



**HAL**  
open science

# Tolérance et efficacité du paracétamol par voie sous-cutanée chez des patients en soins palliatifs : étude observationnelle

Stéphanie Ducouso-Kuntzler

► **To cite this version:**

Stéphanie Ducouso-Kuntzler. Tolérance et efficacité du paracétamol par voie sous-cutanée chez des patients en soins palliatifs : étude observationnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932101

**HAL Id: hal-01932101**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932101>**

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Stéphanie DUCOUSSO-KUNTZLER**

le 6 novembre 2017

**TOLERANCE ET EFFICACITÉ DU PARACÉTAMOL  
PAR VOIE SOUS-CUTANÉE CHEZ DES PATIENTS EN SOINS PALLIATIFS  
ÉTUDE OBSERVATIONNELLE**

**Examineurs de la thèse :**

Mme. la Professeure Christine PERRET-GUILLAUME  
M. le Professeur Pierre GILLET  
M. le Professeur Frédéric MARCHAL  
M. le Docteur Benoît LEHEUP

Présidente  
Juge  
Juge  
Directeur



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

**Chargés de mission**

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX – Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER –  
Professeur Henry COUDANE

=====

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT – Jean-Marie ANDRE – Alain AUBREGE – Gérard BARROCHE – Alain BERTRAND – Pierre BEY – Marc-André BIGARD – Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI – Jacques BORRELY – Michel BOULANGE – Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANCON – Jean-Claude BURDIN – Claude BURLET – Daniel BURNEL – Claude CHARDOT – Jean-François CHASSAGNE – François CHERRIER – Jean-Pierre CRANCE – Gérard DEBRY – Emile de LAVERGNE – Jean-Pierre DESCHAMPS – Jean DUHEILLE – Jean-Bernard DUREUX – Gilbert FAURE – Gérard FIEVE – Bernard FOLIGUET – Jean FLOQUET – Robert FRISCH – Alain GAUCHER – Pierre GAUCHER – Jean-Luc GEORGE – Alain GERARD – Huber GERARD – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Gilles GROSDIDIER – Oliviero GUERCI – Philippe HARTEMANN – Gérard HUBERT – Claude HURIET – Christian JANOT – Michèle KESSLER – François KOHLER – Jacques LACOSTE – Henri LAMBERT – Pierre LANDES – Marie-Claire LAXENAIRE – Michel LAXENAIRE – Alain LE FAOU – Jacques LECLERE – Pierre LEDERLIN – Bernard LEGRAS – Jean-Pierre MALLIE – Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET – Pierre MATHIEU – Michel MERLE – Pierre MONIN – Pierre NABET – Patrick NETTER – Jean-Pierre NICOLAS – Pierre PAYSANT – Francis PENIN – Gilbert PERCEBOIS – Claude PERIN – Luc PICARD – François PLENAT – Jean-Marie POLU – Jacques POUREL – Jean PREVOT – François RAPHAEL – Antoine RASPILLER – Denis REGENT – Michel RENARD – Jacques ROLAND – Daniel SCHMITT – Michel SCHMITT – Michel SCHWEITZER – Daniel SIBERTIN-BLANC – Claude SIMON – Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ – Michel STRICKER – Gilbert THIBAUT – Gérard VAILLANT – Paul VERT – Hervé VESPIGNANI – Colette VIDAILHET – Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT – Michel WEBER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Serge BRIANCON – Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Gilbert FAURE – Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Gilles GROSDIDIER – Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur François KOHLER – Professeur Alain LE FAOU – Professeur Jacques LECLERE – Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT – Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT – Professeur Alain BLUM – Professeur Serge BRACARD – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT – Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Bernard NAMOUR –  
Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT – Professeur Bruno CHENUÉL –  
Professeur François MARCHAL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier GUILLOT – Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT –  
Professeur Olivier ZIEGLER

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeure Céline PULCINI – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY – Professeur François GUILLEMIN – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER – Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Sébastien GIBOT –  
Professeur Bruno LEVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET – Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique : addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Patrick ROSSIGNOL –  
Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, APHTOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Louis MAILLARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE – Professeur Thierry CIVIT – Professeure Sophie COLNAT-  
COULBOIS – Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ème</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAIRE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALLOIS – Professeur Didier MAINARD – Professeur Daniel MOLE –  
Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMITZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique : brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMEZIND – Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –  
Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Julian-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV – Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT – Professeur Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE – Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECIN INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV – Professeur Laurent BRESLER – Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEUILLET – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques : gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI – Professeur Marc KLEIN – Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI – Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER – Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie Fremont -

Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND –

Docteur Marc MERTEN – Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA – Docteur Mathias POUSSEL –

Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Frédérique CLAUDOT

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteure Françoise LAPICQUE –

Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique : Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato- vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : (MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LAN

HERS – Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie HAUCHET – Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

DOCTEUR Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY – Docteur Arnaud MASSON –  
Docteur Cédric BERBE – Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. Berry (1982) Centre de Médecine Préventive, Houston(U.S.A)(1996)	Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS Université d'Helsinki (FINLANDE)	Professeur Brian BURCHELL(2007) Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) Brown University, Providence (U.S.A)	Professeur Ralph GRÂSBECK (1996) Université d'Helsinki (FINLANDE)	Professeur Yunfeng ZHOU (2009) Université de Wuhan (CHINE)
Professeure Mildred T.STAHLMAN (1982) Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIETNAM)	Professeur David ALPERS (2011) Université de Washington (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)	Professeur Daniel G. BICHET (2001) Université de Montréal (Canada)	Professeur Martin EXNER (2012) Université de Bonn (ALLEMAGNE)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)	Professeur Marc LEVENSTON (2005) Institute of Technology, Atlanta (USA)	
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) Research Institute for Mathematical Sciences De Kyoto (JAPON)		

**A notre Maître et Président du jury,**

**Madame le Professeur Christine PERRET-GUILLAUME,**

**Professeur de Médecine Interne,**

Nous vous remercions de l'honneur et de l'immense plaisir que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Votre expertise est une chance pour notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre grande estime.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Pierre GILLET,**

**Professeur de Pharmacologie,**

Nous vous remercions de l'honneur et de l'immense plaisir que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL,**

**Professeur de Cancérologie,**

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de faire partie du jury de notre thèse.

Soyez assuré de notre vive reconnaissance.

**A notre Juge et Directeur de thèse,  
Monsieur le Docteur Benoît LEHEUP,  
Docteur en Médecine,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail et de nous avoir guidé tout au long de son élaboration. Ce travail est le fruit d'une enrichissante collaboration.

Nous sommes sensible à la qualité de la formation que vous nous avez apportée.

Qu'il soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect.

A mes parents, Christine et Alain, pour leur soutien sans faille tout au long de mes études, merci de m'avoir transmises les valeurs qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui, et surtout d'avoir toujours cru en moi.

A mon mari, mon chaton, pour l'évidence que cela a été, pour son soutien absolu et son aide si précieuse pendant l'écriture de cette thèse. Merci d'être toujours là pour moi.  
« Je t'aime non seulement pour ce que tu es mais pour ce que je suis quand nous sommes ensemble »

A mon frère, Jérôme, aux bons moments passés ensemble, à notre complicité et nos souvenirs. Sache que tu pourras toujours compter sur moi et que je suis fière de toi.

A ma grand-mère, Germaine, pour son soutien inconditionnel.

A ma belle-famille, merci pour votre accueil et votre soutien.

Aux amies, Niasha, Claire, Marie et Aurélie, merci pour toutes ces années passées sur les bancs de la fac, dix ans plus tard le plaisir de vous retrouver est toujours le même.

A Paulette, qui au fil de ces années est devenue une amie irremplaçable, je suis ravie de l'amitié que l'on a su créer et entretenir.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 Paracétamol .....</b>	<b>20</b>
1.1.1 Définition.....	20
1.1.2 Mécanismes d'action .....	20
1.1.3 Pharmacocinétique .....	20
1.1.4 Posologie .....	21
1.1.5 Effets indésirables.....	21
1.1.6 Contre-Indications.....	22
1.1.7 Paracétamol et associations.....	22
<b>1.2 La voie sous-cutanée .....</b>	<b>23</b>
1.2.1 Définition et Indications .....	23
1.2.3 Surveillance.....	24
1.2.5 Limites .....	25
1.2.6 Effets secondaires de la voie sous-cutanée .....	25
<b>1.3 Pourquoi la voie sous-cutanée ?.....</b>	<b>25</b>
1.3.1 Les autres voies utilisables pour le paracétamol.....	25
1.3.2 Etat des lieux : Le paracétamol par voie sous-cutanée.....	26
<b>2. ÉTUDE DE TOLÉRANCE DU PARACÉTAMOL ADMINISTRÉ PAR VOIE SOUS-CUTANÉE CHEZ DES PATIENTS EN UNITÉ DE SOINS PALLIATIFS.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1 Introduction .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2 Matériels et Méthodes .....</b>	<b>28</b>
<b>2.3 Résultats.....</b>	<b>31</b>
<b>2.4 Discussion .....</b>	<b>32</b>
<b>2.5 Conclusion .....</b>	<b>34</b>
<b>3. CONCLUSION .....</b>	<b>39</b>
<b>4. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>42</b>

## Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

COX : Cyclo-Oxygénase

DESC : Diplôme d'Étude Spécialisé Complémentaire

EBM : Evidence-Based Medicine

EN : Échelle Numérique

G : Gauge

IDE : Infirmier Diplômé d'État

IM : Intramusculaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SC : Sous-Cutané

SFAP : Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs

USP : Unité de Soins Palliatifs

# 1. INTRODUCTION

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé au monde (1), c'est une molécule ancienne mais présentant une pharmacodynamie peu expliquée (2). Il possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques intéressantes dans la prise en charge des patients fragiles notamment ceux hospitalisés en soins palliatifs.

Son mode d'administration se limite à la voie orale, rectale et intraveineuse.

Lorsque la voie orale n'est pas fiable, que la voie rectale n'est pas acceptable par le patient ou qu'il n'y a pas d'abord veineux, le paracétamol injectable est utilisé par voie sous-cutanée (3).

Un état des lieux réalisé dans le cadre d'un mémoire de DESC portant sur la prévalence d'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée dans les unités de soins palliatifs montre que les praticiens utilisent régulièrement le paracétamol par voie sous-cutanée en dehors de son AMM et de toutes recommandations scientifiques (4).

La médecine moderne confortée par le code de déontologie médicale implique au médecin d'assurer personnellement à son patient des soins « fondés sur les données acquises de la science » : l'evidence-based medicine (EBM). Elle consiste à baser les décisions cliniques non seulement sur les connaissances théoriques, le jugement et l'expérience qui sont les principales composantes de la médecine, mais également sur des preuves scientifiques (5). Celles-ci proviennent d'études cliniques systématiques, telles que des essais contrôlés randomisés ou des méta-analyses.

En effet, le caractère démontré du bénéfice de la décision est tenu pour déterminant. Ceci évite au médecin de développer une attitude critique vis à vis de ses expériences antérieures.

Cette approche peut se résumer de la manière suivante :

- la formulation claire et précise d'une question clinique
- la recherche d'articles pertinents dans la littérature
- l'évaluation systématique du niveau de preuve de ces informations
- l'intégration de ces preuves dans la pratique médicale courante

La nécessité de s'interroger systématiquement sur le « niveau de preuve » ou de rigueur des savoirs sur lesquels les médecins fondent leurs actions reste un acquis considérable. Cependant, la rationalité médicale ne se résume pas à la rationalité scientifique et en aucun cas elle ne peut remplacer le jugement et l'expérience du médecin. Il faut également rappeler que le patient est acteur de sa propre santé et qu'il faut l'intégrer à ce raisonnement. La médecine factuelle et la médecine centrée sur le patient deviennent donc complémentaires.

De plus l'EBM rencontre quelques limites notamment en ce qui concerne un certain nombre d'actes cliniques pour lesquels on constate l'absence d'études et de données scientifiques. Il existe de nombreux phénomènes difficiles à mesurer qui sont peu ou mal pris en compte par la démarche médicale scientifique comme par exemple la place accordée à la question sociale dans un problème de santé. Il se pose également la

question de la constitution des échantillons utilisés dans les études qui ne sont pas toujours représentatifs d'une population générale. En effet, il existe une sélection des patients par le biais des critères d'inclusion et d'exclusion qui sont extrêmement restrictifs au point que la généralisation des résultats est fortement diminuée. Ainsi certains patients, parce qu'ils présentent des problèmes de santé complexes et multiples, sont exclus des protocoles de recherche clinique de manière injustifiée.

La population en soins palliatifs est peu étudiée, les patients sont souvent poly pathologiques, avec des traitements multiples et donc un risque d'interaction médicamenteuse majeure.. Certaines pratiques se sont donc développées en dehors du champ de l'EBM en raison de la difficulté à obtenir des preuves, c'est le cas de l'utilisation du paracétamol par voie sous cutanée.

Ce travail porte donc sur la présentation d'une étude de Tolérance et d'Efficacité du Paracétamol administré par voie Sous Cutanée chez des patients hospitalisés en Soins Palliatifs.

Avant de présenter la méthodologie de l'étude, nous allons faire le point sur le Paracétamol, la voie sous cutanée ainsi que sur les données disponibles sur l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée.

## 1.1 Paracétamol

### 1.1.1 Définition

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, a été synthétisé par Morse en 1878.

Harmon Northrop Morse synthétisa une substance baptisée Acétylaminophénol, sans toutefois lui attribuer une quelconque propriété médicale (6).

C'est cinquante ans plus tard qu'elle fut commercialisée comme médicament sous le nom de paracétamol, qui est dérivé de la contraction de son nom chimique : « para-acétamido-phénol »

Le paracétamol de formule brute « C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>02</sub> » est obtenu par la réduction du *para*-nitrophénol en *para*-aminophénol qui est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol.

### 1.1.2 Mécanismes d'action

Un siècle après sa découverte, le mécanisme d'action complet du paracétamol n'est pas totalement connu. Cependant, il a été démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central ; ce n'est donc pas un médicament d'action périphérique comme pensé au départ (7).

Le paracétamol agirait en inhibant au niveau central la production de prostaglandines (8), impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur un site actif « cyclo-oxygénase » (COX), cible de la majorité des AINS. Le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur le COX-1 et le COX-2 (9), les deux formes de COX sur lesquelles agissent les AINS comme l'aspirine ou l'ibuprofène. Le paracétamol n'inhibe pas la synthèse de la prostaglandine dans les tissus et ne présente pas les effets secondaires rencontrés avec les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens quand il est utilisé aux doses habituelles.

Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté, la sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans les voies inhibitrices de la douleur (10). Le paracétamol potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur (11, 12).

### 1.1.3 Pharmacocinétique

La concentration sérique maximale est atteinte entre 45 et 60 minutes par voie orale et en 30 minutes par voie veineuse (13). Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les solutions buvables (suspension, comprimés effervescents) sont absorbées plus vite que les comprimés ordinaires (14). Au-delà de la première heure, les concentrations plasmatiques de paracétamol sont les mêmes après administration par

voie veineuse qu'après une prise orale, et les demies-vies d'élimination plasmatique sont identiques.

L'absorption par voie rectale est irrégulière, variable d'un patient à l'autre, d'une prise à l'autre chez le même patient, et selon la taille et la nature des excipients des suppositoires (15, 16). Le pic plasmatique est plus long, entre 2 à 4h (17).

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau hépatique. L'élimination se fait principalement sous forme glucuro-conjuguée (60 à 80 %) et sulfo-conjuguée (20 à 30%). Une petite fraction du paracétamol est catalysée par le cytochrome P-450, en N-acétyl-p-benzoquinone-imine, qui est un métabolite toxique et qui sera combiné au Glutathion et éliminé dans les urines lors de l'utilisation à des doses normales (18).

L'élimination est principalement rénale, la demi-vie d'élimination est de 2 à 4h (19).

#### 1.1.4 Posologie

Pour un adulte la dose recommandée est de 500 à 1 000 mg par prise, en espaçant les prises de 4 heures minimum, sans dépasser 4g par jour.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8h, sans dépasser 3g par jour.

Chez les patients âgés ou poly-pathologiques souvent plus fragiles et poly médicamenteux, l'absorption, le métabolisme et l'excrétion diminuent (20, 21). L'ANAES recommande l'utilisation d'une prise de 500mg de paracétamol toutes les 4 à 6h, sans dépasser 3 grammes par jour (22).

#### 1.1.5 Effets indésirables

La toxicité hépatique survient pour des doses supérieures à 150mg /kg/24h, le risque principal étant la survenue d'une hépatite fulminante entre 3 à 5 jours après l'ingestion. Le traitement du surdosage en paracétamol est le N-acétylcystéine (23).

Cependant chez les patients présentant des maladies hépatiques, ou dans les cas d'alcoolisme chronique, qui provoque une induction enzymatique et une diminution des réserves de glutathion, le paracétamol peut être toxique pour le foie à des doses thérapeutiques de 4g par jour quand il est administré sur de longues périodes. La principale contre-indication du paracétamol est d'ailleurs l'insuffisance hépatocellulaire sévère.

La toxicité rénale est moins bien connue et le mécanisme est encore mal compris mais on retrouve dans la littérature, lors d'ingestion volontaire de paracétamol, des cas d'insuffisance rénale aigue avec des lésions de type nécrose tubulaire aigue.

Utilisé aux doses thérapeutiques, le paracétamol est un antalgique sûr (24), les autres effets secondaires sont rares et peu nombreux, ils sont surtout liés à la souffrance hépatique.

Dans la littérature, il est décrit une augmentation des événements cardio-vasculaires (25) et gastro-intestinaux (26) chez des patients consommant régulièrement du

paracétamol.

### 1.1.6 Contre-Indications

Les deux contre-indications principales sont l'insuffisance hépatocellulaire sévère et l'hypersensibilité au paracétamol (14).

### 1.1.7 Paracétamol et associations

Le paracétamol possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques et, une bonne tolérance chez une personne en bonne santé (27, 28).

Le paracétamol est un analgésique de palier I, selon la classification de l'OMS qui comporte 3 paliers (29) :

- Les analgésiques du palier I, parfois appelés analgésiques "non morphiniques", ont la puissance antalgique la plus faible, ils sont utilisés pour des douleurs faibles à modérées (paracétamol, AINS).
- Les analgésiques du palier II sont dits analgésiques "morphiniques faibles", Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol) pour des douleurs modérées à intenses.
- Les analgésiques du palier III sont dits analgésiques "morphiniques forts", ils sont utilisés pour des douleurs intenses à très intenses (morphine et autres dérivés).

Le paracétamol possède également une propriété antipyrétique (30), dont l'efficacité est comparable à celle de l'aspirine ou des AINS (28).

Il en est de même pour le traitement de la douleur, l'activité antalgique du paracétamol est comparable à celle de l'aspirine, pour des posologies de 1 à 3 g/jour.

Il permet de diminuer l'intensité de la douleur à un niveau supportable, pour améliorer la qualité de vie du patient et réduire les répercussions psychologiques de la douleur.

Au vu du taux très faible d'effets secondaires, le paracétamol est le traitement de première intention pour le soulagement de la douleur d'intensité légère à modérée (31).

Il peut également être associé avec un médicament analgésique de palier II ou III. Cette association a un effet d'épargne de la consommation d'opioïdes (32). Elle permet une meilleure efficacité en diminuant les posologies, mais aussi d'allonger la durée d'action et d'améliorer l'observance (33). L'OMS recommande d'utiliser le paracétamol en association avec d'autres substances actives pour profiter de ses propriétés antalgiques et antipyrétiques (29).

Il existe des associations fixes de paracétamol avec des antalgiques de pallier 2 : Paracétamol-Tramadol ou Paracétamol-Codéine.

## 1.2 La voie sous-cutanée

### 1.2.1 Définition et Indications

L'administration de médicaments par voie sous-cutanée (SC) consiste en l'injection continue ou discontinue de médicaments dans le tissu sous-cutané (hypoderme). La voie SC est une voie parentérale extravasculaire, proche de la voie intramusculaire (IM) (3).

Elle est fréquemment utilisée chez les patients déshydratés et en fin de vie lorsque la voie orale ou IM est inutilisable et que le capital veineux est réduit (34). Elle permet l'administration de traitements lorsque ces voies ne sont pas fiables, pas disponibles ou non acceptables pour le patient et ainsi d'améliorer son confort (35).

L'absorption des principes actifs par voie SC est généralement plus lente que par voie IM, en raison d'une perfusion tissulaire plus faible. Le volume administrable en injection directe dépend du type de patient et du site d'injection. Habituellement chez l'adulte, des volumes entre 0.5 et 2.5 ml sont administrés en bolus par site d'injection.

### 1.2.2 Mise en place

Il n'existe pas de matériel spécifique à la perfusion sous-cutanée, cependant sa technique est actuellement bien codifiée. Une injection ponctuelle d'un produit par voie sous-cutanée, ne nécessitant pas d'être maintenue en place, peut être effectuée à l'aide d'une aiguille épicroânienne de 21 à 25 Gauge (G) (36).

Une perfusion sous-cutanée ou hypodermoclyse continue ou discontinue d'un produit sur plusieurs heures voire jours se fait à l'aide d'un cathéter souple, court, sécurisé et de petit diamètre 22G ou 24G (37, 38).

Théoriquement, l'injection SC peut être réalisée dans toutes les zones anatomiques du corps. Au site d'injection, la peau doit être saine, en bon état, sans hématome ni lipodystrophie et avec une faible pilosité (39).

Les 4 principaux sites sont :

- la face externe des bras
- la face supéro-externe des cuisses (en l'absence d'œdème des membres inférieurs)
- la région sus et sous-épineuse de l'omoplate (pour les personnes agitées et/ou confuses)
- la région abdominale (en l'absence d'ascite) : en dessous du rebord costal jusqu'à la crête iliaque

Par précaution, on évite de piquer dans les zones œdématisées et dans les zones où le tissu sous-cutané est trop mince.

### 1.2.3 Surveillance

La surveillance des dispositifs sous-cutanés n'a pas été étudiée spécifiquement. Les recommandations se basent sur la surveillance des dispositifs intraveineux. Il est donc nécessaire d'effectuer une surveillance régulière du site d'injection par le personnel soignant afin de vérifier la bonne résorption du produit perfusé et la tolérance de la voie sous-cutanée.

### 1.2.4 Intérêt

L'utilisation de la voie sous-cutanée est une technique simple, ne nécessitant pas une surveillance infirmière aussi stricte que la voie intraveineuse, ce qui la rend particulièrement pratique à domicile ou en institution (1). La pose d'une voie sous-cutanée est peu douloureuse mais peut le devenir en fonction des différentes propriétés galéniques du médicament (pH, tonicité, principe actif et excipients) ou du débit de perfusion.

Elle est fréquemment utilisée chez les patients déshydratés (37) et en fin de vie lorsque la voie orale ou intramusculaire est inutilisable et que le capital veineux est réduit (40). Elle permet l'administration de traitements lorsque ces voies ne sont pas fiables, pas disponibles ou non acceptables pour le patient, et ainsi améliorer son confort.

La perfusion sous-cutanée engendre moins d'effets secondaires locaux et généraux que la voie intraveineuse. Le risque infectieux est moindre, il peut facilement être évité par le strict respect des règles d'asepsie (41). Les risques de septicémie et d'embolie gazeuse sont inexistants. Elle permet de maintenir un confort pour le patient en lui laissant une grande liberté de mouvement.

### 1.2.5 Limites

Les contre-indications sont les troubles de la coagulation, les situations réclamant un traitement d'urgence, les troubles hydro-électrolytiques sévères et les traitements anticoagulants (39, 42).

Très peu de molécules ont été étudiées. Plusieurs revues de la littérature récente ont été effectuées, notamment celle de Morisson et Al. sur la période de 1995 à 2008 qui retrouve que parmi 71 médicaments utilisables par voie sous-cutanée, 45 bénéficient d'un niveau de preuve scientifique bon ou acceptable. Parmi ces médicaments, on retrouve des antibiotiques, des antalgiques de palier 3, des anti-sécrétoires mais aucun antalgique de palier 1 (1).

Le paracétamol n'est pas mentionné dans toutes ces études par absence de preuve scientifique.

### 1.2.6 Effets secondaires de la voie sous-cutanée

Pour la plupart des molécules qui ont été étudiées, on retrouve les mêmes effets secondaires qui sont du type : douleur locale, inflammation et œdème (40).

L'œdème est fréquemment rencontré du fait d'une mauvaise absorption mais il est bénin et disparaît après les injections (43).

Lamandé et al., retrouvent ces mêmes effets secondaires dans leur cohorte de patients gériatriques recevant une hydratation par voie sous-cutanée (38).

## 1.3 Pourquoi la voie sous-cutanée ?

### 1.3.1 Les autres voies utilisables pour le paracétamol

La voie orale est la plus courante des voies d'administration des médicaments, car c'est la plus simple. Elle reste donc la première intention, mais n'est pas toujours possible notamment chez les patients présentant des troubles de la déglutition, des troubles de la conscience ou des symptômes digestifs.

La voie rectale est surtout utilisée en pédiatrie, les études retrouvées sur cette voie d'administration le sont d'ailleurs chez les enfants. Le frein à l'utilisation de cette voie est surtout symbolique mais elle nécessite également de mobiliser un patient douloureux pour lui administrer un antalgique (44). De plus récemment dans certaines études, l'utilisation du paracétamol par voie rectale est remise en cause du fait de la labilité des concentrations plasmatiques (45).

La voie intra-nasale présente comme avantage sa rapidité d'absorption du fait de l'importante vascularisation de la muqueuse nasale (46). De plus c'est une voie indolore et non invasive. Par contre la biodisponibilité est très variable et dépend des caractéristiques physico-chimiques des molécules ainsi que de la perméabilité nasale (47).

La voie sublinguale permet la diffusion passive d'une molécule à travers la paroi buccale puis sa résorption par les capillaires pour atteindre la circulation générale. Elle permet d'éviter aux molécules de traverser la barrière digestive et un effet de premier passage hépatique. Elle présente donc comme avantage principal sa rapidité d'action, par contre elle est réservée aux substances non irritantes (48).

La voie intramusculaire est utilisée pour administrer de nombreux médicaments notamment les vaccins. Elle expose à certains effets indésirables : lésion d'un nerf périphérique, abcès, contracture musculaire. L'injection est douloureuse et sa résorption est aléatoire (49, 50).

Parmi les voies injectables, la plus fréquemment utilisée car rapidement posée est la voie veineuse périphérique. Elle permet d'administrer d'autres traitements en même temps mais nécessite des patients avec un bon réseau veineux et le risque infectieux n'est pas négligeable.

Les autres voies parentérales comme la voie veineuse centrale sont surtout utilisées en réanimation dans des conditions d'asepsie stricte pour réaliser un traitement injectable au long cours comme une chimiothérapie.

### 1.3.2 Etat des lieux : Le paracétamol par voie sous-cutanée

Le paracétamol comme on l'a vu est bien toléré, il a une action antipyrétique et antalgique intéressante chez les patients hospitalisés en soins palliatifs. En effet, ce sont des patients fragiles et poly pathologiques chez qui on privilégie les traitements avec peu d'effets indésirables et qui améliorent la qualité de vie.

Le paracétamol existe sous différentes galéniques : comprimé, effervescent, gélule, suppositoire, sirop, lyophilisat ou encore injectable.

Actuellement le paracétamol injectable est utilisé par voie sous cutané dans de nombreux services de soins palliatifs et en gériatrie. Mais dans la littérature aucun article ne parle de l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutané.

Un état des lieux récent à d'ailleurs était réalisé dans le cadre d'un mémoire de DESC: le paracétamol est utilisé par 40% des praticiens plusieurs fois par semaine dans les unités de soins palliatifs en France (4). Mais cela en dehors de toute AMM, aucune étude n'a été faite sur l'utilisation de cette molécule par cette voie.

Après cette partie consacrée au paracétamol et à la voie sous-cutanée, je vais présenter notre travail qui porte sur l'étude de la tolérance et de l'efficacité du paracétamol administré par voie sous -cutanée chez des patients hospitalisés en Soins Palliatifs.

## **2. ÉTUDE DE TOLÉRANCE DU PARACÉTAMOL ADMINISTRÉ PAR VOIE SOUS-CUTANÉE CHEZ DES PATIENTS EN UNITÉ DE SOINS PALLIATIFS**

### **2.1 Introduction**

La voie sous-cutanée est largement utilisée en Soins Palliatifs et en Gériatrie (1, 40). En effet ce mode d'administration offre de nombreux avantages lorsque les autres voies d'administration (orale, sublinguale, rectale ou veineuse) ne sont pas fiables, pas disponibles ou non acceptables pour le patient (1, 3, 36).

La voie sous-cutanée offre une facilité de mise en œuvre et de surveillance ainsi qu'un confort pour le patient en terme de mobilité (3).

De plus cette technique est facilement utilisable à domicile et est considérée comme une technique de choix chez le patient confus et agité (3).

Plusieurs articles ont récemment passé en revue les molécules utilisables par voie sous-cutanée et proposé des grades de recommandations en fonction des données disponibles pour chaque molécule (1, 3).

Seuls le chlorhydrate de morphine, le chlorhydrate d'oxycodone, la nalbuphine et la buprénorphine bénéficient d'une recommandation de grade A (preuve scientifique établie)(1), alors que le néfopam, le tramadol, la kétamine, le fentanyl et le sufentanyl bénéficient d'une recommandation de grade C (faible niveau de preuve)(1). Les antalgiques de palier 1 sont absents de ces recommandations en dehors de certains anti-inflammatoires qui sont recommandés seulement sur la base d'un accord professionnel (1).

Le paracétamol est non mentionné dans les recommandations (1) ou mentionné comme "non évalué" (3), une revue de littérature récente (51) ne faisant pas mention de la voie sous-cutanée.

Cependant, l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée existe puisque, même si Morisson ne la recommande pas en raison de l'absence de référence validée, elle la classe dans la catégorie des produits que "certaines équipes utilisent" (1). De plus, un état des lieux de l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée dans les Unités de Soins Palliatifs en France montre qu'il est utilisé par 40% des médecins responsables de ces structures (4).

Si cette pratique existe c'est parce que le paracétamol possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques intéressantes dans la prise en charge des patients fragiles, notamment grâce à une bonne tolérance en particulier digestive (52, 53).

En effet grâce à sa propriété antipyrétique, qui a une efficacité comparable à celle de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (28), le paracétamol permet de limiter le recours à ces molécules qui présentent des effets secondaires non négligeables notamment un risque d'insuffisance rénale aiguë ainsi qu'une intolérance digestive chez les patients les plus fragiles (54).

De plus, administrer le paracétamol par voie sous-cutanée pourrait permettre de limiter la prescription directe de morphiniques, en particulier d'oxycodone, chez les patients âgés (55).

D'autre part rien ne contre-indique à priori l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée, en effet son pH est compris entre 5 et 6, il n'est pas hyperosmolaire et ne contient pas d'excipients connus pour potentialiser une irritation locale par voie sous-cutanée.

Constatant que l'administration du paracétamol par voie sous-cutanée existe, et que cette pratique n'est pas documentée, nous avons mené une étude dont l'objectif était d'évaluer la tolérance locale du paracétamol lorsqu'il est utilisé à visée antalgique ou antipyrétique par voie sous-cutanée chez les patients hospitalisés en Unité de Soins Palliatifs. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs favorisant l'apparition des événements indésirables locaux.

## **2.2 Matériels et Méthodes**

### **Design de l'étude et population**

Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective multicentrique portant sur une population de patients hospitalisés dans les Unités de Soins Palliatifs de trois centres hospitaliers situés en France métropolitaine entre 2014 à 2017 (la liste des sites ayant participé à l'étude peut être obtenue auprès de l'auteur correspondant).

Cette étude a fait l'objet d'un avis favorable (n°16-083) du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et d'une autorisation (DR-2016-302) de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Elle a été enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT02884609. Chaque patient a été informé du déroulement de l'étude et a donné son consentement verbal pour l'inclusion et l'utilisation des données. Dans les situations où le patient n'était pas communicant, sa personne de confiance ou ses proches étaient informés et donnaient leur consentement verbal.

Pour participer à l'étude, les Unités de Soins Palliatifs devaient déjà utiliser le paracétamol par voie sous-cutanée. L'étude étant observationnelle, il ne s'agissait pas d'imposer aux services un changement de pratique. L'étude TEPASC consistait uniquement en un recueil de données, et non en une modification de la prise en charge des patients.

Tous les patients majeurs hospitalisés en Unité de Soins Palliatifs et nécessitant l'administration de paracétamol par voie sous-cutanée à visée antalgique ou antipyrétique ont été inclus. Les patients n'ont pas été inclus 1) en cas d'opposition à l'utilisation à des fins de recherche clinique des données recueillies, refus exprimé soit par le patient soit par ses proches lorsque le patient ne pouvait pas donner son avis, et

2) en cas d'administration de paracétamol par voie sous-cutanée dans la semaine précédant leur arrivée en Unité de Soins Palliatifs (USP).

L'utilisation d'EMLA lors de l'administration de paracétamol par voie sous-cutanée n'a pas été considérée comme un critère d'exclusion mais a été prise en compte lors de l'analyse des résultats.

Les patients bénéficiant d'une prescription de paracétamol par voie sous-cutanée ont été identifiés par les médecins prescripteurs dans les USP participant à l'étude.

### **Critères d'évaluation et collecte des données**

Le critère d'évaluation principal était la survenue d'effets indésirables locaux ou d'effets indésirables locaux graves.

Les effets indésirables locaux retenus étaient : la douleur, le prurit, l'œdème, l'érythème, la chaleur cutanée, les hématomes et les vésicules. Les effets indésirables locaux graves retenus étaient : les ulcérations cutanées, les abcès et la nécrose cutanée.

Les effets indésirables locaux, graves ou non, ont été évalués de la façon suivante :

- la douleur a été évaluée à l'aide de l'Echelle Numérique pour les patients communicants et à l'aide de l'échelle ALGOPLUS pour les patients non communicants (un score supérieur à 4/10 pour l'EN (56) et un score supérieur à 2/5 pour l'échelle Algoplus (57) ont été retenus comme significatifs),
- le prurit a été auto-évalué par les patients communicants, et des lésions de grattage ont été recherchées par les infirmières diplômées d'Etat (IDE) pour les patients non communicants.
- les autres effets indésirables locaux ont été recherchés par les IDE.

Les effets indésirables locaux étaient évalués avant la première injection, trente minutes, deux heures et quatre heures après la première injection, puis quotidiennement jusqu'au lendemain de l'arrêt de l'utilisation du premier site d'administration sous-cutané du paracétamol.

La surveillance de la survenue des effets indésirables locaux et des effets indésirables locaux graves était confiée aux IDE puisque la surveillance des sites d'injection fait partie de leurs missions habituelles.

Toutes les informations requises par le protocole ont été consignées sur les cahiers d'observation et les données ont été recueillies au fur et à mesure qu'elles étaient obtenues. Les données concernant le site utilisé pour les injections, le motif d'arrêt d'utilisation du site d'administration du paracétamol, l'évaluation de la tolérance locale et de l'efficacité de la première injection ainsi que les données concernant la surveillance quotidienne du site d'administration sous-cutanée étaient recueillis directement dans les cahiers d'observation et étaient considérées comme des données sources. Le suivi de la recherche était assuré par l'investigateur coordonnateur qui se chargeait de la vérification de la mise à jour du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections).

## **Facteurs pouvant influencer la survenue des événements indésirables locaux**

Au cours de la collecte des données, les facteurs pouvant potentiellement influencer la survenue des événements indésirables locaux ont été recueillis : âge et sexe du patient, administration sur le même site d'autres produits que le paracétamol (le nom des molécules et leur nombre étaient relevés), durée d'utilisation du premier site d'administration du paracétamol, nombre total d'injections sur le premier site, nombre moyen d'injections par jour, centre ayant réalisé l'inclusion, site d'injection, diagnostic principal ayant motivé la prise en charge palliative (classé en « pathologie cancéreuse » et « pathologie non cancéreuse »), et marque de paracétamol injectable utilisée.

## **Traitements concomitants**

Au cours de la collecte des données, toutes les autres molécules utilisées sur le même site d'injection que le paracétamol ont été recueillies. Ces molécules ont été classées en trois grands groupes : 1) produits ne présentant pas de risque d'événement indésirable local identifié, 2) produits présentant des risques d'événements indésirables locaux identifiés et 3) produits pour lesquels le risque d'événement indésirable local est inconnu.

Pour établir cette classification, nous avons utilisé les données existantes dans la littérature notamment la revue internationale de la littérature de Morisson et al (1). Pour le lévétiracétam et les solutions pour perfusion, nous nous sommes appuyés sur des données récentes de la littérature (40, 58-60).

## **Analyse statistique**

Le nombre de patients à inclure était lié à la nécessité de pouvoir mettre en évidence des effets indésirables rares. D'après la littérature, l'effet le plus rarement observé lors de l'administration de médicament par voie sous-cutanée est une réaction allergique, dans 2% des cas (61). En revanche, la douleur, le rash cutané, l'œdème et l'érythème étaient fréquemment retrouvés (62-65). Le prurit, l'irritation locale et l'apparition d'un abcès au point d'injection sont des effets indésirables connus mais peu fréquents (60, 66). Pour obtenir une probabilité d'au moins 95% d'observer au moins un effet indésirable ayant une fréquence attendue à 2%, il fallait inclure 149 patients.

Cet effectif permettait d'obtenir une précision de plus ou moins 8% sur les critères de jugement mesurés (tous les critères de jugement sont qualitatifs).

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs, de pourcentages et de leur intervalle de confiance à 95%.

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et écart type, médiane, minimum et maximum.

L'analyse des facteurs associés à la survenue des événements locaux non graves a été réalisée d'abord en considérant la douleur locale comme un événement indésirable, puis sans tenir compte de la douleur locale.

## 2.3 Résultats

Au total, 160 patients ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait de 70 femmes et 90 hommes dont l'âge était compris entre 27 et 100 ans (médiane : 80). Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

Le tableau 2 montre la répartition des différents événements indésirables locaux au cours du suivi. Sur toute la durée de la surveillance, aucun patient n'a présenté d'événement indésirable local grave. Sur les 160 patients, 44 (28%) ont présenté au moins un effet indésirable local non grave, soit dans les 4 heures suivant la première injection, soit au cours du suivi de la voie. Un œdème a été observé chez 29 patients, un érythème chez 5 patients, une douleur chez 15 patients, un hématome chez 2 patients, un prurit chez un patient et une chaleur locale chez 2 patients.

Pour 9 patients (6%), les événements indésirables sont survenus dans les quatre heures ayant suivi la première injection sous-cutanée de paracétamol. Sur les 139 patients suivis au moins 1 jour après la première administration de paracétamol par voie sous-cutanée, 38 (27%) ont présenté au moins 1 effet indésirable local non grave au cours du suivi.

Parmi les produits utilisés sur le même site d'injection sous-cutanée que le paracétamol, 79% sont des produits ne présentant pas de risque d'événement indésirable local identifié, 6% sont des produits présentant des risques d'événements indésirables locaux identifiés et 15% sont des produits pour lesquels le risque d'événement indésirable local est inconnu.

Le tableau 3 présente une synthèse des produits utilisés sur le même site d'administration sous-cutané que le paracétamol, classés en fonction du niveau de risque d'événements indésirables locaux.

La durée moyenne d'utilisation du site était de 2,3 jours (+/- 1,9 jours) et la durée moyenne de suivi était de 2,7 jours (+/- 2 jours). Les motifs d'arrêt d'utilisation du premier site d'administration sous-cutané du paracétamol sont : le changement de site d'injection (60 patients, 38%), le décès du patient (45 patients, 28%), l'apparition d'un effet indésirable local (17 patients, 11%), le changement de la voie d'administration (13 patients, 8%), le retrait accidentel de la voie (8 patients, 5%) et le retour à domicile d'un patient (1%).

Les facteurs liés à la survenue d'événement indésirable non grave après injection de paracétamol en sous-cutané étaient : une administration au niveau du bras et du thorax, un nombre moyen d'injections par jour sur le même site plus élevé, et un âge plus jeune (tableau 4).

L'intégration ou non de la douleur comme événement indésirable non grave ne modifie pas les facteurs significativement associés à la survenue d'un événement indésirable non grave.

## 2.4 Discussion

La voie sous-cutanée est souvent utilisée pour administrer les médicaments chez les patients en soins palliatifs. Bien que non documentée dans la littérature internationale, l'administration du paracétamol par voie sous-cutanée est une pratique qui existe.

Dans cette étude observationnelle, nous avons évalué la tolérance du paracétamol par voie sous-cutanée chez 160 patients hospitalisés en soins palliatifs dans 3 centres hospitaliers français. Il s'agit à notre connaissance de la première étude portant sur la tolérance locale du paracétamol administré par voie sous-cutanée.

Un des enseignements principaux de cette étude est que, sur la totalité du suivi, aucun patient n'a présenté d'évènement indésirable grave : ni ulcération, ni nécrose, ni abcès. L'œdème représente le principal effet indésirable non grave suivi par la douleur et l'érythème, ce qui rejoint l'impression que les prescripteurs ont de cette pratique (4). Ces effets sont également souvent mis en évidence lors de l'administration de différentes molécules par voie sous cutanée, y compris lors de l'hydratation (38).

D'autres antalgiques tels que la morphine utilisée par voie sous-cutanée entraîne fréquemment une réaction œdémateuse au point d'injection, un érythème ainsi qu'un prurit (62, 64). Concernant les opioïdes, il est fréquemment mis en évidence une réaction érythémateuse associée à une douleur au point d'injection (63). L'administration sous-cutanée d'antibiotiques peut être responsable de réactions locales : érythème et douleur (65, 67). Des nécroses cutanées ont même été mises en évidence (68-70). Cependant nous n'avons pas observé une telle complication dans notre étude.

Sur la totalité du suivi, nous avons constaté plus d'évènements indésirables lorsque le nombre d'injections reçues par jour augmentait, lorsque les injections étaient réalisées au niveau des bras ou du thorax, ou chez les patients les plus jeunes.

On peut expliquer la survenue plus importante d'évènements indésirables lorsque les injections étaient réalisées au niveau du bras ou du thorax par un volume de diffusion plus faible sur ces sites que dans la cuisse et l'abdomen. L'augmentation de la fréquence des injections ayant pour conséquence l'augmentation des volumes de paracétamol injecté, cela pourrait expliquer des effets indésirables plus nombreux, comme montré dans l'étude de Bartz et al. (71).

Il est plus difficile d'expliquer la fréquence plus importante d'évènements indésirables chez les sujets les plus jeunes. Logiquement, la modification de la répartition du tissu adipeux en fonction de l'âge, avec un rapport tissu adipeux sous-cutané/viscéral diminuant avec l'avancée en âge ce qui réduit l'espace sous-cutané, devrait plutôt conduire à une augmentation des effets indésirables locaux avec l'âge (72, 73). Il n'est pas possible non plus d'expliquer cette différence par la plus grande fréquence de pathologie cancéreuse chez les patients jeunes, puisque la présence d'une pathologie cancéreuse n'est pas associée à la survenue des évènements indésirables locaux. Quoi qu'il en soit, si les patients ayant présenté des effets indésirables locaux sont en moyenne significativement plus jeunes que ceux qui n'ont pas présenté ce type d'évènement, on peut s'interroger sur la pertinence clinique de cette différence statistique, l'âge moyen passant de 78 à 73 ans.

Lors du recueil des données, la douleur locale nous est apparue comme un événement indésirable à considérer d'une façon particulière pour plusieurs raisons. D'une part, il était souvent difficile de différencier la douleur éventuellement provoquée par l'administration du paracétamol par voie sous-cutanée de la douleur qui pré-existait à l'injection, cette différenciation étant difficile à faire pour les patients, mais aussi pour les soignants en cas d'hétéro-évaluation de la douleur chez un patient non communiquant. D'autre part, l'hétéro-évaluation de la douleur, même réalisée à l'aide d'échelles validées, reste plus subjective que la recherche de la survenue d'œdème ou de rougeur par exemple. C'est pour cette raison que la recherche des facteurs associés à la survenue des événements indésirables non graves a été réalisée avec ou sans prise en compte de la douleur. Finalement, l'intégration ou non de la douleur comme événement indésirable non grave ne modifie pas les facteurs significativement associés à la survenue d'un événement indésirable non grave, ce qui nous permet de penser que nos résultats ne sont pas biaisés par une confusion entre douleur locale et douleur globale.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, certaines données étaient manquantes, principalement lorsque le recueil devait être effectué par plusieurs équipes, les transmissions n'étant pas toujours faites, ou lorsque les inclusions étaient réalisées la nuit, les équipes de nuit étant moins informées de la conduite de l'étude que celles de jour. Ainsi, la douleur n'était pas toujours évaluée lors de la surveillance quotidienne du premier site d'administration du paracétamol, ce qui a pu conduire à une sous-estimation de la survenue de cet effet indésirable local non grave. De même, la surveillance du premier site d'administration n'a pas été systématiquement réalisée dans les 24 heures suivant l'arrêt de son utilisation, ce qui a pu conduire à la sous-estimation de la survenue d'événements indésirables retardés. En revanche, l'absence de mention du site d'administration du paracétamol par voie sous-cutanée pour 9 patients n'a probablement eu que peu d'impact sur l'analyse statistique.

Ensuite, nous n'avons pas évalué l'intensité des événements indésirables, mais seulement leur survenue, sachant qu'il n'existe pas à notre connaissance d'échelle validée d'évaluation de l'intensité des effets indésirables locaux. La gestion de ces événements indésirables locaux non graves a en tout cas toujours été simple, avec parfois un changement de site d'administration, mais jamais d'arrêt de l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée.

Par ailleurs, si nous n'avons pas constaté dans notre étude la survenue d'effets indésirables graves, il est cependant possible que de tels événements surviennent après injection de paracétamol par voie sous-cutanée, sans que notre étude n'ait pu les mettre en évidence en raison de leur trop grande rareté (nous rappelons que l'effectif de l'étude a été calculé pour avoir 95 % de chance de détecter un événement indésirable survenant chez 2 % des patients).

Enfin, le design de notre étude ne nous a pas permis d'évaluer l'efficacité du paracétamol par voie sous-cutanée. En effet, dans 74% des cas le paracétamol était administré à titre systématique et dans 12% des cas en prévention des douleurs induites, soit chez des patients peu ou pas douloureux au moment de l'administration, ce qui ne permettait pas de mettre en évidence une diminution de l'intensité de la douleur. De plus, les patients recevaient souvent plusieurs antalgiques, ce qui aurait difficilement permis de dissocier l'efficacité propre du paracétamol de celle des autres molécules. Ces contraintes rendraient difficiles l'évaluation précise de l'efficacité du paracétamol administré par

voie sous-cutanée chez des patients en soins palliatifs, même dans le cadre d'un essai clinique randomisé et on peut se demander s'il ne serait pas plus intéressant de réaliser une étude comparant la pharmacocinétique du paracétamol lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée et par voie intra-veineuse chez des volontaires sains.

## **2.5 Conclusion**

Notre étude montre que l'administration du paracétamol par voie sous-cutanée est bien tolérée localement chez des patients en soins palliatifs hospitalisés en USP. Il semble donc possible que les équipes qui l'utilisent déjà continuent cette pratique et des équipes qui ne le font pas encore pourraient envisager d'utiliser le paracétamol par voie sous-cutanée lorsqu'aucune autre voie n'est disponible, fiable, ou acceptable pour le patient.

Cependant, d'autres études devront être réalisées pour montrer que cette pratique, pour autant qu'elle soit bien tolérée, est également efficace.

Tableau 1. Description de la population étudiée (N=160)

<b>Caractéristique</b>	<b>N (%)</b>	<b>Moyenne +/- écart type</b>
Age (ans)		77 +/- 13
Sexe (F)	70 (44)	
Centre d'inclusion		
H	71 (44)	
L	79 (49)	
D	10 (6)	
Pathologie		
Cancer	119 (74)	
Non-cancer	41 (26)	
Patients ayant des troubles de la communication	86 (54)	
Poids > 50 kg	141 (88)	
Marque paracétamol		
MacoPharma	74 (46)	
Braun	76 (48)	
PanPharma	10 (6)	
Site d'injection		
Cuisse	64 (40)	
Abdomen	36 (23)	
Bras	28 (18)	
Thorax	14 (9)	
Dos	9 (6)	
Donnée manquante	9 (6)	
Autres produits sur le site d'injection	132 (83)	
Nombre d'autres produits utilisés sur le site		3,9 +/- 1,8
Indication paracétamol		
Systématique	118 (74)	
Douleurs induites	19 (12)	
Antipyrétique	10 (6)	
Pic douloureux	13 (8)	
Echelle utilisée pour l'évaluation de la douleur		
Echelle numérique	74 (46)	
Algoplus	86 (54)	

Tableau 2. Evénements indésirables locaux (au niveau du site d'injection) lors du suivi

Evénement	J0 30 min	J0 2h	J0 4h	J1 (N=139)	J2 (N=119)	J3 (N=72)	J4 (N=42)	J5 (N=24)	J6 (N=14)	J7 (N=9)	J8 (N=8)	J9 (N=3)	J10 (N=1)
<b>Evénement indésirable local</b>	<b>7 (4)</b>	<b>2 (1)</b>	<b>2 (1)</b>	<b>23 (14)</b>	<b>19 (16)</b>	<b>9 (13)</b>	<b>2 (5)</b>	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur (EN ou Algoplus ≥4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	9 (6)	5 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurit	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Œdème	6 (4)	0 (0)	2 (1)	13 (9)	16 (13)	4 (6)	2 (5)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythème	1 (1)	2 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hématome	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chaleur	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 3 : Produits utilisés sur le même site d'injection sous-cutanée que le paracétamol classés en fonction du niveau de risque d'événement indésirable local

<b>Produits</b>	<b>N(%)</b>
<b>Produits présentant des risques d'événements indésirables locaux identifiés</b>	
Ceftriaxone	21(13)
KCl	3(2)
Octréotide	2(1)
Tramadol	1(1)
<b>Produits ne présentant pas de risque d'événement indésirable local identifié</b>	
Midazolam	55(34)
Méthylprednisolone	54(33)
Oxycodone	49(31)
NaCl	43(27)
Bionolyte	29(18)
Furosémide	26(16)
Morphine	26(16)
Scopolamine butylbromure	21(13)
Oméprazole	20(13)
Métoclopramide	12(8)
Sufentil	7(4)
Néfopam	3(2)
Clonazépam	2(1)
Lévétiracétam	1(1)
Prostigmine	1(1)
<b>Produits dont le risque d'événement indésirable local est inconnu</b>	
Pantoprazole	32(20)
Phloroglucinol	14(9)
Alizapride	9(6)
Tiapride chlorhydrate	8(5)
Esoméprazole	3(2)
Hydroxyzine	1(1)

Tableau 4. Facteurs associés à la survenue d'un événement indésirable local non grave lors du suivi après injection de paracétamol en sous-cutané

<b>Événement</b>	<b>Patients ayant présenté un EI (N=44)</b>	<b>Patients n'ayant pas présenté d'EI (N=116)</b>	<b>p</b>
Age (ans)	73 +/- 15	78 +/- 12	0,01
Sexe (F)	19 (43)	51 (44)	0,86
Présence d'autres produits sur la voie	40 (91)	92 (79)	0,10
Nombre moyen d'autres produits	3,9 +/- 1,7	4,0 +/- 1,9	0,81
Durée d'utilisation de la voie (jours)	2,8 +/- 1,3	3,1 +/- 2,2	0,35
Nombre total d'injections	6,3 +/- 4,4	7,2 +/- 7,0	0,32
Nombre moyen d'injections par jour	3,3 +/- 1,3	2,7 +/- 1,5	0,02
Centre			0,06
H	24 (55)	47 (41)	
L	20 (45)	59 (51)	
D	0 (0)	10 (9)	
Site d'injection			<0,001
Cuisse	8 (18)	56 (48)	
Abdomen	8 (18)	28 (24)	
Bras	14 (32)	14 (12)	
Thorax	9 (20)	5 (4)	
Dos	2 (5)	7 (6)	
Donnée manquante	3 (7)	6 (5)	
Pathologie cancéreuse	33 (75)	86 (74)	0,99
Marque de paracétamol			0,13
MacoPharma	22 (50)	52 (45)	
Braun	22 (50)	54 (47)	
PanPharma	0 (0)	10 (9)	

### 3. CONCLUSION

Les patients en soins palliatifs sont atteints de maladies graves et évolutives, dont le pronostic est défavorable. Ils présentent des symptômes ayant comme caractéristiques d'être souvent associés : douleur, anxiété, confusion, ulcération buccale, escarre et œdème pour ne citer que les principaux (74). Les soins palliatifs sont des soins actifs, continus, évolutifs, coordonnés et pratiqués par une équipe pluriprofessionnelle. Ils ont pour objectif, dans une approche globale et individualisée, de prévenir ou de soulager les symptômes physiques, mais aussi les autres symptômes, d'anticiper les risques de complications et de prendre en compte les besoins psychologiques, sociaux et spirituels, dans le respect de la dignité de la personne soignée (74).

Dans ce but, les soignants tendent à faire évoluer leurs pratiques pour s'adapter aux patients et améliorer leur confort. Celui-ci passe avant tout par la prise en charge de la douleur, qui est un droit (75, 76). Le traitement de la douleur est maintenant intégré de façon propre dans les protocoles de soins. En effet, qu'elle soit physique ou psychique, elle est prise en charge de manière globale par toute l'équipe soignante sans dissocier la part humaine de la part technique en particulier médicamenteuse.

La Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP) définit les soins palliatifs comme des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire, en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance physique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage. Il est alors essentiel de trouver comment soulager le patient en étant le moins invasif possible et le moins contraignant pour le patient.

La voie sous-cutanée est utilisée depuis 1979 dans le contexte des soins palliatifs et devient même d'après S.Picard dans un éditorial de médecine palliative, une des voies favorisées dans ce cadre (35, 77). Dans une étude en 2001 O'Doherty et al. montrent que les médicaments les plus utilisés sont les anti-sécrétoires, les opioïdes, le midazolam, les corticoïdes, l'halopéridol, les anti émétiques et la kétamine (78).

La voie sous-cutanée est une voie très utilisée en soins palliatifs du fait de sa facilité de pose et de confort, mais elle est peu étudiée et les différentes thérapeutiques utilisées sont surtout évaluées sur le terrain.

L'utilisation du paracétamol toutes voies confondues est très fréquente dans la prise en charge de la douleur des patients notamment en soins palliatifs. Dans une étude de cohorte menée entre 2005 et 2006 au Japon, Sato K et al. retrouvent jusqu'à 45% d'utilisation de cette molécule durant les 48 dernières heures de vie des patients (79).

Le paracétamol est bien toléré, il a une action antipyrétique et antalgique intéressante pour les patients fragiles et poly pathologiques chez qui on privilégie les traitements avec peu d'effets indésirables et qui améliorent la qualité de vie.

Lorsque les autres voies d'administration ne sont pas fiables, pas disponibles ou non acceptables pour le patient, la voie sous-cutanée est largement utilisée en soins palliatifs. Le paracétamol injectable est utilisé par voie sous-cutanée dans de nombreux services de soins palliatifs et en gériatrie mais en dehors de toute AMM, il ne peut être prescrit que par voie orale, rectale ou intraveineuse.

Dans un état des lieux récent, dans le cadre d'un mémoire de DESC, un questionnaire a été envoyé à 131 médecins responsables des unités de soins palliatifs en France afin d'interroger leur pratique autour du paracétamol et de son mode d'injection. Parmi ces praticiens 40% utilisent régulièrement le paracétamol par voie sous-cutanée, plusieurs fois par semaine pour 77% d'entre eux. L'utilisation concerne les douleurs et l'hyperthermie, les effets secondaires sont décrits par 11 praticiens et rarement retrouvés (moins d'une fois par semaine). Ces effets sont : érythème, douleur, œdème, chaleur et prurit. Pour ceux qui n'utilisent pas le paracétamol par voie sous-cutanée la raison principale est l'absence de recommandation (4).

Aucune étude n'avait été réalisée sur les risques locaux liés à l'utilisation de cette molécule par voie sous-cutanée.

Pourtant si cette pratique existe c'est qu'elle apporte un bénéfice à la fois sur le plan antalgique et antipyrétique, l'hypothèse était que l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée est possible avec une bonne tolérance.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la tolérance locale du paracétamol lorsqu'il est utilisé à visée antalgique ou antipyrétique par voie sous-cutanée chez les patients hospitalisés en Unité de Soins Palliatifs. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs favorisant l'apparition des événements indésirables locaux.

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective multicentrique, au total 160 patients ont été inclus, il s'agissait de 70 femmes et 90 hommes dont l'âge moyen était de 77 ans entre 2014 et 2017.

Sur les 160 patients, 44 ont présenté au moins un effet indésirable local non grave, soit dans les 4 heures suivant la première injection, soit au cours du suivi de la voie. Sur toute la durée de la surveillance, aucun patient n'a présenté d'événement indésirable local grave.

Les facteurs associés à la survenue des événements indésirables locaux étaient le plus jeune âge, l'administration au niveau des bras et du thorax, et un nombre élevé d'administrations quotidiennes

Un des enseignements principaux de cette étude est que, sur la totalité du suivi, aucun patient n'a présenté d'événement indésirable grave : ni ulcération, ni nécrose, ni abcès.

L'œdème représente le principal effet indésirable non grave suivi par la douleur et l'érythème, ce qui rejoint l'impression que les prescripteurs ont de cette pratique. Ces effets sont également souvent mis en évidence lors de l'administration de différentes molécules par voie sous cutanée, y compris lors de l'hydratation.

Notre étude a montré que l'administration sous-cutanée de paracétamol est sûre et que son utilisation est possible avec une bonne tolérance.

Bien que le paracétamol soit bien toléré par voie sous-cutanée, il est légitime de se poser la question de son utilisation large et répétée, dans plus de 86% des cas il est utilisé à titre systématique, chez des patients en phase agonique. Chez le malade en fin de vie, l'angoisse et la douleur s'intriquent souvent. Il est donc recommandé d'analyser ce que recouvre la plainte douloureuse pour évaluer la demande réelle du patient et orienter au mieux la prise en charge. Le premier temps du traitement antalgique est de rassurer le patient sur l'engagement de l'équipe soignante à faire le maximum pour soulager sa douleur.

D'autre part, il n'a pas été possible grâce à cette étude de conclure sur l'efficacité du Paracétamol par voie sous-cutanée ceci pour plusieurs raisons :

- Indications multiples du paracétamol (ce qui réduit les effectifs des sous-groupes et limite la puissance de l'analyse statistique)
- Administration à titre systématique (ce qui réduit la capacité à détecter une amélioration des douleurs)
- Étude observationnelle (pas de groupe contrôle donc grande hétérogénéité des traitements antalgiques reçus en même temps que le paracétamol)

L'efficacité du paracétamol par voie sous-cutanée n'est donc pas démontrée à ce jour, il est nécessaire de conduire des études pharmacologiques et cliniques pour cela. Cela fera l'objet d'une prochaine étude, dont l'objectif principal sera de comparer la pharmacocinétique d'une dose unique de un gramme de Paracétamol administré par voie sous-cutanée et d'une dose unique de un gramme de Paracétamol administrée par voie veineuse, chez des volontaires sains. Les principales retombées attendues de cette étude sont : l'amélioration des connaissances sur la pharmacocinétique du Paracétamol administré par voie sous-cutanée et l'optimisation de l'utilisation de cette molécule par voie sous-cutanée.

## 4. BIBLIOGRAPHIE

1. Morisson S, Vassal P, Rochas B, Verborg J-P, Guettet P-V, Villard M-L. Médicaments administrables par voie sous-cutanée en soins palliatifs: revue de la littérature et recommandations. *Médecine Palliative: Soins de Support-Accompagnement-Éthique*. 2012;11(1):39-49.
2. Mattia A, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva anesthesiologica*. 2009;75(11):644-53.
3. Picon M, Duwig L. Administration des médicaments par voie sous-cutanée ; une alternative intéressante en gériatrie. *Repères en Gériatrie*. 2011;13(109):143-6.
4. Masson J. Etat des lieux de l'utilisation du paracétamol par voie sous-cutanée dans les USP en France. En cours de publication. 2016.
5. Jouquan J. L'évaluation des pratiques confrontée à l'exigence de la preuve scientifique en médecine clinique. *Médecine thérapeutique*. 2003;9(3):93-100.
6. Morse H. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1878;11(1):232-3.
7. Bonnefont J, Courade J, Alloui A, Eschalier A. [Antinociceptive mechanism of action of paracetamol]. *Drugs*. 2002;63:1-4.
8. Flower R, Vane J. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972;240(5381):410-1.
9. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(24):11693-7.
10. Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(23):2945-60.
11. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalier A. Orally Administered Paracetamol Does Not Act Locally in the Rat Formalin Test Evidence for a Spinal, Serotonin-dependent Antinociceptive Mechanism. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2003;99(4):976-81.
12. Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Acetaminophen-induced antinociception via central 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Neurochemistry international*. 1999;34(6):491-8.

13. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*. 2006;12(3 - 4):250-75.
14. Paracétamol.VIDAL.<https://http://www.vidal.fr/substances/2649/paracetamol/>
15. Anderson B, Monteleone J, Holford N. Variability of concentrations after rectal paracetamol. *Paediatric anaesthesia*. 1997;8(3):274-.
16. Hansen TG, O'Brien K, Morton N, Rasmussen S. Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1999;43(8):855-9.
17. Cullen S, Kenny D, Ward O, Sabra K. Paracetamol suppositories: a comparative study. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(10):1504-5.
18. Corcoran G, Mitchell J, Vaishnav Y, Horning E. Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. *Molecular Pharmacology*. 1980;18(3):536-42.
19. Albert KS, Sedman AJ, Wagner JG. Pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in man. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*. 1974;2(5):381-93.
20. Mofredj A, Cadranel J, Darchy B, Barbare J, Cazier A, Pras V, et al., editors. [Hepatotoxicity caused by therapeutic doses of paracetamol in alcoholics. Report of 2 cases of fatal hepatitis in cirrhosis]. *Annales de medecine interne*; 1999.
21. Spielberg SP, Gordon GB. Glutathione synthetase-deficient lymphocytes and acetaminophen toxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;29(1):51-5.
22. Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. ANAES. 2000.
23. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871-6.
24. Miller R, Roberts R, Fischer L. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1976;19(3):284-94.
25. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87.
26. De Vries F, Setakis E, Van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(3):429-38.
27. Prescott LF. Paracetamol: past, present, and future. *American journal of therapeutics*. 2000;7(2):143-8.

28. Nikles CJ, Yelland M, Del Mar C, Wilkinson D. The role of paracetamol in chronic pain: an evidence-based approach. *American journal of therapeutics*. 2005;12(1):80-91.
29. Organization WH. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability: World Health Organization; 1996.
30. MISE AU POINT SUR LA PRISE EN CHARGE DE LA FIEVRE CHEZ L'ENFANT. AFSSAPS
31. Krakowski I. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé). *Bulletin du cancer*. 2003;89(12):1067-74.
32. Zeidan A, Mazoit J, Abdullah MA, Maaliki H, Ghattas T, Saifan A. Median effective dose (ED50) of paracetamol and morphine for postoperative pain: a study of interaction. *British journal of anaesthesia*. 2014;112(1):118-23.
33. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesthesia progress*. 2001;48(3):79.
34. Masman AD, van Dijk M, Tibboel D, Baar FP, Mathôt RA. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(5):767-75.
35. Russell P. Analgesia in terminal malignant disease. *British medical journal*. 1979;1(6177):1561.
36. Graham F. Pousse seringue et sites d'injection sous-cutanés : une revue. *European Journal of palliative care*. 2006;13(4):138-41.
37. Dardaine V, Ferry M, Constans T. La perfusion sous-cutanée ou hypodermoclyse: une technique de réhydratation utile en gériatrie. *La Presse Médicale*. 1999;28(40):2246-50.
38. Lamandé M, Dardaine-Giraud V, Ripault H, Chavanne D, Constans T. Utilisation de l'hypodermoclyse en gériatrie: étude prospective sur 6 mois. *L'Année gérontologique*. 2004;18(1):121-30.
39. Dutertre J, Constans T. L'hypodermoclyse: une technique oubliée.... *La Revue de médecine interne*. 1991;12(2):153-5.
40. Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med*. 2005;19(3):208-19.
41. Slesak G, Schnürle JW, Kinzel E, Jakob J, Dietz P. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(2):155-60.

42. Schen RJ, SINGER - EDELSTEIN M. Subcutaneous infusions in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1981;29(12):583-5.
43. Lemeray J, Kluger N, Girard C, editors. Effet secondaire de l'hypodermoclyse: une présentation clinique inhabituelle. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*; 2012: Elsevier Masson.
44. Lejus C, Renaudin M, Testa S, Malinovsky J, Vigier T, Souron R. Midazolam for premedication in children: nasal vs. rectal administration. *European journal of anaesthesiology*. 1997;14(03):244-9.
45. Lejus C, Renaud G, Legendre E. Faut-il continuer à utiliser le paracétamol par voie rectale ? *Communications scientifiques MAPAR 2001 Le Kremlin-Bicêtre (Département d'anesthésiologie, Hôpital de Bicêtre)*.p. 217-23.
46. Christrup LL, Foster D, Popper LD, Troen T, Upton R. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clinical therapeutics*. 2008;30(3):469-81.
47. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc L-J, et al. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. *Pharmacology & therapeutics*. 2012;134(3):366-79.
48. De Boer A, De Leede L, Breimer D. Drug absorption by sublingual and rectal routes. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1984;56(1):69-82.
49. Rodger MA, King L. Drawing up and administering intramuscular injections: a review of the literature. *Journal of Advanced Nursing*. 2000;31(3):574-82.
50. De Sousa R, Dang A, Rataboli P. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin. *Journal of postgraduate medicine*. 2008;54(4):332.
51. Twycross R, Pace V, Mihalyo M, Wilcock A. Acetaminophen (paracetamol). *Journal of pain and symptom management*. 2013;46(5):747-55.
52. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Safety*. 2005;28(3):227-40.
53. Bannwarth B, Pehourcq F. [Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues]. *Drugs*. 2003;63 Spec No 2:5-13.
54. Tremblay Nguyen L, Noublanche S, Barre J, Besselièvre H, Bore M, Cauchy-Boussand C, et al. Prise en charge des personnes âgées douloureuses. *La Revue de gériatrie*. 2012;37(3):173-83.
55. Pickering G. Douleur, opioïdes et sujet âgé. *Les cahiers de l'année gérontologique*. 2014;6(1):21-5.

56. . 2011;Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intense.
57. Rat P, Jouve E, Pickering G, Donnarel L, Nguyen L, Michel M, et al. Validation of an acute pain-behavior scale for older persons with inability to communicate verbally: Algoplus®. *European Journal of Pain*. 2011;15(2):198. e1- e10.
58. Maison O, De la Gastine B, Peter-Derex L, Berger C, Goutelle S. Administration de lévétiracétam par voie sous-cutanée en gériatrie. *Revue Neurologique*. 2015;171(4):398-9.
59. López-Saca JM, Vaquero J, Larumbe A, Urdíroz J, Centeno C. Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient. *Journal of pain and symptom management*. 2013;45(5):e7-e8.
60. Bruera E, Legris MA, Kuehn N, Miller MJ. Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5(4):218-20.
61. Walker P, Watanabe S, Lawlor P, Hanson J, Pereira J, Bruera E. Subcutaneous clodronate: a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity. *Ann Oncol*. 1997;8(9):915-6.
62. Thomas JR, Yocum RC, Haller MF, Flament J. The INFUSE-Morphine IIB study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneous morphine in healthy volunteers. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(5):673-82.
63. Adams F, Cruz L, Deachman MJ, Zamora E. Focal subdermal toxicity with subcutaneous opioid infusion in patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1989;4(1):31-3.
64. Cools HJ, Berkhout AM, De Bock GH. Subcutaneous morphine infusion by syringe driver for terminally ill patients. *Age Ageing*. 1996;25(3):206-8.
65. Champoux N, Du Souich P, Ravaoarinoro M, Phaneuf D, Latour J, Cusson JR. Single-dose pharmacokinetics of ampicillin and tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(3):325-31.
66. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3611-7.
67. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimos O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive care medicine*. 2003;29(9):1528-34.

68. Taillandier J, Manigand G, Fixy P, Dumont D. Skin necrosis induced by subcutaneous gentamicin. *Presse medicale* (Paris, France: 1983). 1984;13(25):1574-5.
69. Bricaire F, Castaing J, Pocidalò J, Vilde J. Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone after subcutaneous administration. *Pathologie-biologie*. 1988;36(5 Pt 2):702-5.
70. Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D, Ferry-Blanco C, et al. Ertapenem administered intravenously or subcutaneously for urinary tract infections caused by ESBL producing enterobacteriaceae. *Medecine et maladies infectieuses*. 2012;42(9):440-3.
71. Bartz L, Klein C, Seifert A, Herget I, Ostgathe C, Stiel S. Subcutaneous administration of drugs in palliative care: results of a systematic observational study. *Journal of pain and symptom management*. 2014;48(4):540-7.
72. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1986;44(6):739-46.
73. Lemieux S, Prud'Homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres J. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20(7):618-24.
74. ANAES. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Recommandations pour la pratique clinique. Décembre 2012.
75. Bénézech J. Souffrance de fin de vie : jusqu'où médicaliser ? *Ethique et Santé*. 2013;9:55-9.
76. Code de la santé publique. Art. 1110-5. Site [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr).
77. Picard S. Passer en voie sous-cutanée: un réel changement du projet palliative avant un simple changement de voie d'administration. *Médecine Palliative: Soins de Support-Accompagnement-Éthique*. 2012;11(1):1-2.
78. O'Doherty C, Hall E, Schofield L, Zeppetella G. Drugs and syringe drivers: a survey of adult specialist palliative care practice in the United Kingdom and Eire. *Palliative medicine*. 2001;15(2):149-54.
79. Sato K, Miyashita M, Morita T, Tsuneto S, Shima Y. End-of-Life Medical Treatments in the Last Two Weeks of Life in Palliative Care Units in Japan, 2005–2006: A Nationwide Retrospective Cohort Survey. *Journal of Palliative Medicine*. 2016.



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La voie sous-cutanée est largement utilisée en soins palliatifs ou en gériatrie. De nombreuses molécules sont administrées par cette voie, comme le paracétamol. Plusieurs articles ont récemment passé en revue les molécules utilisables par voie sous-cutanée et proposé des grades de recommandations en fonction des données disponibles pour chaque molécule.

Le paracétamol n'est actuellement pas recommandé pour une utilisation par voie sous-cutanée en l'absence de références validées, mais il est classé dans la catégorie des produits que "certaines équipes utilisent". Cependant, aucune recommandation ne vient fonder cette pratique et, en l'absence de publication, on ne connaît rien de la tolérance locale chez les patients en soins palliatifs.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance locale du paracétamol lorsqu'il est utilisé à visée antalgique ou antipyrétique par voie sous-cutanée chez les patients hospitalisés en Unité de Soins Palliatifs. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs favorisant l'apparition des événements indésirables locaux. Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective multicentrique auprès de 160 patients hospitalisés dans les Unités de Soins Palliatifs.

Sur les 160 patients, 44 ont présenté au moins un effet indésirable local non grave, aucun effet indésirable grave n'a été observé. Au total, le paracétamol administré par voie sous-cutanée chez des patients en soins palliatifs était bien toléré localement.

---

## ENGLISH TITLE

TOLERANCE AND EFFECIENCY OF PARACETAMOL BY SUB-CUTANEOUS ROUTE IN PATIENTS IN PALLIATIVE CARE : AN OBSERVATIONAL STUDY

---

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNÉE 2017

---

## MOTS CLEFS :

Voie sous-cutanée, paracétamol, soins palliatifs, tolérance, événements indésirables

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

## UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---