injection	82
Goncalves MC	1998	Portugal	-	-	revue	Rev 3	hypodermoclysis	Technique, solutés utilisés indications, comparaison iv	83
Gralow I	1995	Allemagne	6	-	de cohorte	N4	buprénorphine	PK	84
Gremaud G	1998	Suisse	9	H + F ; 46-97 ans	comparatif, contrôlé	N4	midazolam	Comparaison sc continue, sc push et iv push, effet	85
Huang ZB	2000	USA	-	-	revue	Rev 3	hypodermoclysis	Nutrition et hydratation artificielle c/o patients en fin de vie	86
Hughes A	1997	GB	25	- ; 43-83 ans	rétrospectif	N4	ketorolac	Tolérance - incompatibilités physiques	87
Hunt R	1999	USA	23	H + F ; 48-89 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N2	morphine, fentanyl	Comparaison des 2 PA en sc et PK	88

Auteur	Année	Pays	Nombre patients	Type de patients	Type d'étude	Niveau preuve	PA	Sujet	N° art
Hussain NA	1996	USA	36	(H) + F ; moy 85 ans	de cohorte/ revue	N4	hypodermoclysis	Utilité, efficacité	17
Jaccard S	1999	France	-	-	revue	Rev 3	hypodermoclysis	Application (solutés employés)	89
Jayr C	1993	France	153	-	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine	Comparaison M0 sc et M6 sc + épidual bupivacaine	90
Kalso E	1996	Finlande	9	H + F ; 22-75 ans	comparatif, contrôlé	N2	morphine	Comparaison épidual - sc ; C _{plasma} finale	91
Keïta H	2003	France	40	H + F ; 70-87 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine	Comparaison sc et iv -PCA	92
Labaille T	1982	-	20	-	comparatif, contrôlé, randomisé	N2	morphine	Comparaison sc - épidual sur dépression respiratoire après chirurgie	93
Lipschitz S	1992	Nville Zélande	6	H + (F) ; moy 65 ans	comparatif, contrôlé	N2	fluid therapy	Comparaison sc - iv : PK, effet hyaluronidase	9
Melin-Coviaux F	2000	France	26	(H) + F ; >65 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N2	ceftraixone	Comparaison efficacité, tolérance, PK en sc et iv	94
Mercadante S	1997	Italie	1	F ; 83 ans	de cas	N4	fentanyl	PK, description effet	95
Miller RS	1995	Australie	20	H + F ; 54-86 ans	de cohorte	N4	fentanyl	PK, dosage → variabilité inter-patient, efficacité	96
Moriarty D	2001	-	-	-	recommandations	???	fluid therapy	Processus pour développer guidelines	97

Auteur	Année	Pays	Nombre patients	Type de patients	Type d'étude	Niveau preuve	PA	Sujet	N° art
Munro A	1998	Nville Zélande	80	H + (F) ; 48-74 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine	Comparaison iv - PCA et sc	98
Mystakidou K	2002	Grèce	68	H + F ; 42-77 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N2	butylscopolamine, chlorpromazine, octréotide	Comparaison butylscopolamine/chlorpro et octréotide/chlorpro	99
Nelson K	1997	USA	40	H + F ; 30-83 ans	comparatif, contrôlé	N2	morphine	Comparaison iv et sc (dosage, effets, EI)	100
Noda J	1989	Japon	30	-	de cohorte	N4	buprénorphine	efficacité sc (douleur cancer)	101
Nomura Y	1996	Japon	-	-	Revue, de cas	N4	morphine	Efficacité de perf sc sur la douleur lié au cancer	102
O'Keefe ST	1996	Irlande	58 (60)	H + F ; moy 80 ans	Comparatif, contrôlé, randomisé	N1	fluid therapy	Comparaison iv, sc	12
Olde Rikkert MG	1994	Hollande	-	-	enquête, rétrospectif	N4	fluid therapy, rehydratation, hypodermoclysis	Indications, usage, expérience des homes, enquête dans la littérature	103
Paix A	1995	Australie	11	H + F ; 43-89 ans	rétrospectif, de cohorte	N4	moprhine, fentanyl	Remplacement possible de morphine sc par fentanyl	104
Picault L	1995	France	-	-	Fiche technique	Rev3	hypodermoclysis	Fiche technique	28
Pruvost M	1996	Argentine	14	H + F ; 40-67 ans	rétrospectif	N4	morphine	Utilité de l'Edmonton injecteur	105
Rasmussen YH	1996	Danemark	2	-	de cas	N4	morphine	Effets indésirables, alternative	106
Rochon PA	1997	Canada	-	-	revue	Rev2	fluid therapy, hypodermoclysis	Justification de l'emploi et applications cliniques	20

Auteur	Année	Pays	Nombre patients	Type de patients	Type d'étude	Niveau preuve	PA	Sujet	N° art
Roelfsema F	1991	Hollande	10	-	comparatif, contrôlé	N4	octréotide	Comparaison 3 injections vs 1 infusion continue	107
Ronald AL	1993	Ecosse	-	-	comparatif, contrôlé, randomisé	???	morphine	PK après injection im ou sc au niveau de différents sites	108
Schen RJ	1991	Israël	-	-	lettre	N4	fluid therapy	CI à l'administration par hypodermoclyse	109
Schen RJ	1983	Israël	-	-	lettre	N4	fluid therapy	EI, précautions	110
Semple TJ	1997	Australie	21	H + F ; >50 ans moy 69 ans	de cohorte	N4	morphine	PK [comparaison avec inj im dans la littérature]	111
Slesak G	2003	Allemagne	96	(H) + F ; moy 85,3 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	rehydratation	Comparaison sc - iv, acceptabilité, faisabilité, EI c/o patients déshydratés	15
Striebel HW	1995	Allemagne	44	-	comparatif, contrôlé, randomisé	N2	péthidine	Comparaison efficacité en sc et nasal	112
Torsheim Ak	1999	Norvège	9	-	de cohorte	N4	fluid therapy	Faisabilité/accueil des patient	113
Van Merkestein A	1996	Hollande	-	-	revue	???	morphine, atropine, halopéridol, diazépam, midazolam	Système alternatif pour administration sc des analgésiques	114
Vermeire A	1998	Belgique	10	H + F ; 50-66 ans	longitudinal, de cohorte	N2	morphine	Stabilité et PK	115
Walker S	1997	Canada	37 ¹ dont 13 ²	H + (F) ; 46-87 ans	de cohorte	N4	clodronate	Tolérance ¹ – efficacité ²	116

Auteur	Année	Pays	Nombre patients	Type de patients	Type d'étude	Niveau preuve	PA	Sujet	N° art
Watanabe S	1998	Canada	22	H + (F) ; 59-78 ans	rétrospectif	N4	fentanyl	Revue des pratiques de cet institut de manière syst., tolérance,	117
Weeke J	1992	Danemark, USA	13 (15)	H+F ; 27-67 ans	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	octréotide	comp sc et intranasal, PK et tolérance nasale	118
White PF	1990	USA	120	-	comparatif, contrôlé, randomisé	N1	morphine, hydromorphone	Comparaison des 2 PA et modes administration : iv - PCA et sc -PCA	119
Worobec G	1997	USA	-	-	de cohorte	???	fluid therapy	Hypodermoclyse c/o personnes avec déshydratation aiguë	120

ANNEXE VI :

*Lettre d'accompagnement et
questionnaires distribués aux infirmiers et aux médecins*

**SECURITE D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS PAR VOIE
SOUS-CUTANEE EN GERIATRIE : QUESTIONNAIRE**
(Travail de diplôme)

Superviseurs : Dr Caroline Fonzo-Christe, Dr Anne-Florence Wasilewski-Rasca,
Dr Pascal Bonnabry

Présentation du projet

Le travail a comme sujet la sécurité d'administration par voie sous-cutanée en gériatrie, en particulier des médicaments qui ne s'administrent habituellement pas par cette voie (***les insulines et les héparines à bas poids moléculaire ne font pas partie de l'étude.***)

Le projet se divise en deux parties. Dans un premier temps, il a pour objectif de rechercher dans la littérature les particularités pharmacocinétiques de la voie sous-cutanée et les pratiques relatives à cette voie. De plus, une recherche des médicaments dont l'administration par voie sous-cutanée est officiellement reconnue en Suisse est effectuée.

Dans un deuxième temps, le travail se porte sur l'étude des pratiques en matière d'administration par voie sous-cutanée dans le département de gériatrie des HUG. Cette étude se fait au travers d'une enquête des pratiques en vigueur dans le département de gériatrie (Hoger, Cesco) à l'aide d'un questionnaire distribué aux médecins et infirmiers, ***d'où la nécessité de votre contribution.***

Une analyse de risques liés à la préparation et à l'administration des médicaments par voie sous-cutanée (en gériatrie) pourra alors être réalisée avec l'objectif final de rédiger et de distribuer des recommandations écrites pour la préparation et l'administration des médicaments par voie sous-cutanée.

Présentation du questionnaire

Le questionnaire comporte trois parties :

1. questions générales relatives à la voie sous-cutanée
2. l'administration de médicaments par voie sous-cutanée
3. la réhydratation/perfusion par voie sous-cutanée (hypodermoclyse)

Les médecins remplissent le questionnaire individuellement.

Pour les infirmiers, le questionnaire est distribué aux responsables d'unité qui le remplissent si possible en collaboration avec leur équipe.

Pour toutes questions supplémentaires, il vous est possible de téléphoner au numéro suivant : (37) 23989 (Caroline Fonzo).

Le délai de renvoi du questionnaire est fixé à une semaine après sa distribution. Le questionnaire peut être déposé dans la boîte aux lettres de la pharmacie à l'Hoger ou envoyé à la pharmacie de l'hôpital (à l'attention de Caroline Fonzo).

Avec mes remerciements,
Caroline Vukasovic

QUESTIONNAIRE INFIRMIERS

- Nom de l'Unité: Hoger Cesco

1. Raisons, types de patients,...

- Pour quels types de patients soignés dans l'unité la voie sous-cutanée est-elle utilisée le plus fréquemment ?
- patients en fin de vie patients cancéreux patients déshydratés
 patients avec troubles du système nerveux central (AVC, Parkinson, Alzheimer...)
 Autre :
- Quelle est la raison la plus fréquente de l'utilisation de la voie sous-cutanée ?
- facilité de mise en œuvre meilleur confort pour le patient cachexie
 capital veineux réduit administration orale impossible
 Autre :
- L'administration par voie sous-cutanée est-elle décidée par le médecin ? oui non
Si non, la décision est-elle prise avec ou sans l'accord du médecin ? avec sans
Si sans, qui prend la décision ?
- Quelles sont les indications données par le médecin ? débit de perfusion/administration
 dose à administrer prescription d'additifs/ajouts de produits (autres que les médicaments)
 mélanges de médicaments possibles Autre :

2A. Médicaments par voie sous-cutanée : médicaments utilisés

- Quels sont les médicaments qui sont prescrits par voie sous-cutanée ?

1. Antalgiques

- Morphine HCl Péthidine (Péthidine®) Buprénorphine (Temgesic®)
 Méthadone (Ketalgin®) Tramadol (Tramal®) Fentanyl (Sinteny®)
 Hydromorphone Ketorolac (Tora-dol®)
 Diclofénac (Voltarène®) Autre :

2. Anticholinergiques

- Papavérine (Papavérine HCl®) Butylscopolamine (Buscopan®) Atropine sulfate
 Bromure de glycopyrronium (Robinul®) Autre :

3. Antiémétiques

- Ondansétron (Zofran®) Métoprolamide (Primpéran®)
 Autre :

4. Corticostéroïdes

- Dexaméthasone (Méphamésone-4®, Fortecortin®) Méthylprednisolone (Solu-Medrol®)
 Autre :

5. *Anti-infectieux*

- Ceftriaxone (Rocéphine®)
- Teïcoplanine (Targocid®)
- Autre :
- Amikacine (Amikin®)
- Céfépime (Maxipime®)
- Gentamicine (Garamycine®)

6. *Psychotropes*

- Halopéridol (Haldol®)
- Lorazépam (Temesta®)
- Clonazépam (Rivotril®)
- Autre :
- Diazépam (Valium®)
- Midazolam (Dormicum®)
- Lévomépromazine (Nozinan®)
- Clorzépate (Tranxilium®)
- Chlorpromazine (Chlorazin®)

7. *Divers :*

- Pamidronate (Arédia®)
- Furosémide (Lasix®)
- Autre :
- Clodronate (Ostac®)
- Octréotide (Sandostatine®)
- Acide zolédronique (Zometa®)

2B. Médicaments par voie sous-cutanée : mode d'administration

Cette partie ne concerne pas la réhydratation par voie sous-cutanée (cf 3B)

- Ce type d'administration est-il utilisé ? plusieurs fois/jour plusieurs fois/semaine
 plusieurs fois/mois Autre :
- Quels sont les sites d'injection ? bras cuisses péri-ombilical
 Autre :
- Quel est le mode d'administration ? bolus injection lente perfusion
 Autre :
- Entre deux injections par voie sous-cutanée, laissez-vous une canule en place ? oui non
Si oui, de quel type et pendant combien de temps ?.....
- Diluez-vous systématiquement les solutions de médicaments ? oui non
Si oui, avec quels diluants ? NaCl 0,9% Eau pour injectable
 Glucose 5% Autre :
- Utilisez-vous des additifs d'injection afin d'améliorer l'administration ? oui non
Si oui, quels produits utilisez-vous ? Hyaluronidase Anesthésiques locaux
 Corticostéroïdes (dexaméthasone, hydrocortisone...) Autre :
- Lors de la prescription de plusieurs médicaments à administrer par voie sous-cutanée, comment sont-ils injectés ?
 ils sont injectés l'un après l'autre - en utilisant le même site
 en utilisant des sites différents
 ils sont injectés en même temps par un dispositif en Y
 des mélanges sont faits dans la seringue d'injection
 Autre :
- Dans le cas où des mélanges de médicaments sont faits dans la seringue,
- combien de médicaments sont mélangés au maximum ?.....

- quels sont les médicaments le plus couramment mélangés ?.....
.....
- quels sont les médicaments que vous ne mélangez jamais ?.....
.....

2C. Médicaments par voie sous-cutanée : problèmes rencontrés

Cette partie ne concerne pas la réhydratation par voie sous-cutanée (cf 3C)

- Quels sont les problèmes observés ?

- Pharmaceutiques :

- Avez-vous déjà observé une précipitation des produits dans la seringue? oui non
- Si oui, avec quels produits ?
- Avez-vous déjà été confrontés à une formulation inadaptée du produit (ex. concentration trop faible et donc volume trop grand pour voie sous-cutanée)? oui non
- Si oui, avec quels produits ?

- Cliniques :

- Réactions locales au site d'injection : Douleur Inflammation/induration Œdème
 Infection Abscess/nécrose Autre :

- A quelle fréquence avez-vous observé ces effets ?

	jamais	rare	occasionnel	fréquent
Douleur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inflammation/induration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Œdème	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abscess/nécrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Avec quel(s) produit(s) avez-vous particulièrement observé des effets indésirables ?

Produits	Effets indésirables
.....
.....
.....

- Avez-vous observé une modification de l'effet thérapeutique désiré des produits administrés par voie sous-cutanée ? oui non

Si oui, de quels types et avec quels médicaments ?

- augmentation de l'effet ? Médicaments :
- diminution de l'effet ? Médicaments :

3A. Réhydratation sous forme de perfusion par voie sous-cutanée : solutés utilisés

- Quels sont les solutés administrés par perfusion sous-cutanée ?

- NaCl à 0,45% NaCl à 0,9% NaCl à 0,9% + KCl
- NaCl 0,9% + glucose 5% (Glucosalin®) Glucose à 5% Glucose >5%
- Solution d'acides aminés Autre :

3B. Réhydratation sous forme de perfusion par voie sous-cutanée : mode d'administration

- Ce type de perfusion est-il utilisé ? plusieurs fois/jour plusieurs fois/semaine
 plusieurs fois/mois Autre :
- Quelle est la durée habituelle d'une réhydratation sous-cutanée ?
- Quels sont les sites d'injection ? péri-ombilical cuisses bras
 Autre :
- Entre deux perfusions par voie sous-cutanée, laissez-vous une canule en place ? oui non
 Si oui, de quel type et pendant combien de temps ?.....
- Quel est le volume habituel administré par site d'injection ?
- Quel est le volume habituel administré en 24 heures ?
- Quel est le débit moyen d'une perfusion ?
- Utilisez-vous des additifs d'injection afin d'améliorer l'administration ? oui non
 Si oui, quels produits utilisez-vous ? Hyaluronidase Anesthésiques locaux
 Corticostéroïdes (dexaméthasone, hydrocortisone...) Autre :
- Des médicaments sont-ils injectés par voie sous-cutanée en même temps qu'une perfusion sous-cutanée est en place ? oui non
 Si oui, ces médicaments sont-ils injectés par un autre site en Y de la perfusion
 Autre :

3C. Réhydratation sous forme de perfusion par voie sous-cutanée : problèmes rencontrés

- Quels sont les problèmes cliniques observés (réactions locales au site d'injection) ?
 Douleur Inflammation/induration Œdème Infection
 Abscess/nécrose Autre :
- A quelle fréquence avez-vous observé ces effets ?

	jamais	rare	occasionnel	fréquent
Douleur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inflammation/induration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Œdème	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abscess/nécrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Avec quel(s) soluté(s) avez-vous particulièrement observé des effets indésirables ?

Produits	Effets indésirables
.....
.....
.....
.....

Commentaire

.....

QUESTIONNAIRE MEDECINS

- Vous êtes : Médecin interne Chef de clinique Médecin cadre
Site : Hoger Cesco

1. Raisons, types de patients,...

- Pour quels types de patients soignés dans l'unité la voie sous-cutanée est-elle utilisée le plus fréquemment ?
 patients en fin de vie patients cancéreux patients déshydratés
 patients avec troubles du système nerveux central (AVC, Parkinson, Alzheimer...)
 Autre :
- Quelle est la raison la plus fréquente de l'utilisation de la voie sous-cutanée ?
 facilité de mise en œuvre meilleur confort pour le patient cachexie
 capital veineux réduit administration orale impossible
 Autre :
- Dans quelles situations l'administration par voie sous-cutanée est-elle contre-indiquée ?
.....
- Lors de prescription d'un médicament par voie sous-cutanée, contrôlez-vous si ce mode d'administration est reconnu officiellement (compendium) ? oui non pas toujours
- S'il ne l'est pas,
• prescrivez-vous quand même hors indications officielles ? oui non
• utilisez-vous d'autres sources de référence pour vérifier l'usage par voie sous-cutanée ?
oui non
Si oui, lesquels ? personne de référence ouvrage de référence Medline
 Pharmacie Autre :
- Si oui, précisez :

2A. Médicaments par voie sous-cutanée : médicaments utilisés

- Quels sont les médicaments qui sont prescrits par voie sous-cutanée ?

1. Antalgiques :

- Morphine HCl Péthidine (Péthidine®) Buprénorphine (Temgesic®)
 Méthadone (Ketalgin®) Tramadol (Tramal®) Fentanyl (Sintonyl®)
 Hydromorphone Ketorolac (Tora-dol®)
 Diclofénac (Voltarène®) Autre :

2. Anticholinergiques

- Papavérine (Papavérine HCl®) Butylscopolamine (Buscopan®) Atropine sulfate
 Bromure de glycopyrronium (Robinul®) Autre :

3. *Antiémétiques*

- Ondansétron (Zofran®) Métoprolamide (Primpéran®)
 Autre :

4. *Corticostéroïdes*

- Dexaméthasone (Méphamésone-4®, Fortecortin®) Méthylprednisolone (Solu-Medrol®)
 Autre :

5. *Anti-infectieux*

- Ceftriaxone (Rocéphine®) Amikacine (Amikin®) Gentamicine (Garamycine®)
 Teïcoplanine (Targocid®) Céfépime (Maxipime®)
 Autre :

6. *Psychotropes*

- Halopéridol (Haldol®) Diazépam (Valium®) Clorzépate (Tranxilium®)
 Lorazépam (Temesta®) Midazolam (Dormicum®) Chlorpromazine (Chlorazin®)
 Clonazépam (Rivotril®) Lévomépromazine (Nozinan®)
 Autre :

7. *Divers :*

- Pamidronate (Arédia®) Clodronate (Ostac®) Acide zolédronique (Zometa®)
 Furosémide (Lasix®) Octréotide (Sandostatine®)
 Autre :

2B. Médicaments par voie sous-cutanée : mode d'administration

Cette partie ne concerne pas la réhydratation par voie sous-cutanée (cf 3B)

- Prescrivez-vous ce type d'administration ? plusieurs fois/jour plusieurs fois/semaine
 plusieurs fois/mois Autre :
- Indiquez-vous sur la prescription le débit de l'administration ? oui non
- Indiquez-vous s'il faut systématiquement diluer les solutions ? oui non
Si oui, avec quels diluants ? NaCl 0,9% Eau pour injectable
 Glucose 5% Autre :
- Prescrivez-vous des additifs d'injection afin d'améliorer l'administration ? oui non
Si oui, quels produits indiquez-vous ? Hyaluronidase Anesthésiques locaux
 Corticostéroïdes (dexaméthasone, hydrocortisone...) Autre :
- Lors de la prescription de plusieurs médicaments par voie sous-cutanée, indiquez-vous les mélanges possibles (dans la même seringue) ? oui non
Si oui, donnez des exemples de mélanges

2C. Médicaments par voie sous-cutanée : problèmes rencontrés

Cette partie ne concerne pas la réhydratation par voie sous-cutanée (cf 3C)

- Quels sont les problèmes cliniques observés (réactions locales au site d'injection) ?
 - Douleur Inflammation/induration Oedème Abscess/nécrose Infection
 - Autre :

- A quelle fréquence avez-vous observé ces effets ?

	jamais	rare	occasionnel	fréquent
Douleur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inflammation/induration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Œdème	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abscess/nécrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Avec quel(s) produit(s) avez-vous particulièrement observé des effets indésirables ?

Produits	Effets indésirables
.....
.....
.....
.....

- Avez-vous observé une modification de l'effet thérapeutique désiré des produits administrés par voie sous-cutanée ? oui non

Si oui, de quels types et avec quels médicaments ?

augmentation de l'effet ? Médicaments :

diminution de l'effet ? Médicaments :

3A. Réhydratation sous forme de perfusion par voie sous-cutanée : solutés utilisés

- Quels sont les solutés administrés par perfusion sous-cutanée ?
 - NaCl à 0,45% NaCl à 0,9% NaCl à 0,9% + KCl
 - NaCl 0,9% + glucose 5% (Glucosalin®) Glucose à 5% Glucose > 5%
 - Solution d'acides aminés Autre :

3B. Réhydratation sous forme de perfusion par voie sous-cutanée : mode d'administration

- Prescrivez-vous ce type de perfusion ? plusieurs fois/jour plusieurs fois/semaine
 plusieurs fois/mois Autre :
- Quelle est la durée habituelle d'une réhydratation sous-cutanée ?
- Quel est le volume habituel administré par site d'injection ?
- Quel est le volume habituel administré en 24 heures ?

- Prescrivez-vous des additifs d'injection afin d'améliorer la perfusion ? oui non
- Si oui, quels produits indiquez-vous ? Hyaluronidase Anesthésiques locaux
- Corticostéroïdes (dexaméthasone, hydrocortisone...) Autre :

3C. Réhydratation sous forme de perfusion par voie sous-cutanée : problèmes rencontrés

- Quels sont les problèmes cliniques observés (réactions locales au site d'injection) ?
- Douleur Inflammation/induration Oedème Abscess/nécrose Infection
- Autre :

- A quelle fréquence avez-vous observé ces effets ?

	jamais	rare	occasionnel	fréquent
Douleur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inflammation/induration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Œdème	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abscess/nécrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Avec quel(s) soluté(s) avez-vous particulièrement observé des effets indésirables ?

Produits	Effets indésirables
.....
.....
.....
.....

Commentaire

.....

.....

ANNEXE VII :

Statistiques de retour des questionnaires distribués aux médecins et aux infirmiers de l'Hoger et du Cesco dans le cadre de l'étude des pratiques de l'administration par voie sous-cutanée des médicaments

Le tableau suivant résume le nombre de questionnaires des infirmiers et médecins retournés dans et hors délai donné (délai pour les infirmières fixé au 5 mai et pour les médecins au 12 mai 2003).

Tableau VII.1 : Nombre et pourcentage de questionnaires (quest) des infirmiers et médecins retournés

	Site	Titre	Quest distribués	Quest rendus dans les délais	Pourcentage quest rendus dans délais	Nombre total quest	Pourcentage total quest rendus
Infirmiers	Hoger		21	11	52,4%	16	76,2%
	Cesco		6	3	50,0%	6	100,0%
	total		27	14	51,9%	22	81,5%
Médecins	Hoger	m. interne	19	14	73,7%	15	79%
		chef clin	9	6	66,7%	6	66,7%
		m. cadre	11	4	36,4%	4	36,4%
		total	39	24	61,5%	25	64,1%
	Cesco	m. interne	8	8	100,0%	8	100,0%
		chef clin	4	3	75,0%	3	75,0%
		m. cadre	1	1	100,0%	1	100,0%
		total	13	12	92,3%	12	92,3%
		m. interne	27	22	81,5%	23	85,2%
		chef clin	13	9	69,2%	9	69,2%
	m. cadre	12	5	41,7%	5	41,7%	
	total	52	36	69,2%	37	71,2%	
Total			79	50	63,3%	59	74,7%

ANNEXE VIII :

Récapitulatif des réponses aux questionnaires donnés aux infirmiers et médecins

Légende : Rép = réponses
% = pourcentage
C Clin = Chefs de clinique
Cadre = médecins cadres
Int = médecins internes
adm = administration
Indic = indication

Tableau VIII.1 : Récapitulatif (1) des réponses des questionnaires distribués aux infirmiers et médecins de l'Hoger et du Cesco (mai 2003)

Questions	Infirmiers (n=22)				Médecins (n=37)				% total						
	Hoger (16)		Cesco (6)		Hoger (n=25)		Cesco (n=12)								
	Rép	%	Rép	%	Int	C Clin	Rép	%							
Type de patients	fin de vie	12	75	6	100	12	5	3	80	7	3	1	91,7	83,8	83,1
	cancéreux	1	6,3	1	16,7	3	1	1	20	4	1	1	50	29,7	22
	déshydratés	13	81,3	5	83,3	4	2	2	32	5	1	-	50	37,8	54,2
	troubles SNC	4	25	-	-	3	3	1	28	3	-	1	33,3	29,7	25,4
	autre patient	5	31,3	-	-	1	2	1	16	1	-	-	8,3	13,5	17
	En prémédication, patients impiquables				Patients impiquables										
Raison de l'utilisation de la voie sous-cutanée	facilité	3	18,8	2	33,3	-	2	-	8	2	-	-	16,7	10,8	15,3
	confort	5	31,3	3	50	4	1	-	20	2	1	-	25	21,6	27,1
	cachexie	1	6,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,7
	capital veineux	15	93,8	1	16,7	8	6	2	64	6	2	-	66,7	64,9	67,8
	adm non orale	10	62,5	4	66,7	12	3	3	72	7	3	1	91,7	78,4	72,9
	3	18,8	2	33,3	22,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,5
autre raison	Patients sous Sintrom®, élimination du risque, choix de l'équipe, politique du service														
Contre-indications (CI)					Oedèmes (36%), infection (28%), troubles de la crase (15%), problèmes relatifs au médicament (10%), refus du patient (5%), aucune CI										
Prise de décision	décision médecin	14	87,5	3	50	77,3									
	accord médecin	8	50	5	83,3	59,1									
	sans accord	-	-	-	-	-									
commentaire	Voie suggérée par infirmier														

Questions	Infirmiers (n=22)				Médecins (n=37)							% total	
	Hoger (16)		Cesco (6)		Hoger (n=25)		Cesco (n=12)			Total			
	Rép	%	Rép	%	Int	C Clin	cadre	% total	Int	C Clin	cadre		% total
Indic débit	9	56,3	2	33,3	50	9	2	3	56	3	-	25	46
Indic dose	16	100	6	100	100	1	-	-	4	1	1	25	10,8
Indic additifs	2	12,5	-	-	9,1	5	4	-	36	4	2	50	40,5
Indic mélanges	1	6,3	-	-	4,6	10	5	2	68	8	3	100	78,4
autre indic	2	12,5	-	-	9,1	12	6	2	80	5	2	66,7	75,7
durée													
compendium oui						12	4	2	72	5	2	66,7	70,3
compendium non						3	3	2	32	-	-	-	21,6
compend pas tjs						1	1	1	12	-	-	-	8,1
preser hors indic						4	3	2	36	2	1	25	32,4
utilisation autres références						2	2	-	16	-	1	8,3	13,5
personne réf						Art des soins palliatifs, expérience, industries, internet							
ouvrage de réf						Données de l'industrie							
Medline						Chef de clinique, industrie, Equipe Mobile d'Antalgie et Soins Palliatifs (EMASP), médecins français, thèse, Vidal							
Phcie de l'hôpital						15	6	3	96	8	3	100	97,3
autre référence						1	-	-	4	-	-	-	2,7
précision références						3	2	1	24	4	3	66,7	37,8
morphine	16	100	6	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-
péthidine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
buprénorphine	6	37,5	5	83,3	50	-	-	-	-	-	-	-	-
méthadone	-	-	1	16,7	4,6	1	6,3	-	4,6	1	-	-	2,7
tramadol	1	6,3	-	-	4,6	-	-	-	-	-	-	-	-
fentanyl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Questions	Infirmiers (n=22)						Médecins (n=37)						% total		
	Hoger (16)		Cesco (6)		Total		Hoger (n=25)			Cesco (n=12)				Total	
	Rép	%	Rép	%	%	Int	C Clin	cadre	% total	Int	C Clin	cadre		% total	%
hydromorphone	6	37,5	6	100	54,6	7	1	1	36	8	3	1	100	56,8	55,9
kétorolac	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
diclofénac	-	-	-	-	-	-	1	-	4	-	-	-	-	2,7	1,7
papavérine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
butylscopolamine	2	12,5	5	83,3	31,8	7	-	1	32	5	3	1	75	46	40,7
atropine	5	31,3	2	33,3	31,8	1	4	3	32	2	1	-	25	29,7	30,5
glycopyrronium	3	18,8	6	100	40,9	8	2	1	44	8	3	1	100	62,2	54,2
ondansétron	-	-	1	16,7	4,6	4	-	-	16	6	-	1	58,3	29,7	20,3
métoclopramide	3	18,8	6	100	40,9	6	2	-	32	5	3	1	75	46	44,1
dexaméthasone	2	12,5	6	100	36,7	8	3	-	44	7	3	1	91,7	59,5	50,9
méthylprednisol	-	-	1	16,7	4,6	2	1	-	12	1	-	-	8,3	10,8	8,5
ceftriaxone	6	37,5	-	-	27,3	7	6	1	56	2	2	-	33,3	48,7	40,7
amikacine	-	-	-	-	-	-	1	-	4	-	-	-	-	2,7	1,7
gentamicine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
teïcoplanine	-	-	-	-	-	-	1	-	4	-	1	-	8,3	5,4	3,4
céfépime	1	6,3	-	-	4,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,7
halopéridol	13	81,3	6	100	86,4	14	6	2	88	8	3	1	100	91,9	89,8
diazépam	1	6,3	1	16,7	9,1	-	3	-	12	1	1	-	16,7	13,5	11,9
clorazépate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lorazépam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
midazolam	1	6,3	3	50	18,2	4	1	1	24	6	3	1	83,3	43,2	33,9
chlorpromazine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
clonazépam	6	37,5	5	83,3	50	6	1	-	28	4	3	1	66,7	40,5	44,1
lévomépromazine	5	31,3	5	83,3	45,5	8	4	-	48	6	3	1	83,3	59,5	54,2
pamidronate	-	-	-	-	-	-	1	-	4	1	-	-	8,3	5,4	3,4
clodronate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	16,7	5,4	3,4
zolédronate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Principes Actifs (PA) administrés

Questions	Infirmiers (n=22)						Médecins (n=37)										% total		
	Hoger (16)		Cesco (6)		Total		Hoger (n=25)					Cesco (n=12)						Total	
	Rép	%	Rép	%	Rép	%	Int	C Clin	cadre	% total	Int	C Clin	cadre	% total	Int	%			
Principes Actifs (PA)	furosémide	10	62,5	6	100	72,7	10	3	-	52	8	3	1	100	67,6	69,5			
	octéotide	5	31,3	5	83,3	45,5	5	2	-	28	4	3	1	66,7	40,5	42,4			
Fréquence d'administration	autre médicaments	9	56,3	3	50,0	54,6	1	3	-	16	-	1	-	8,3	13,5	28,8			
	plusieurs x / jour	14	87,5	6	100	90,9	2	1	-	12	3	1	-	33,3	18,9	45,8			
Site d'injection (inj)	plusieurs x / sem	3	18,8	-	-	13,6	6	3	-	36	4	2	-	50	40,5	30,5			
	autre fréquence d'administration	3	18,8	-	-	13,6	5	2	1	32	1	-	-	8,3	24,3	20,3			
Mode d'adm	autre site	1	6,3	-	-	4,6	1	-	1	8	-	-	-	-	5,4	5,1			
	indic débit	-	-	-	-	-	Exceptionnel										-	-	
Site d'injection (inj)	bras	12	75	6	100	81,8	3	4	2	36	-	-	1	8,3	27	-			
	cuisse	16	100	6	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Mode d'adm	péri-ombilical	12	75	5	83,3	77,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	autre mode d'administration	-	-	2	33,3	9,1	A la demande										-	-	
Mode d'adm	bolus	6	37,5	2	33,3	36,4	Dos, deltoïde										-	-	
	injection lente	12	75	6	100	81,8	Pousse-seringue										-	-	
Mode d'adm	perfusion	2	12,5	-	-	9,1	Pousse-seringue										-	-	
	autre mode d'administration	-	-	1	16,7	4,6	Pousse-seringue										-	-	

Questions	Infirmiers (n=22)						Médecins (n=37)						% total					
	Hoger (16)		Cesco (6)		Total		Hoger (n=25)			Cesco (n=12)				Total				
	Rép	%	Rép	%		%	Int	C Clin	cadre	total	%	Int		C Clin	cadre	total	%	
Matériel d'injection ? reste-t-il en place ?	canule en place	14	87,5	6	100	90,9												
	tps reste canule (moy) [h]	68		75		70												
Dilution des solutions inj	type de canule	Butterfly (9), Venflon (9)																
	commentaire	Pour M6, hydromo, haldopéridol ; surveillance du site d'inj ; rinçage avec NaCl																
Utilisation d'additifs (inj)	dilution	3	18,8	-	-	13,6	3	3	-	24	2	-	-	16,7	21,6	18,6		
	NaCl 0,9%	2	12,5	-	-	9,1	3	3	-	24	2	-	-	16,7	21,6	17		
	Eau ppi	3	18,8	-	-	13,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,1		
	Gluc 5%	-	-	-	-	-	-	2	-	8	-	-	-	-	5,4	3,4		
	autre diluant	-	-	-	-	-	-	1	-	4	-	-	-	-	2,7	1,7		
Inj (multiple) de médicaments	additifs	1	6,3	-	-	4,6	1	2	-	12	-	-	-	-	8,1	6,8		
	hyaluronidase	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	anesthésiques	1	6,3	-	-	4,6	1	1	-	8	-	-	-	-	5,4	5,1		
	corticostéroïdes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	autre additifs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Inj (multiple) de médicaments	commentaire	Dépend du PA						Dépend du PA						-				
	inj même site	4	25	1	16,7	22,7												
	inj site différent	13	81,3	6	100	86,4												
	injection en Y	-	-	-	-	-												
	inj par mélange	-	-	-	-	-												
commentaire	autre inj mult	-	-	-	-	-												
		Dépend si présence Venflon/Butterfly ; un site réservé aux opiacés et un autre pour le reste																

Questions	Infirmiers (n=22)						Médecins (n=37)						% total		
	Hoger (16)		Cesco (6)		Total		Hoger (n=25)			Cesco (n=12)				Total	
	Rép	%	Rép	%	%	Int	C Clin	cadre	% total	Int	C Clin	cadre		% total	%
Médics Mélanges	nbre médicaments mélangés	-	-	1 (2PA)	16,7	4,5									
	exemple de mélanges	Mô + Haldol® (Cesco)													
Probl phar- macétique	indic de mélange						-	-	-	-	-	-	-	-	-
	précipit ds ser	1	6,3	-	-	4,6									
	exemple	? ne se souvient plus													
	form inadaptée	1	6,3	5	83,3	27,3									
Problèmes cliniques	exemple	Méphamésone®, Fortecortin 40mg®, Lasix®, Rocéphine®													
	douleurs	16	100	5	83,3	95,5	12	6	1	76	8	3	1	100	83,8
	Inflammations/ induration	11	68,8	6	100	77,3	9	6	1	64	7	3	1	91,7	73
	œdème	5	31,3	2	33,3	31,8	7	5	1	52	7	3	-	83,3	62,2
	infection	1	6,3	1	16,7	9,1	5	4	1	40	5	2	-	58,3	46
	abcès	2	12,5	-	-	9,1	-	4	1	20	1	2	-	25	21,6
	autre effet indésirable (EI)	1	6,3	-	-	4,6	1	-	-	4	1	-	-	8,3	5,4
		Hématome, rougeur													
		Hématome, lipodystrophie													
	EI - produit	<i>Dlrs- Vitarubin® 10, Mô 4, dexaméthasone, ceftriaxone, furosémide, Rivotril®, octréotide, Miacalcic®</i> <i>Induration- dexaméthasone, octréotide</i>													
	<i>Dlrs- Vitarubin®, Mô 4, dexaméthasone 3, ceftriaxone 3</i> <i>Induration- dexaméthasone</i> <i>Œdème- ceftriaxone</i>														

Questions	Infirmiers (n=22)						Médecins (n=37)												% total			
	Hoger (16)		Cesco (6)		Total		Hoger (n=25)				Cesco (n=12)				Total							
	Rép	%	Rép	%	%	%	Int	C Clin	cadre	% total	Int	C Clin	cadre	% total	Int	C Clin	cadre	% total				
Problèmes cliniques	modif effet	2	12,5	-	-	9,1	-	1	-	-	4	-	1	-	-	1	-	-	8,3	5,4	6,8	
	augm effet	-	-	-	-	-	1	-	-	4	1	-	-	16,7	1	1	-	-	16,7	8,1	5,1	
	augm - produit	-	-	-	-	-	morphine				M6, Haldol®, Paspertin®, diurétiques											
Solutés administrés par perfusion	diminution effet	2	12,5	-	-	9,1	-	1	-	-	4	-	1	-	-	1	-	-	8,3	5,4	6,8	
	dimin - produit	Lasix®, tous les PA																				
	NaCl 0,45%	1	6,3	2	33,3	13,6	3	3	-	24	4	1	-	-	41,7	29,7	23,7					
NaCl 0,9%	15	93,8	6	100	95,5	15	6	2	92	8	3	1	-	100	94,6	94,9						
NaCl 0,9% +KCl	-	-	-	-	-	1	1	-	8	-	-	-	-	-	5,4	3,4						
glucosalin	4	25	2	33,3	27,3	1	3	-	16	6	1	1	-	66,7	32,4	30,5						
Gluc >5%	1	6,3	-	-	4,6	-	4	-	16	3	-	1	-	33,3	21,6	15,3						
Gluc >5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
sol AA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
autre soluté	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Fréquence d'adm, perf	plusieurs x / jour	6	37,5	2	33,3	36,4	1	-	-	4	-	1	-	8,3	5,4	17						
	plusieurs x / sem	3	18,8	2	33,3	22,7	5	3	-	32	6	2	-	66,7	43,2	35,6						
	plusieurs x /mois	3	18,8	1	16,7	18,2	9	2	1	48	2	-	-	16,7	37,8	30,5						
	autre fréquence d'administratoin	4	25	1	16,7	22,7	-	1	1	8	-	-	-	-	5,4	11,9						
Site d'in-jection, perf	une x/jour (4), plusieurs x/an (1)	une x / jour (1), exceptionnel (1)																				
	bras	1	6,3	3	50	18,2																
	cuisse	15	93,8	6	100	95,5																
	péri-ombilical	1	6,3	1	16,7	9,1																
autre site	3	18,8	2	33,3	22,7																	
	Dos (entre omoplastes)																					

Questions	Infirmiers (n=22)						Médecins (n=37)						% total		
	Hoger (16)		Cesco (6)		Total		Hoger (n=25)			Cesco (n=12)				Total	
	Rép	%	Rép	%	%	Int	C Clin	cadre	Rép	Int	C Clin	cadre		%	%
					total	Int	C Clin	cadre	total	Int	C Clin	cadre		total	
canule en place	13	81,3	6	100	86,4										
tps reste canule moy [h]	73		72		73										
type de canule	Venflon (9), Butterfly (7)														
commentaire	variable, selon tolérance patient														
additifs (perf)	2	12,5	-	-	9,1	-	-	-	-	-	-	-	-	3,39	
hyaluronidase	1	6,3	-	-	4,6	-	-	-	-	-	-	-	-	1,69	
anesthésiques	1	6,3	-	-	4,6	-	-	-	-	-	-	-	-	1,69	
corticostéroïdes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
autre additifs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
commentaire	Utilisation avant de hyaluronidase														
inj mult	5	31,3	4	66,7	40,9										
inj mult site diff	6	37,5	4	66,7	45,5										
inj mult en Y	-	-	-	-	-										
autre inj mult	-	-	-	-	-										
douleurs	14	87,5	5	83,3	86,4	10	5	1	64	4	3	1	66,7	72,9	
Inflam/ indura	7	43,8	5	83,3	54,6	7	5	-	48	3	3	1	58,3	52,5	
œdème	14	87,5	5	83,3	86,4	13	6	2	84	8	2	1	91,7	86,4	
infection	-	-	1	16,7	4,6	4	4	-	32	3	2	1	50	25,4	
abcès	1	6,3	1	16,7	9,1	-	4	-	16	1	2	-	25	15,3	
autre EI	1	6,3	-	-	4,6	1	2	-	12	1	-	-	8,3	8,5	
Problèmes cliniques	Perf arrachée par patient, hématome														

Questions	Infirmiers(n=22)		Médecins (n=37)				% total
	Hoger		Hoger		Cesco		
Problèmes cliniques	Dlrs- NaCl 0,9% (6), Glucosalin (2), Glucose 5%, <i>Inflammation, nécrose- NaCl 0,9%</i> Oedèmes- NaCl 0,9% (3)		Oedèmes- NaCl 0,9% (4) <i>Dlrs, abcès, infection- glucose 5%</i> Fonction de l'osmoraltité, plus l'osmoraltité est haute, plus les oedèmes sont fréquents				<i>Inflammation/induration- NaCl 0,9%</i> Voir infection, bactériémie, exitus

Tableau VIII.2 : Récapitulatif (2) des réponses des questionnaires distribués aux infirmiers et médecins de l'Hoger et du Cesco (mai 2003)

Questions	Infirmiers (n=22)				Médecins (n=37)							
	Hoger		Cesco		Hoger		Cesco		Cesco			
	moy	moy	moy	moy	Int moy	CClin moy	cadre moy	total moy	Int moy	CClin moy	cadre moy	total moy
Durée de réhydratation	durée min réhydrat [jour]	5,4	5	4	5,2	7,8	7	6,1	3	5	-	3,9
	durée max réhydrat [jour]	5,5	7,3	12	8	7,8	14	8,4	4,2	9	-	6
Volume adm/site	commentaire	Selon situation, tolérance patient, ordonnance médicale										
	durée min hydrat/dose [h]	9,1	9,5	12	9	-	-	9	6	-	-	6
Vol /24h	durée max hydrat/dose [h]	10	10,25	12	10	18	-	14	24	-	-	24
	commentaire	souvent pendant la nuit pendant la nuit, selon tolérance du patient										
Débit adm	vol min adm/site [ml]	518	500	450	482	500	500	489	469	583	-	500
	commentaire	571	553	500	589	583	500	580	500	583	-	522
Vol /24h	commentaire	Selon ordonnance médicale, tolérance patient										
	vol min adm/24h [ml]	917	833	667	808	1000	750	857	688	750	-	700
Débit adm	commentaire	Selon ordonnance médicale										
	débit moy [ml/h]	56,75	56,53	56,53	56,75	56,53	56,53	56,53	56,53	56,53	56,53	56,53
commentaire	commentaire	Debit adapté sur 8-12h, idem que pour les injections uniques										
	commentaire	Normalmt >500 ml, utilisation de 2 sites										

ANNEXE IX :
Spécificité des unités de l'Hoger et du Cesco

Les spécificités des unités de l'Hoger et du Cesco correspondent à celles mentionnées plus bas à la fin mars 2003.

HOGER

- 01 et 02 H1 : mobilité et équilibre
- 04 H1 : orthopédie – rééducation (patients transférés de l'hôpital cantonal)
- 11 et 12 H1 : pas de spécificité mais programme pilote PCU (patients continence urinaire)
- 13 H1 : 12 + 2 lits ; 2 lits \equiv 13+ H1, soins rapprochés
- 31 H2 : Unité somadem → psychopathologie qui conduit à un problème somatique
- UCE : unité de consultation et d'exams
- CME : ~ urgences, admissions (unité médicale d'entrée)

Les autres unités n'ont pas de spécificité.

De plus, les unités 13 et 14 H1, 41 et 42 H2 ont un programme pilote dénommé DPI (dossier patient informatisé).

CESCO

- 10 C : soins palliatifs
- 20 C : ~10 lits, projet pilote : oncologie palliative
- 30 C : -
- 35 C : -
- 40 C : soins palliatifs
- 45 C : projet : prise en charge de la douleur par cathéter épidural
- 50 C : patients stables en attente de placement

ANNEXE X :

Règles d'estimation de la fréquence, la sévérité, la détectabilité et l'indice de criticité dans une analyse de type AMDEC

Les tableaux suivants indiquent comment s'établit l'estimation de la fréquence, de la sévérité et de la détectabilité dans une analyse de type AMDEC. La formule employée pour calculer l'indice de criticité est également décrite (58).

Tableau X.1 : Règle d'estimation de la détectabilité dans une analyse de type AMDEC

détectabilité	probabilité	Indice
Très élevée : Système détectera toujours l'erreur	9/10	1
Elevée : Probabilité élevée de détection avant d'atteindre le patient	7/10	2-3
Modérée	5/10	4-5
Probabilité modérée de détection	4/10	6
Basse	2/10	7
Probabilité basse de détection	1/10	8
Inexistante : Détection impossible dans le système	0/10	9

Tableau X.2 : Règle d'estimation de la fréquence dans une analyse de type AMDEC

fréquence	probabilité	indice
Inexistante : Pas d'occurrence connue	1/10'000	1
Basse	1/5'000	2
Possible, pas de donnée existantes		3
		4
Modérée	1/200	5
Documenté, mais peu fréquent		6
Elevée	1/100	7
Documenté, fréquent	1/50	8
Très élevée	1/20	9
Erreur pratiquement certaine	1/10	10

Tableau X.3 : Règle d'estimation de la sévérité dans une analyse de type AMDEC

sévérité	indice
Ennui léger : Peut affecter le système	1
Problème systémique léger	2
Peut affecter le patient	3
Problème systémique majeur	4
Peut affecter le patient	5
Atteinte mineure du patient	6
Atteinte majeure du patient	7
Atteinte terminale ou décès du patient	8-9

Calcul de l'indice de criticité (IC)

$$IC = \text{Fréquence} \times \text{Sévérité} \times \text{Détectabilité}$$