

# Administration des antipsychotiques : passage de la voie orale aux voies intramusculaire ou sous-cutanée

*Antipsychotic administration: switch from oral to intramuscular or subcutaneous route*

C. Bordet\*<sup>§</sup>, B. Décaudin\*, \*\*, P. Odou\*, \*\*, G. Kosmalski\*<sup>§</sup>

**E**n France environ 30 % des médicaments utilisés en psychiatrie sont disponibles en voie injectable (intramusculaire, sous-cutanée et intraveineuse). Les voies injectables présentent des avantages par rapport à l'administration par voie orale : elles améliorent l'observance du patient, constituent une alternative lorsque le patient est en incapacité de prendre les traitements per os et, selon la forme pharmaceutique, peuvent traiter en urgence les crises d'agressivité. Pour éviter une inefficacité ou des complications, il est donc nécessaire d'avoir quelques notions de pharmacocinétique.

## Faible observance au traitement médicamenteux

### Urgence de la situation

Le premier intérêt des voies parentérales est l'urgence de la situation. Les formes injectables à libération immédiate permettent d'augmenter la vitesse d'absorption d'un principe actif, et donc d'améliorer la réponse thérapeutique du patient en cas d'urgence. De nombreux antipsychotiques sont utilisés pour leurs propriétés anti-excitatrices et sédatives chez les patients agités. Ces propriétés sont dues à l'effet antagoniste D2 de la voie mésolimbique, voie permettant les effets positifs des psychoses (1).

## Observance à long terme

L'adhésion au traitement, définie comme le rapport du nombre de prises de médicaments absorbés sur une période donnée et le nombre total de prises prescrites sur la même période, est en moyenne de 50 % dans les pathologies chroniques avec de grandes variations en fonction de la pathologie et de la durée de traitement. Pour la plupart des auteurs, le patient est considéré comme observant si le taux dépasse 75 à 80 %, excepté pour les patients atteints du VIH, pour lesquels le taux est de 95 % (2). Concernant la schizophrénie, des études publiées montrent une adhésion thérapeutique entre 20 et 87 % (3, 4). Selon certaines études, l'observance 1 an et 2 ans après le début du traitement est de 50 et 25 %, respectivement (2). Quarante pour cent des rechutes survenant 1 an après la première hospitalisation peuvent être imputées à un défaut d'adhésion au traitement (4). Les formes à libération prolongée destinées à la voie intramusculaire permettent d'améliorer l'observance du patient en s'assurant de la prise du traitement. En effet, il est possible de s'assurer de l'administration du traitement puisque c'est l'infirmier qui l'injecte. C'est donc la voie de choix pour les patients peu observants (troubles cognitifs, démence, mauvaise compréhension, défaut d'*insight*, oubli, effets indésirables, etc.).



C. Bordet



G. Kosmalski

<sup>§</sup> Les 2 auteurs ont contribué de manière équivalente à cet article.

\* Institut de pharmacie, Lille.

\*\* EA 7365 GRITA (Groupe de recherche sur les formes injectables et les technologies associées), université de Lille.

# Résumé

## Mots-clés

Injection  
intramusculaire,  
sous-cutanée  
Galénique

Avant d'instaurer le *switch* oral/intramusculaire ou sous-cutané, il faut s'assurer que le patient est éligible à la voie intramusculaire ou sous-cutanée. Il est ensuite nécessaire de maîtriser les facteurs influençant la biodisponibilité du principe actif : la formulation galénique, l'adaptation de posologie, les facteurs inhérents au patient et les modalités de l'injection sont essentiels pour obtenir l'effet adéquat attendu. Une fois ces paramètres pris en compte, il est possible d'administrer le traitement à la posologie adaptée, donc d'obtenir l'effet recherché.

### Summary

*Before initiating the switch oral/intramuscular or subcutaneous route, we must be ensured that the patient is eligible for the intramuscular or subcutaneous route. Then, it's necessary to control the factors influencing the bioavailability of the antipsychotic: the galenic's formulation, the dose adjustment, the factors inherent to the patient and the injection's modalities are essential to obtain the appropriate effect. After that, the treatment can be taken at the appropriate posology.*

### Keywords

*Intramuscular, subcutaneous injection  
Galenic*

### Absence de voies alternatives

Enfin, le troisième intérêt de ces formes galéniques est de pouvoir administrer les traitements lorsque les voies orale et intraveineuse ne peuvent être utilisées. Ce dernier avantage est plus du ressort de la psychiatrie de liaison, mais peut servir également lorsque le patient est catatonique, s'il a des vomissements ou un faible capital veineux.

### Problématiques du changement de voie

Lorsque l'une des situations décrites ci-dessus est identifiée, de nombreuses questions restent à résoudre : le patient est-il apte à recevoir ces traitements ? Quelle voie utiliser ? Quelle posologie administrer ? Quel volume injecter ? Quelles modalités d'administration ? Comment s'assurer que la prise en charge thérapeutique sera la meilleure possible compte tenu de l'ensemble de ces facteurs ? La voie sous-cutanée n'est recommandée dans l'autorisation sur le marché (AMM) d'aucune spécialité pharmaceutique utilisée en psychiatrie, mais il existe des pratiques avec certains antipsychotiques, principalement en soins palliatifs ou en gériatrie : il s'agit donc de situations d'utilisation hors AMM (5). Néanmoins, excepté la technique d'administration, les règles d'adaptation sont similaires à celles de la voie intramusculaire. Ces voies sont cependant inadaptées pour certains patients.

### Les contre-indications à éviter

#### Patients chez lesquels les voies sous-cutanée et intramusculaire sont contre-indiquées

Dans la plupart des Résumés des caractéristiques du produit (RCP), ces voies ne sont pas contre-indiquées, mais certaines notions apparaissent dans les publications (infections, troubles de la coagulation, etc.) [5]. Il existe peu de littérature sur leur utilisation en psychiatrie. Il est donc nécessaire d'élargir le sujet : les médicaments les plus utilisés en

sous-cutané ou en intramusculaire sont les vaccins et la toxine botulique. Les administrations par voie sous-cutanée ou intramusculaire sont à déconseiller chez les patients atteints de troubles de la coagulation (hémophilies [6], maladie de Willebrand, etc.) du fait d'un risque accru d'hématomes pouvant se compliquer (7). Pour la même raison, les patients sous anticoagulants sont également à risque (8). L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) recommande de privilégier la voie sous-cutanée dans ces populations si nécessaire pour l'administration de vaccins (9, 10). On peut donc se baser sur ces données pour recommander les mêmes règles pour les médicaments d'autres classes comme les psychotropes. Les patients en état de choc, ceux ayant une déshydratation, une acidocétose, ou ceux atteints d'une insuffisance cardiaque décompensée ou de troubles hydroélectriques sévères ne peuvent pas bénéficier de la voie sous-cutanée (11).

### Problèmes liés à la forme galénique

#### Impact des excipients

Avant d'utiliser un médicament indiqué par voie intraveineuse pour une administration intramusculaire ou sous-cutanée, il convient de vérifier sa composition ou de solliciter un avis pharmaceutique spécialisé. La chlorpromazine ne doit pas être injectée en sous-cutané car elle peut provoquer une irritation de la peau (12). Les excipients lipophiles (huiles de soja, d'arachide...) permettent de retarder la diffusion du principe actif plus longtemps que les excipients hydrophiles (éthanol, glycérol...). Une solution aqueuse a donc une diffusion plus rapide qu'une solution huileuse (11).

#### Impact de la forme galénique

Comme pour le per os, il existe des formes à libération immédiate et d'autres à libération plus ou moins prolongée. L'exemple le plus courant en psychiatrie est celui de l'halopéridol, qui est disponible en intramuscu-

laire sous 2 formes : l'une pour le traitement aigu d'une crise ou en cas de vomissements, l'autre dans le traitement d'entretien des patients schizophrènes stabilisés (avec des pics d'activité à 30 mn et 6 jours après l'injection et des demi-vies de 21 h et de 3 semaines, respectivement). Il est donc nécessaire de s'assurer de prescrire la bonne formulation galénique.

## Impact de la pharmacocinétique

### ◆ Biodisponibilité

La biodisponibilité (F) représente la fraction de la dose totale réellement absorbée. Elle est calculée à partir des aires sous la courbe (AUC) obtenues après l'administration d'une dose donnée. La biodisponibilité d'un médicament administré par voie intraveineuse est totale ( $F_{iv} = 1$ ). Lorsque l'on compare des voies d'administration, on utilise la biodisponibilité relative (avec  $0 < F < 1$ ), qui est un rapport entre  $F_{voie}$  et  $F_{iv}^*$ .

$$* F_{sc} = \frac{Div}{Dsc} \times \frac{AUC_{sc}}{AUC_{iv}}$$

F<sub>sc</sub> : biodisponibilité absolue de la voie sous-cutanée ; Div : dose administrée par voie intraveineuse ; Dsc : dose administrée par voie sous-cutanée ; AUC<sub>sc</sub> : aire sous la courbe à la suite de l'administration par voie sous-cutanée ; AUC<sub>iv</sub> : aire sous la courbe à la suite de l'administration par voie intraveineuse.

Cela permet de comparer les absorptions des principes actifs dans les différentes voies, donc de réaliser un *switch* lorsqu'il est nécessaire de changer de voie. Si le médicament est administré à la même posologie en sous-cutané ou en intramusculaire qu'en

per os – sans avoir vérifié ce paramètre, le patient risque un sous- ou un surdosage.

### ◆ Biodisponibilité des voies sous-cutanée et intramusculaire

Un paradigme est que les voies sous-cutanée et intramusculaire ont une biodisponibilité de 100 % (donc sont équivalentes à la voie intraveineuse). La voie intraveineuse permet d'éviter l'effet de premier passage, c'est-à-dire la métabolisation du principe actif avant d'atteindre le site actif. Les voies sous-cutanée et intramusculaire subissent le premier passage.

## Points d'attention liés à l'administration

### Caractéristiques du patient

Plusieurs facteurs inhérents au patient peuvent influencer la biodisponibilité du principe actif (*tableau*). Il s'agit principalement de l'épaisseur et de la vascularisation du tissu musculaire et du derme, de l'âge et du sexe du patient et de ses pathologies sous-jacentes. Cette vascularisation est altérée par l'âge. Elle est plus faible chez la femme. De même, plus la masse musculaire chez un individu est élevée et pauvre en eau, plus l'absorption du principe actif sera lente. Plus la vascularisation est élevée, plus la vitesse d'absorption d'un traitement est élevée. Les pathologies telles que l'insuffisance cardiaque

**Tableau.** Facteurs susceptibles de modifier la biodisponibilité d'un médicament administré par voie intramusculaire.

	Facteurs modifiant la biodisponibilité
Formulation du médicament	<b>Formulation du principe actif :</b> injecter une suspension aqueuse ou huileuse retarde la libération d'un principe actif
	<b>Excipient du médicament :</b> préférer pour les libérations immédiates des excipients hydrophiles et pour les libérations prolongées des excipients hydrophobes
Patient	<b>Âge :</b> influence la vascularisation et l'épaisseur du muscle
	<b>Sexe :</b> influence la vascularisation et l'épaisseur du muscle
	<b>Vascularisation du site d'injection :</b> plus le site d'injection d'un patient est vascularisé, plus la biodisponibilité d'un principe actif sera augmentée
	<b>Épaisseur de la masse musculaire du patient :</b> peut augmenter la biodisponibilité d'un principe actif
	<b>Pathologies sous-jacentes du patient :</b> peuvent diminuer la biodisponibilité du principe actif (par exemple, l'insuffisance hépatique, rénale, cardiaque, ou l'infarctus du myocarde)
	<b>Facteurs épigénétiques :</b> modification de l'architecture de l'ADN, et donc des caractéristiques de l'absorption d'un principe actif
Technique d'injection	<b>Mouvements au site d'injection (frottement) :</b> peuvent améliorer la biodisponibilité d'un principe actif
	<b>Refroidissement du site d'injection, l'utilisation d'adrénaline et d'anesthésiques locaux</b> peut diminuer la biodisponibilité d'un principe actif

ou hépatique influencent les débits sanguins, donc la vascularisation et la vitesse d'absorption. Le vieillissement s'accompagne de la diminution de la masse maigre, des muscles, de l'eau intracellulaire et d'une augmentation de la masse grasse (13). Les molécules basiques se fixent davantage car l'alpha-1-glycoprotéine est souvent augmentée dans cette population. À l'inverse, l'albumine est diminuée, entraînant une augmentation de la fraction libre des molécules acides, et donc une concentration tissulaire plus importante. Le débit sanguin est réduit dans les organes (foie, rein...). Par voie sous-cutanée, l'épaisseur du tissu conjonctif et sa vascularisation sont diminuées chez le sujet âgé par rapport à l'adulte plus jeune. La modification de ces facteurs entraîne chez la personne âgée une variation de biodisponibilité : ainsi, par exemple, l'halopéridol a une clairance diminuée chez la personne âgée (14).

### Modalités d'injection

Si l'administration ne se fait pas dans le tissu cible, la pharmacocinétique peut en être modifiée. De nombreux antipsychotiques peuvent entraîner un gain de poids, les patients psychotiques peuvent avoir une couche adipeuse plus conséquente, ce qui peut provoquer une diminution de l'absorption, donc un taux sérique sous la cible thérapeutique en cas d'aiguille trop courte ou de technique d'administration non adaptée (15). B.E. Burbridge a constaté que 34 % des injections intramusculaires étaient dans le tissu sous-cutané plutôt que dans le tissu intramusculaire (16). D'après A. Zaybak, l'aiguille de 21G ne permet plus de délivrer le principe actif dans le site musculaire du dorso-glutéal et du ventro-glutéal chez les femmes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (17). Des travaux ont rapporté que la graisse sous-cutanée chez les adultes dans la zone dorso-glutéale varie de 1 à 9 cm (18). De même, l'administration répétée d'injections huileuses entraîne des lipodystrophies ce qui peut provoquer, en cas d'administration dans ces zones, une modification de la pharmacocinétique (10). Certains services de psychiatrie privilégient le site ventro-fessier chez les patients obèses (12). Le mouvement sur le site d'injection (frottement) et l'addition de hyaluronidase permettent d'augmenter la vitesse d'absorption du principe actif. Au contraire, le refroidissement du site d'injection et l'utilisation d'adrénaline et d'anesthésiques locaux sont susceptibles de diminuer la vitesse d'absorption d'une molécule (12). Enfin, certains soignants laissent dépasser l'aiguille

de plusieurs millimètres pour que, si elle casse, elle puisse être plus facile à retirer, ce qui peut conduire à ne pas atteindre le muscle (19).

L'injection intramusculaire peut être réalisée au niveau de différents sites : les muscles fessiers petit, moyen et grand, le vaste latéral, le deltoïde ou le muscle droit de la cuisse. Or, l'espace dorso-glutéal est situé à proximité de l'artère glutéale supérieure et du nerf sciatique, en cas de d'administration touchant le nerf, le patient peut avoir des douleurs passagères jusqu'à une paralysie complète (19). Si l'injection intramusculaire est finalement effectuée dans le derme, il existe un risque accru de granulome, d'abcès stérile, d'ulcération tissulaire ou de nécrose graisseuse (15).

## Les bonnes pratiques de prescription et d'administration

### Instaurer la prescription

Une fois l'indication posée et l'absence de contre-indications vérifiée, il faut se fonder sur les recommandations du RCP pour les traitements d'entretien (posologie et nombre de jours de la couverture antipsychotique orale avant d'arriver à l'état d'équilibre dû à la forme parentérale), et s'assurer de prescrire la bonne forme galénique. Pour les traitements d'urgence, il faut comparer les biodisponibilités relatives des différentes voies afin de déterminer la posologie adéquate. Certains auteurs ont proposé que les laboratoires pharmaceutiques réalisent davantage d'essais sur ces voies afin de pouvoir donner des recommandations de prescription (5).

### Préparation du produit

L'injection doit être de faible volume (de préférence de 0,5 à 3 ml, bien que l'on puisse administrer 5 ml dans certains muscles) afin d'éviter une augmentation locale de pression responsable de douleurs (20). L'application de lidocaïne 45 minutes avant le geste permet de diminuer la douleur éventuelle.

### Réaliser une injection adaptée

L'administration du produit doit se faire préférentiellement dans le muscle conseillé dans le RCP à l'écart d'une zone infectée ou lésée. La taille de l'aiguille

doit être adaptée à la morphologie du patient afin d'atteindre le bon site. La rotation des points d'administration est recommandée pour éviter les lipodystrophies. Lorsque celles-ci sont présentes, il est nécessaire de changer de zone jusqu'à la disparition des éléments (10). Il n'est pas utile d'aspirer de l'air avec la seringue si l'injection n'a pas lieu dans l'aire dorso-glutéale (18).

## Les limites à l'injection intramusculaire ou sous-cutanée

### Efficacité parfois controversée

Une méta-analyse a évalué la différence d'efficacité entre les voies orale et intramusculaire chez des patients atteints de schizophrénie. Il a été démontré qu'il n'était pas plus efficace d'administrer les médicaments sous forme injectable que per os. Le retrait des patients des études était moins important avec les formes injectables qu'avec la voie orale, ce que les auteurs interprètent comme une meilleure observance au traitement. Il n'est pas possible de conclure sur le risque de rechute, car les études sont divergentes (21).

### Majoration de certains effets indésirables

La même méta-analyse montre une augmentation des effets indésirables extrapyramidaux avec les formes intramusculaires, mais le pourcentage d'effets indésirables totaux est identique avec les 2 formes galéniques. Le changement de mode d'administration modifie donc la fréquence des effets indésirables, mais le mécanisme n'est pas connu (21).

## Conclusion

Peu d'études se sont intéressées aux pratiques pour assurer un *switch* correct entre la voie orale et l'administration intramusculaire ou plus ponctuellement sous-cutanée. Il est nécessaire de prendre en compte de nombreux facteurs pour éviter une prise en charge inadaptée. Les laboratoires pharmaceutiques devraient être sollicités pour développer des études sur cette thématique, afin d'obtenir des informations permettant de guider les pratiques pour l'ensemble des produits sur le marché. Toutefois, lorsque le passage de la voie orale à la voie intramusculaire est réalisé en respectant toutes les règles, cette administration apporte une solution bien acceptée par les patients. ■

C. Bordet, B. Décaudin, P. Odou et G. Kosmalski déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

1. Bindler L, Chopin MV, Nuss P, Peretti CS. Dépression, schizophrénie, toutes les voies mènent-elles à la dopamine ? *La Lettre du Psychiatre* 2010;4(4):121-6.
2. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien. [Thèse de science, Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement]. Grenoble : université Joseph-Fourier ; 2009.
3. Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie. *L'Encéphale* 2009;35(1):80-9.
4. Krzystanek M, Krzeszowski D, Jagoda K, Krysta K. Long term telemedicine study of compliance in paranoid schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2015;(Suppl. 1):S266-8.
5. 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.
6. Seale JR. Importance of injecting vaccines into muscle. Parenteral vaccines must be given subcutaneously in patients with congenital bleeding disorders. *BMJ* 2001;322(7282):364.
7. Alcalay M. Complications musculaires de l'hémophilie : complications musculaires. *Arch Pédiatr* 2009;16(2):196-200.
8. Boulias C, Ismail F, Phadke CP. A delphi-based consensus statement on the management of anticoagulated patients with botulinum toxin for limb spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99(11):2183-9.
9. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Édition 2012. Coll. Varia. Saint-Denis : INPES, 2012. 488 p.
10. Jin JF, Zhu LL, Chen M et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:923-42.
11. Hôpitaux universitaires de Genève. Administration de médicaments par voie sous-cutanée [Internet]. Disponible sur : [https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/medic\\_voieSC.pdf](https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/medic_voieSC.pdf)
12. Wynaden D, Tohota J, Al Omari O et al. Administering intramuscular injections: how does research translate into practice over time in the mental health setting? *Nurse Educ Today* 2015;35(4):620-4.
13. Saux MC. Modifications de la pharmacocinétique en fonction de l'âge. In : G. Houin. Pharmacocinétique. Paris : Ellipses, 1990. p 164-84.
14. Labaune JP, Barré J, Flouvat B et al. Propriétés pharmacocinétiques des médicaments. Paris : Masson, 1990. p. 418.
15. Greenway K. Rituals in nursing: intramuscular injections. *J Clin Nurs* 2014;23(23-24):3583-8.
16. Burbridge BE. Computed tomographic measurement of gluteal subcutaneous fat thickness in reference to failure of gluteal intramuscular injections. *Can Assoc Radiol J* 2007;58(2):72-5.
17. Zaybak A, Güneş UY, Tamsel S, Khorshid L, Eşer I. Does obesity prevent the needle from reaching muscle in intramuscular injections? *J Adv Nurs* 2007;58(6):552-6.
18. Greenway K. Using the ventrogluteal site for intramuscular injection. *Nursing Stand* 2004;18(25):39-42.
19. Effectuer une injection sous-cutanée. *Prescrire* 2017;37(407):676-82.
20. Cocoman A, Murray J. Intramuscular injections: a review of best practice for mental health nurses. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2008;15(5):424-34.
21. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28(2):57-66.