

THESE  
pour le  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

**Fabien ERMINE**

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2010

**ETUDE COMPARATIVE ET REVUE DOCUMENTAIRE SUR L'USAGE DU  
SERUM SALIN VERSUS HEPARINE DANS L'ENTRETIEN DES CATHETERS  
VEINEUX CENTRAUX AU SEIN DU CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE SAINTE JUSTINE DE MONTREAL.**

**Président :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Doyen  
de la faculté de pharmacie de Nantes

**Membres du jury :** Madame le Docteur Brigitte MAULAZ, Pharmacien,  
chef de service de la Pharmacie de l'Hôpital Saint  
Jacques, CHU de Nantes, France

Madame le Docteur Catherine ALBRESPY,  
Pharmacien à Soudan, France

## SOMMAIRE

|  |               |
|--|---------------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>- 2 -</b>  |
| <b>PARTIE I : PRESENTATION DU STAGE AU QUEBEC .....</b>  | <b>- 4 -</b>  |
| A. MODALITES D'ECHANGES ENTRE NOS DEUX PAYS.....   | - 4 -         |
| <i>Les options sont séduisantes et uniques en Amérique du Nord : seul le Québec nous permet d'étudier en français tout en vivant une immersion dans un milieu américain et d'améliorer la langue anglaise en partageant un milieu francophone.</i> ..... | - 4 -         |
| B. COMPARAISON DES SYSTEMES UNIVERSITAIRES CANADIENS ET FRANÇAIS.....  | - 4 -         |
| C. DUREE ET DEROULEMENT DES STAGES .....   | - 6 -         |
| <b>PARTIE II : PRESENTATION DE L'EXERCICE PROFESSIONNEL DES PHARMACIENS AU QUEBEC.....</b>   | <b>- 8 -</b>  |
| A. UN PEU D'HISTOIRE .....   | - 8 -         |
| B. LA FORMATION ET L'ACCESSION A LA PROFESSION .....   | - 10 -        |
| C. L'ASSOCIATION DES FACULTES DE PHARMACIE DU CANADA .....   | - 13 -        |
| D. LA MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE SANTE UNIVERSEL AU QUEBEC.....   | - 13 -        |
| E. EVOLUTION DES SERVICES PHARMACEUTIQUES.....   | - 13 -        |
| F. L'EMERGENCE DE LA PHARMACIE CLINIQUE.....   | - 15 -        |
| G. DE LA PHARMACIE CLINIQUE AUX SOINS PHARMACEUTIQUES .....  | - 19 -        |
| H. ÉTAT ACTUEL DE LA PHARMACIE HOSPITALIERE CANADIENNE.....  | - 19 -        |
| I. SPECIALISTE EN PHARMACOTHERAPIE AVANCEE .....   | - 24 -        |
| <b>PARTIE III : PRESENTATION DU CHU DE SAINTE JUSTINE.....</b>   | <b>- 26 -</b> |
| A. DESCRIPTION .....   | - 26 -        |
| B. PARTICIPATION A L'ACTIVITE DE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN DE DIFFERENTES UNITES DE SOINS.....  | - 27 -        |
| 1. <i>Description de la Pharmacie du centre Hospitalier Sainte Justine</i> .....   | - 27 -        |
| 2. <i>Soins Intensifs</i> .....  | - 29 -        |
| 3. <i>Gynéco-obstétrique</i> .....   | - 30 -        |
| 4. <i>Unité de Greffes Hépatiques</i> .....  | - 30 -        |
| 5. <i>Unité de Fabrication</i> .....   | - 31 -        |
| C. ÉTUDES ET RECHERCHES REALISEES DANS LE CADRE DU STAGE DE CINQUIEME ANNEE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SAINTE-JUSTINE DE MONTREAL (CHUSJ), QC, CA.....  | - 32 -        |
| 1. <i>Recherche et réalisation d'un guide d'administration des médicaments en oncologie pédiatrique.</i> .....   | - 32 -        |
| <b>PARTIE IV : ETUDE PERSONNELLE.....</b>  | <b>- 34 -</b> |
| A. LE CATHETER VEINEUX CENTRAL .....   | - 34 -        |
| 1. <i>Description du cathéter veineux central</i> .....  | - 34 -        |
| 2. <i>Comment se déroule la mise en place d'un cathéter ?</i> .....  | - 36 -        |
| B. L'HEPARINE .....  | - 37 -        |
| 1. <i>Administration et surveillance</i> .....   | - 39 -        |
| 2. <i>Schéma de la coagulation</i> .....   | - 40 -        |
| 3. <i>Dangers liés à l'utilisation de l'héparine dans l'entretien des cathéters ?</i> .....  | - 41 -        |
| C. UTILISATION POTENTIELLE DU SERUM SALIN.....   | - 51 -        |
| 1. <i>Lieu de l'étude</i> .....  | - 53 -        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2. <i>Déroulement de l'étude</i> .....  | - 53 -    |
| D. RESULTATS.....   | - 56 -    |
| 1. <i>Revue documentaire</i> .....  | - 56 -    |
| 2. <i>Rencontres avec les assistants(es) sur les unités de soins</i> .....  | - 56 -    |
| E. TABLEAU REGROUPANT LES CHIFFRES DE LA REVUE DOCUMENTAIRE .....   | 58        |
| <b>DISCUSSION</b> .....   | <b>68</b> |
| A. CONCLUSION .....   | 72        |
| B. REVUE DOCUMENTAIRE ET EVALUATION AU SEIN D'UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE : SERUM SALIN VERSUS HEPARINE DANS L'ENTRETIEN DES CATHETERS CENTRAUX (ANNEXE II) ..... | 73        |
| C. RENCONTRES AVEC LES ASSISTANTS(ES) SUR LES UNITES DE SOINS .....   | 74        |
| D. RISQUES ENCOURUS PAR LE SURDOSAGE D'ANTICOAGULANT .....  | 74        |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | <b>77</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....   | <b>79</b> |
| <b>ANNEXES</b> .....  | <b>80</b> |
| ANNEXE I : EXEMPLE DE FICHE MEDICAMENTEUSE DU GUIDE D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE.....  | 80        |
| ANNEXE II : PUBLICATION AU JOURNAL DE PHARMACIE CLINIQUE.....   | 81        |
| ANNEXE III : QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DE LA PRATIQUE COURANTE DES CATHETERS A L'HOPITAL SAINTE JUSTINE.....   | 89        |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | <b>91</b> |

# INTRODUCTION

L'utilisation du sérum salin pour entretenir la perméabilité des cathéters veineux périphériques existe déjà depuis une quinzaine d'années dans le monde mais son efficacité pour les cathéters veineux centraux reste encore à démontrer en comparaison à l'héparine.

Ainsi l'Hôpital Pédiatrique Sainte Justine a entrepris de faire une recherche documentaire sur le sujet afin de justifier, ou non, une étude prospective de grande envergure.

En effet, la communauté médicale pédiatrique commence à porter un grand intérêt à ce sujet car outre les problèmes d'effets indésirables parfois associés à l'héparine, de nombreux cas de « surdosages thérapeutiques » apparaissent partout dans le monde. Effectivement l'utilisation de l'héparine pour l'entretien des cathéters veineux centraux oblige les équipes soignantes à administrer plusieurs « faibles doses » d'héparine. Cela provoque des surdosages par accumulation pouvant être mortels.

Au préalable, à travers une explication historique du système de santé québécois, nous aborderons les divers systèmes de protection et de surveillance qui ont permis, aujourd'hui de donner l'alerte sur ces surdosages par accumulation difficile à mettre en évidence au sein des services.

L'objectif de ce travail est la description du système de santé québécois et l'explication de la revue documentaire visant à faire la comparaison la plus complète et la plus objective possible de l'héparine versus le sérum salin pour l'entretien des cathéters veineux centraux.

Nous évoquerons donc :

- ✓ Une présentation du stage au Québec
- ✓ Une présentation de l'exercice professionnel des pharmaciens au Québec à travers :
  - La formation et l'accession à la profession
  - L'Association des Facultés de Pharmacie du Canada
  - La mise en place d'un système de santé universel au Québec
  - L'évolution des services pharmaceutiques
  - L'émergence de la pharmacie clinique

- Le passage de la pharmacie clinique aux soins pharmaceutiques
  - L'état actuel de la Pharmacie Hospitalière Canadienne
  - La fonction de spécialiste en pharmacothérapie avancée
- 
- ✓ Une présentation du CHU de Sainte Justine
  - ✓ L'étude personnelle en traitant des avantages et des inconvénients entre l'héparine et le sérum salin pour l'entretien des cathéters veineux centraux

# **PARTIE I : Présentation du stage au Québec**

## **A. Modalités d'échanges entre nos deux pays**

Le Canada et la France entretiennent d'excellentes relations au niveau universitaire. Avec 18 centres d'études canadiens en France et plus de 500 accords d'échanges d'étudiants conclus entre des établissements d'enseignement supérieur canadiens et français, la France se place en troisième position mondiale en matière d'envoi d'étudiants étrangers au Canada (et premier des pays européens). Par ailleurs, la France est l'une des destinations les plus prisées des étudiants postsecondaires canadiens, notamment parmi les pays non anglophones.

Depuis 2004, un accord sur la mobilité des jeunes facilite la circulation des jeunes canadiens et français âgés de 18 à 35 ans entre les deux pays. Les programmes établis par cet accord permettent jusqu'à 7 000 jeunes, de part et d'autre, de travailler et de faire des stages dans l'autre pays, et ce, pour une période allant jusqu'à 12 mois. En 2007, les 7 000 places accordées aux Français étaient attribuées dès la fin du mois de mai. Face à ce succès, le quota annuel a été porté à 9 500 places de chaque côté pour 2008 et à 12 000 pour 2009.(1)

Les options sont séduisantes et uniques en Amérique du Nord : seul le Québec nous permet d'étudier en français tout en vivant une immersion dans un milieu américain et d'améliorer la langue anglaise en partageant un milieu francophone.

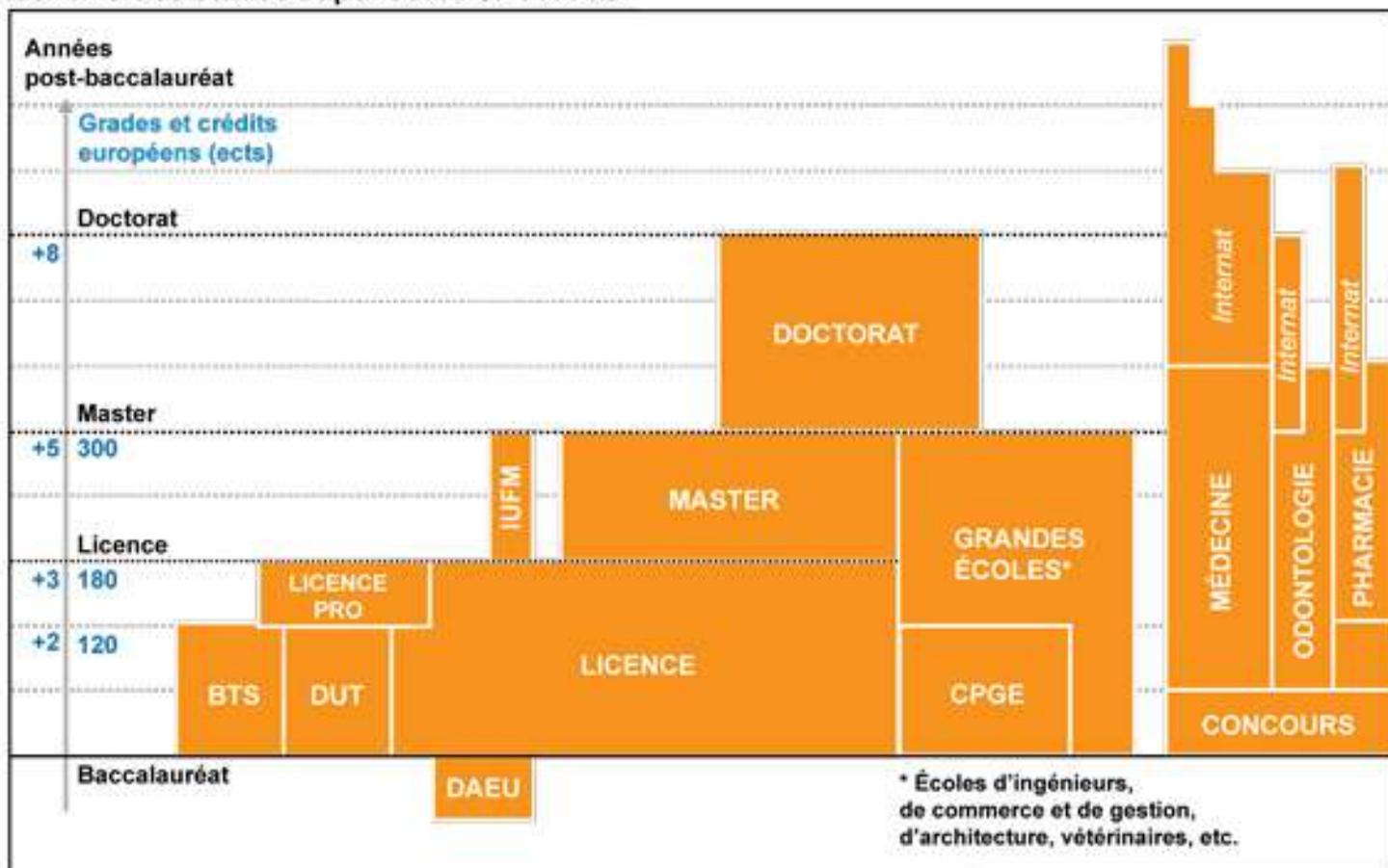
## **B. Comparaison des systèmes universitaires canadiens et français**

Les deux graphiques ci-après permettent de comparer les deux systèmes universitaires. La principale différence que j'ai pu noter est l'absence de concours au sein du cursus canadien. Chaque place universitaire est accordée sur dossier scolaire. Ce système permet d'éviter un engorgement des filières

d'enseignement et de favoriser des diplômes d'élites. Les étudiants canadiens qui postulent aux places universitaires ont obtenu leur « Cégep ». Le Cégep (Collège d'enseignement général et professionnel.) est l'équivalent, au Québec, des collèges communautaires. Les Cégeps proposent, en deux ans, un programme général préparant à l'université ou, en trois ans, un programme d'études techniques permettant l'accès au marché du travail. Dans les deux cas, le diplôme obtenu est un DEC (Diplôme d'études collégiales)

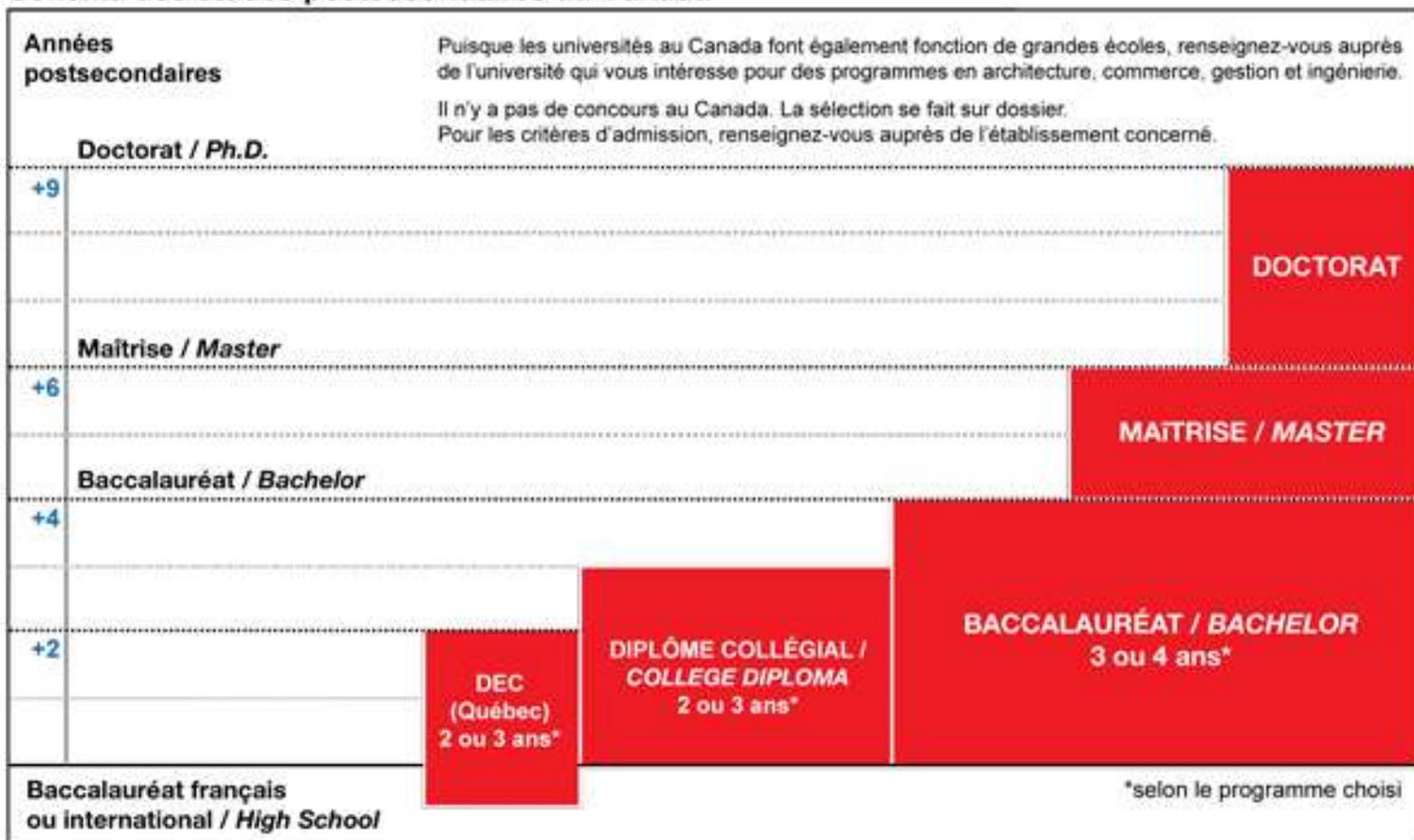
Au Canada le baccalauréat (Bachelor's Degree) correspond au grade de premier cycle offert par une université qui exige habituellement trois ou quatre années d'études à temps plein. Le doctorat (Ph.D.) est le grade de troisième cycle suivant immédiatement la maîtrise, qui exige ordinairement de trois à cinq ans d'études et/ou de recherche.

### Schéma des études supérieures en France



Source : [www.education.gouv.fr](http://www.education.gouv.fr)

## Schéma des études postsecondaires au Canada



### C. Durée et déroulement des stages

Le stage au Canada, de cinquième année hospitalo-universitaire en pharmacie fait partie intégrante du cursus français. Il est réalisé lors du quatrième trimestre de stage. L'accession à un poste de stagiaire à Montréal est particulièrement réglementée car il existe une forte demande. De ce fait, il faut fournir un travail constructif dans la continuité des attentes des professionnels de terrain. Un engagement personnel est demandé par le chef de service, Jean François Bussières. Il nous dirige directement sur un projet principal qui nous prend la majorité de notre trimestre. Notre temps restant devra être dédié à la découverte des différentes unités de soins de l'hôpital. On travaille à temps plein sur l'ensemble de la journée dans un bureau dédié aux internes québécois et aux externes étrangers. Ce cadre crée une émulation grâce aux multiples échanges avec d'autres étudiants ou avec les pharmaciens qui organisent des réunions de travail toutes les semaines.

L'équipe nous laisse un large champ d'action dans nos recherches et nous met à disposition l'ensemble des moyens nécessaires pour réaliser notre étude. J'ai pu ainsi me familiariser avec les différentes bases de données scientifiques internationales (PubMed, MedLine, etc...) et profiter de l'imposante bibliothèque du Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine (CHUSJ).

Il est également nécessaire de se renseigner sur l'histoire locale (de la pharmacie en particulier) car cela permet de nettement mieux comprendre le système mis aujourd'hui en place. En effet, leur histoire, relativement récente, est très riche en évènements de natures variées venus modifier la façon de vivre et de travailler. Par exemple une des périodes charnière correspond à la fin des années 1960 avec une importante baisse des vocations religieuses et un changement radical des mœurs canadiens.

La présence « ubiquitaire » des pharmaciens au sein de la structure hospitalière permet de toujours pouvoir poser une question et d'être encadré si nécessaire. Cette présence est rassurante dans certains services où la demande intellectuelle faite au pharmacien par les médecins ou l'ensemble du personnel soignant est très importante. La prise de décision doit souvent être rapide et est cliniquement décisive. Le pharmacien a un rôle nettement plus ancré dans l'hôpital que le pharmacien hospitalier français.

## **PARTIE II : Présentation de l'exercice professionnel des pharmaciens au Québec**

### **A. Un peu d'histoire**

Dès le 17<sup>ème</sup> siècle, des congrégations religieuses fondent les premiers hôpitaux d'Amérique du Nord à Québec, Trois-Rivières et Montréal, le premier étant l'Hôtel-Dieu de Québec en 1639. A l'époque, l'hôpital constitue le principal centre d'activité pharmaceutique dans la colonie, médecins et communautés religieuses se chargeant de la prescription, de la préparation et de la vente des médicaments. Cette façon de faire et le caractère rural de la population de la Nouvelle-France sont deux facteurs qui freinent l'installation d'apothicaires laïcs dans la colonie. Seulement quatre apothicaires peuvent d'ailleurs être recensés en Nouvelle-France.(2) Même si les activités pharmaceutiques ont lieu principalement en milieu hospitalier, elles ne sont pas nécessairement assumées par des pharmaciens, mais plutôt par des religieuses ou des médecins qui visitent les malades hospitalisés et leur prescrivent médicaments et traitement. (En France c'était un peu la même chose autrefois dans les hospices, des congrégations de religieuses catholiques fabriquaient les médicaments et les dispensaient aux malades)

L'apothicairerie constitue quant à elle le centre névralgique de l'établissement et la religieuse en charge de la pharmacie y assume des fonctions importantes. Par exemple, à l'Hôtel-Dieu de Québec, elle doit « voir à l'approvisionnement et au fonctionnement de l'apothicairerie, vérifier régulièrement la qualité des produits et, bien entendu, assumer la confection des médicaments ». Souvent, les religieuses en charge sont aidées par leurs consœurs mais il peut arriver que des laïcs, sans formation spécifique, les assistent dans leurs tâches.(2) A l'époque « l'apothicaresse » semble jouer un rôle actif dans différents secteurs de l'hôpital.

Dans certains établissements, elle est en grande partie responsable de l'aspect scientifique : il peut arriver qu'elle assiste le chirurgien lors des interventions. Elle est d'ailleurs responsable de la salle

d'opération. Elle accompagne le médecin lors de ses visites et c'est à elle que revient la tâche de réaliser les pansements et traitements des patients.(2)

Les religieuses demeureront omniprésentes dans les hôpitaux catholiques du Québec jusqu'au début des années 1960 et la majorité des pharmacies d'hôpitaux seront sous leur direction pendant toute cette période.

Jusqu'au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, la profession de pharmacien d'hôpital se développe et subit de nombreuses transformations. Dans l'après guerre, la prolifération des médicaments « industriels » fait que les préparations magistrales occupent une part de moins en moins importante du travail quotidien du pharmacien d'établissement. Cette transformation modifie aussi le mode de distributions des médicaments dans les hôpitaux. Le pharmacien, qui préparait les prescriptions pour une durée variant de sept à dix jours, prend désormais en charge les prescriptions individuelles alors que les médicaments administrés par voies intraveineuses sont préparés à l'étage par les infirmières, à partir des fioles de produits stériles envoyées dans les réserves des unités de soins.

Après la Deuxième Guerre mondiale, l'état devient de plus en plus interventionniste dans le domaine de la santé. Les gouvernements financent, entre autres, les recherches médicales ou le développement de programme de santé. L'expansion du réseau hospitalier et la hausse de fréquentation des établissements de santé liée à la popularité des assurances privées viennent par ailleurs augmenter la demande pour les pharmaciens dans les établissements. De plus l'apparition de nouveaux médicaments à un rythme accéléré dans l'après-guerre exige une expertise développée dans les hôpitaux où des traitements médicamenteux complexes sont de plus en plus sollicités.

Tous ces éléments font prendre conscience de l'importance du pharmacien au sein de l'établissement de santé. Les premières résidences en pharmacie hospitalière au Canada sont implantées en 1958 et dès 1961, l'université de Montréal conçoit un programme de deuxième cycle visant à former des pharmaciens d'hôpitaux.

Au Québec, la baisse des vocations religieuses, qui débute dans les années 1950 et se poursuit dans les décennies suivantes, rend disponibles plus de postes pour les laïcs dans les hôpitaux, notamment dans les services de pharmacie. C'est à partir de ce moment que des regroupements de pharmaciens d'hôpitaux commencent à se former dans la province à l'instigation de pionniers tel que André Boissinot, pharmacien à l'Hôpital du Saint-Sacrement à Québec.

## **B. La formation et l'accèsion à la profession**

Jusqu'en 1953, la formation du candidat à la Pharmacie consiste principalement en un apprentissage auprès d'un pharmacien licencié et les exigences académiques, quoique augmentant pendant cette période, restent somme toutes limitées. En 1953, la loi de pharmacie est modifiée et le Bachelor's Degree devient obligatoire à l'obtention d'une licence. Même si la durée des études est fixée à quatre ans, les étudiants doivent aussi réaliser un stage de 2000 heures pendant leurs études, en plus d'œuvrer auprès d'un pharmacien licencié pendant un an après l'obtention du Bachelor's Degree, avant d'obtenir la licence en pharmacie.

Au Québec, la pharmacie clinique est intégrée aux programmes de premier cycle en pharmacie de l'Université de Montréal et de l'Université de Laval au début des années 1970. L'élaboration de stages cliniques se déroulant dans les unités de soins de certains hôpitaux pour les étudiants de premier cycle marque un premier pas vers l'implantation de la pharmacie clinique dans les hôpitaux. Ce sont toutefois les résidents qui complétant une formation de deuxième cycle en pharmacie d'hôpital sont les pionniers dans ce domaine. Leur présence continue au sein des équipes de soins et leurs projets portant souvent sur l'implantation de services cliniques de pharmacie dans différents secteurs des hôpitaux ont grandement influencé le développement de la pratique en favorisant la présence du pharmacien au sein des équipes de soins.

Dès 1992, la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal intègre le concept des soins pharmaceutiques à son programme de Bachelor's Degree en prolongeant le nombre de semaines de stages. Le concept est reconnu par l'OPQ (Ordre des Pharmaciens du Québec) qui adopte une définition québécoise des soins pharmaceutiques : « ensemble des actes et des services que le pharmacien doit procurer à un patient dans le but de lui procurer une pharmacothérapie visant l'atteinte d'objectifs thérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative ».(3)

La faculté de pharmacie de l'Université de Montréal décide, au début des années 2000, de remplacer le Bachelor's Degree en pharmacie par un doctorat professionnel de premier cycle pour intégrer globalement le concept de soins pharmaceutiques dans la formation des étudiants. Ce nouveau doctorat est offert depuis septembre 2007 à la nouvelle cohorte d'étudiants. Les stages de l'ordre de 1<sup>er</sup> cycle et d'internat ont été intégrés à la formation universitaire. La mise à niveau à un programme de doctorat professionnel est en phase avec la tendance américaine où le baccalauréat en pharmacie n'est plus offert depuis quelques années. L'impact de cette mise à niveau sera important pour le réseau hospitalier, le nombre de semaines de stage en hôpital par étudiant passe de sept semaines à seize semaines au cours de sa formation de quatre ans, sans compter que la cohorte annuelle d'étudiants, de 140 en 1999, est passée à 200 en 2007.

La profession de pharmacien requiert à la base une formation universitaire de 1<sup>er</sup> cycle, soit un baccalauréat en pharmacie de 4 ans (8 sessions) ou un doctorat professionnel en pharmacie de 4 ans (9 sessions). L'Université de Montréal et l'Université Laval offrent un programme de formation en pharmacie donnant ouverture au permis d'exercice au Québec.

Une formation de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle universitaire est également offerte pour les pharmaciens désirant parfaire leur formation ou approfondir certaines dimensions de la profession. Le candidat à la profession qui souhaite exercer en établissement de santé doit de préférence obtenir une maîtrise en pratique pharmaceutique (Université de Montréal) ou en pharmacie d'hôpital (Université Laval), prolongeant la formation d'environ 2 ans (4 sessions).(4)

Pour travailler au Québec comme pharmacien, il est obligatoire d'être membre de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Étant donné le haut degré d'attributs communs pour l'exercice de la pharmacie au Canada, l'Ordre est signataire d'un accord de mobilité de la main-d'œuvre avec les provinces et territoires du Canada. Ainsi, un pharmacien détenant une licence, un permis d'exercice et/ou étant inscrit à titre de pharmacien dans une province ou un territoire canadien signataire de l'accord, verra ses qualifications reconnues au Québec.

Les signataires ont convenu d'inscrire à titre de pharmacien les candidats qui détiennent un permis d'exercice ou une licence non restreint dans la province ou le territoire d'un signataire, et qui satisfont aux exigences énoncées en terme d'études requises ou équivalences :

- au minimum, Bachelor's Degree au sein d'un programme de pharmacie accrédité par le Conseil canadien de l'agrément des programmes de pharmacie (CCAPP) suivi dans une université canadienne
- des études dans un programme qui est substantiellement équivalent tant sur le plan académique qu'en formation clinique et/ou expérience.

## **C. L'Association des Facultés de Pharmacie du Canada**

En 1944 l'association des facultés de Pharmacie du Canada (AFPC) a été constituée à la Conférence Canadienne des Facultés de Pharmacies. A cette époque, sept écoles de pharmacie se sont formées pour permettre une éducation de haute qualité pharmaceutique au Canada.

A l'heure actuelle, cette association regroupe neuf universités de Pharmacie du Canada. Leurs missions sont de développer et d'implanter les institutions et les programmes qui permettront d'augmenter les échanges d'idées, d'améliorer les relations entre les organisations et de promouvoir l'excellence de l'éducation et de la recherche pharmaceutique.

## **D. La mise en place d'un système de santé universel au Québec**

Dès le début des années 1960, les gouvernements canadien et québécois manifestent la volonté de réformer le système de santé. Plusieurs commissions d'enquête sont créées pour déterminer les objectifs et les modalités de fonctionnement de ce nouveau système. Le gouvernement fédéral lance d'abord la Commission royale d'enquête sur les services de santé (Commission Hall), en 1961, pour identifier les besoins de la population en soins de santé et les effectifs nécessaires à cette transformation. Cette commission suggère la mise en place d'un régime de santé universel à travers le pays.(5)

## **E. Evolution des services pharmaceutiques**

A la fin des années 1960, des études démontrent les risques d'erreurs élevées associées au mode de distribution décentralisée vers les unités de soins. Dès lors, la centralisation des médicaments à la pharmacie devient la première étape dans la lutte contre l'erreur de médication. Malgré cette mesure le

risque d'erreur demeure élevé et des discussions s'amorcent dans les années 1970 autour de l'implantation de systèmes de distribution unitaire.

Santé et Bien-être Canada octroient des fonds pour une étude sur la distribution unitaire mais de tels systèmes tardent à s'implanter dans les hôpitaux canadiens. Dans les années 1980 encore, beaucoup d'hôpitaux n'emploient toujours pas de pharmaciens et les systèmes de distribution unitaire sont peu répandus dans les établissements de santé.

Des évènements tragiques tels ceux survenus au *Toronto Hospital for Sick Children* (THSC) au début des années 1980 mettent en évidence l'occurrence élevée d'erreurs de médication dans les hôpitaux et la désuétude des systèmes de distribution.

Tout d'abord, à l'été 1980, une série de morts mystérieuses surviennent au THSC et sont associées à des erreurs de médication, dont probablement une surdose en digoxine chez certains patients. Puis, en 1982, le décès d'un bébé de quatre semaines est signalé et associé à une surdose d'épinéphrine, dont la bouteille avait été prise pour une bouteille de vitamine E étant donné la ressemblance entre les deux étiquettes.

Cinq autres décès sont soupçonnés d'être liés à la même cause. Ces faits ne sont pas sans rappeler, par exemple, les accidents récemment recensés en France avec le chlorure de potassium.(6) Ces évènements ont mené à des commissions d'enquête en Ontario où une réflexion complète est effectuée sur les systèmes de distribution unitaire.(7) De plus les pharmaciens révèlent que les erreurs de médicaments sont fréquentes dans les hôpitaux et qu'elles peuvent atteindre une administration sur 200 à l'unité de cardiologie du THSC.(8)

La commission d'enquête instituée suite à ces évènements propose une série de mesures pour améliorer la prestation des services pharmaceutiques dans les hôpitaux.

Il est recommandé d'implanter des services de distribution unitaire dans tous les hôpitaux du pays grâce auxquels les médicaments, au lieu d'être distribués en grande quantité sur les unités de soins, sont désormais préparés à la pharmacie en dose individuelle pour 24 heures avant d'être acheminés au niveau des unités de soins.(9)

Des recommandations sont aussi émises afin que Santé Canada réglemente l'étiquetage des médicaments pour éviter les erreurs, que les réserves de médicaments à l'étage soit surveillées de plus près par les pharmaciens qui devraient assurer une présence régulière sur les unités de soins, et que les effectifs de personnel infirmier et pharmaceutique soient augmentés afin d'éviter d'autres tragédies.

Le THSC amorce dès lors une restructuration de ses services en embauchant des pharmaciens supplémentaires et en implantant un système de distribution unitaire sur certaines unités de soins critiques dans l'établissement.(10)

## **F. L'émergence de la pharmacie clinique**

Au début des années 1960 un nouveau concept, celui de pharmacie clinique, apparaît aux Etats-Unis et redéfinit le rôle du pharmacien. Cette nouvelle façon de faire porte une attention particulière aux besoins des patients par une analyse de la médication et l'observation de la réponse au traitement.

Pour ce faire, le pharmacien est présent dans les unités de soins et est graduellement intégré à une équipe soignante multidisciplinaire. Le concept de pharmacie clinique en milieu institutionnel est reconnu par *l'American Society of Hospital Pharmacist (ASHP)* en 1970. Cette dernière incite les hôpitaux à rendre leurs installations disponibles aux écoles de pharmacie pour la mise sur pied de formations cliniques.

Bien qu'accueillie froidement au départ, la pharmacie clinique se taille graduellement une place au sein de la profession. L'enseignement clinique apparaît dans les universités américaines au milieu des années 1970 et de nombreux programmes de résidence en pharmacie clinique obtiennent leur accréditation.

De plus l'ASHP donne le sous-titre *American Journal of Clinical Pharmacy* à sa revue, *American Journal of Hospital Pharmacy*, en 1968 et lance *Clinical Pharmacy* en 1982. Enfin, des pharmaciens non satisfaits de la réaction de l'ASHP face à la pharmacie clinique forment l'*American College of Clinical Pharmacy (ACCP)* en 1986.(11)

L'ACCP définit d'abord le concept de pharmacie clinique comme étant « Une spécialité de science de santé qui inclut l'application, par des pharmaciens, des principes scientifiques de pharmacologie, de toxicologie, de pharmacocinétique et de thérapie de soins pour les patients ».(12)

Au Canada la pharmacie clinique fait son apparition dans certains hôpitaux à la fin des années 1960. Au début, des pharmaciens se déplacent sur les unités de soins pour réviser la médication et s'assurer que les dosages sont appropriés. Le pharmacien vérifie aussi les stocks sur les unités et renouvelle les prescriptions des patients hospitalisés pour une période prolongée.

Peu à peu, le pharmacien devient plus présent au sein de l'équipe multidisciplinaire en assurant une présence pendant les rondes des médecins, en fournissant l'information sur les médicaments et les interventions thérapeutiques, en obtenant l'historique pharmaceutique du patient, en prenant en charge le monitoring et en conseillant les patients sortants sur leur thérapie médicamenteuse.(13)

Dans les années 1980, la SCPH publie un livre blanc sur la pharmacie clinique qui comporte quatre niveaux de soins basés sur des activités et des tâches.

Bien que la pharmacie clinique soit l'approche privilégiée par le législateur pour professionnaliser le domaine de la pharmacie et que l'hôpital représente le lieu de prédilection pour développer cette approche, l'intégration du concept y rencontre toutefois plusieurs obstacles dont la pénurie de pharmaciens dans certains hôpitaux ou l'inexistence du service de pharmacie dans certains établissements de petite taille (selon l'APES, près du tiers des hôpitaux n'avait pas recours au service d'un pharmacien en 1977) et notait l'absence de personnel qualifié pour seconder les pharmaciens dans les tâches de gestions et de distributions.(2)

De plus l'intégration du pharmacien à une équipe multidisciplinaire rencontre l'opposition des autres membres de cette équipe, notamment les infirmières, désireuses de préserver leurs acquis.

A l'aube des années 1980, l'implantation de la pharmacie clinique nécessite donc une révision des rôles de chaque membre de l'équipe et la délimitation des frontières entre les tâches de chacun.

Les pharmaciens doivent poursuivre leurs efforts tout au cours des années 1980 pour convaincre le personnel médical, paramédical et infirmier de l'importance du pharmacien dans l'établissement.(2)

Pourtant dès 1969, un article de la revue *Modern Hospital*, que la SPPH reproduit dans sa revue, souligne que « l'espoir de la profession comme profession est dans les hôpitaux et non pas dans la pharmacie de détail et alors seulement dans les hôpitaux préparés pour la nouvelle ère de la pharmacie clinique » sans quoi la « pharmacie [qui] ne se limite qu'au rôle de dispensateur [serait] devenue inutile ».(14)

Cette affirmation ne pouvait juger de l'évolution actuelle de la pharmacie d'officine au Canada comme en France mais recentrait déjà le débat sur une conception de la pharmacie comme une profession de spécialiste et prévenait la rupture d'un système trop mercantile.

Malgré cela, la pratique de la pharmacie a beaucoup évolué au cours des dernières décennies. La pharmacie clinique a d'abord permis le développement d'activités pharmaceutiques de pointe où le médicament déclenche une intervention pharmaceutique telles que la pharmacocinétique, la

pharmacovigilance, le monitoring de l'antibiothérapie, les conseils aux patients pour les médicaments à index thérapeutique étroit.

Cette approche a permis d'améliorer la qualité des soins tout en morcelant les activités pharmaceutiques. Dans certaines situations, le patient pouvait donc rencontrer plus d'un pharmacien au cours d'un épisode de soins.

Dans la section V du code de la santé public canadien(15) concernant l'exercice de la pharmacie, le rôle du pharmacien est décrit précisément. Il consiste à évaluer et à assurer l'usage approprié des médicaments afin notamment de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques, à préparer, à conserver et à remettre des médicaments dans le but de maintenir ou de rétablir la santé. On y retrouve six activités réservées.

Dans le cadre de l'exercice de la pharmacie, les activités réservées au pharmacien sont les suivantes:

1. Emettre une opinion pharmaceutique;
2. Préparer des médicaments;
3. Vendre des médicaments, conformément au règlement pris en application de l'article 37.1;
4. Surveiller la thérapie médicamenteuse;
5. Initier ou ajuster, selon une ordonnance, la thérapie médicamenteuse en recourant, le cas échéant, aux analyses de laboratoire appropriées;
6. Prescrire un médicament requis à des fins de contraception orale d'urgence et exécuter lui-même l'ordonnance, lorsqu'une attestation de formation lui est délivrée par l'Ordre dans le cadre d'un règlement pris en application du paragraphe o de l'article 94 du Code des professions (chapitre C-26).

## **G. De la pharmacie clinique aux soins pharmaceutiques**

Le concept de soins pharmaceutique voit le jour aux Etats-Unis en 1989 avec la parution de l'article de Helper et Strand "*Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care*" qui définit le concept de soins pharmaceutiques comme étant "[...] *the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patients quality of life. These outcomes are cure of a disease, elimination or reduction of a patients's symptomatology, arresting or slowing of a process, preventing a disease or symptomatology*".(16) ("La mise à disposition responsable de traitement médicamenteux dont le but est de réaliser une amélioration de la qualité de la vie des patients. Ces résultats sont la guérison d'une maladie, l'élimination ou la réduction de la symptomatologie chez les patients, l'arrêt ou le ralentissement d'un processus, la prévention d'une maladie ou d'une symptomatologie.")

## **H. État Actuel de la Pharmacie Hospitalière Canadienne**

À l'heure où la pharmacie clinique se développe dans les hôpitaux français, les Québécois évoluent vers une approche plus « sociale » du travail du pharmacien clinicien: les soins pharmaceutiques.

Cette démarche engage le pharmacien clinicien dans un processus visant, non seulement la gestion de la thérapeutique appliquée à un patient donné (interactions, effets indésirables, résultats biologiques, adaptations posologiques), mais aussi l'accompagnement et l'évaluation comportementale, sociale et économique de ce dernier.

L'ordre des pharmaciens du Québec définit les soins pharmaceutiques comme « l'ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient, afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative ». Pour mener à bien

cette pratique, il est indispensable que le pharmacien soit intégré dans le service clinique et qu'il engage sa pleine responsabilité quant aux résultats obtenus suite à ses interventions.(17)

Dès 1992, la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal intègre le concept des soins pharmaceutiques à son programme de Bachelor's Degree en prolongeant le nombre de semaines de stages.

Ce concept est reconnu par l'OPQ. Dans la foulée de cette refonte, la Faculté met en place un processus d'agrément des hôpitaux et leur soumet des contrats d'affiliation plus exigeants qui requièrent la présence des pharmaciens dans les unités de soins pour que le milieu et les stages de 2<sup>ème</sup> cycle soient agréés.

Le principe des soins pharmaceutiques intègre les activités pharmaceutiques de pointe dans une approche beaucoup plus globale où le dénominateur commun est le patient plutôt que le médicament. À cet égard, le pharmacien, intégré à une équipe multidisciplinaire, a la responsabilité de surveiller toute la pharmacothérapie de ses patients en faisant appel à ses connaissances en pharmacocinétique, en pharmacovigilance, en antibiothérapie, tout en ayant la préoccupation d'identifier et de résoudre, autant que faire se peut, tous les problèmes reliés à la pharmacothérapie.(18)

En 2001, la Société pharmaceutique a diffusé des lignes directrices sur l'optimisation de la pratique des soins pharmaceutiques en milieu hospitalier. En 2001 et 2004, elle a rendu public des énoncés et des documents d'information sur ces mêmes soins pharmaceutiques.

La Société Canadienne des Pharmaciens d'Hôpitaux (SCPH) a publié de nombreux documents sur la pratique des soins intégrés, le maintien de la compétence des pharmacies d'hôpitaux et une pratique pharmaceutique axée sur les résultats de soins et les soins pharmaceutiques.

En 2008, elle a publié une version révisée de son initiative 2015 qui énonce 6 buts principaux et 38 objectifs.(19) Ceux-ci sont notamment des cibles mesurables de mise en œuvre qui, de l'avis de la Société, peuvent être atteintes par les hôpitaux canadiens d'ici 2015. La majorité ne seront réalisées d'ici 2015 que si les pharmaciens d'hôpitaux réussissent à se doter dans leur établissement d'un ensemble approprié de programmes et de services de pharmacie clinique.

Au Canada, le document en question comporte un objectif qui dit que, d'ici 2015, tous les nouveaux pharmaciens accédant à la pratique en milieu hospitalier ou dans un autre milieu de soins auront mené à bien un programme de résidence certifié par le Conseil Canadien de Résidence en Pharmacie d'Hôpital (CCRPH).

Certains s'interrogent sur la nécessité d'une telle exigence, mais d'autres font valoir qu'ils parviendront plus rapidement à des services optimaux de pharmacie clinique dans tous les milieux de soins au Canada si les pharmaciens en début de pratique reçoivent ce complément de formation à la suite de l'obtention de leur grade de premier cycle en pharmacie.

Les pharmaciens d'hôpitaux consacrent déjà proportionnellement leur temps :

- 45 %  $\pm$  17 % aux activités cliniques
- 42 %  $\pm$  19 % pour la distribution de médicaments
- 6 %  $\pm$  4 % pour l'enseignement
- de 6 %  $\pm$  6 % pour les autres activités non liées aux soins aux patients
- et de 1 %  $\pm$  2 % pour la recherche pharmaceutique.

Le réseau de la Santé et des Services sociaux du Québec emploie actuellement plus de 1 200 pharmaciens. Pour les prochaines années, les prévisions de main-d'œuvre indiquent des besoins d'embauche de plus de 110 candidats par année. Dans le but d'intéresser la relève à travailler en milieu hospitalier, le ministère de la Santé et des Services sociaux propose aux étudiantes et étudiants du baccalauréat en pharmacie un programme d'intéressement à faire carrière dans les établissements de santé du Québec.

Quelques auteurs (20)(21)(22) ont procédé à des revues systématiques pour évaluer l'impact des services cliniques des pharmaciens sur des résultats liés à la santé.

Les interventions des pharmaciens auprès de la clientèle hospitalisée ont pour effet :

- de réduire la survenue d'effets indésirables (7 études sur 12)
- d'améliorer l'observance thérapeutique (7 études sur 11)
- de réduire la durée du séjour (9 études sur 17).
- Aucune des études n'a démontré d'impact négatif sur les clientèles.

Depuis 2007, l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) a rendu public un nouveau plan stratégique, révisé sa définition de la pharmacie clinique et proposé un nouvel ensemble de compétences de base du pharmacien clinicien. Cet organisme définit ainsi la pharmacie clinique :

*« C'est une discipline des sciences de la santé où les pharmaciens donnent aux patients des soins qui optimisent la pharmacothérapie et favorisent la santé, le bien-être et la prévention de la maladie. La pratique de la pharmacie clinique épouse les principes des soins pharmaceutiques; elle joint un souci du soin des patients à tout ce qui est savoir, expérience et jugement thérapeutiques, le but étant d'assurer des soins optimaux aux patients. En tant que discipline, la pharmacie clinique est également tenue de contribuer à l'enrichissement du savoir pour la promotion de la santé et de la qualité de vie. Le pharmacien clinicien s'occupe des patients dans tous les milieux de soins. Il possède une connaissance approfondie des médicaments qui s'intègre à une compréhension de base des sciences biomédicales, pharmaceutiques, socio-comportementales et cliniques. Pour parvenir aux résultats souhaités en thérapie, il applique des directives thérapeutiques par données probantes, les découvertes scientifiques, les technologies en émergence et les principes utiles en matière juridique, éthique, sociale, culturelle, économique et professionnelle. Ainsi, il est responsable et comptable de la gestion de la pharmacothérapie dans les soins directs aux patients, qu'il exerce son activité en consultation ou en collaboration avec d'autres professionnels de la santé ou indépendamment d'eux. Les chercheurs en pharmacie clinique créent, diffusent et appliquent de nouvelles connaissances qui viennent améliorer la santé et la qualité de vie. Dans le système de santé, les pharmaciens cliniciens se spécialisent dans*

*l'utilisation thérapeutique des médicaments. Ils présentent couramment des évaluations et des recommandations pharmacothérapeutiques aux patients et aux professionnels de la santé. Ils sont une grande source d'indications et de conseils scientifiques au sujet du caractère sécuritaire, approprié et rentable de l'utilisation des médicaments [traduction]. »*

Nombre de pharmaciens en milieu communautaire et en milieu hospitalier au Canada en 2009.(23)

| <b>Juridiction</b>       | <b>Pharmacien<br/>pratiquant en<br/>communautaire</b> | <b>Pharmacien<br/>pratiquant en<br/>Hôpital</b> | <b>Autres</b> | <b>Total des<br/>Pharmaciens<br/>licenciés</b> |
|--------------------------|---|---|---------------|--|
| Alberta                  | N/D   | N/D   | N/D           | 3,726  |
| Colombie-Britannique     | 2,806   | 683   | 872           | 4,361  |
| Manitoba                 | 911   | 277   | 58            | 1,246  |
| Nouveau Brunswick        | 580   | 127   | 13            | 720  |
| Terre-Neuve et Labrador  | 438   | 92  | 34            | 564  |
| Territoire du Nord-Ouest | 24  | 0   | 0             | 24   |
| Nouvelle Ecosse          | 818   | 186   | 101           | 1,105  |
| Nunavut                  | 23  | 0   | 0             | 23   |
| Ontario                  | 7,877   | 1,636   | 1,383         | 10,896   |
| Ile du Prince Edward     | 138   | 24  | 10            | 172  |
| Québec                   | 5,368   | 1,310   | 550           | 7,228  |
| Saskatchewan             | 977   | 205   | 97            | 1,279  |
| Yukon                    | 28  | 3   | 9             | 40   |
| DND                      | 93  | 0   | 1             | 94   |
| <b>CANADA</b>            | <b>19,988</b>   | <b>4,543</b>                                    | <b>3,127</b>  | <b>31,384</b>                                  |

**\*DND : Données Non Disponibles**

## I. Spécialiste en pharmacothérapie avancée

En vertu du système professionnel québécois, seul un ordre professionnel est habilité à reconnaître la spécialité de ses membres.

Les ordres exercent ce privilège généralement en reconnaissance des certificats émis par un tiers externe indépendant.

Ainsi, bien qu'on évoque la spécialité d'un pharmacien parce qu'il a complété des stages de formation au Québec ou ailleurs, qu'il pratique et fait preuve de compétences dans une discipline donnée, par exemple en pédiatrie ou qu'il appartienne à un regroupement de professionnels, tel que le regroupement des pharmaciens en hémato-oncologie de l'APES, par exemple, qu'il ait obtenu un certificat d'un organisme externe (certificat en psychiatrie du *Board of Pharmaceutical Specialities* (BPS)), qu'il ait une pratique novatrice (développement clinique de monitoring cardiaque), ce pharmacien n'est pas reconnu comme un pharmacien spécialiste.

En vertu de la *Loi sur la Pharmacie*, « un pharmacien ne peut, relativement à l'exercice de sa profession, se désigner autrement que comme pharmacien ; il est autorisé à utiliser un titre de spécialiste uniquement s'il est détenteur d'un certificat de spécialiste délivré conformément au code des professions.(24)

Lors du congrès de l'APES en 2000 portant sur le thème de la réforme professionnelle, il apparaît évident qu'une reconnaissance de la formation de second cycle en pharmacie soit donnée par l'OPQ, nonobstant que le détenteur soit en milieu hospitalier ou communautaire.

Le bureau de l'OPQ adopte, en novembre 2004, une résolution unanime pour enclencher le processus de reconnaissance des spécialités en pharmacie (Ordre des Pharmaciens du Québec – résolutions BU021210-13 et BU060322-21). Dans sa résolution, le bureau reconnaît de façon unanime :

- L'existence au Québec de programmes de formation permettant l'acquisition de connaissances théoriques et pratiques de nature spécialisées
- L'existence de pratiques spécialisées fondées sur ces programmes de formation théoriques et pratiques
- La nécessité d'actualiser cette reconnaissance par l'adoption de règlements l'autorisant à émettre des certificats de spécialistes.
- Que cette réglementation reconnaisse initialement, sur le modèle développé par le *Board of Pharmaceutical Specialities*, une spécialité, soit la pharmacothérapie avancée.

Les premiers certificats de spécialiste en Pharmacie ont été délivrés pour la promotion 2008-2009 avec laquelle j'ai travaillé.

## **PARTIE III : Présentation du CHU de Sainte Justine**

### **A. Description**

Le CHU Sainte-Justine est le seul établissement de santé dédié exclusivement aux enfants, aux adolescents et aux mères au Québec. Les professionnels de la santé prodiguent des soins et offrent des services distincts dans deux centres situés à Montréal. Soit le Centre Hospitalier Sainte-Justine du chemin de la Côte-Sainte-Catherine et le Centre de Réadaptation Mère et Enfant (CRME), de la rue Bélanger Est.

Le CHU Sainte-Justine c'est :

- Près de 20 000 jours d'hospitalisation par année
- Près de 200 000 consultations en cliniques externes et soins de jour par année (166 069 pour 2007-2008)
- Près de 60 000 consultations par année aux urgences (57 760 pour 2007-2008)
- Plus de 3 000 accouchements par année (3 086 pour 2007-2008)
- 8 470 usagers au Bloc opératoire (% en chirurgie d'un jour : 51,1 %)
- 489 lits, dont 40 au Centre de réadaptation Mère et Enfant

L'équipe du CHU Sainte-Justine, c'est :

- 430 médecins
- 1300 infirmiers
- 1000 professionnels de la santé
- 175 chercheurs
- 300 bénévoles
- plus de 4000 stagiaires et étudiants de toutes disciplines

## **B. Participation à l'activité de Pharmacie Clinique au sein de différentes Unités de Soins**

Les soins pharmaceutiques peuvent être décrits à partir de cas cliniques selon six étapes successives, visant à :

1. Etablir une relation de confiance avec le patient et sa famille;
2. Obtenir l'information concernant le profil du patient, son historique médicamenteux, ses habitudes de vie et sa façon de gérer ses médicaments, grâce, notamment, à des échanges avec le pharmacien d'officine;
3. Evaluer cette information, sur la base d'une grille locale visant à identifier les principales situations à prendre en compte;
4. Elaborer le plan de soins, conjointement avec le patient et avec les autres membres de l'équipe soignante;
5. Appliquer le plan de soins pharmaceutiques, en accord avec les objectifs thérapeutiques à atteindre et les indicateurs de suivi nécessaires;
6. Réévaluer le plan de soins pharmaceutiques avant la sortie du patient.

### **1. Description de la Pharmacie du centre Hospitalier Sainte Justine**

Le département est composé d'une équipe d'environ 100 personnes, dont 34 pharmaciens, presque autant d'assistants techniques en pharmacie séniors et du personnel de soutien. Au niveau des services la gestion du dossier pharmacologique et la distribution des médicaments mène à 1 million de transactions et près de 500 000 préparations annuelles. Les pharmaciens se sont spécialisés dans une douzaine de secteurs de pointe :

- l'obstétrique-gynécologie
- la néonatalogie
- les soins intensifs pédiatriques
- l'hémato-oncologie
- la greffe de moelle-osseuse

- la pédiatrie
- les maladies infectieuses
- l'immunologie
- la nutrition parentérale
- la pneumologie
- l'hépatologie
- la gastro-entérologie.

Le Centre d'information sur les médicaments en grossesse et allaitement (IMAGe) offre ses services aux professionnels de la santé du Québec.

Les membres du département de pharmacie participent à l'enseignement de premier et de deuxième cycle de l'Université de Montréal. Ils participent aussi à la formation d'assistants techniques en pharmacie (équivalent préparateurs) et des programmes de formation des écoles professionnelles. De plus, le département offre un programme de stage et de fellowship (échange de professionnels diplômés) aux étudiants en pharmacie et pharmaciens de l'étranger.

Le service pharmaceutique de support à la recherche (SPSR) et l'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) permettent aux pharmaciens de s'impliquer en recherche. L'équipe publie une cinquantaine de publications/abrévés et participent à de nombreuses communications orales chaque année.

L'unité principale de la Pharmacie se compose de la distribution, de la fabrication, de la zone commande et gestion de stocks et de la zone administrative. La distribution se divise entre le secteur de validation où les pharmaciens sont chargés de vérifier les ordonnances informatiques provenant de l'ensemble des services et le secteur de préparations des cassettes où les techniciens préparent les chariots pour les services.

L'ensemble de ces zones est entièrement informatisée et liée par des logiciels « faits maison » très performants. Ils permettent une gestion en temps réel des différents pôles ainsi qu'une amélioration des coûts et de la qualité du circuit du médicament.

## 2. Soins Intensifs

L'équipe des soins intensifs est un milieu idéal pour permettre l'apprentissage. L'équipe de médecins et d'infirmières est accueillante, permettant une intégration rapide. Plusieurs responsabilités sont transférées au résident pendant son stage, permettant ainsi l'acquisition d'une expérience maximale. L'équipe accueille souvent des fellows étrangers, permettant ainsi des échanges intéressants. Le service des Soins Intensifs accueille des patients d'une moyenne d'âge de 6,5 ans pour une durée moyenne de séjour de 7 jours. Il possède 24 lits dont 8 en structure cardiothoracique d'urgence.

On discute avec le Pharmacien du choix d'articles à lire et à discuter à partir d'une banque d'articles sélectionnés et on participe aux sessions d'enseignements hebdomadaires, aux discussions des différents sujets lors des tournées médicales. Les praticiens nous demandent une réflexion à voix haute tout au long des étapes du processus de soins pharmaceutiques

Cette approche des soins intensifs pédiatriques m'a permis de renforcer certaines connaissances ou d'apprendre des méthodes peu abordées dans le programme de pharmacie français dans les domaines tel que :

- Assurer une alimentation adéquate, incluant
  - Calculs de l'apport calorique et liquidien optimal
  - Ajustement des nutriments en fonction de l'état du patient et des paramètres biochimiques
  - Ajustement de l'osmolarité et de la compatibilité calcium phosphate
  - (Les alimentations parentérales sont personnalisées pour chaque patient)
- Assurer une sédation et une analgésie adéquates
- Éviter la toxicité liée aux médicaments, surtout aux antibiotiques en suggérant des tests de contrôle adéquat et au bon moment
- Interpréter tout résultat de dosage et suggérer une dose adéquate

- Ajuster des doses de médicaments lors des différentes thérapies de remplacement (hémodialyse, dialyse péritonéale, hémofiltration)
- Argumenter de façon efficace avec l'équipe traitante
- Lors des tournées médicales, discuter des questions qui ont été soulevées la veille de façon à informer l'équipe.

### **3. Gynéco-obstétrique**

Ce service est composé de trois unités de soins. Il se compose de la GARE (Grossesse À Risques Élevés) souvent associé à un médecin interniste pour le suivi des femmes enceintes et de deux secteurs de gynéco-obstétrique plus classiques. La pharmacie clinique réalisée peut être plus comparée au système français qui se développe actuellement.

Le pharmacien ne suit pas la visite axée exclusivement sur le médical. On suit les patients à part entière du point de vue pharmaceutique en retraçant son dossier et avec éventuellement un entretien avec le malade. Tous les avis ou commentaires sont associés au dossier patient pour être pris en compte par l'équipe de soins et cosignés par un médecin.

### **4. Unité de Greffes Hépatiques**

Dans le cadre du suivi ambulatoire des patients de pédiatrie qui ont subi une greffe hépatique et qui prennent du Tacrolimus. Un compte rendu de ces patients, des doses et de la formes galénique qui leurs sont administrées m'a été demandé. Il a été rapporté aux responsables des services pharmaceutiques et infirmiers que des erreurs de fabrications et/ou de dosage dans la préparation des solutions buvables de Tacrolimus au sein de certaines officines existent.

Ce rapport porte sur cinquante cinq patients et, avec l'association de résultats biologiques et cliniques, permet de s'assurer des bonnes méthodes de prescriptions, préparations et délivrances dans les officines concernées.

## **5. Unité de Fabrication**

Notre coordinatrice de projet m'a permis de participer au processus de fabrications de la plateforme Pharmacie.

Cette plateforme comprend un pharmacien responsable et sept assistants techniques. Une partie du service rassemble l'unité de fabrication de préparations non stériles avec cinq pôles dont deux pour les seringues orales. Deux sas stériles composés de cinq hottes à flux laminaire forment la zone de préparation des médicaments à risques, des préparations injectables et des poches de nutritons parentérales.

Le CHU Sainte-Justine tente de centraliser au maximum la fabrication de tous les médicaments. Il propose des techniques à la pointe de la technologie telle qu'une pompe automatique pour les poches de nutritons parentérales et un système d'informatisation complet gérant chaque étape du système de l'élaboration de la composition. Cependant, le protocole de vérification doit encore être amélioré car seuls quelques dosages quotidiens et une vérification de l'étiquetage sont réalisés.

De l'avis même du responsable, des efforts sont actuellement mis en œuvre pour améliorer ce secteur mais un manque de personnel et une croissance de l'activité affecte l'amélioration de cette étape de fabrication.

Hormis ce secteur en cours de structuration, la fabrication est un service très en avance et désireux de se rendre le plus possible au service du patient pédiatrique en terme de gestion des ordonnances et de la qualité de son travail.

## **C. Études et Recherches Réalisées dans le cadre du Stage de cinquième année au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine de Montréal (CHUSJ), QC, CA.**

### **1. Recherche et réalisation d'un guide d'administration des médicaments en oncologie pédiatrique.**

(Voir annexe I)

Le Centre hospitalier universitaire Sainte Justine est un établissement mère-enfant de 500 lits, dont 32 lits en oncologie, 12 réservés aux cas de greffes de moelle osseuse et 20 en hôpital de jour. Ce secteur s'accompagne depuis 2007 d'une pharmacie satellite de 125 mètres carrés comprenant huit zones soit :

1. Déballage avec grille verticale
2. Entreposage
3. SAS d'accès en pression négative
4. SAS d'accès en pression positive
5. Salle blanche ISO 7
6. Zone de saisie/validation pour le volet hospitalier avec numérisation des ordonnances et préparations avec triples écrans et support ergonomique
7. Zone de saisie/validation pour le volet ambulatoire
8. Zone professionnelle et d'enseignement

Dans le cadre de l'amélioration des pratiques du circuit du médicament, un guide d'administration des médicaments en oncologie pédiatrique est entrepris avec la collaboration du pharmacien responsable de l'unité.

Ce guide reprend le maximum d'informations documentaires existant dans les banques de données disponibles actuelles (BC Cancer, PubMed, MedLine, Children's Oncology group, Dorr, Micromedex, Nova Scotia, Pocket Guide Oncology, Taketomo).

Il traite de l'ensemble des thérapies utilisées dans l'unité de soin d'oncologie/greffe de moelle du CHUSJ et a pour but, grâce à un accès intranet, de permettre une information claire et compréhensive par le corps infirmier qui utilise ces produits. Il doit améliorer la prévention des risques par une meilleure connaissance des médicaments administrés.

Chaque fiche réalisée sur un médicament comprend dix parties descriptives soit,

- Classe médicamenteuse
- Mécanisme d'action
- Type de médicament (vésicant, non-irritant)
- Potentiel émétisant
- Prémédications et médicaments au chevet à associer
- Méthodes d'administration
- Effets indésirables
- Surveillance nécessaire lors de l'administration du Médicament
- Compatibilités avec solutés usuels
- Commentaires

## **PARTIE IV : Etude personnelle**

Au début du stage, le Chef du département de Pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Jean François Bussières, m'a demandé d'effectuer un travail de recherche ayant pour but de comparer l'efficacité du sérum salin 0.9% (NaCl 0.9%) et de l'héparine pour le maintien de la perméabilité des cathéters veineux centraux. Un dispositif central est mis en place, généralement, pour une durée de l'ordre de la semaine ou plus. Son entretien doit donc être efficace et éviter le risque d'infection.

Notre équipe s'est intéressée à la possibilité d'utiliser du «salin lock» pour maintenir la perméabilité des CVC (Cathéters Veineux Centraux) afin de minimiser les effets indésirables et les surdosages d'héparine. L'objectif de cette étude consiste à comparer l'efficacité du sérum salin 0.9% et de l'héparine pour le maintien de la perméabilité des cathéters veineux centraux.

### **A. Le cathéter veineux central**

#### **1. Description du cathéter veineux central**

Un cathéter est un tube stérile très fin, de composition variable en fonction du modèle ou de l'usage auquel il est destiné. Il est introduit le plus souvent dans une veine à la base du cou. Le cathéter permet d'administrer rapidement des médicaments de chimiothérapie par les veines.

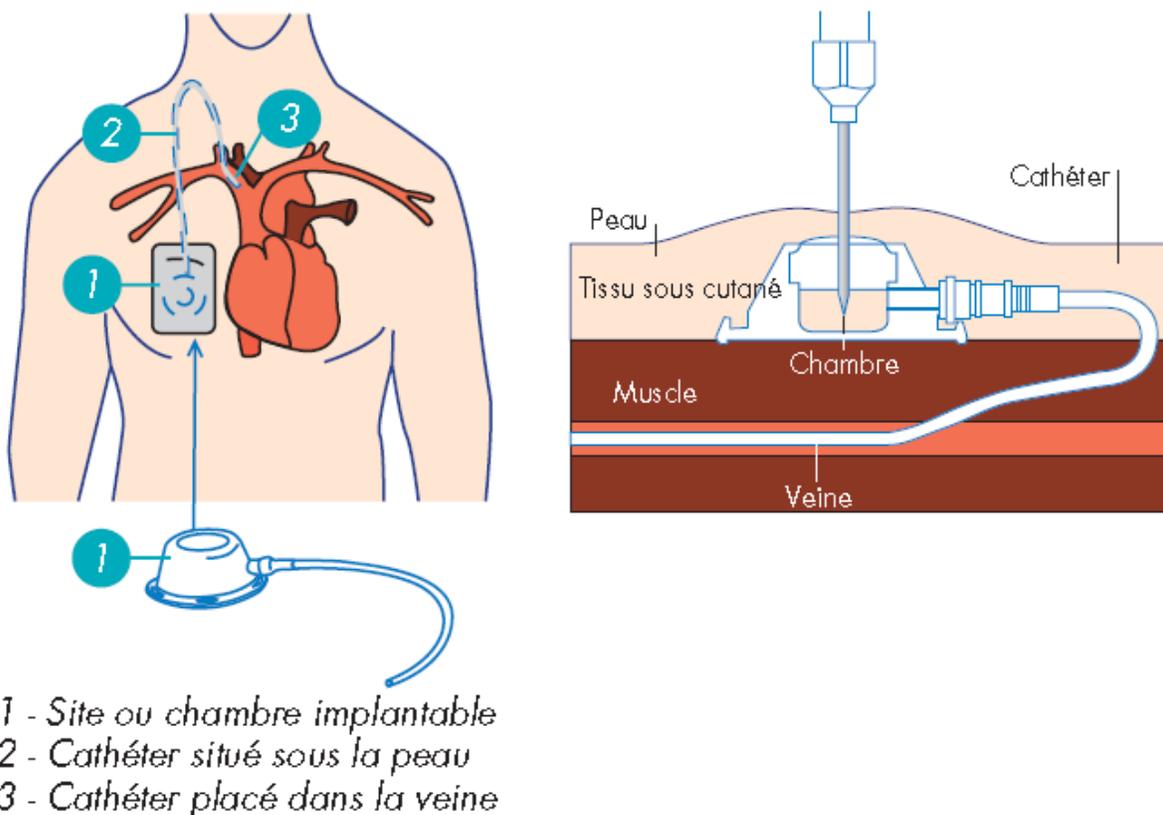
Il permet d'éviter de faire une piqûre dans le bras du patient lors de chaque cure de chimiothérapie, ce qui peut devenir pénible.

Le cathéter peut aussi être utilisé pour injecter d'autres médicaments que ceux de la chimiothérapie (antibiotiques, anti-émétiques, etc.) ou pour effectuer des prélèvements de sang nécessaires aux examens biologiques.

Il existe deux types de cathéters :

- le cathéter simple ou cathéter veineux central ;
- le cathéter à site d'injection implantable (appelé aussi port-à-cath® ou PAC).

Le cathéter simple possède un petit tuyau qui est introduit dans la veine située sous la clavicule (veine sous-clavière) ou au niveau du cou (veine jugulaire). L'extrémité du tuyau est glissée sous la peau pour sortir quelques centimètres plus bas sur la paroi du thorax.



### *Le cathéter à site implantable*

Ce type de cathéter ne nécessite pas de soins particuliers. Le boîtier étant sous la peau, il n'y a pas de pansement, sauf immédiatement après avoir été posé. Il permet de se vêtir, faire du sport, se baigner, voyager, etc. sans problème.

Il offre donc une meilleure qualité de vie que le cathéter simple. Il est d'ailleurs généralement plus utilisé que le cathéter simple.

À la fin de la cure de chimiothérapie, le cathéter est retiré sous anesthésie locale ou générale. Parfois, il est laissé en place un peu plus longtemps au cas où d'autres séances de chimiothérapie seraient nécessaires.

## **2. Comment se déroule la mise en place d'un cathéter ?**

Ce geste est couramment réalisé sous anesthésie générale par les médecins anesthésistes. Une consultation d'anesthésie a lieu 48 heures avant.

Chez les jeunes adultes, une anesthésie locale peut être proposée. L'intervention peut durer entre 30 et 60 minutes. Une radiographie de contrôle permet de s'assurer que le cathéter est bien positionné. Il peut être utilisé immédiatement pour les traitements.

Après l'intervention, le patient reste quelques heures en salle de réveil. Une hospitalisation entre 12 et 24 heures peut être nécessaire. La sortie du patient est autorisée par le médecin anesthésiste. Un traitement contre la douleur est systématiquement administré au patient pendant 24 heures et peut être prolongé si les douleurs persistent.

Le fil placé au niveau du cou, à l'endroit où le tuyau entre dans la veine, et les fils de la cicatrice quand il s'agit d'un PAC, sont enlevés au bout d'une semaine pour un cathéter simple et au bout de 10 jours pour un cathéter à site implantable.

Lors de la mise en place, des complications peuvent se produire (pneumothorax, saignements, tension artérielle), mais elles sont très rares (moins de 1 % des cas). L'équipe de médecins anesthésistes intervient immédiatement en cas de besoin. Le cathéter ou le site implantable sont des «corps étrangers» sur lesquels une infection peut se fixer. Une phlébite peut parfois apparaître.

Dans l'unité, on conseille aux parents de l'enfant de signaler rapidement au médecin toute douleur locale intense, tout gonflement anormal, rougeur, écoulement au niveau du point de piqûre, fièvre ou frissons, toute gêne respiratoire et tout gonflement du bras, du visage ou du cou.

## **B. L'héparine**

L'héparine découverte par Mc Lean en 1916 n'a été utilisée dans des expériences cliniques qu'en 1925 par Reed. Il s'agit d'un glycosaminoglycane (mucopolysaccharide) présent dans les granules sécrétoires des mastocytes, qui subit des réactions de modification incomplète, conduisant à des oligosaccharides variés (de tailles et de composition variables). Ainsi une préparation d'héparine apparaît comme un mélange de différents composants.

Elle est habituellement extraite de la muqueuse intestinale de porc ou du poumon de bœuf. Les héparines à bas poids moléculaire sont obtenues à partir de l'héparine par chromatographie gel filtration ou par précipitation différentielle à l'éthanol. On peut également les obtenir par dépolymérisation.

D'un point de vue pharmacodynamique l'héparine augmente d'environ 1000 fois la réaction thrombine-antithrombine. L'héparine se lie à l'antithrombine en rendant son site actif plus accessible à la thrombine.

Après la fixation de celle-ci à l'antithrombine, l'héparine est libérée. L'antithrombine III, facteur endogène synthétisé par le foie et présent dans le plasma, inhibe la thrombine et d'autres facteurs de la coagulation (Xa, IXa, XIa, XIIa et la kallikréine. (cf ci-après schéma de la coagulation)). Le site de fixation de l'héparine à l'antithrombine est constitué d'un résidu pentasaccharidique spécifique présent dans environ 30% des molécules composant l'héparine.

Les molécules d'héparine de moins de 18 unités monosaccharidiques ne peuvent catalyser l'inhibition de la thrombine par l'antithrombine. Cependant si ces molécules comportent le pentasaccharide suscité, elles peuvent catalyser l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine. Ceci explique que les préparations d'héparine à bas poids moléculaire ont une longueur insuffisante pour faciliter l'inhibition de la thrombine mais conduisent à un effet anticoagulant par l'action sur le Xa.

L'héparine peut, à doses supratherapeutiques, prolonger le temps de saignement en agissant sur l'agrégation plaquettaire.

Sur le plan cinétique l'héparine est rapidement dégradée et éliminée par le système réticulo-endothélial. Une faible quantité d'héparine est éliminée par les urines sans être dégradée. Sa demi-vie peut être prolongée chez les patients avec une cirrhose hépatique et une insuffisance rénale au stade terminal ou comme au CHUSJ, chez les nourrissons aux fonctions immatures.

L'héparine ne passe pas la barrière placentaire, méningée ou péritonéale. Ce qui protège les nouveau-nés lors de surdosage prépartum chez la mère. Cependant le passage transplacentaire des héparines à bas poids moléculaires n'a pu être écarté mais comme celles-ci ne sont pas utilisées pour l'entretien de cathéters veineux périphériques ou centraux, on ne tiendra pas compte de cette propriété éventuelle.

## 1. Administration et surveillance

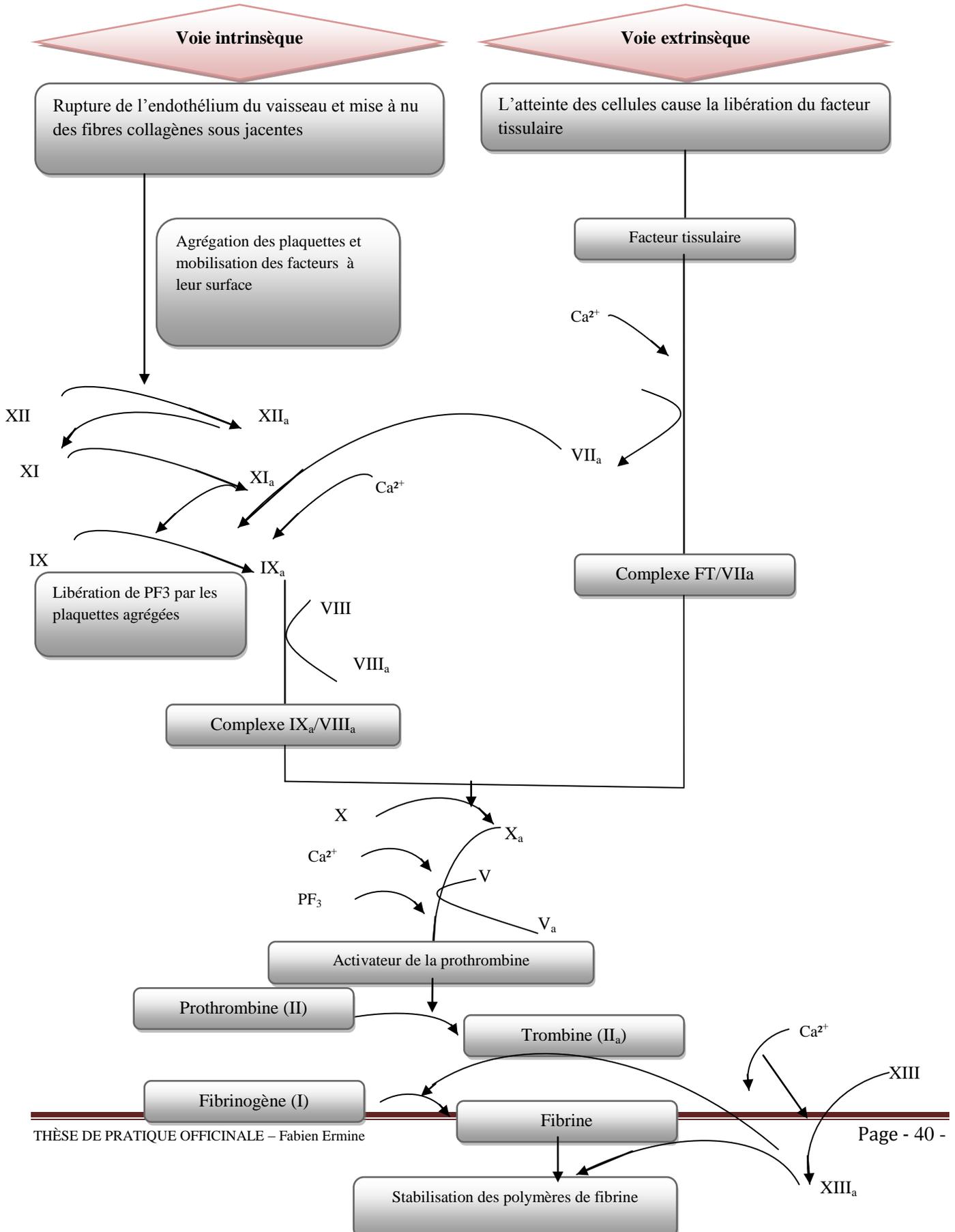
L'héparine à forte dose est administrée par perfusion intraveineuse continue : on initie le traitement par un bolus de 5000 U, suivi de 1200 à 1600 U par heure, délivrées par une seringue électrique.

Le traitement est surveillé par le TCA qui doit être 1,5 à 2,5 fois la valeur normale. Cet allongement doit être obtenu dans les 24 heures. Le TCA est mesuré initialement puis toutes les 6 heures afin d'ajuster la perfusion jusqu'à l'obtention d'un effet stable.

En cas d'administration de l'héparine par voie sous-cutanée, la dose quotidienne est fractionnée toutes les 8 à 12 heures. La stabilisation de la posologie est établie par un TCA égal à 1,5 fois la normale, mesuré à mi-chemin entre 2 injections. Si cette voie est utilisée en prophylaxie (5000 U toutes les 8 à 12 heures) chez les patients à risque, la surveillance biologique n'est pas nécessaire puisque ces doses n'entraînent pas d'allongement du TCA.

Les héparines de bas poids moléculaires sont administrées à doses fixes ou ajustées en fonction du poids, par voie sous-cutanée en une à deux fois par jour. Leur surveillance biologique n'est pas faite en routine du fait du peu de sensibilité des tests de coagulation habituels in vitro à leur effet.

## 2. Schéma de la coagulation



### 3. Dangers liés à l'utilisation de l'héparine dans l'entretien des cathéters ?

L'héparine non fractionnée (HNF) et ses dérivés, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), sont aujourd'hui très utilisées en clinique. Leurs indications sont nombreuses, du traitement de la thrombose constituée à la prophylaxie en milieu chirurgical ou même médical et au traitement de l'angor instable.

Les schémas thérapeutiques et la surveillance biologique ont été considérablement simplifiés et les effets secondaires sont réduits par l'utilisation des HBPM.

En dépit de ces progrès, les complications des traitements hépariniques subsistent, les plus classiques étant les hémorragies par surdosage, l'ostéoporose pour les traitements au long cours, les réactions allergiques au point d'injection et surtout la thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

#### a) *Risques hémorragiques*

L'apparition d'un syndrome hémorragique constitue le risque majeur d'une héparinothérapie. On distingue des:

- Incidents mineurs qui peuvent révéler un surdosage : hématomes et ecchymoses au point d'injection, épistaxis, hématurie, gingivorragies, métrorragies. Ils ont valeur d'alerte et justifient une réduction contrôlée de la posologie initiale.
- Accidents majeurs à type d'hémorragies digestives, cérébro-méningées, hématomes intra viscéraux. Ils imposent l'arrêt du traitement et sa neutralisation par la protamine (0,25 à 0,50 mg/Kg en IVD), dose à renouveler s'il s'agit d'un traitement par une héparine sous-cutanée; on doit par ailleurs rechercher une cause organique.

La fréquence de ces accidents augmente avec la dose prescrite et le degré d'hypocoagulabilité mesuré par le temps de céphaline activée (TCA). Elle est plus importante quand l'héparine non fractionnée est administrée par voie intraveineuse discontinue (14,2%) que continue (6,8%).(25)

Ces accidents sont favorisés par l'âge, l'insuffisance rénale, les déficits congénitaux ou acquis des facteurs de l'hémostase, une intervention récente, les injections intra musculaires et les traumatismes tissulaires.(25)

Toutefois dans des modèles animaux, il a été constaté que l'action hémorragipare est surtout en corrélation avec l'activité anti IIa tandis que l'activité antithrombotique dépendrait des activités anti Xa et anti IIa; d'où l'utilisation des HBPM dont l'activité anti IIa, anticoagulante est faible, devrait permettre de réduire le risque hémorragique.

On retrouve ce problème en hôpital pédiatrique dans les services de néonatalogies comme en réanimation pédiatrique ou en oncologie ou les doses administrées doivent être très surveillées.

Or parfois on retrouve du personnel qui « poussent » l'héparine deux à trois fois (voir plus) dans la journée. Cela multiplie d'autant la dose classique de 150 UI par cathéters administré au patient. Si ce processus se répète à l'excès, on peut voir des situations où la dose maximale préventive de 600 UI/jour est largement dépassée sans qu'aucune prise en charge ou analyse de routine ne soit mise en place.

Le même souci se produit dans les services d'obstétrique, chez les femmes présentant des complications péripartum.

En effet des problèmes de surdosages en héparine ont déjà été signalés à plusieurs reprises. Une hémorragie postpartum liée à ce surdosage s'est même produite en début d'année 2009, au CHUSJ.

#### ***b) Les accidents allergiques***

Les réactions cutanées liées à l'héparinothérapie sont rares. Décrites essentiellement par voie sous-cutanée, l'hématome au point d'injection en est la complication la plus fréquente.

Certains auteurs ont cependant rapporté divers accidents cutanés localisés ou généralisés à type d'urticaire, d'eczéma, de nécrose ou d'érythème induré. Des manifestations allergiques à distance ont été également rapportées : rush scarlatiniforme, prurit, hyperéosinophilie.

Elles sont rares depuis l'amélioration des procédés de purification. L'œdème de Quincke est exceptionnel. Des alopecies ont été signalées.(26)

c) *L'ostéoporose*

Cela concerne des doses supérieures à 20 000 U par jour pendant 3 à 6 mois et n'est donc pas un problème majeur dans une population pédiatrique pour ce qui est de l'entretien des CVC.

Cependant, il est utile de savoir que l'utilisation au long cours des HNF, en particulier des sels d'héparine par voie sous-cutanée, peut se compliquer d'une ostéoporose.

Expérimentalement, l'héparine stimule l'activité ostéoclastique et inhibe la synthèse de la trame conjonctive. Les comparaisons (in vitro comme in vivo chez l'animal) de l'HNF et des HBPM ne sont pas reproductibles, certains travaux ne montrent pas de différence, d'autres trouvent que les HBPM ont moins ou pas d'effets délétères.(27)

D'une manière pratique, il faut rester très attentif à ce risque, en particulier chez la femme (grossesse-ménopause). D'un point de vue préventif, le seul traitement est d'éviter les héparinothérapies prolongées.

d) *Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :*

Les traitements par l'héparine peuvent être responsables de deux types de thrombopénies :

**Thrombopénies de type I :**

Ces thrombopénies sont relativement fréquentes, précoces, apparaissent du 2ème jour à la fin de la première semaine d'un traitement.

Elles sont modérées (le nombre de plaquettes est le plus souvent compris entre 100 et 150 Giga/l), transitoires, elles se corrigent rapidement en dépit de la poursuite du traitement (l'arrêt du traitement n'est pas indispensable), elle ne réapparaît pas forcément lorsqu'un deuxième traitement héparinique est entrepris.

Bénignes et asymptomatiques, elles ne s'accompagnent pas de manifestations cliniques, aucune complication n'a été décrite avec cette forme de thrombopénie qui ne semble pas s'accompagner de risque thrombotique.

De fréquence variable, allant de 1 à 30 %, cette variation peut être expliquée par l'utilisation de posologies différentes d'héparine, de modalités variables de surveillance, mais aussi par le type d'héparine administrée.

L'incidence la plus élevée étant surtout observée chez les patients ayant reçue une héparine d'origine bovine. Il n'existe aucune anomalie de l'hémostase, le plasma du malade n'induit pas d'agrégation de plaquettes témoins en présence d'héparine.

Le mécanisme de cette thrombopénie n'est pas immunoallergique mais en rapport avec une action directe pro-agrégante de l'héparine sur les plaquettes. Il a été prouvé in vitro que l'héparine pouvait induire une augmentation de l'agrégation plaquettaire fréquemment réversible ou augmenter l'agrégation induite par d'autres agents agrégants (inducteurs physiologiques) l'adénosine diphosphate (ADP) par exemple.(28) Il n'existe pas de test pour détecter ces thrombopénies.

### **Thrombopénies sévères immunoallergique ou TIH de type II :**

Les premières observations de TIH et compliquées de thromboses ont été rapportées en 1969 puis en 1973.

Mais c'est surtout durant ces vingt dernières années que la fréquence de telles observations s'est accrue, particulièrement depuis l'automatisation de la numération de plaquettes. Les TIH de type II, dont la complication majeure est paradoxalement la survenue de thrombose, restent actuellement un véritable défi diagnostique et thérapeutique.

Ils représentent une préoccupation réelle qui doit être prise en compte lors de toute prescription d'un traitement héparinique.

Il s'agit de thrombopénies de survenue brutale plus retardée, classiquement de 7 jours à 2 à 3 semaines après le début du traitement.

Ce délai d'apparition semble plus court, 2 à 3 jours, en cas d'exposition antérieure du patient à l'héparine, voire après 24 heures s'il a reçu de l'héparine depuis moins de 3 mois, ce qui est en faveur d'un mécanisme immunoallergique.

La thrombopénie peut être appréciée par le chiffre absolu de plaquettes inférieur à 100.000/mm<sup>3</sup> (rarement inférieur à 35000/mm<sup>3</sup>) ou par la chute du taux de plaquettes supérieure à 30% par rapport à la numération initiale. Dans 10 à 15% des cas de TIH de type II, le chiffre de plaquettes reste au dessus de 150 000.

Il y a donc lieu de tenir compte de l'importance de la chute relative du chiffre de plaquettes, plutôt que du chiffre absolu.

Certains patients traités par l'héparine développent des anticorps héparine-dépendants. Parmi eux, certains sujets vont alors développer une thrombopénie liée à la présence de ces anticorps et un petit nombre d'entre eux, la partie émergée de l'iceberg, vont présenter des manifestations thrombotiques.(29) Généralement, il n'existe pas de parallèle entre la gravité de la thrombopénie et la sévérité de l'expression clinique, sauf en ce qui concerne le risque hémorragique. La remontée du chiffre des plaquettes est rapide, en effet la normalisation du taux des plaquettes est complète en 4 à 7 jours après l'arrêt du traitement. Cependant, elles persistent et s'aggravent si le traitement a été poursuivi.(30)(31)

### **Circonstances de découverte et tableau clinique :**

Les manifestations thromboemboliques sont fréquentes (65 -75 % des cas), par contre les manifestations hémorragiques sont rares (10 - 20 %). Dans 10 à 20% de cas, la thrombopénie est asymptomatique.

Le diagnostic de TIH est le plus souvent envisagé devant une thrombocytopénie. Il est également souvent posé devant l'apparition de manifestations thrombotiques, aussi bien artérielles que veineuses, qui font toute la gravité de la maladie, leur apparition rend le diagnostic de TIH plus probable mais le pronostic devient aussi plus réservé.

Il semble que ces complications thrombotiques soient nettement plus fréquentes chez les patients ayant un facteur de risque indépendant, comme l'athérosclérose ou subi une effraction vasculaire: cathétérisme préalable, angioplastie.

## **Physiopathologie de thrombopénie induite par l'héparine de type II :**

Les plaquettes contiennent dans leurs granules • du facteur 4 plaquettaire (PF4) [petite protéine dont la fonction biologique n'est pas clairement définie]. Quand la PLT est activée le PF4 est libéré et une partie se lie en surface. Du fait de charges opposées l'héparine et d'autres protéoglycanes se lient au PF4, qui subit une modification conformationnelle exposant des déterminants immunogènes. Certains patients développent des anticorps de type IgG contre le complexe PF4- héparine. L'IgG formée se lie aux complexes PF4 – héparine et forme des complexes immuns qui se lient aux PLT par les Fc•RII (CD32) de la surface plaquettaire.

Ceci induit une libération de microparticules procoagulantes à partir de protrusions de la membrane plaquettaire. Les complexes Ag-Ac peuvent également activer la cascade de coagulation, aboutissant à la génération de thrombine. Les interactions PLT-PLT, PLT – leucocytes, les complexes Ag-Ac interagissant avec les cellules endothéliales générant la thrombine font diffuser le phénomène thrombotique. On ne sait pas pourquoi certains patients développent une TIH, mais il semble que certaines circonstances soient favorisantes, comme la chirurgie cardiaque qui est plus associée aux TIH que la chirurgie orthopédique. (33)

Le problème majeur est lié aux complications thrombotiques veineuses et artérielles. Le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est important. C'est sans doute la complication iatrogène la plus fréquente en clinique. Elle serait présente dans 1 à 2 % des traitements avec héparine non fractionnée et 0,1- 0,2 % de ceux avec HBPM. Elle survient habituellement après 7 à 10 jours de traitement, plus précocement (quelques heures) chez les patients qui ont déjà reçu un traitement héparinique dans les 3 -12 mois précédents. (34)

Le diagnostic de TIH de type II repose sur un faisceau d'arguments comportant des critères diagnostiques essentiels et secondaires :

### **Critères diagnostiques essentiels:**

- traitement par l'héparine (HNF, HBPM) ou par certains dérivés de structure proche, chez un malade ayant préalablement une numération plaquettaire normale,
- numération des plaquettes devenant inférieure à 150.000 /mm<sup>3</sup> ou diminution rapide (48h) de plus de 40%,
- remontée franche de la numération dans les 48h après l'arrêt de l'héparine (20.000 /mm<sup>3</sup> par 24h) et correction en 5 - 7 jours,
- exclusion d'une autre cause (iatrogène, infectieuse, post transfusionnelle...); l'exclusion de ces causes de thrombopénies constitue souvent une difficulté majeure, du fait de la prescription simultanée fréquente d'un nombre non négligeable de médicaments susceptibles eux aussi de provoquer des thrombopénies. La méconnaissance d'un autre type de thrombopénie médicamenteuse peut alors être responsable de l'interruption abusive d'un traitement héparinique indispensable.
- manifestations thrombotiques associées

### **Critères diagnostiques accessoires:**

- apparition d'une résistance biologique progressive au traitement héparinique c'est à dire allongement insuffisant des tests de la coagulation (en dehors d'un déficit en antithrombine III).
- Prodromes douloureux des membres inférieurs et de l'abdomen 24 à 48h avant la survenue des premiers signes cliniques témoignant de microthromboses infracliniques.

Toute suspicion de TIH impose l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie. Chez les patients ayant une thrombopénie sans thrombose, un traitement anticoagulant de substitution doit être entrepris avant même d'avoir les résultats des tests biologiques de diagnostic de TIH : en effet, une proportion non négligeable de ces patients pourrait déjà avoir une thrombose veineuse infra-clinique susceptible de s'aggraver. Si les tests biologiques de diagnostic de TIH s'avèrent négatifs, le traitement anticoagulant alternatif peut être suspendu et le traitement par l'héparine peut être repris.

Deux molécules ont fait la preuve de leur efficacité au cours d'essais cliniques et constituent une alternative au traitement héparinique, notamment en cas de manifestations thrombotiques : le sel sodique de danaparoïde, commercialisé en France sous le nom d'ORGARAN® et la lépirudine, commercialisé en France sous le nom de REFLUDAN®.

En cas d'hémorragie sévère, l'effet de l'héparine peut être rapidement inhibé par une perfusion intraveineuse lente de sulfate de protamine. Un milligramme de protamine est nécessaire pour neutraliser 100 U d'héparine. La protamine agit en dissociant le complexe héparine-antithrombine III et en se fixant à l'héparine pour la neutraliser. En absence de dosage de l'héparine résiduelle, on évalue celle-ci en fonction de la dose injectée et de la demi-vie de l'héparine (en moyenne 90 minutes).

L'héparine est sans aucun doute un médicament utile dans la lutte contre les problèmes de santé. Toutefois, en plus d'être utilisé pour la prophylaxie, l'héparine est également largement utilisée pour vider les lignes intraveineuses centrales et périphériques dans le but de conserver leur intégrité.

Selon l'étude de Brian Toft, de 2008 (35), l'héparine peut engendrer un risque grave pour les patients sans avoir à fournir les avantages proportionnels.

Par exemple, dans un hôpital de Londres, des flacons contenant plusieurs doses d'héparine ont été à deux reprises distinctes administrés dans leur intégralité à deux patients différents. Cela a entraîné des patients recevant 25 000 UI de l'héparine plutôt que de la dose prévue de 5000 UI et nécessitant une intervention médicale pour remédier à la situation. Heureusement, aucun incident n'a donné lieu à des effets néfastes à long terme. Toutefois, à une autre occasion la même erreur dans le même hôpital a « entraîné un décès par hémorragie cérébrale ».

Plus récemment au Royaume-Uni, quatre jeunes patients ont été admis en unité de jour pour subir des tests de diagnostic. Comme les jeunes enfants ne toléraient pas les procédures invasives lorsqu'ils étaient éveillés, les essais ont été effectués sous anesthésie générale. Dans le cadre de la procédure de l'anesthésie pédiatrique il était prévu d'administrer un vidage par héparine de leur tubulure. Toutefois, en raison d'une erreur humaine et de défaillances des systèmes, chaque enfant s'est vu administré par

inadvertance 25 000 UI de l'héparine ; c'est-à-dire, une dose 500 fois supérieure à celle qui avait été prévue. Aucun des enfants impliqués dans ces incidents n'a subi d'effets indésirables graves et durables.

Les incidents de traitements des patients illustrent les risques considérables pouvant être engendrés par l'héparine en pédiatrie. Le problème consiste à définir une substance aussi efficace qui permettrait de diminuer ces risques de mauvaises pratiques. La principale raison du blocage de la situation actuelle depuis déjà quelques années concernant l'utilisation massive d'héparine dans l'entretien des CVC (cathéters veineux centraux), particulièrement chez les enfants est le manque de recherche de potentielle substitution dans la littérature actuelle. Il existe aujourd'hui un gros dilemme éthique entre le risque que l'ont fait prendre à des patients hospitalisés et un lobbying des laboratoires commercialisant l'héparine en ampoule pour l'entretien des cathéters centraux.

#### e) *Les thromboses artérielles*

Elles sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques (45%).(32) Leur survenue paradoxale sous héparine est évocatrice. Elles sont graves, grevées d'une morbidité et d'une mortalité importante. En effet, elles sont responsables d'ischémie aiguë évoluant quelque fois malgré l'arrêt de l'héparinothérapie et la thrombectomie vers la gangrène et l'amputation.

Elles peuvent concerner tous les axes vasculaires particulièrement l'aorte et les branches iliaques, mais aussi des artères coronaires, les troncs artériels des membres inférieurs et les artères cérébrales (accident ischémique cérébral constitué).

Elles sont souvent multiples, extensives, emboligènes et récidivantes. Ces thromboses peuvent être précédées de prodromes douloureux abdominaux ou des membres inférieurs ou de paresthésies. Ces prodromes sont attribués au départ de microembols plaquettaires à partir de thrombose infra clinique aortique qui se révèle dans les cas typiques à l'aortographie si elle a pu être pratiquée avant la désobstruction artérielle par un aspect évocateur de thrombus pariétal.

Ces thrombus extraits chirurgicalement, sont consistants blanchâtres, d'où le nom de syndrome de thrombus blanc par Towne et al..(33) A l'examen histologique, ils sont fibrino-plaquettaires mais aussi très riches en granulocytes et macrophages. Enfin, il est important de constater que ces thromboses surviennent sur des artères saines, indemnes de lésions athéromateuses habituellement responsables de thromboses.

**f) *Les manifestations thromboemboliques veineuses***

Elles constituent environ 30% des TIH, elles surviennent ou récidivent sous héparine; il s'agit essentiellement de thromboses extensives et bilatérales des veines des membres inférieurs mais aussi des membres supérieurs (au niveau d'un cathéter) et de thromboses veineuses profondes, souvent associées à une embolie pulmonaire faisant toute leur gravité. Des thromboses localisées dans les cavités cardiaques intra ventriculaire droite ont été décrites.

**g) *Manifestations hémorragiques***

Elles sont paradoxalement plus rares(34), environ 25% des cas et sont le plus souvent sans gravité, modérées sous la forme de purpura pétéchial, hémorragies cutané-muqueuses, hématomes aux points d'injection; et sont secondaires à la thrombopénie et aux anomalies de l'hémostase associées. Plus rarement, ont été décrits certains accidents hémorragiques graves mettant en jeu le pronostic vital à type d'hémorragies cérébro-méningées ou digestives.

Elles sont associées à des signes biologiques témoignant d'une activation de la coagulation chez 25% des patients, pouvant varier d'une élévation des produits de dégradation de fibrine et des D-dimères, consommation des facteurs du complexe prothrombinique, du fibrinogène, des inhibiteurs (protéine C, antithrombine III) à une CIVD.(35) D'autres anomalies biologiques ont plus rarement été signalées: anémie hémolytique avec schizocytose ou éosinophilie.

#### ***h) Manifestations cutanées***

Une nécrose cutanée au niveau du site d'injection de l'héparine sous cutanée est observée chez 10 à 20% des patients, mais parfois à distance, due à des thromboses de la micro circulation. Des nécroses cutanées et des thrombi des veines sous-cutanées réalisant une gangrène veineuse avec nécrose tissulaire surviennent au cours d'un traitement anticoagulant oral à INR dans la zone thérapeutique. Ce phénomène pourrait être lié à la diminution rapide du taux de protéine C dès l'instauration du traitement par AVK.

#### ***i) Autres complications :***

Peut survenir exceptionnellement une insuffisance surrénale aiguë par nécrose hémorragique. Des manifestations générales peuvent être associées aux TIH de type II, à type de frissons, de fièvre, d'hypertension, de tachypnée ou de dyspnée, de douleurs thoraciques, de nausées, de vomissements ou de diarrhées, survenant 5 à 30 minutes après l'administration intraveineuse d'héparine, doivent être suspectées de développer une TIH.

Il est à noter que les manifestations cliniques des TIH pourraient être majorées s'il existe chez le patient d'autres facteurs de risque de thrombose, ainsi que l'ont rapporté Gardyn et al chez une patiente porteuse de la mutation Q506.(36)

### **C. Utilisation potentielle du sérum salin**

Le chlorure de sodium (NaCl) 0,9% est testé pour maintenir la perméabilité des cathéters veineux périphériques (CVP) et centraux (CVC) depuis le début des années 90(37) mais, encore de nos jours, une controverse persiste quant à son efficacité réelle sur le maintien des CVC et ce, de par le manque de puissance des études publiées sur le sujet.(38)

Actuellement, dans les établissements de santé tant pour la clientèle hospitalisée qu'ambulatoire, l'héparinisation des CVC provoque des problèmes de surdosages, des troubles de la fonction

hématologique (thrombocytopénie, allongement du temps de céphaline activé) et des réactions d'hypersensibilité.(39)(40) Les risques de surdosages associés à son utilisation sont importants.

Un surdosage d'héparine dû à un entretien de cathéters peut entraîner une hémorragie importante nécessitant l'administration subséquente de sang frais, de culots de globules rouges et de protamine ainsi qu'une impossibilité de procéder à une intervention chirurgicale chez le patient.(39)

Ces surdosages occasionnent donc une augmentation des risques (morbidité et mortalité) et des coûts associés à l'utilisation de l'héparine. Ils sont parfois dus à une erreur de dose qui provoque une héparinémie nettement supérieure au taux nécessaire. Cependant, ils sont le plus souvent causés par une accumulation de doses d'héparine suite à l'administration de plusieurs doses de prophylaxie dans une journée, à un même patient. À ces risques de surdosages s'ajoutent les cas d'hypersensibilité et le fait que cette molécule ne doit jamais être administrée en cas d'antécédent de thrombopénie grave de type II, de maladies hémorragiques constitutionnelles ou de lésions organiques susceptibles de saigner.(39)

Plusieurs facteurs contributifs peuvent aussi engendrer des erreurs de médication ou de doses relatives à l'utilisation de l'héparine au sein d'un hôpital telle que la disponibilité de différentes concentrations d'héparine sur l'unité de soins, l'utilisation de fioles d'héparine sur lesquelles sont apposées des étiquettes parfois difficiles à lire, l'absence de protocole ainsi que l'occurrence de communications incomplètes entre les médecins et le personnel infirmier au moment de rassembler les médicaments et les fournitures pour l'insertion du CVC.

De plus, l'association de l'héparine avec certaines substances actives telles que l'acide acétylsalicylique, les AINS ou le dextran 40 favorise le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire.(41)

L'incorporation à l'arsenal thérapeutique du « *salin lock* » pour le maintien de la perméabilité des voies d'accès veineux centrales pourrait permettre de limiter l'ensemble de ces risques. Prochainement, le département de pharmacie servira quotidiennement des seringues pré-remplies de salin pour l'entretien des CVP via les chariots de médicaments décentralisés sur les unités de soins.

Dans ce contexte, notre équipe s'est intéressée à la possibilité d'utiliser ces mêmes seringues pour l'entretien des CVC, éliminant ainsi l'héparine 100 unités/ml et les risques qui peuvent en découler. L'objectif de cette étude consiste à comparer l'efficacité du « *salin lock* » et de l'« *heparin lock* » pour le maintien de la perméabilité des CVC.

## **1. Lieu de l'étude**

Cette étude descriptive est réalisée au centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), un établissement universitaire mère-enfant de 500 lits. Le département de pharmacie offre une distribution journalière individuelle nominale incluant un dossier pharmacologie informatisé avec toutes les ordonnances actives. De façon générale, l'héparine-lock est servie au nom du patient dans les tiroirs quotidiens tandis que le sérum salin est disponible en réserve d'étage sur les unités de soins en fioles de 10 ml. Il n'y a actuellement aucune seringue pré-remplie de NaCl 0,9% disponible. Au Canada, il est important de préciser que l'héparine-lock (100 U/mL) et le sérum salin ne sont pas considérés comme médicament mais plutôt comme fourniture médicale en vertu du Règlement sur les instruments médicaux. Plusieurs pharmaciens considèrent que ces produits devraient être considérés comme médicaments sous l'égide du Règlement sur les aliments et drogues pour assurer une fabrication selon les bonnes pratiques de fabrication. Le département de pharmacie ne prépare aucune seringue pré-remplie à partir de ces deux produits sources. Chacune des unités de soins amenées à maintenir la perméabilité des CVC via l'utilisation de l'héparine-lock sera consultée pour les fins de l'étude.

## **2. Déroulement de l'étude**

Cette étude comporte deux étapes :

- ❖ La première consiste à réaliser une revue documentaire exhaustive à partir des bases de données d'indexation Pubmed et Medline et de recenser l'ensemble des études publiées entre 1991 et 2009

sur le sujet. Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur les solutions d'entretien de cathéters centraux d'accès veineux (CVC) à base de sérum salin et d'héparine ainsi que les comparaisons entre ces deux modalités sont revues et l'information pertinente, incluse à notre revue documentaire. Des références tertiaires sont également consultées.

Dix huit articles pertinents parmi quarante deux ont été retenus au cours de la revue documentaire. Le sérum salin démontre des bénéfices cliniques quant aux effets délétères induits par l'héparine (thrombocytopénie, allergie, hémorragie).

Il permet une assurance des pratiques médicales vis à vis des surdosages ou des autres erreurs de préparation. Cependant, en termes d'efficacité, l'héparine semble toujours assurer le meilleur choix. La plupart des études montrent des résultats faiblement ou nettement dirigés vers un meilleur maintien de la perméabilité des cathéters veineux centraux grâce à l'héparine par rapport au sérum salin.

Le bénéfice économique apporté par le moindre coût des seringues de sérum salin est souvent altéré par les taux de remplacements des cathéters veineux centraux, ceux-ci étant augmentés par l'utilisation de « salin lock ».

- ❖ La seconde étape consiste à recueillir les informations concernant l'utilisation de l'«heparin lock » au sein de notre établissement, par le biais de rencontres avec les assistants (infirmiers) de chacun des services cliniques concernés.

Un questionnaire a été rédigé avec les membres de l'équipe de recherche. Celui-ci a permis de guider les discussions au cours des rencontres avec les assistants(es) sur les unités de soins. Le questionnaire utilisé reprend les principales conditions d'utilisation des CVC au sein de l'hôpital et est présenté en fin de l'annexe II.

Les informations relatives aux énoncés ont été émises et rédigées au cours d'une entrevue avec un ou plusieurs assistantes(es) de chaque unité de soins.

Ces rencontres ont permis également une discussion sur les problèmes rencontrés avec l'utilisation de l'héparine en entretien de CVC et ont fait connaître l'opinion des personnes rencontrées sur l'éventuelle utilisation du « salin lock » en remplacement de l'« heparin lock » pour le maintien de la perméabilité des CVC.

Au total, seize assistants(es) provenant de treize services cliniques différents ont été rencontrés au cours de la seconde partie de l'étude. On compte parmi les unités consultées :

- les soins intensifs pédiatriques
- l'antibiothérapie à domicile (ABAD)
- la pédiatrie (adolescent et autres)
- les maladies infectieuses
- l'urgence
- l'oncologie
- le centre de jour
- la multispécialité (fibrose kystique, clinique de la douleur)
- la radiologie et l'angiographie
- la néonatalogie
- le bloc opératoire (salle de réveil, anesthésie)
- l'hémodialyse.

Les assistants(es) de chacun de ces services ont été contactés par téléphone et ensuite rencontrés au sein de leur unité de soins respective. La durée moyenne des rencontres avec l'assistant(e) de chacun des différents services cliniques a été évaluée à environ vingt minutes. Les informations collectées suite à la rencontre de chacun d'eux sont présentées dans le tableau 2.

Cette étude démontre que les résultats des études présentées dans la littérature concernant l'utilisation du sérum salin dans l'entretien des CVC ne nous permettent pas de prendre position et d'évaluer l'efficacité ainsi que l'impact réel du sérum salin.

L'intérêt évident de la diminution des risques de co-morbidité associés à l'héparine est limité par la diminution d'efficacité dû au « salin lock ». De plus la baisse de coût quotidien engendré par le maintien de la perméabilité par NaCl 0,9% est contrecarrée par l'augmentation des coûts de remplacement de CVC. Notre passage sur les unités de soins a permis de mettre en évidence l'intérêt marqué de plusieurs d'entre elles quant au remplacement de l'«heparin lock» par le «salin lock» et ce, malgré, l'identification de nombreuses craintes de la part des services cliniques. Cette étude met aussi en lumière l'importance de mettre sur pied une étude randomisée contrôlée afin d'évaluer et de comparer l'efficacité du «salin lock » avec celle de l'héparine dans le maintien de la perméabilité des CVC.

## **D. Résultats**

### **1. Revue documentaire**

La revue documentaire a permis d'obtenir un total de quarante-deux articles. De cette série, dix huit publications répondant aux critères d'inclusion ont été retenues pour les fins de notre étude. Parmi ceux-ci, on note onze études prospectives randomisées contrôlées comparant l'utilisation de l'« *heparin lock* » avec le « *salin lock* » dans le maintien de perméabilité des CVC, deux études descriptives, deux études prospectives non randomisées, une méta-analyse et une revue systématique. Le tableau I présente chacun des articles d'études retenues par notre équipe.

### **2. Rencontres avec les assistants(es) sur les unités de soins**

Au total, seize assistants(es) provenant de treize services cliniques différents ont été rencontrés au cours de la seconde partie de l'étude. On compte parmi les unités consultées, les soins intensifs, le bloc opératoire (associé à la salle de réveil et à l'anesthésie), les soins intensifs néonatalogie, la

radiologie/angiographie, la multispécialités (fibrose kystique, clinique de la douleur), les maladies infectieuses, la pédiatrie variée et l'oncologie.

On compte parmi les cliniques externes consultées, l'urgence, le centre de jour, l'hémodialyse, la pédiatrie adolescent et l'ABAD (antibiothérapie à domicile).

Les assistants(es) de chacun de ces services ont été contactés par téléphone et ensuite rencontrés par l'assistant de recherche au sein de leur unité de soins respective. La durée moyenne des rencontres avec l'assistant(e) de chacun des différents services cliniques a été évaluée à environ vingt minutes.

Les informations collectées par écrit suite à la rencontre de chacun d'eux sont présentées dans le tableau II. Le recueil indique non seulement une variété de pratiques mais aussi une disparité quant à l'information disponible (effets indésirables, dose, agent utilisé, protocole si obstruction, etc.).

Au Québec, des changements législatifs apportés en 2003 permettent l'adoption d'ordonnance collective; ainsi en vertu d'une ordonnance collective rédigée par un médecin/groupe de médecins ou un pharmacien, une infirmière pourrait initier une dose de sérum salin ou d'héparine pour l'entretien d'un cathéter de façon uniforme. Dans la pratique actuelle, ces ordonnances individuelles sont parfois rédigées par le médecin; à défaut, l'infirmière l'initie d'elle-même sans forcément qu'il y ait une ordonnance active.

## E. Tableau regroupant les chiffres de la revue documentaire

Tableau I. Résumé des articles retenus lors de la revue documentaire

| Étude | Type d'étude                                  | Type de soluté    | Nombre de cathéters | Perméabilité                          | Protocole d'entretien                                  | Nombre d'occlusions | Utilisation de RtPA ou d'urokinase | Nombre de cathéters changés | Conclusion  |
|-------|---|-------------------|---------------------|---------------------------------------|--|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|---|
| 9     | Comparative randomisée en double aveugle      | salin             | 27                  | Maintien 38h                          | ND   | ND                  | ND                                 | ND                          | Différence non significative                      |
|       |   | héparine 2 UI/ml  | 28                  | Maintien 40h                          |  |                     |                                    |                             |   |
|       |   | héparine 10 UI/ml | 35                  | Maintien 42h                          |  |                     |                                    |                             |   |
| 4     | Comparative randomisée en aveugle             | salin             | 57                  | Aucune perte après 24h et 48h         | ND   | ND                  | ND                                 | ND                          | Différence non significative                      |
|       |   | héparine          | 38                  |                                       | 100 UI/mL  |                     |                                    |                             |   |
| 3     | Prospective unicentrique randomisée contrôlée | salin             | 26                  | ND                                    | 20mL 1 fois /jour dans chaque lumière                  | 1                   | ND                                 | ND                          | Différence non significative                      |
|       |   | héparine          | 22                  |                                       | 20mL de salin + 2 mL « <i>heparin lock</i> » 1000 U/mL | 1                   |                                    |                             |   |
| 8     | Prospective randomisée                        | salin             | 33                  | Maintien 6 jours (médiane) [0-20 jrs] | ND   | 9                   | ND                                 | ND                          | Héparine lock plus efficace que <i>salin lock</i> |

| Étude | Type d'étude                          | Type de soluté | Nombre de cathéters | Perméabilité                           | Protocole d'entretien                      | Nombre d'occlusions | Utilisation de RtPA ou d'urokinase | Nombre de cathéters changés | Conclusion                                    |
|-------|---------------------------------------|----------------|---------------------|--|--|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|---|
|       |                                       | héparine       | 33                  | Maintien 10 jours (médiane) [0-20 jrs] | 5000 UI/mL                                 | 3                   |                                    |                             | uniquement si héparine de forte concentration |
| 2     | Comparative prospective ouverte       | salin          | 33                  | Perte pour 13 cathéters                | 10 à 20mL                                  | 7                   | 10                                 |                             | Différence non significative                  |
|       |                                       | héparine       | 53                  | Perte pour 20 cathéters                | 10-20mL de salin + 5mL d'héparine 100 U/mL | 9                   | 13                                 | ND                          |   |
| 10    | Prospective double aveugle randomisée | salin          | 43                  | 36h                                    | 0,5 mL q 4h                                | 8                   |                                    |                             | Différence non significative                  |
|       |                                       | héparine       | 75                  | 34,5h                                  | 0,5 mL 10 UI/mL q 4h                       | 6                   | ND                                 | ND                          |   |
| 5     | Prospective randomisée                | salin          | 50                  | Perte pour 20 cathéters                | ND   | 3                   |                                    |                             | Différence non significative                  |
|       |                                       | héparine       | 52                  | Perte pour 2 cathéters                 | 100 UI/mL                                  | 0                   | ND                                 | ND                          |   |

| Étude | Type d'étude           | Type de soluté | Nombre de cathéters | Perméabilité                 | Protocole d'entretien   | Nombre d'occlusions   | Utilisation de RtPA ou d'urokinase | Nombre de cathéters changés | Conclusion  |
|-------|------------------------|----------------|---------------------|------------------------------|---|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|---|
| 6     | Prospective randomisée | salin          | 101                 | ND                           | 1 fois/semaine<br>(bouchon pression positive)<br>3 mL 200 UI/mL | 83                    | ND                                 | 2                           | Différence significative, mais variation de protocole |
|       |                        | héparine       | 102                 |                              | 2 fois/semaine<br>(bouchon standard)                            | 41                    |                                    | 0                           |   |
| 1     | Prospective randomisée | salin          | 1514 jours cumulés  | Perte pour 1 cathéter        | 9 mL 1 fois/semaine   | 1                     | ND                                 | ND                          | Différence non significative                          |
|       |                        | héparine       | 1515 jours cumulés  | Perte pour 1 cathéter        | 5 mL 10 UI/mL 2 fois/jour                                       | 0                     |                                    |                             |   |
| 7     | Prospective non        | salin          | 28                  | Maintien 120 jours (médiane) | 5 mL  | 24 caillots adhérents | ND                                 | ND                          | Différence significative                              |

| Étude | Type d'étude                            | Type de soluté    | Nombre de cathéters | Perméabilité | Protocole d'entretien | Nombre d'occlusions | Utilisation de RtPA ou d'urokinase | Nombre de cathéters changés | Conclusion  |
|-------|---|-------------------|---------------------|--------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|---|
|       | randomisée contrôlée                    | héparine          | 23                  |              | 2,5 mL 100 UI/mL      | 0 caillot adhérent  |                                    |                             | en unilatéral Héparine lock plus efficace que « <i>salin lock</i> » |
| 11    | Prospective non randomisée séquentielle | Salin<br>héparine | 78<br>56            | ND           | ND                    | 22<br>11            | ND                                 | ND                          | Différence non significative  |

ND : Non disponible

**Tableau II. Tableaux récapitulatifs de l'utilisation des CVCs après discussion avec les infirmières**

|                              | Unité de soins                                 | Profil des cathéters utilisés                             | Profil des interventions de maintien                       | Protocole si obstruction  | Prescrit par   | Présence d'un texte de référence* |
|------------------------------|--|---|--|---|--|-----------------------------------|
| Unités de Soins              | Soins intensifs                                | PICC line #16, #18, #20, et #24                           | 1,5mL « <i>heparin lock</i> » 100 U/mL                     | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RtPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter | Infirmières (100%)                                     | Oui                               |
|                              |  | PermCath <sup>md</sup>                                    | 2500 UI héparine substitué par du citrate 4%               |   |  |                                   |
|                              |  | Sous clavière, jugulaire, fémoral                         | 1 UI/mL héparine   |   |  |                                   |
|                              | Bloc opératoire / salle de réveil / anesthésie | PICC line toutes tailles                                  | 1,5mL « <i>heparin lock</i> » 100 U/mL                     | Une dose héparine 150 UI  | Absence de prescription du médecin : information orale | Oui                               |
|                              |  | PAC   | 3,0mL « <i>heparin lock</i> » 100 U/mL                     |   |  |                                   |
|                              |  | Cathéter DV   | ND   |   |  |                                   |
|                              |  | PermCath <sup>md</sup>                                    | Solution de citrate 4%                                     |   |  |                                   |
| Soins intensifs néonatalogie | PICC line #24, #26 et #28, Jugulaire           | 1mL « <i>heparin lock</i> » 2 UI/mL jusqu'à 12 fois /jour | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RtPA si nécessaire | Infirmières (90%)   | Oui  |                                   |

|  | Unité de soins             | Profil des cathéters utilisés                    | Profil des interventions de maintien  | Protocole si obstruction  | Prescrit par   | Présence d'un texte de référence* |
|--|----------------------------|--|---|---|--|-----------------------------------|
|  |                            | Toutes voies centrales et périphériques en court | Possible ajout de 0,5 à 1 UI/mL d'héparine aux solutés                                | 3- Remplacement du cathéter   |  |                                   |
|  | Radiologie<br>Angiographie | PICC line DV #16                                 | 2mL « <i>heparin lock</i> » 100 U/mL par voie   | Changement du cathéter (souvent déjà obstrué lors de l'arrivée du patient dans le service (après RtPA)) | Prescriptions associées au protocole de pose de cathéter | Oui                               |
|  |                            | PICC line #18 , #20 et # 24                      | 1,5mL « <i>heparin lock</i> » 100 U/mL  |   |  |                                   |
|  |                            | Fémoral  | Volume mort   |   |  |                                   |
|  |                            | Fémoral coupé pour aphérèse                      | Cathéters fournis par hémato/oncologie<br>Doses prescrites en fonction du volume mort |   |  |                                   |
|  |                            | Double voie (Arrow 4Fr 2Lu 8 cms)                | 0,25mL ou 0,30mL de tubulure + 0,17mL de bouchon « <i>heparin lock</i> » 100 U/mL     |   |  |                                   |
|  | Multi-spécialité           | PICC line #18, #24                               | 1,5mL « <i>heparin lock</i> » 100 U/mL  | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI   | Médecins (90%)   | Oui                               |

|  | Unité de soins        | Profil des cathéters utilisés | Profil des interventions de maintien                               | Protocole si obstruction  | Prescrit par                        | Présence d'un texte de référence* |
|--|-----------------------|-------------------------------|--|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
|  |                       | PAC                           | 3,0mL « heparin lock » 100 U/mL                                    | 2- RtPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter                                      |                                     |                                   |
|  |                       | PermCath <sup>md</sup>        | 0,9 à 0,95mL « heparin lock » 2500 U/mL                            |   |                                     |                                   |
|  |                       | Fémoral                       | Volume mort  |   |                                     |                                   |
|  |                       | Jugulaire                     | 0,6 à 1,0mL « heparin lock » 100 U/mL                              |   |                                     |                                   |
|  | Maladies infectieuses | PICC line # 16 et # 18        | 1,5mL « heparin lock » 100 U/mL                                    | Idem soins intensifs  | Absence de prescription (95%)       | Oui                               |
|  |                       | PAC                           | 3,0mL « heparin lock » 100 U/mL                                    |   |                                     |                                   |
|  |                       | Fémoral<br>Jugulaire          | 0,6 à 1,0mL « heparin lock » 100 U/mL                              |   |                                     |                                   |
|  | Pédiatrie variée      | PICC line #18                 | 1,5mL « heparin lock » 100 U/mL                                    | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RtPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter | Infirmières (50%)<br>Médecins (50%) | Oui                               |
|  |                       | PICC line #18                 | 1 UI/mL en continu pour patient avec atteinte cardiaque (Kawasaki) |   |                                     |                                   |

|                    | Unité de soins                         | Profil des cathéters utilisés               | Profil des interventions de maintien                       | Protocole si obstruction  | Prescrit par | Présence d'un texte de référence* |
|--------------------|--|---|--|---|--------------|-----------------------------------|
| Cliniques Externes |  | PAC   | 3,0mL « heparin lock » 100 U/mL                            |   |              |                                   |
|                    | Oncologie                              | PICC line simple                            | 1,5 à 2mL « heparin lock » 100 U/mL                        | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RtPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter | ND           | Non (enseignement pyramidal)      |
|                    |  | PICC line double                            | 1,5 à 2mL « heparin lock » 100 U/mL par voie               |   |              |                                   |
|                    |  | PAC   | 3,0mL « heparin lock » 100 U/mL                            |   |              |                                   |
|                    |  | Broviac <sup>md</sup> # 7, # 9              | 1,0 à 3mL « heparin lock » 100 U/mL                        |   |              |                                   |
|                    |  | Jugulaire<br>Fémoral coupé pour<br>aphérese | Selon protocole cahier technique                           |   |              |                                   |
|                    |  | PermCath <sup>md</sup>                      | 0,9 à 0,95mL « heparin lock » 2500 U/mL                    |   |              |                                   |
| Urgence            | Cathéter court périphérique Protect IV | 2,0mL « heparin lock » 100 U/mL par voie    | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RtPA si nécessaire |   |              |                                   |

|  | Unité de soins | Profil des cathéters utilisés | Profil des interventions de maintien                                 | Protocole si obstruction   | Prescrit par                                       | Présence d'un texte de référence* |
|--|----------------|-------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|
|  |                | PICC line DV #16 à #22        | 1,5mL « heparin lock » 100 U/mL                                      | 3- Remplacement du cathéter<br><br>Protocole adapté en fonction du stade d'obstruction |  |                                   |
|  |                | PAC                           | 3,0mL « heparin lock » 100 U/mL                                      |  |  |                                   |
|  |                | Broviac <sup>md</sup>         | 3,0 à 5,0mL « heparin lock » 100 U/mL                                |  |  |                                   |
|  |                | Fémoral                       | Héparine selon espace mort   |  |  |                                   |
|  |                | Canule artérielle             | 1000UI héparine/poche salin  |  |  |                                   |
|  | Centre de jour | PICC line toutes tailles      | 1,3mL « heparin lock » 100 U/mL                                      | Obstructions rares et dirigées vers la radiologie/angiographie                         | Prescriptions dictées par infirmières aux médecins | Oui                               |
|  |                | PAC                           | 3,0mL « heparin lock » 100 U/mL                                      |  |  |                                   |
|  | Hémodialyse    | Cathéter double lumière       | 10mL de salin dans les deux voies en pression positive et turbulence | Lock avec alteplase correspondant au volume d'espace mort                              | Médecins (100%)                                    | Oui                               |
|  |                | Jugulaire 8 Fr ou 13,5 Fr     | Si 2 aiguilles de 10mL : 2 seringues de salin                        |  |  |                                   |

|  | Unité de soins                    | Profil des cathéters utilisés | Profil des interventions de maintien   | Protocole si obstruction   | Prescrit par                                     | Présence d'un texte de référence* |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|
|  |                                   | Fistule artério - veineuse    | Dose de Tinzaparine en continue<br>Sortie de salle d'opération avec citrate (espace mort + 0,1mL de citrate) |  |  |                                   |
|  | ABAD (antibiothérapie à domicile) | PICC line toutes tailles      | Héparinisation une fois par jour   | Entretien des cathéters par patients formés par l'équipe de ABAD | Médecins (100%)                                  | Oui**                             |
|  | Pédiatrie adolescent              | PICC line toutes tailles      | 1,5mL « heparin lock » 100 U/mL  | ND   | Prescription dictée par infirmières aux médecins | Oui                               |

PICC line : peripherally inserted central catheter

PAC : port-a-cath

\*Tableau cahier technique avec protocole d'irrigation et choix des volumes d'administration

\*\* Recommandations écrites et formulaires remis aux patients de l'ABAD.

ND : Non disponible

Fr. French (unité de diamètre de la lumière des cathéters)

# DISCUSSION

Dès le début des années 90, l'utilisation du sérum salin dans l'entretien des CVP et des CVC intéressait déjà les centres hospitaliers.(37) Alors qu'il existe peu de controverse sur l'utilité du sérum salin dans l'entretien des CVP, il en est autrement pour les CVC.

Plusieurs auteurs ont mis sur pied des études de divers types afin d'évaluer l'efficacité de l'héparine dans le maintien de la perméabilité des CVC et ont initié la possibilité de remplacer cet agent par une solution de NaCl 0,9% pour l'entretien de ces cathéters.

Dans ce sens, une étude publiée par Smith et al. en 1991 a illustré l'absence de différence significative entre l'utilisation de 5 ml d'héparine 10U UI/ml versus 9 ml de sérum salin 0,9% dans l'entretien de cathéters Broviac (cathéter en silicone, à simple lumière (0,7 mm), radio-opaque et équipé d'une connexion luer-lock).(37)

La population étudiée était composée de patients de l'unité pédiatrique. Les auteurs ont toutefois constaté l'occurrence d'une occlusion de CVC avec le sérum salin contre aucune avec l'héparine.(37)

Cependant, quelques unes des études publiées sur le sujet ont démontré une efficacité équivalente du salin lorsque comparée à l'héparine dans l'entretien des CVC.

Dans ce sens, Stephens et al. ont démontré en 1997, qu'une occlusion s'était développée dans 9 des 53 cathéters double lumière utilisés et dont la perméabilité était conservée par de l'« *heparin lock* » contre 7 sur 33 pour les cathéters entretenus avec du « *salin lock* ». Les auteurs ont cependant conclu à l'absence de différence significative.(42)

Une autre étude traitant de l'entretien de CVC et comparant l'administration de 20 ml de « *salin lock* » une fois par jour à celle de 2 ml d'« *heparin lock* » précédé par 20 ml de NaCl 0,9%, est parue en 2004.(43) La population à l'étude était composée de sujets adultes équipés d'un cathéter central à double lumière. Les auteurs ont noté la survenue d'une seule occlusion dans chacun des groupes étudiés et n'ont admis aucune différence significative.(43)

Une étude espagnole récemment publiée par Fuentes i Pumarola et al. (2007) a aussi démontré une efficacité équivalente entre l'« *heparin lock* » 100 UI/ml et le « *salin lock* » dans le maintien de la perméabilité de CVC à triple lumière.(44)

Celle-ci portait sur 95 CVC placés sur une population de patients âgés en moyenne de 52 ans. Trente-huit des patients recevaient de l'héparine alors que cinquante-sept recevaient du sérum salin pour le maintien de la perméabilité des CVC. Aucune obstruction n'a été relevée dans les deux groupes évalués après 48 heures de maintien.(44)

En ce qui concerne le coût associé à l'usage du sérum salin, une revue documentaire publiée en 2008 a démontré un meilleur rapport coût/efficacité du NaCl 0,9% lorsque comparé à l'héparine.(38) Smith et al. (1991) ont aussi discuté de l'amélioration des coûts associés à l'utilisation du sérum salin par rapport à l'héparine dans l'entretien des CVC.(37)

Selon cette étude, la conservation des CVC grâce au NaCl 0,9% engendrerait un coût moindre.(37)

De même, une étude japonaise regroupant 321 patients recevant un cathéter périphérique a démontré un gain de 203 euros par an associé au remplacement de l'héparine pour le maintien de la perméabilité.(45)

En revanche, Bowers et al. (2008) ont estimé le coût d'un remplacement de CVC à plus de 1900\$ et ont évalué que, malgré une diminution du coût quotidien d'entretien des cathéters grâce au sérum salin, l'augmentation du nombre de remplacements de CVC, même si celui-ci est faible, n'incitait pas à la substitution de l'héparine par le sérum salin sur le plan économique.(46)

Quatre études ont toutefois démontré une efficacité supérieure de l'« *heparin lock* ». Il s'agit de l'étude de Donna Jo Mayo et al. (1995), de Rabe et al.(2002), de Cesaro et al. (2009) et de Mudge et al. (1998).(47)(48)(49)(50) En effet, l'étude de Rabe et al. a illustré l'efficacité de fortes concentrations d'héparine, mais n'a démontré aucune différence significative entre l'héparine 100 UI/ml et le NaCl 0,9% dans l'entretien des CVC.(49) L'étude de Cesaro et al. a présenté quant à elle une efficacité nettement supérieure associée à l'utilisation de l'héparine dans le maintien de la perméabilité des CVC lorsque comparée à l'utilisation du

sérum salin.(47) Cependant, les protocoles d'entretien évalués dans cette étude ne sont pas en accord et ont pu introduire un biais relatif aux résultats présentés dans cette dernière.(47)

Finalement, l'étude de Mudge et al. traite de l'entretien de cathéters de faible diamètre (24 gauges) dans une population de néonatalogie.(50) Les auteurs obtiennent une différence significative et concluent que l'utilisation du NaCl 0,9% n'est pas une solution optimale pour l'entretien des dispositifs de faible lumière.(50)

Dans ce sens, deux auteurs ont démontré que le taux d'occlusion dans les cathéters de petit diamètre était supérieur.(51)(52) Il a aussi été démontré que l'usage courant de cathéters de faible lumière dans les unités de soins où sont admis les patients pédiatriques augmente l'incidence d'occlusion de CVC dans ces services cliniques.(53) Il est donc essentiel d'opter pour l'utilisation d'une solution de maintien de la perméabilité des CVC d'efficacité maximale.

Les données présentées dans la littérature soutiennent la controverse existant quant à la possibilité de remplacer l'« *heparin lock* » par le « *salin lock* » dans l'entretien des CVC et vont dans le même sens que ce que nous a illustré notre passage sur les unités de soins.

Après la rencontre des assistants(es), on a pu remarquer que cette polémique avait été observée plus de dix ans auparavant, lors du passage au NaCl 0,9% pour le maintien de la perméabilité des cathéters veineux périphériques.

En effet, ce passage avait déjà créé la controverse et la méfiance vis à vis de ce nouveau protocole, surtout au point de vue de l'efficacité. Avec le recul, on sait aujourd'hui que l'entretien des cathéters veineux périphériques par le NaCl 0,9% ne présente pas de différence significative comparativement à l'utilisation préalable de l'héparine.(54)(55)

En 2004, Tuncali BE et al. ont démontré l'absence de différence en ce qui concerne l'efficacité de ces deux agents (héparine vs sérum salin) sur une population de 200 patients ayant des cathéters radiaux périphériques.(56)

Tout comme lors de l'implantation du NaCl 0,9% avec les cathéters périphériques, une controverse perdure quant à l'efficacité de celui-ci pour l'entretien des CVC. En effet, les médicaments et les perfusions hautement osmolaires sont administrés via les CVC alors que l'osmolarité des voies périphériques peut difficilement dépasser l'osmolarité physiologique sans créer des lésions des tissus endothéliaux veineux.

De plus, un dispositif central est généralement mis en place pour une durée de l'ordre d'une semaine ou plus. Son entretien doit donc être efficace et éviter le risque d'infection.

Dans un contexte pédiatrique, l'innocuité du NaCl 0,9% est préférable pour cette prophylaxie puisque l'index pharmacothérapeutique de l'héparine est encore plus étroit chez l'enfant que chez l'adulte.

De ce fait, l'ensemble des services, à l'exception de l'angiographie, estime que le passage de l'héparine au NaCl 0,9% dans le maintien de la perméabilité des CVC diminuerait les effets secondaires ainsi que le coût qui y est associé.

De multiples craintes subsistent toutefois de la part des services concernant l'expansion de mauvaises pratiques d'utilisation. L'angiographie redoute une diminution d'efficacité et une augmentation des interventions de remplacement de cathéters onéreuse suite à l'utilisation du sérum salin.

Quelques questions importantes ont été soulevées par les assistants(es) par rapport à un éventuel changement « *salin lock* » vs « *heparin lock* ». Il s'agit, pour la plupart, de questions d'ordre technique se rapportant à la fréquence de salinisation qui pourrait freiner le projet en cas d'augmentation des fréquences d'entretien ou de remplacement des cathéters, le choix des bouchons limitant la présence d'aiguille au chevet du patient ainsi que le format de prescription et de distribution du sérum salin sur les étages.

De plus, l'intérêt des services quant à l'utilisation possible du sérum salin ne fait pas l'unanimité. Les réticences de certains services sont toutefois justifiées quant à l'équivalence d'efficacité des deux agents dans l'entretien des CVC puisqu'ils craignent l'occurrence d'une

augmentation du nombre d'obstructions de cathéter associées à l'utilisation du sérum salin. La controverse existant sur le sujet persiste et pousse les centres hospitaliers à conserver l'héparine dans l'entretien des CVC, en raison du manque de données probantes concernant l'efficacité et l'impact réel de l'utilisation du NaCl 0,9%.

Cette étude nous a permis de constater qu'un manque de données subsiste concernant l'efficacité du sérum salin dans l'entretien des CVC et d'identifier les enjeux se rattachant à l'implantation de ce nouvel agent dans les services de par les différences observées entre chacun d'eux.

Cette étude possède toutefois des limites qui doivent être prises en compte pour une analyse pertinente. Seuls les articles en anglais, français et espagnol ont été retenus. Compte tenu qu'il existe peu d'études et qu'elles sont généralement non comparables, on ne peut agréger les données afin d'accroître la puissance statistique. En ce qui concerne la revue des pratiques auprès du personnel soignant, elle ne se limite qu'à une ou deux assistantes par secteurs (alors qu'on retrouve au moins 3 assistantes/journée de travail sur au moins deux horaires par quinzaine) et ne tient pas compte de l'opinion des médecins, résidents et externes en médecine.

## **A. Conclusion**

Cette étude démontre que les résultats des études présentées dans la littérature concernant l'utilisation du sérum salin dans l'entretien des CVC ne nous permettent pas de prendre position définitive et d'évaluer l'efficacité ainsi que l'impact réel du sérum salin.

L'intérêt évident de la diminution des risques de co-morbidité associés à l'héparine est limité par la diminution potentielle d'efficacité du « *salin lock* ». De plus, la baisse de coût quotidien engendré par le maintien de la perméabilité par NaCl 0,9% est contrecarrée par l'augmentation des coûts de remplacement des CVC.

Notre passage sur les unités de soins nous a permis de mettre en évidence l'intérêt marqué de plusieurs d'entre-elles quant au remplacement de l'héparine-lock par le «salin lock» et ce, malgré l'identification de nombreuses craintes de la part des services cliniques.

Cette étude met en lumière l'importance de mettre sur pied une étude randomisée contrôlée afin d'évaluer et de comparer l'efficacité du « salin lock » avec celle de l'héparine dans le maintien de la perméabilité des CVC.

## **B. Revue documentaire et évaluation au sein d'un centre hospitalier universitaire : Sérum Salin versus Héparine dans l'entretien des Cathéters Centraux (Annexe II)**

La revue documentaire a été réalisée en regroupant l'ensemble des articles pertinents sur le sujet retrouvés dans les bases de données d'indexation PubMed et Medline.

Les stratégies de recherche utilisées incluent les mots clés ou « MeSH » et les termes « Text Field » suivants : « *Heparin flushes in central venous catheters; saline lock catheterization central; prophylaxis catheter occlusion et central venous adverse effects* ».

L'inclusion des études s'est basée principalement sur le type d'étude. Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur les solutions d'entretien des CVC à base de sérum salin et d'héparine ainsi que les études rétrospectives comparant ces deux modalités ont été revues et incluses par la suite à notre revue documentaire. Un résumé de chaque article répondant aux critères d'inclusion a été réalisé et une analyse coordonnée des résultats présentés dans chacune de ces publications a été menée à terme.

### **C. Rencontres avec les assistants(es) sur les unités de soins**

Un questionnaire de deux pages a été rédigé avec les membres de l'équipe de recherche. (c.f. Annexe 3)

Celui-ci a permis de guider les discussions au cours des rencontres avec les assistants(es) sur les unités de soins.

Le questionnaire utilisé reprend les principales conditions d'utilisation des CVC au sein de l'hôpital (i.e. type de cathéter, longueur, diamètre de la lumière, espace mort par voie, durée de vie moyenne, utilisation continue ou intermittente, agent utilisé pour maintenir la perméabilité).

Les réponses et les informations relatives aux énoncés du questionnaire ont été émises et rédigées au cours d'une entrevue avec un ou plusieurs assistantes(es) de chaque unité de soins. Ces rencontres ont permis également une discussion sur les problèmes rencontrés avec l'utilisation actuelle de l'héparine en entretien des CVC et nous ont permis de connaître l'opinion des personnes rencontrées sur l'éventuelle utilisation du « *salin lock* » en remplacement de l'« *heparin lock* » pour le maintien de la perméabilité des CVC.

### **D. Risques encourus par le surdosage d'anticoagulant**

Un surdosage d'héparine dû à un entretien de cathéters peut entraîner une hémorragie importante, une impossibilité d'opérer, ainsi que la possible administration de sang frais, de culot de globules rouges et de protamine.

Ces surdosages créent une augmentation des risques (morbidité et mortalité) et des coûts.

Pour bien saisir le problème inconsciemment réalisé dans les unités de soins, prenez l'exemple d'un patient qui sort d'angiographie vers 8h00 suite à la pose d'un PICC (peripherally inserted central cathéter) hépariné à 150 UI. Ce patient doit être transféré dans une unité de soin où un principe actif va lui être administré. Le PICC devra à nouveau recevoir un « salin lock ». Vers 10h00, le patient est agité; on lui injecte donc un sédatif via le PICC puis l'infirmière héparine la voie. Nous en sommes à 300 UI administrées (plus les 150 UI dans le cathéter). Si ce patient subit un protocole d'antibiothérapie de plusieurs principes actifs à différentes heures de la journée et de la nuit, il est possible d'atteindre des taux d'héparine injectés par jour beaucoup plus importants que le taux préventif, voire même curatif.

Conventionnellement en pédiatrie néonatalogie, le taux préventif maximal est de 600 UI/J max. Ce taux est aisément franchissable pour les patients pluri-pathologiques.

Plusieurs facteurs contributifs peuvent engendrer des accidents au sein d'un hôpital tels que :

- La disponibilité de différentes concentrations d'héparine dans l'aire de soins pouvant engendrer des confusions.
- Les étiquettes des fioles d'héparine sont peu lisibles.
- Les communications incomplètes entre les médecins et le personnel infirmier au moment de rassembler les médicaments et les fournitures pour l'insertion du cathéter central.

Ces surdosages sont parfois dus à une erreur de dose qui provoque une héparinémie nettement supérieure au taux nécessaire.

Cependant, ils sont le plus souvent dus à une accumulation de doses d'héparine suite à l'administration de plusieurs doses de prophylaxie, dans la journée, à un même patient.

A ces risques de surdosages s'ajoutent les cas d'hypersensibilité et le fait que cette molécule ne doit jamais être administrée en cas d'antécédents de thrombopénie grave de type II, de maladies hémorragiques constitutionnelles ou de lésion organique susceptible de saigner.

De plus, l'association de l'héparine avec certaines substances actives tels que l'acide acétylsalicylique, les AINS ou le Dextran 40 favorise le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire.

L'incorporation à l'arsenal thérapeutique de « salin lock » pour le maintien de la perméabilité des voies d'accès veineux centrales pourrait limiter l'ensemble de ces risques.

L'innocuité du NaCl 0,9% est préférable pour cette prophylaxie, particulièrement dans un service pédiatrique où l'index pharmacothérapeutique de l'héparine est encore plus étroit que chez l'adulte. Cependant, après le passage dans les unités de soins, on a pu remarquer que le passage au NaCl 0,9% pour le maintien de la perméabilité des cathéters périphériques avait créé une controverse et une méfiance vis à vis de ce nouveau protocole, surtout au point de vue de l'efficacité.

# CONCLUSION

D'un point de vu général, cette expérience canadienne a été vraiment très enrichissante.

L'intérêt de découvrir ce pays, et plus particulièrement, la province du Québec est multiple. On y découvre un art de vivre et de travailler typiquement anglo-saxon mélangé à certaines mœurs françaises.

Cela fait un cocktail où il est vraiment facile de s'épanouir pour un « latin » qui veut découvrir l'Amérique. La proximité des Etats Unis entraîne une multitude d'échanges culturels qui dopent les recherches et la mise en place de nouvelles technologies.

Ces trois mois de présence sur le territoire canadien m'ont permis d'avoir une impression de grande gestion des capacités humaines et matérielles. La confiance que nous apportent les équipes soignantes et les cadres de santé créée une émulation permanente des étudiants et nous ouvre des horizons de travail très dynamiques.

Le système de santé canadien a comblé les retards qu'il avait pu prendre dans certaines disciplines telles que la recherche ou les médecines de pointe. Il est aujourd'hui un modèle de formation et d'intégration des jeunes diplômés. Ce système offre une diversité d'actions toujours plus importantes et enrichissantes.

Le travail que j'ai pu réaliser au sein du pôle d'oncologie très moderne du CHUSJ a même été un peu déconcertant pour un étudiant ; Ainsi les fiches de soins conseils que j'ai réalisé vont servir de référence au personnel infirmier.

Bien sûr, j'ai pu être très bien guidé par le pharmacien spécialisé en oncologie. Cela est très gratifiant et on découvre à travers ces travaux la grande différence de prise en charge des étudiants hospitalo-universitaires du Québec et de la France. L'encadrement est permanent en cas de nécessité au Québec mais il nous est aussi demandé de savoir être autonome.

La revue documentaire engagée au CHUSJ m'a permis de pouvoir explorer l'univers hospitalier québécois. Les nombreuses rencontres avec les cadres de santé, les médecins et l'ensemble de l'équipe de la pharmacie ont été d'une grande richesse professionnelle et ludique.

Le travail complémentaire que j'ai pu réaliser avec l'équipe de l'URPP pour la réalisation de mon article a été très gratifiant et la publication de celui-ci a été une réelle récompense.

La continuité des échanges avec les équipes sur place et plus particulièrement avec monsieur Jean François Bussières me permet de savoir que suite aux résultats de mon étude qui devait servir de base de travail, toute une équipe de l'Hôpital Sainte Justine travaille sur une étude prospective de deux ans pour l'évaluation et la mise en place d'une substitution des « heparin lock » par des « salin lock ».

Cette étude doit, si elle est concluante, aboutir à terme à substituer l'héparine dans l'entretien des cathéters veineux pédiatriques par le sérum salin au sein de tout le Centre Hospitalier Sainte Justine. Peut être servira-t-elle de base de décision dans d'autres hôpitaux dans d'autres pays.

# LISTE DES ABREVIATIONS (par ordre alphabétique)

ABAD : Antibiothérapie à Domicile  
ACCP : American College of Clinical Pharmacy  
AFPC : Association des Facultés de Pharmacie du Canada  
APES : Association des pharmaciens des établissements de santé  
ASHP : American Society of Hospital Pharmacist  
AVK : Anti Vitamine K  
BPS : Board of Pharmaceutical Specialities  
CCAPP : Conseil Canadien de l'Agrément des Programmes de Pharmacie  
CCRPH : Conseil Canadien de Résidence en Pharmacie d'Hôpital  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CRME : Centre de Réadaptation Mère et Enfant  
CVC : Cathéter veineux central  
CVP : Cathéter veineux périphérique  
Fr. : French (unité de diamètre de la lumière des cathéters)  
GARE : Grossesse à Risque Elevé  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
HNF : Héparine Non Fractionnée  
IMAGe : Centre d'information sur les médicaments en grossesse et allaitement  
ISO : Organisation Internationale de Normalisation  
IV : IntraVasculaire  
OPQ : Ordre des Pharmaciens du Québec  
PAC : port-a-cath  
PICC line : peripherally inserted central catheter  
RtPA : Activateur Tissulaire du Plasminogène  
SCPH : Société Canadienne des Pharmaciens d'Hôpitaux  
SPSR : Service Pharmaceutique de Support à la Recherche  
TCA : Temps de Céphaline Activée  
THSC : Toronto Hospital for Sick Children  
TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine  
URPP : Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique

# ANNEXES

## Annexe I : Exemple de fiche médicamenteuse du guide d'administration des médicaments en oncologie pédiatrique.

### GEMTUZUMAB (OZOGAMICIN) (MYLOTARG)

|   |  |
|---|--|
| Classe                                  | Anticorps monoclonal   |
| Mécanisme d'action                      | Anticorps antilymphocytaire, anti CD 33  |
| Type de médicament                      | Non irritant   |
| Potentiel émétisant                     | Nausées et Vomissement : 20%   |
| Prémédications et médicaments au chevet | Prémédications :<br><p style="margin-left: 40px;">Acétaminophène (10-15 mg/kg/dose, max 650 mg) PO<br/> Diphenhydramine (1 mg/kg/dose, max 50 mg) IV<br/> Antinauséux (Anti 5 HT3)</p> Médicaments au chevet :<br><p style="margin-left: 40px;">Diphenhydramine (1 mg/kg/dose, max 50 mg) IV<br/> Hydrocortisone (4 mg/kg/dose, max 250 mg) IV<br/> Épinephrine 1 :1000 (0.01 ml/kg/dose, max 0.5 ml) SC<br/> Antiémétiques : DÉXAMÉTHASONE non autorisé comme anti-émétique</p> |
| Administration                          | IV intermittente<br><p style="margin-left: 40px;">En perfusion de 2 heures<br/> Utiliser un filtre "low protein binding" 0.22 micron in-line ou 1.2 micron lors de l'administration<br/> Médicament très sensible à la lumière : couvrir la tubulure</p>   |
| Effets indésirables                     | COURT THERME (heures à jour) :<br><p style="margin-left: 40px;">Frissons (11 %)<br/> Fièvre (7 %)<br/> Hypotension (4 %)<br/> Dyspnée<br/> Hypokaliémie</p> MOYEN TERME (jours à semaines)<br><p style="margin-left: 40px;">Myelosuppression<br/> Troubles hépatiques<br/> Hépatotoxicité<br/> VOD (Maladie veino-occlusive)</p>   |
| Surveillance                            | Administrer en présence d'un médecin sur l'unité pendant l'administration<br><p style="margin-left: 40px;">Signes vitaux avant gemtuzumab, aux 30 minutes pendant perfusion et aux 30 minutes durant 4 heures post-fin de perfusion</p>  |
| Compatibilités avec solutés usuels      | Utilisé uniquement NaCl 0.9%   |
| Commentaires                            | Conservation au réfrigérateur et protection de la lumière  |
| Références                              | <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo">http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo</a><br><a href="http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?">http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?</a><br>Marie Hildebrand, Gabriel Gazzé « L'utilisation du gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) pour le traitement d'un cas de leucémie myéloïde aiguë réfractaire » Pharmactuel Vol. 37 No 4 Août-Septembre 2004 Cure search Children's Oncology group     |

## Annexe II : Publication au Journal de Pharmacie Clinique



L'essentiel de l'information  
scientifique et médicale

[www.jle.com](http://www.jle.com)

Le sommaire de ce numéro

<http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/jpc/sommaire.md?type=text.html>



Journal  
de Pharmacie  
Clinique

Revue de Pharmacie Clinique

Volume 28  
N° 4  
Mars 2009

ISSN 0269-4727

John Libbey Eurotext

Montpellier, le 01/02/2010

F. Ermine

**Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article en format électronique (pdf) :**

Sérum salin versus héparine dans l'entretien des cathéters veineux centraux

paru dans

Journal de Pharmacie Clinique, 2009, Volume 28, Numéro 4

**John Libbey Eurotext**

*Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.*

*Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.*

© John Libbey Eurotext, 2009

# Sérum salin versus héparine dans l'entretien des cathéters veineux centraux

## Normal saline versus heparin for maintenance of central venous catheter patency

F. ERMAINE<sup>1</sup>, K. TOUZIN<sup>1</sup>, J. BIBEAU<sup>1</sup>, K. HOULE<sup>2</sup>, J. F. BUSSIÈRES<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> karine.touzin.hs@sss.gouv.qc.ca

<sup>3</sup> Direction des soins infirmiers, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

**Résumé.** *Objectif :* comparer l'efficacité du sérum salin 0,9 % et de l'héparine pour le maintien de la perméabilité des cathéters veineux centraux. *Méthode :* il s'agit d'une étude descriptive. À partir d'une revue documentaire des bases de données d'indexation PubMed et Medline, nous avons recensé l'ensemble des études cliniques, des revues systématiques et des méta-analyses publiées sur le sujet entre 1991 et 2009. Par la suite, nous avons recueilli des informations concernant l'utilisation de l'héparine 100 unités/mL pour la fermeture des accès veineux centraux (heparin lock) au sein de notre établissement, par le biais de rencontres avec les assistants(es) infirmiers(es)-chefs de chacun des services cliniques concernés. *Résultats :* dix-huit articles pertinents et répondant aux critères de sélection ont été retenus au cours de la revue documentaire. Ces études démontrent que l'utilisation du sérum salin évite certains des effets délétères induits par l'héparine (thrombocytopénie, allergie, hémorragie) et permet d'éviter les surdosages par erreur de concentration ou autre erreur de préparation. Cependant, en termes d'efficacité, l'héparine semble être le meilleur choix. La plupart des études montrent des résultats faiblement ou nettement dirigés vers un meilleur maintien de la perméabilité des cathéters veineux centraux grâce à l'héparine par rapport au sérum salin. Une estimation réalisée en unités de soins nous a permis de mettre en évidence l'intérêt marqué de plusieurs unités quant au remplacement de l'heparin lock par le saline lock et ce, malgré l'identification de nombreuses craintes de la part des services cliniques. *Conclusion :* des incertitudes demeurent sur la réelle efficacité du saline lock versus heparin lock. De nouvelles études prospectives randomisées contrôlées sont requises afin de documenter l'intérêt clinique de la procédure et d'en évaluer le rapport coût efficacité associé à l'utilisation de ces deux agents et afin d'identifier les avantages réels à utiliser le saline lock.

**Mots clés :** sérum salin, héparine, cathéters veineux centraux, perméabilité, maintien, efficacité

**Abstract.** *Objective:* To compare the efficacy of sodium chloride 0.9% with heparin-lock to maintain venous catheter patency. *Methods:* This is a descriptive study. From a literature search in PubMed and Medline, we identified all clinical studies, systematic reviews and meta-analysis published between 1991 and 2009. Therefore, we collected data regarding the use of heparin 100 units/mL for venous central catheter maintenance in our hospital through meetings with chief-assistant nurses in targeted clinical settings. *Results:* 18 relevant articles which met our inclusion criteria were selected from our literature search. These studies show that sodium chloride 0.9% can prevent adverse events from heparin (e.g. thrombocytopenia, allergy, hemorragia) and help avoid overdoses by wrong concentration selection or compounding manipulation error. However, heparin seems to be a more effective choice. Most studies revealed that heparin were marginally or significantly superior to sodium chloride for venous catheter patency maintenance. Our round on clinical wards allowed us to point out the interest from clinical staff for an eventual switch to sodium chloride from heparin, despite the identification of clinical concerns. *Conclusion:* There is a controversy regarding the comparable efficacy of sodium chloride and heparin lock. Prospective randomized controlled studies are required to evaluate the clinical interest and the cost-effectiveness ratio of both agents and to identify net benefits to use sodium chloride.

**Key words:** normal saline, heparin, central venous catheter, patency, maintenance, efficacy

Les solutions de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % sont testées pour maintenir la perméabilité des cathéters veineux périphériques (CVP) et centraux (CVC) depuis le début des années 1990 [1] mais, encore de

nos jours, une controverse persiste quant à leur efficacité réelle sur le maintien des CVC, par suite du manque de puissance des études publiées sur le sujet [2], actuellement, dans les établissements de santé tant pour les patients hospitalisés qu'ambulateurs. L'attitude clinique de référence est constituée par l'héparinisation des CVC, laquelle provoque des problèmes de surdosages, des

\* Correspondance et tirés à part : K. Touzin

troubles de la fonction hématologique (trombocytopénie, allongement du temps de céphaline activé) et des réactions d'hypersensibilité [3, 4]. Les risques de surdosages associés à son utilisation sont importants.

Un surdosage d'héparine dû à un entretien de cathéters peut entraîner une hémorragie importante nécessitant l'administration subséquente de sang frais, de culots de globules rouges et de protamine, ainsi qu'une impossibilité de procéder à une intervention chirurgicale chez le patient [3]. Ces surdosages occasionnent donc une augmentation des risques (morbidité et mortalité) et des coûts associés aux effets indésirables liés à l'utilisation de l'héparine. Ils sont parfois dus à une erreur de dose qui provoque une héparinémie nettement supérieure au taux nécessaire. Cependant, ils sont le plus souvent causés par une accumulation de doses d'héparine suite à l'administration de plusieurs doses de prophylaxie dans une journée, à un même patient. À ces risques de surdosages s'ajoutent les cas d'hypersensibilité et le fait que cette molécule ne doit jamais être administrée en cas d'antécédent de thrombopénie grave de type II, de maladies hémorragiques constitutionnelles ou de lésions organiques susceptibles de saigner [3].

Plusieurs facteurs contributifs peuvent engendrer des erreurs de médication ou de doses relatives à l'utilisation de l'héparine au sein d'un hôpital, telles que la disponibilité de différentes concentrations d'héparine dans l'unité de soins, l'utilisation de flacons d'héparine sur lesquels sont apposées des étiquettes parfois difficiles à lire, l'absence de protocole ainsi que le manque de communication entre les médecins et le personnel infirmier.

De plus, l'association de l'héparine avec certaines substances actives telles que l'acide acétylsalicylique, les AINS ou le dextran 40 favorise le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire [5].

L'incorporation à l'arsenal thérapeutique du salin lock pour le maintien de la perméabilité des voies d'accès veineuses centrales pourrait permettre de limiter l'ensemble de ces risques. Prochainement, le département de pharmacie préparera quotidiennement des seringues pré-remplies de salin pour l'entretien des CVP via les chariots de médicaments décentralisés dans les unités de soins. Dans ce contexte, notre équipe s'est intéressée à la possibilité d'utiliser ces mêmes seringues pour l'entretien des CVC, éliminant ainsi l'héparine 100 unités/ml et les risques qui peuvent en découler. L'objectif de cette étude consiste à comparer l'efficacité du salin lock et de l'heparin lock pour le maintien de la perméabilité des CVC.

## Méthode

### Lieu de l'étude

Cette étude descriptive est réalisée au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), un établissement universitaire mère-enfant de 500 lits. Le département de pharmacie offre une distribution journalière individuelle nominative incluant un dossier pharmacologie informatisé avec toutes les ordonnances actives. De façon générale, l'heparin lock est dispensé au nom du patient dans les tiroirs quotidiens tandis que le sérum salin est disponible en réserve d'étage sur les unités de soins en flacons de 10 mL. Il n'y a actuellement aucune seringue pré-remplie de NaCl 0,9% disponible. Au Canada, il est important

de préciser que l'heparin lock (100 U/ml) et le sérum salin ne sont pas considérés comme médicaments, mais plutôt comme dispositifs médicaux sur le plan réglementaire. Certains pharmaciens considèrent que ces produits devraient être considérés comme médicaments sous l'égide du Règlement sur les aliments et drogues pour assurer une préparation selon les bonnes pratiques de fabrication. Le département de pharmacie ne prépare aucune seringue pré-remplie à partir de ces deux produits sources. Chacune des unités de soins amenées à maintenir la perméabilité des CVC via l'utilisation de l'heparin lock sera consultée pour définir les objectifs de l'étude.

### Déroulement de l'étude

L'étude comporte deux étapes distinctes. La première consiste à réaliser une revue documentaire exhaustive à partir de bases de données d'indexation. La seconde étape consiste au recueil d'informations concernant l'utilisation réelle de l'heparin lock dans le maintien de la perméabilité des CVC au sein des unités de soins du CHUSJ. Cette seconde étape sera menée à terme sous forme d'entretiens avec les assistants(es) infirmiers(es)-chef (AIC) travaillant dans les services cliniques.

### Revue documentaire

La revue documentaire a été réalisée en regroupant l'ensemble des articles pertinents sur le sujet retrouvés dans les bases de données d'indexation PubMed et Medline. Les stratégies de recherche utilisées incluent les mots clés ou « MeSH » et les termes « Text field » suivants : « Heparin flushes in central venous catheters ; saline lock catheterization central ; prophylaxis catheter occlusion et central venous adverse effects ». L'inclusion des études s'est basée principalement sur le type d'étude. Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur les solutions d'entretien des CVC à base de sérum salin et d'héparine ainsi que les études rétrospectives comparant ces deux modalités ont été revues et incluses par la suite à notre revue documentaire. Un résumé de chaque article répondant aux critères d'inclusion a été réalisé et une analyse coordonnée des résultats présentés dans chacune de ces publications a été menée à terme.

### Rencontres avec les AIC dans les unités de soins

Un questionnaire de deux pages a été rédigé avec les membres de l'équipe de recherche. Celui-ci a permis de guider les discussions au cours des rencontres avec les AIC sur les unités de soins. Le questionnaire utilisé reprend les principales conditions d'utilisation des CVC au sein de l'hôpital (i.e. type de cathéter, longueur, diamètre de la lumière, espace mort par voie, durée de vie moyenne, utilisation continue ou intermittente, agent utilisé pour maintenir la perméabilité). Les réponses et les informations relatives aux énoncés du questionnaire ont été émises et rédigées au cours d'une entrevue avec un ou plusieurs AIC de chaque unité de soins. Ces rencontres ont permis également une discussion sur les problèmes rencontrés avec l'utilisation actuelle de l'héparine en entretien des CVC et nous ont permis de connaître l'opinion des personnes rencontrées sur l'éventuelle utilisation du salin lock en remplacement de l'heparin lock pour le maintien de la perméabilité des CVC.

## Résultats

### Revue documentaire

La revue documentaire a permis d'obtenir un total de quarante-deux articles. De cette série, dix-huit publications répondant aux critères d'inclusion ont été retenues pour les fins de notre étude. Parmi ceux-ci, on note onze études prospectives randomisées contrôlées comparant l'utilisation de l'héparin lock avec le salin lock dans le maintien de perméabilité des CVC, deux études descriptives, deux études prospectives non randomisées, une méta-analyse et une revue systématique. Le tableau 1 présente chacun des articles d'études retenues par notre équipe.

### Rencontres avec les AIC dans les unités de soins

Au total, seize AIC provenant de treize services cliniques différents ont été rencontrés au cours de la seconde partie de l'étude. On compte parmi les unités consultées, les soins intensifs pédiatriques, le bloc opératoire (associé à la salle de réveil et à l'anesthésie), les soins intensifs néonatalogie, la radiologie/angiographie, la multipécialité (fibrose kystique, les greffes solides), les maladies infectieuses, la pédiatrie générale et l'oncologie.

Des cliniques externes ont été consultées : les urgences, le centre de jour, l'hémodialyse, la pédiatrie adolescent et l'ABAD (antibiothérapie à domicile). Les AIC de chacun de ces services ont été contactés par téléphone et ensuite rencontrés par l'assistant de recherche au sein de leur unité de soins respective. La durée moyenne des rencontres avec chaque AIC a été évaluée à environ vingt minutes. Les informations collectées par écrit suite à ces rencontres sont présentées dans le tableau 2. Le recueil indique non seulement une variété de pratiques, mais aussi une disparité quant à l'information disponible (i.e. dose, agent utilisé, protocole si obstruction, etc.). Au Québec, des changements législatifs apportés en 2003 permettent l'autorisation d'ordonnance collective; ainsi en vertu d'une ordonnance collective rédigée par un médecin/groupe de médecins, un pharmacien ou une infirmière pourrait initier une dose de sérum salin ou d'héparine pour l'entretien d'un cathéter de façon uniforme. Dans la pratique actuelle, ces ordonnances individuelles sont parfois rédigées par le médecin; à défaut, l'infirmière l'initie d'elle-même sans forcément qu'il y ait une ordonnance active. Bien qu'il n'y ait pas toujours d'ordonnance active, il existe une politique de procédure bien définie de soins infirmiers traitant de l'héparinisation des cathéters centraux et de la désobstruction avec de l'atéplase. L'infirmière possède donc à porter de mains les ressources nécessaires pour hépariniser un cathéter.

## Discussion

Dès le début des années 1990, l'utilisation du sérum salin dans l'entretien des CVP et des CVC intéressait déjà les centres hospitaliers. Alors qu'il existe peu de controverses sur l'utilité du sérum salin dans l'entretien des CVP, il en est autrement pour les CVC. Plusieurs auteurs ont développé des études de divers types afin d'évaluer l'efficacité de l'héparine dans le maintien de la perméabilité des CVC et ont initié la possibilité de remplacer cet agent par une solution de NaCl 0,9 % pour l'entretien de ces cathéters.

Dans ce sens, une étude publiée par Smith et al. en 1991 a illustré l'absence de différence significative entre l'utilisation de 5 mL d'une solution de sérum salin contenant 10 U d'héparine/mL deux fois par jour versus l'utilisation de 9 mL de sérum salin 0,9 % une fois par semaine dans l'entretien de cathéters Broviac (cathéter en silicone, à simple lumière [0,7 mm], radio-opaque et équipé d'une connexion luer-lock) [1]. La population étudiée était composée de patients de l'unité pédiatrique. Les auteurs ont toutefois constaté l'occurrence d'une occlusion de CVC avec le sérum salin contre aucune avec l'héparine [1].

Plusieurs études ont démontré une efficacité équivalente du salin comparée à l'héparine dans l'entretien des CVC. Dans ce sens, Stephens et al. ont démontré en 1997, qu'une occlusion s'était développée dans 9 des 53 cathéters double lumière utilisés et dont la perméabilité était conservée par de l'héparin lock contre 7 sur 33 pour les cathéters entretenus avec du salin lock. Les auteurs ont cependant conclu à l'absence de différence significative [6].

Une autre étude traitant de l'entretien de CVC et comparant l'administration de 20 mL de salin lock une fois par jour à celle de 2 mL d'héparin lock précédé par 20 mL de NaCl 0,9 %, est parue en 2004 [7]. La population à l'étude était composée de sujets adultes équipés d'un cathéter central à double lumière. Les auteurs ont noté la survenue d'une seule occlusion dans chacun des groupes étudiés et n'ont admis aucune différence significative [7]. Une étude espagnole récemment publiée par Fuentes i Pumarola et al. a aussi démontré une efficacité équivalente entre l'héparin lock 100 UI/mL et le salin lock dans le maintien de la perméabilité de CVC à triple lumière [8]. Celle-ci portait sur 95 CVC placés sur une population de patients âgés en moyenne de 52 ans. Trentehuit des patients recevaient de l'héparine alors que 57 recevaient du sérum salin pour le maintien de la perméabilité des CVC. Aucune obstruction n'a été relevée dans les deux groupes évalués après 48 heures de maintien [8].

En ce qui concerne le coût associé à l'usage du sérum salin, une revue documentaire publiée en 2008 a démontré un meilleur rapport coût efficacité du NaCl 0,9 % lorsque comparé à l'héparine [2]. Smith et al. ont aussi discuté de l'amélioration des coûts associés à l'utilisation du sérum salin par rapport à l'héparine dans l'entretien des CVC [1]. Selon cette étude, la conservation des CVC grâce au NaCl 0,9 % engendrerait un coût moindre [1]. De même, une étude japonaise regroupant 321 patients ayant des CVC a démontré un gain de 203,347 € par an associé au remplacement de l'héparine pour le maintien de la perméabilité [9]. En revanche, Bowers et al. ont estimé le coût d'un remplacement de CVC à plus de 1 900 \$ et ont évalué que, malgré une diminution du coût quotidien d'entretien des cathéters grâce au sérum salin, l'augmentation du nombre de remplacements de CVC, même si celui-ci est faible, n'incitait pas à la substitution de l'héparine par le sérum salin sur le plan économique [10].

Quatre études ont toutefois démontré une efficacité supérieure de l'héparin lock. Il s'agit de l'étude de Donna Jo Mayo et al., de Rabe et al., de Cesaro et al. et de Mudge et al. [11-14]. En effet, l'étude de Rabe et al. a illustré l'efficacité de fortes concentrations d'héparine, mais n'a démontré aucune différence significative entre l'héparine 100 UI/mL et le NaCl 0,9 % dans l'entretien des CVC [13]. L'étude de Cesaro et al. a présenté quant à elle une

Tableau 1. Résumé des articles retenus lors de la revue documentaire.

| Étude | Type d'étude                                  | Type de solution                             | Nombre de cathéters                        | Perméabilité  | Protocole d'entretien  | Nombre d'occlusions                           | Utilisation de BIPA ou d'urékinase | Nombre de cathéters changés | Conclusions  |
|-------|---|--|--|---|--|---|------------------------------------|-----------------------------|--|
| [3]   | Comparative randomisée en double aveugle      | Solin<br>Héparine 2 U/ml<br>Héparine 10 U/ml | 27<br>28<br>35                             | Maintien 38 h<br>Maintien 40 h<br>Maintien 42 h                             | NO<br>NO<br>NO   | NO<br>NO<br>NO                                | NO<br>NO<br>NO                     | NO<br>NO<br>NO              | Différence non significative   |
| [4]   | Comparative randomisée en aveugle             | Solin<br>Héparine                            | 57<br>38                                   | Aucune perte après 24 h et 48 h   | NO<br>100 U/ml   | NO<br>NO                                      | NO<br>NO                           | NO<br>NO                    | Différence non significative   |
| [3]   | Prospective unicentrique randomisée contrôlée | Solin<br>Héparine                            | 26<br>22                                   | NO  | 20 ml<br>1 fois/jour dans chaque lumière<br>20 ml de solin + 2 ml de heparin bol<br>1 000 U/ml   | 1<br>1  | NO                                 | NO                          | Différence non significative   |
| [8]   | Prospective randomisée                        | Solin<br>Héparine                            | 33<br>33                                   | Maintien 6 jours (médiane) [0-20 j]<br>Maintien 10 jours (médiane) [0-20 j] | NO<br>5 000 U/ml   | 3<br>3  | NO                                 | NO                          | Héparin bol plus efficace que solin bol uniquement à héparine de forte concentration |
| [2]   | Comparative prospective ouverte               | Solin<br>Héparine                            | 33<br>53                                   | Perte pour 13 cathéters<br>Perte pour 20 cathéters                          | 10 à 20 ml<br>10-20 ml de solin + 5 ml d'héparine<br>100 U/ml                                    | 7<br>9  | 10<br>13                           | NO                          | Différence non significative   |
| [10]  | Prospective randomisée double aveugle         | Solin<br>Héparine                            | 43<br>75                                   | 36 h<br>34,5 h  | 0,5 ml q 4 h<br>0,5 ml 10 U/ml q 4 h   | 8<br>6  | NO                                 | NO                          | Différence non significative   |
| [5]   | Prospective randomisée                        | Solin<br>Héparine                            | 50<br>52                                   | Perte pour 20 cathéters<br>Perte pour 2 cathéters                           | NO<br>100 U/ml   | 3<br>0  | NO                                 | NO                          | Différence non significative   |
| [6]   | Prospective randomisée                        | Solin<br>Héparine                            | 101<br>102                                 | NO  | 1 fois/semaine (bouchon pression positive)<br>3 ml 200 U/ml<br>2 fois/semaine (bouchon standard) | 33<br>41                                      | NO                                 | 2<br>0                      | Différence significative, mais variation de protocole                                |
| [1]   | Prospective randomisée                        | Solin<br>Héparine                            | 1 514 jours cumulés<br>1 515 jours cumulés | Perte pour 1 cathéter<br>Perte pour 1 cathéter                              | 9 ml<br>1 fois/semaine<br>5 ml 10 U/ml<br>2 fois/jour  | 1<br>0  | NO                                 | NO                          | Différence non significative   |
| [7]   | Prospective non randomisée contrôlée          | Solin<br>Héparine                            | 28<br>23                                   | Maintien 130 jours (médiane)  | 5 ml<br>2,5 ml<br>100 U/ml   | 24 cathéters adhérents<br>0 cathéter adhérent | NO                                 | NO                          | Différence significative en unilatéral Héparin bol plus efficace que solin bol       |
| [11]  | Prospective non randomisée séquentielle       | Solin<br>héparine                            | 78<br>56                                   | NO  | NO   | 22<br>11                                      | NO                                 | NO                          | Différence non significative   |

NO : non disponible.

efficacité nettement supérieure associée à l'utilisation de l'héparine dans le maintien de la perméabilité des CVC lorsque comparée à l'utilisation du sérum salin [11]. Cependant, les protocoles d'entretien évalués dans cette

étude ne sont pas en accord et ont pu introduire un biais relatif aux résultats présentés dans cette dernière [11]. Finalement, l'étude de Mudge et al. traite de l'entretien de cathéters de faible diamètre (24 gauges) dans une

Tableau 2. Tableaux récapitulatifs de l'utilisation des CVC après discussion avec les infirmières.

|                         |   | Profil des cathéters utilisés   | Profil des interventions de maintenance   | Protocoles si obstruction   | Prescrit par   | Présence d'un texte de référence*   |                                       |
|-------------------------|---|---|---|---|--|---|---------------------------------------|
| Unités de Soins         | Soins intensifs   | MCC line #16, #18, #20, et #24<br>PermKath <sup>®</sup>   | 1,5 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>2 500 UI héparine substitué par du citrate 4 %   | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RUPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter   | Infirmières (100 %)  | Oui   |                                       |
|                         |   | Sous doinaire, jugulaire, fémoral   | 1 UI/ml héparine  |   |  |   |                                       |
|                         | Bloc opératoire / salle de réveil / anesthésie  | MCC line toutes tailles<br>PAC<br>Cathéter CV<br>PermKath <sup>®</sup>  | 1,5 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>3,0 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>ND<br>Solution de citrate 4 %   | Une dose héparine 150 UI  | Absence de prescription du médecin : information orale   |   | Oui                                   |
|                         |   | Soins intensifs néonatalogie  | MCC line #24, #26 et #28, Jugulaire<br>Toutes voies centrales et périphériques en court   | 1 ml. heparin Jack 2 UI/ml jusqu'à 12 fois /jour<br>Possible ajout de 0,5 à 1 UI/ml d'héparine sous solutés   | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RUPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter  | Infirmières (90 %)  | Oui                                   |
| Radiologie Angiographie |   | MCC line CV #16<br>MCC line #18, #20 et #24<br>Fémoral<br>Fémoral coupé pour ophérese<br>Double voie (Arrow 4Fr 2Lu 8 cm) | 2 ml. heparin Jack 100 U/ml par voie<br>1,5 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>Volume mort<br>Cathéters fournis par hématologie<br>Oases prescrites en fonction du volume mort<br>0,25 ml. ou 0,30 ml. de tubulure + 0,17 ml. de bouchon heparin Jack 100 U/ml. | Changement du cathéter (souvent déjà obstrué lors de l'arrivée du patient dans le service (après RUPA))   | Prescriptions associées au protocole de pose de cathéter   | Oui   |                                       |
|                         |   | Multi-spécialité  | MCC line #18, #24<br>PAC<br>PermKath <sup>®</sup><br>Fémoral<br>Jugulaire   | 1,5 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>3,0 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>0,3 à 0,35 ml. heparin Jack 2 500 U/ml<br>Volume mort<br>0,6 à 1,0 ml. heparin Jack 100 U/ml.   | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RUPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter  | Médecins (90 %)   | Oui                                   |
|                         |   | Maladies infectieuses   | MCC line #16 et #18<br>PAC<br>Fémoral<br>Jugulaire  | 1,5 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>3,0 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>0,6 à 1,0 ml. heparin Jack 100 U/ml.  | Idem soins intensifs   | Absence de prescription (95 %)  | Oui                                   |
|                         |   | Pédiatrie variée  |   | MCC line #18<br>MCC line #18<br>PAC   | 1,5 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>1 UI/ml en continu pour patient avec atteinte cardiaque (Kawaoka)<br>3,0 ml. heparin Jack 100 U/ml.             | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RUPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter | Infirmières (50 %)<br>Médecins (50 %) |
| Oncologie               | MCC line simple<br>MCC line double<br>PAC<br>Seraior <sup>®</sup> #7, #9<br>Jugulaire<br>Fémoral coupé pour ophérese<br>PermKath <sup>®</sup> |   |   | 1,5 à 2 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>1,5 à 2 ml. heparin Jack 100 U/ml par voie<br>3,0 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>1,0 à 3 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>Selon protocole cathier technique<br>0,3 à 0,35 ml. heparin Jack 2 500 U/ml. | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RUPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter  | ND  | Non (enseignement pyramidal)          |
|                         | Cliniques Extérieures   | Urgences  | Cathéter court périphérique<br>Protect IV<br>MCC line CV #16 à #22<br>PAC<br>Seraior <sup>®</sup><br>Fémoral  | 2,0 ml. heparin Jack 100 U/ml par voie<br>1,5 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>3,0 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>3,0 à 5,0 ml. heparin Jack 100 U/ml<br>Héparine selon espace mort   | 1- Une dose héparine 150 à 250 UI<br>2- RUPA si nécessaire<br>3- Remplacement du cathéter<br>Protocole adapté en fonction du stade d'obstruction | ND  | Non (enseignement pyramidal)          |

Tableau 2. Tableaux récapitulatifs de l'utilisation des CVC après discussion avec les infirmières (fin).

|                                   | Profil des cathéters utilisés | Profil des interventions de maintien   | Protocole si obstruction   | Prescrit par                                       | Présence d'un texte de référence* |
|-----------------------------------|-------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|
| Centre de jour                    | Canule artérielle             | 1 000 U héparine/poche saline  | Obstructions rares et dirigées vers la radiologie/angiographie   | Prescriptions dictées par infirmières aux médecins | Oui                               |
|                                   | MCC line toutes tailles       | 1,3 ml. Heparin Lock 100 U/ml  |  |  |                                   |
| Hémodialyse                       | PAC                           | 3,0 ml. Heparin Lock 100 U/ml  | Lock over dilution correspondant au volume d'espace mort         | Médecins (100%)                                    | Oui                               |
|                                   | Cathéter double lumière       | 10 ml. de saline dans les deux voies en pression positive et turbulence  |  |  |                                   |
|                                   | Jugulaire 8 Fr ou 13,5 Fr     | Si 2 aiguilles de 10 ml.: 2 seringues de saline  |  |  |                                   |
| ASAO (antibiothérapie à domicile) | Ficelle artério-veineuse      | Dose de tinzaparine en continue<br>Sortie de salle d'opération avec citrate (espace mort + 0,1 ml. de citrate) | Entretien des cathéters par patients formés par l'équipe de ASAO | Médecins (100%)                                    | Oui**                             |
|                                   | MCC line toutes tailles       | Héparinisation une fois par jour   |  |  |                                   |
| Pédiatrie adolescent              | MCC line toutes tailles       | 1,5 ml. Heparin Lock 100 U/ml  | NO   | Prescription dictée par infirmières aux médecins   | Oui                               |

population de néonatalogie [14]. Les auteurs obtiennent une différence significative et concluent que l'utilisation du NaCl 0,9 % n'est pas une solution optimale pour l'entretien des dispositifs de faible lumière [14]. Dans ce sens, deux auteurs ont démontré que le taux d'occlusion dans les cathéters de petit diamètre était supérieur [15, 16]. Il a aussi été démontré que l'usage courant de cathéters de faible lumière dans les unités de soins où sont admis les patients pédiatriques augmente l'incidence d'occlusion de CVC dans ces services cliniques [17]. Il est donc essentiel d'opter pour l'utilisation d'une solution de maintien de la perméabilité des CVC d'efficacité maximale.

Les données présentées dans la littérature justifient la controverse existant quant à la possibilité de remplacer l'héparin lock par le saline lock dans l'entretien des CVC et correspondent à ce que nous avons observé dans les unités de soins. La rencontre des AK nous a permis de constater que cette polémique avait été observée plus de dix ans auparavant, lors du passage au NaCl 0,9 % pour le maintien de la perméabilité des CVC. En effet, ce passage avait déjà créé la controverse et la méfiance vis-à-vis de ce nouveau protocole, surtout en terme d'efficacité. Avec le recul, on sait aujourd'hui que l'entretien des CVC par le NaCl 0,9 % ne présente pas de différence significative comparativement à l'utilisation préalable de l'héparine [18, 19]. Tuncali BE et al. ont démontré l'absence de différence en ce qui concerne l'efficacité de ces deux agents (héparine vs sérum salin) sur une population de 200 patients ayant des cathéters radiaux périphériques [20].

Tout comme lors de l'implantation du NaCl 0,9 % avec les cathéters périphériques, une controverse perdure quant à l'efficacité de celui-ci pour l'entretien des CVC. En effet, les médicaments et les perfusions hautement osmolaires sont administrés via les CVC, alors que l'osmolarité des voies périphériques peut difficilement dépasser l'osmolarité physiologique sans créer des lésions des tissus endothéliaux veineux. De plus, un dispositif central est généralement mis en place

pour une durée de l'ordre d'une semaine ou plus. Son entretien doit donc être efficace et éviter le risque d'infection.

Dans un contexte pédiatrique, l'innocuité du NaCl 0,9 % est préférable pour cette prophylaxie puisque l'index pharmacothérapeutique de l'héparine est encore plus étroit chez l'enfant que chez l'adulte. De ce fait, l'ensemble des services, à l'exception de l'angiographie, estime que le passage de l'héparine au NaCl 0,9 % dans le maintien de la perméabilité des CVC diminuerait les effets secondaires ainsi que le coût qui y est associé. De multiples craintes subsistent toutefois de la part des services concernant l'expansion de mauvaises pratiques d'utilisation. L'angiographie redoute une diminution d'efficacité et une augmentation des interventions de remplacement de cathéters onéreuses suite à l'utilisation du sérum salin. Quelques questions importantes ont été soulevées par les assistants(jes) par rapport à un éventuel changement saline lock vs héparin lock. Il s'agit, pour la plupart, de questions d'ordre technique se rapportant à la fréquence de salinisation qui pourrait freiner le projet en cas d'augmentation des fréquences d'entretien ou de remplacement des cathéters, le choix des bouchons limitant la présence d'aiguille au chevet du patient ainsi que le format de prescription et de distribution du sérum salin dans les services.

De plus, l'intérêt des services quant à l'utilisation possible du sérum salin ne fait pas l'unanimité. Les réticences de certains services sont toutefois justifiées quant à l'équivalence d'efficacité des deux agents dans l'entretien des CVC, puisqu'ils craignent l'occurrence d'une augmentation du nombre d'obstructions de cathéter associées à l'utilisation du sérum salin. La controverse existant sur le sujet persiste et pousse les centres hospitaliers à conserver l'héparine dans l'entretien des CVC, en raison du manque de données probantes concernant l'efficacité et l'impact réel de l'utilisation du NaCl 0,9 %.

Cette étude nous a permis de constater qu'un manque de données subsiste concernant l'efficacité du sérum salin

dans l'entretien des CVC et d'identifier les enjeux se rattachant à l'implantation de ce nouvel agent dans les services de par les différences observées entre chacun d'eux.

Cette étude possède toutefois des limites qui doivent être prises en compte pour une analyse pertinente. Seuls les articles en anglais, en français et en espagnol ont été retenus. Compte tenu qu'il existe peu d'études et qu'elles sont généralement non comparables, on ne peut agréger les données afin d'accroître la puissance statistique. En ce qui concerne la revue des pratiques auprès du personnel soignant, elle ne se limite qu'à une ou deux AC par secteurs (alors qu'on retrouve au moins 3 AC/journée de travail sur au moins deux horaires par quinzaine) et ne tient pas compte de l'opinion des médecins, résidents et externes en médecine.

## Conclusion

Cette étude démontre que les résultats des études présentées dans la littérature concernant l'utilisation du sérum salin dans l'entretien des CVC ne nous permettent pas de prendre position définitive et d'évaluer l'efficacité ainsi que l'impact réel du sérum salin. L'intérêt évident de la diminution des risques de comorbidité associés à l'héparine est limité par la diminution potentielle d'efficacité du *salin lock*. De plus, la baisse de coût quotidien engendrée par le maintien de la perméabilité par NaCl 0,9% est contrecarrée par l'augmentation des coûts de remplacement des CVC. Notre passage dans les unités de soins nous a permis de mettre en évidence l'intérêt marqué de plusieurs unités quant au remplacement de l'héparin *lock* par le *salin lock* et ce, malgré l'identification de nombreuses craintes de la part des services cliniques. Cette étude met en lumière l'importance de mettre sur pied une étude randomisée contrôlée afin d'évaluer et de comparer l'efficacité du *salin lock* avec celle de l'héparine dans le maintien de la perméabilité des CVC. ■

## Références

1. Smith S, Dawson S, Hennessey R, Andrew M. Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13 : 1413.
2. Shah PS, Ng E, Sinha AK. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4 : CD002774.
3. Navak M, Cvitkovic M, Galic S, Letic T, Cavar S, Pucic Z. The life-threatening hemodialysis catheter heparin lock caused bleeding in a child after peritoneal catheter removal. *J Pediatr Surg* 2008; 43 : E414.

4. Yevzin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, Washington MH, Wakeen M, Halmann RM, et al. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 2007; 20 : 3514.
5. Thériaque : Banque de données sur le médicament - Intas Médicaments - Héparine [cité le 31 juillet 2009] <http://www.theriaque.org/> [site visité le 12 août 2009].
6. Stephens LC, Haine WD, Tarantola S, Reed E, Schmitt-Pakamy K, Kessinger A, et al. Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (P65C). *Transfus Sci* 1997; 18 : 18793.
7. Kaneko Y, Iwana M, Yoshida H, Kasuge M, Ito S, Narita I, et al. Natural saline flush is sufficient to maintain patency of immobilized urkinase double lumen catheter used to provide temporary blood access for hemodialysis. *Blood Purif* 2004; 22 : 4739.
8. Fuentes i Pumarola C, Casademunt Mercader R, Calamer Plana M, Cardán Buena C, Sabench Casellas S, Fdez Vidal M, et al. Comparative study of maintenance of patency of triple lumen central venous catheter. *Enferm Intensiva* 2007; 18 : 2535.
9. Fujita T, Namiki T, Suzuki T, Yamamoto E. Normal saline flushing for maintenance of peripheral intravenous sites. *J Clin Nurs* 2006; 15 : 1034.
10. Bowers L, Sperani KG, Jones L, Atherton M. Comparison of occlusion rates by flushing solutions for peripherally inserted central catheters with positive pressure luer-activated devices. *J Infus Nurs* 2008; 31 : 227.
11. Cesaro S, Tridella G, Cavaliere M, Magagna L, Gavin P, Cusinata et al. Prospective, randomized trial of two different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 205965.
12. Maya DJ, Hame Jrd MK, Summers BL, Pearson DC, Helsabeck CB. The effects of heparin flush on patency of the Grashang catheter: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23 : 14015.
13. Raab C, Gramann T, Sans X, Berna M, Gonzalez-Carmena MA, Klehr HU, et al. Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Med* 2002; 28 : 11726.
14. Mudge B, Farcier D, Slattery MJ. Patency of 24 gauge peripheral intermittent infusion devices: a comparison of heparin and saline flush solutions. *Pediatr Nurs* 1998; 24 : 1425, 149.
15. Gyves J, Ensminger W, Niedertuber J, Liepman M, Caszi E, Daan K, et al. Totally implanted system for intravenous chemotherapy in patients with cancer. *Am J Med* 1982; 73 : 8415.
16. Shulman RJ, Smith EO, Rahman S, Gardner P, Reed T, Mahaney D. Single vs double lumen central venous catheters in pediatric oncology patients. *Am J Dis Child* 1988; 142 : 8935.
17. Wiener ES, Albanese CT. Venous access in pediatric patients. *J Intraven Nurs* 1998; 21 (5 Suppl.) : 512233.
18. Heiskav J, Kleber C, Johnson K, Miller J. A randomized trial of heparin and saline for maintaining intravenous locks in neonates. *J Soc Pediatr Nurs* 1998; 3 : 1116.
19. Katter RW. Heparin vs saline for intermittent intravenous device maintenance in neonates. *Neonatal Netw* 1996; 15 : 437.
20. Tuncali BE, Kuvaci B, Tuncali B, Capar E. A comparison of the efficacy of heparinized and nonheparinized solutions for maintenance of perioperative radial arterial catheter patency and subsequent occlusion. *Anesth Analg* 2005; 100 : 111721.

Annexe III : Questionnaire d'évaluation de la pratique courante des cathéters à l'hôpital Sainte Justine

|   |                        |
|---|------------------------|
| <b>Hôpital Sainte Justine Montréal</b>          | Date :                 |
| <b>Objet : Étude et amélioration des soins.</b> | Assistantes de santé : |
| Unité de soin :                                 | Chef de service :      |

## Évaluation de la pratique courante de l'utilisation des cathéters à l'hôpital Justine

Types de cathéters utilisés :

(Associer GRM, longueur tubulure et diamètre lumière)

- 1/
- 2/
- 3/
- 4/
- 5/
- 6/
- 7/
- 8/
- 9/
- 10/

Quelle(s) utilisation(s) en faites vous en général :

- profil intervention de maintient :
  - rarement utilisé
  - prévention obstruction tubulure
  - urgence en cas d'obstruction
  - autre :

Quel volume de soluté utilisez vous en moyenne (en ml) :

- par perfusion/patient :
- par jour/patient :
- par jour/service :

Quel est le mode d'utilisation :

- continu
- discontinu :
  - fréquence :
  - durée de la session :

Classer les solutés utilisés dans l'ordre d'utilisation et donner une fréquence d'emploi dans le service :

- Salin fréquence :
  - Dilution :
- Citrate fréquence :
  - Dose :
- Héparine fréquence :
  - Dose :
- Autre ( ) fréquence :

- Protocole existant dans le service ?

-

- Utilisation d'Alteplase ?

-

- Commentaires et remarques :

-

- Problème d'utilisation particulier avec une fourniture ?

-

# BIBLIOGRAPHIE

1. **Canada, Gouv.** [www.international.gc.ca/canada-europa/france/jeunesse-youth/programme\\_mobilite-mobility\\_program-fr.asp#prog](http://www.international.gc.ca/canada-europa/france/jeunesse-youth/programme_mobilite-mobility_program-fr.asp#prog). [En ligne] 2009. [Citation : 30 janvier 2010.]. [En ligne]
2. **Collin J., Belliveau D.** *Histoire de la pharmacie au Québec*. Montréal : Musée de la pharmacie au Québec, 1994. 51.
3. **Bussièrès, JF.** *Transformation du programme de Baccalauréat en pharmacie en un programme de Doctorat professionnel de 1er cycle en pharmacie*. Montréal : Université de Montréal, 4 novembre 2004.
4. **Québec, Ordre des Pharmaciens du.** [www.opq.org](http://www.opq.org). [En ligne]
5. **Canada, Santé.** *Commission royale d'enquête sur les services de santé*. Montréal : s.n., 1961-1964 [cité le 30-11-2009].
6. **A. Bonvina, N. Vantarda, B. Charpiata, N. Pralb, G. Lebouchera, F. Philip-Girardc and J.-P. Vialec.** Injection intraveineuse accidentelle de chlorure de potassium : facteurs contributifs et obstacles à la réduction du risque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009 mai, Vol. 28.
7. **York G.** Inquest told system reduce drug mixups. *The Globe and Mail*. 1982, Vol. 27, 5.
8. **Cox K.** 5 children a day get wrong medication. Probe told drug errors common. *The Globe and Mail*. 1983, Vol. 5.
9. **Cox K.** Hospital is urged to act on chages within three weeks. *The Globe and Mail*. 1983, Vol. 1.
10. **Claridge T.** Unit-Dose system to begin in June, hospital chief says. *The Globe and Mail*. avril 18, 1983, Vol. 5.
11. **Harris RR, McConnell WE.** The American Society of Hospital Pharmacists : A History. *Am J Hosp Pharm*. 1993 Juin, Vol. 50.
12. **Helper C.** Pharmaceutical Care and the Quality of Drug Therapy. *Clinical Pharmacy*. Pharmacotherapy, 2004 Nov, Vol. 24.
13. **CPhA.** Canadian Pharmacist Association 1907-2007. 2007, 70.
14. **Tritus DK.** Le Pharmacien peut-il être épargné ? *Bulletin d'information/SPPH*. Avril, 1969.
15. **Pharmacie, Loi sur la.** Décret 1154-2008 du 18 décembre 2008. 2009. 141 G.O. 2, 40.
16. **Helper CD, Strand LM.** Opportunitites and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am. Journal Pharmceutical Care*. Mars, 1990, Vol. 47, 539.
17. **CODEN.** ISSN 0291-1981 . *Journal de pharmacie clinique* . 2003, Vol. 22, 88-94.
18. **Bussièrès J.F.** *Plan de réorganisation du département de pharmacie de l'AHSJ*. 1997-2000. 37.

19. [www.cshp.ca/programs/cshp2015/index\\_e.asp](http://www.cshp.ca/programs/cshp2015/index_e.asp). [En ligne]
20. **Wistil JC et al.** Strategies for implementing emergency department pharmacy services: results from the 2007 ASHP Patient Care Impact Program. *Am J Health Syst Pharm.* 67, 2010, Vol. 5, 375-9.
21. **M., Smith.** Pharmacists' role in improving diabetes medication management. *J Diabete Sci Technol.* 3, 2009, Vol. 1, 175-9.
22. **Robinson JD et al.** Impact of a pharmaceutical care intervention on blood pressure control in a chain pharmacy practice. *Ann Pharmacother.* 44, 2010, Vol. 1, 88-96.
23. **pharmacie, Association nationale des organismes de réglementation de la.** [napra.ca/pages/Practice\\_Resources/National\\_Statistics](http://napra.ca/pages/Practice_Resources/National_Statistics). 2009.
24. **L.R.Q.** Loi sur la pharmacie. 1973, 10.
25. **Boneu B.** Le risque hémorragique des héparines de bas poids moléculaires est-il moins important que celui de l'héparine non fractionnée? *STV.* 1992, Vol. 4, 129-131.
26. **Mathelier –Fusade P, Deschamps A, Abuaf N, Leynadier F.** Réactions cutanées à l'héparine : aspects immunologiques et cliniques. *Presse Med.* 1995, Vol. 24, 323-5.
27. **Monreal M, Vinas L, Monreal L, Lanvin S, Lafoz E, Angles AM.** Heparin-related osteoporosis in rats. A comparative study between unfractionated heparin and a low-molecular weight heparin. *Haemostasis.* 1990, Vol. 20, 204-207.
28. **Wallis DE, Lewis BE, Messmore H, Wehrmacher WH.** Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrom. *Clin Appl Thrombosis/Haemostasis.* 1998, Vol. 4, 160-3.
29. **Warkentin TE, Kelton JG.** Interaction of heparin with platelets, including heparin induced thrombocytopenia. In : **Bounameaux H.** Low molecular weight heparins in prophylaxis and therapy of thromboembolic diseases. *New York, Dekker.* 1994, 75-127.
30. **Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A.** Heparin-induced thrombocytopenia : towards consensus. *Thromb Haemost.* 1998, Vol. 79, 1-7.
31. **Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Magnus Ohman E, Dalen J.** Heparin and low-molecular-weight heparin : mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest.* 1998 , Vol. 114 , 489S-510S.
32. **Elalamy I, Potevin F, Lecrubier C, Bara L, Marie JP, Samama MM. A.** Fatal low-molecular-weight-heparin-associated thrombocytopenia after hip surgery : possible usefulness of PF4-heparin Elisa test. . *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 1996, Vol. 7, 665-71.
33. **Towne JB, Bernhard WM, Hussey C, Garancis JC.** White Clot syndrom: Peripheral vascular complications of heparin therapy. *Arch Surg .* 1979, Vol. 114, 372-377.
34. **Chong B.** Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1995, Vol. 89, 431-9.
35. **Gardyn J, Sorkin P, Kluger Y, et al.** Heparin induced thrombocytopenia and fatal thrombosis in a patient with activated protein C resistance. *Am J Haematol.* 1995, Vol. 50, 292-5.
36. **Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D.** Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1992 , Vol. 68, 95-6.

37. **Smith S, Dawson S, Hennessey R, et al.** Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 13, 1991, Vol. 2, 141-3.
38. **Shah PS, Ng E, Sinha AK.** Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 4, 2005.
39. **Novak M, Cvitkovic M, Galic S, et al.** The life-threatening hemodialysis catheter heparin lock caused bleeding in a child after peritoneal catheter removal. *J Pediatr Surg.* 43, 2008, Vol. 3, 41-4.
40. **Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, et al.** Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial.* 20, 2007, Vol. 4, 351-4.
41. **Thériaque infos médicaments, Banque de données sur le médicament. Recherche effets indésirables sur héparine.**
42. **Stephens LC, Haire WD, Tarantolo S, et al.** Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (PBSC). *Transfus Sci.* 18, 1997, Vol. 2, 187-93.
43. **Kaneko Y, Iwano M, Yoshida H, et al.** Natural saline-flush is sufficient to maintain patency of immobilized-urokinase double-lumen catheter used to provide temporary blood access for hemodialysis. *Blood Purif.* 22, 2004, Vol. 5, 473-9.
44. **Fuentes i Pumarola C, Casademont Mercader R, Colomer Plana M, et al.** Comparative study of maintenance of patency of triple lumen central venous catheter. *Enferm Intensiva.* 18, 2007, Vol. 1, 25-35.
45. **Fujita T, Namiki T, Suzuki T, et al.** Normal saline flushing for maintenance of peripheral intravenous sites. *J Clin Nurs.* 15, 2006, Vol. 1, 103-4.
46. **Bowers L, Speroni KG, Jones L, et al.** Comparison of occlusion rates by flushing solutions for peripherally inserted central catheters with positive pressure Luer-activated devices. *J Infus Nurs.* 31, 2008, Vol. 1, 22-7.
47. **Cesaro S, Tridello G, Cavaliere M, et al.** Prospective, randomized trial of two different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol.* 27, 2009, Vol. 12, 2059-65.
48. **Mayo DJ, Horne MK, 3rd, Summers BL, et al.** The effects of heparin flush on patency of the Groshong catheter: a pilot study. *Oncol Nurs Forum.* 23, 1996, Vol. 9, 1401-5.
49. **Rabe C, Gramann T, Sons X, et al.** Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Med.* 28, 2002, Vol. 8, 1172-6.
50. **Mudge B, Forcier D, Slattery MJ.** Patency of 24-gauge peripheral intermittent infusion devices: a comparison of heparin and saline flush solutions. *Pediatr Nurs.* 24, 1998, Vol. 2, 142-5, 149.
51. **Gyves J, Ensminger W, Niederhuber J, et al.** Totally implanted system for intravenous chemotherapy in patients with cancer. *Am J Med.* 73, 1982, Vol. 6, 841-5.
52. **Shulman RJ, Smith EO, Rahman S, et al.** Single- vs double-lumen central venous catheters in pediatric oncology patients. *Am J Dis Child.* 142, 1988, Vol. 8, 893-5.

53. **Wiener ES, Albanese CT.** Venous access in pediatric patients. *J Intraven Nurs.* 21, 1998, Vol. 5 suppl, S122-33.
54. **Heilskov J, Kleiber C, Johnson K, et al.** A randomized trial of heparin and saline for maintaining intravenous locks in neonates. *J Soc Pediatr Nurs.* 3, 1998, Vol. 3, 111-6.
55. **Kotter RW.** Heparin vs saline for intermittent intravenous device maintenance in neonates. *Neonatal Netw.* 15, 1996, Vol. 6, 43-7.
56. **Tuncali BE, Kuvaki B, Tuncali B, et al.** A comparison of the efficacy of heparinized and nonheparinized solutions for maintenance of perioperative radial arterial catheter patency and subsequent occlusion. *Anesth Analg.* 100, 2005, Vol. 4, 1117-21.
57. **Zandecki, Pr Marc.** *Hématologie biologique.* CHU 49000 Angers France : Faculté de Médecine, oct 2006.
58. **Canada, Gouv.** [www.international.gc.ca/canada-europa/france/jeunesse-youth/programme\\_mobilite-mobility\\_program-fr.asp#prog](http://www.international.gc.ca/canada-europa/france/jeunesse-youth/programme_mobilite-mobility_program-fr.asp#prog). [En ligne] 2009. [Citation : 30 janvier 2010.] 1.
59. The dangers of heparin flushes. *Qual Saf Health Care.* Avril, 2009, Vol. 2, 84-5.
60. *Blood.* 2000. 1703.

**Nom – Prénom :** ERMINE Fabien, Loïc

**Titre de la Thèse :** Etude comparative et revue documentaire sur l'usage du sérum salin versus héparine dans l'entretien des cathéters veineux centraux aux sein du centre hospitalier universitaire sainte Justine de Montréal.

---

**Résumé de la thèse :**

L'étude réalisée au CHU Sainte Justine de Montréal traitant de l'entretien des cathéters veineux centraux a permis de mettre en évidence des dysfonctionnements au sein des services de soins. De graves problèmes de surdosages dus à l'héparine ont entraîné une évaluation et une remise en question des protocoles de soins. L'utilisation du sérum salin a été envisagée et une revue documentaire comparative objective a été réalisée. Grâce aux résultats de cette étude, il a été engagé au sein du CHUSJ une étude prospective de long terme afin d'évaluer sur le terrain les réels rapports sécurité/efficacité et coût/efficacité. L'objectif à terme est clairement de réduire au maximum les risques des surdosages par accumulation dus à l'héparine.

---

**MOTS CLES :**

CATHETERS CENTRAUX, SERUM SALIN, HEPARINE,

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Doyen de la faculté de pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** Madame le Docteur Brigitte MAULAZ, Pharmacien, chef de service, Pharmacie de l'Hôpital Saint Jacques, CHU de Nantes, France  
Madame le Docteur Catherine ALBRESPY, Pharmacien, Soudan, France

---

**Adresse de l'auteur :** 3 rue des noisetiers, 44110 SOUDAN