

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE des SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2013

Thèse n :

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance
du Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE

(conformément à l'arrêté ministériel du 4 octobre 1988 modifié par l'arrêté du 9 mai 2003)

PRESENTE ET SOUTENU PUBLIQUEMENT

par

Julien PETEL

TITRE

ETUDE PROSPECTIVE COMPARANT L'EFFICACITE ET
LA SECURITE DU CITRATE DE SODIUM A 4% EN
ALTERNATIVE A L'HEPARINE SODIQUE 5000 UI/ml
DANS LE VERROUILLAGE INTERDIALYTIQUE DES
CATHETERS CHRONIQUES D'HEMODIALYSE AU CH DE
LIBOURNE

le 16 octobre 2013

Directeur de thèse :

M. le Docteur Adrien KELLER

EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE

Président

M. le Docteur Adrien KELLER

Directeur

Mme le Docteur Monique GAYRAL

Juge

Mme le Professeur Marie-Claude SAUX

Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ODART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE:

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

REMERCIEMENTS

- **A mon Président du jury,**

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE

Professeur des Universités, Physiologie, Faculté de médecine et de pharmacie, Limoges.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici mes plus profonds remerciements

- **A mon Directeur de thèse,**

Monsieur le Docteur Adrien KELLER

Praticien Hospitalier, Service de Néphrologie, CH de Libourne.

Vous m'avez donné l'opportunité de réaliser ce travail et m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour vos conseils, votre aide et votre soutien tout au long de cette année.

- **A mes juges,**

Mademoiselle le Professeur Marie-Claude SAUX

Professeur des Universités, Université Bordeaux II et Praticien Hospitalier, Pharmacie du groupe hospitalier sud Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans mon jury de thèse.

Veillez trouver ici mes plus profonds remerciements pour vos précieux conseils et pour l'intérêt que vous avez porté à me guider tout au long de mes années d'internat.

Mademoiselle le Docteur Monique GAYRAL

Praticien hospitalier, Pharmacie, CH de Libourne

Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.

Veillez trouver dans celui-ci, l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

- **Au service de dialyse du CH de Libourne**

Je tiens à remercier tous les médecins pour leur accueil, leurs conseils et leur sympathie au cours de cette année passée au sein de leur service.

Je remercie également toute l'équipe paramédicale qui m'a chaleureusement accueilli et sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible.

- **Au service du DIM de Libourne et tout particulièrement au Docteur David CRENN**

Je vous remercie pour m'avoir fait bénéficier de vos connaissances d'épidémiologiste et de statisticien et pour le temps que vous m'avez accordé au cours de l'élaboration de mon étude.

- **Au service de Pharmacie du CH de Libourne**

Merci à tous les pharmaciens qui m'ont soutenu dans mon projet et ont suivi avec intérêt l'avancement de celui-ci tout au long de cette année.

Un merci tout particulier à l'équipe de préparateurs et de magasiniers pour leur bonne humeur, leur gentillesse et pour tous les bons moments passés chaque jour à leur côté.

Je souhaitais également remercier les équipes qui m'ont chaleureusement accueilli lors de mes différents stages d'internat au sein des services des Pharmacies de Limoges, de l'hôpital Haut-Lévêque de Bordeaux ou du service d'Hygiène Hospitalière à Pellegrin. Je remercie tout particulièrement Mme Girolle, Mme Cubertafond, le Pr. Breilh, Mme Petiteau, Fabien, Sarah, Aude, le Pr. Rogues, Hélène, Agnès et Camille.

- **A mes parents**

Merci pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris.

Merci pour votre soutien, votre présence durant toutes ces années, pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.

- **A mon grand frère et à Madeleine**

Merci à vous d'être là. Merci Arnaud pour tous ces moments passés ensemble... Pour tes conseils et ta présence dans les moments difficiles.

Merci Madeleine pour ta bonne humeur et l'énergie que tu dégages.

- **A mes grands-parents**

A mamie pour ta gentillesse infinie et tout l'amour que tu nous offres.

A mes autres grands parents qui auraient tant aimé être là et auraient été si fiers de leur petit fils aujourd'hui...

- **A mes oncles et tantes, cousins et cousines et tous mes proches**

Un merci tout particulier à Alain et Arlette qui m'ont accueilli et fait passé tant de bons moments au cours de mon année d'interne dans le Limousin.

Et, à Anaïs ma cousine pour son éternelle bonne humeur et notre complicité pendant notre jeunesse.

- **A ma chérie Angéline**

Merci pour ta patience, ton soutien, tes remarques et tes conseils avisés à propos de ce travail. Merci pour tous les bons moments que je passe à tes côtés, pour ta joie de vivre, pour ton énergie débordante si attachante et pour tout l'amour que tu me portes.

Vivement notre nouvelle vie Parisienne !

- **A mes amis**

A Jules, Germain, Aurélien, l'Ours, Gregory et tous les autres avec qui j'ai grandi dans les cours d'écoles et avec qui j'ai encore tant de plaisir à passer des bons moments !

Aux copains rencontrés plus tard au collège ou au lycée : Guillaume, Emilien, BG, Antoine, Ti-Ben, Anso, Hélène, et tous les autres...

Merci pour tous ces fous rires et ces souvenirs d'adolescents ! Et d'avance merci pour les moments à venir !

L'éternelle bande de la fac de Rouen : Ma Tchak-Tchak, Tonio, Mat, Nold, Amélie, Olive x2, Jean, la R-team, Titof, Sophie...

Merci pour tous ces souvenirs de fac ! Toutes les heures passées dans les amphis mais surtout sur les terrains de foot, de squash ou de rugby ! Que de bons moments !

A Dine et Alex, mes supers voisins de Limoges et Bordeaux

Pour vous être substitués à mes parents pendant toutes ces années d'internat passées loin de la Normandie !

Merci de toujours avoir été présents ! Je suis sûr que notre amitié durera encore longtemps !

A Max et Soiz'

Merci tout simplement pour le bonheur que vous dégagent quand on vous voit tous les deux et maintenant tous les trois ! C'est toujours un plaisir !

A Richard, Louis, tata Polo pour tous les bons moments passés dans la coloc' du bonheur.

A Princ' Fanny et M. Masse : Ne changez rien sauf peut-être pour Clément son équipementier et ses goûts musicaux ! J'espère encore passer plein de bons moments à vos côtés.

Aux autres Toulousains anciens Limougeaud ou Bordelais : Brice, la chayette, Loulou, Dom...

Aux 2 Clément et leurs compagnes Marie et Sophie : *Aux Clément, merci pour m'embarquer à chaque fois avec vous dans des plans plus tordus les uns que les autres, de raids en tous genres ! C'est ça les potes, j'espère vous suivre encore longtemps et surtout un jour finir devant vous ! A Marie et à Sophie, merci à vous pour votre bonne humeur chaque fois que l'on se voit !*

A la Drink-team : *Sami le capitaine du navire, Max, Arnaud, Ju, Ju et tous ceux qui sont passés par cette équipe. Merci à vous pour tous ces grands moments de soccer, votre envie et votre solidarité sur le terrain !*

Aux internes rencontrés à Haut Lévêque : *Toto, M. Servant, Mme Lieutenant, M. Legeron, Alan théo, Mme Couderc, la taquette, Adrien, Olive, Dimitri et tous les autres...*

Aux internes de Bordeaux et les copains et copines devenus mes amis : *Cancan, Willou, Alice, Julien, Paupau, Guigui, Laurie, Fab, Marine, Max, Cécile, Ben, Anne, Bastien, Sophie, Peixouille, Bedouch, Anne, Fanny, David, Aurélie, Melodie...*

Merci pour tous ces moments passés ensemble, il va être difficile de quitter Bordeaux ! Vivement la médocaine !

A ma co-interne : Cécile

Un merci tout particulier pour ta patience, ta gentillesse, ton soutien et pour toutes les semaines que tu as enchainée aux chimios pour me permettre de finaliser ma thèse !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	12
1 INTRODUCTION.....	14
1.1 L'insuffisance rénale chronique et l'épuration extra-rénale	14
1.1.1 Généralités	14
1.1.2 L'hémodialyse.....	17
1.1.2.1 Principes	18
1.1.2.2 Les différentes voies d'abord vasculaire	21
1.1.2.3 Le circuit sanguin extracorporel et son anticoagulation	23
1.1.2.4 Le matériel d'hémodialyse	24
1.2 Données épidémiologiques	27
1.2.1 L'Insuffisance rénale chronique terminale.....	27
1.2.2 Modalités de traitement des patients atteints d'IRCT	28
1.3 Le cathétérisme veineux profond en hémodialyse	30
1.3.1 Les indications et aspects techniques de l'utilisation des cathéters veineux tunnés en dialyse	30
1.3.1.1 Indications	30
1.3.1.2 Aspects techniques	31
1.3.2 Les dysfonctionnements et complications des cathéters veineux tunnés d'hémodialyse	33
1.3.3 Les solutions de verrouillage antithrombotique interdialytique	36
2 OBJECTIF.....	40
3 MATERIEL ET METHODES.....	41
3.1 Schéma général de l'étude.....	41
3.2 Population d'étude.....	41
3.2.1 Critères d'inclusion	41
3.2.2 Critères d'exclusion	41
3.3 Critères d'évaluation d'efficacité et de sécurité des solutions de verrouillage.....	42
3.4 Déroulement de l'étude (Cf Annexe 3 : Diagramme de Gantt)	44
3.4.1 Elaboration du protocole et de la grille de recueil des données	44
3.4.2 Recrutement des sujets.....	44
3.4.3 Mise en place de l'étude.....	45
3.4.3.1 Phase pilote.....	45
3.4.3.2 Etude croisée (« cross over »).....	46
3.4.4 Mode de recueil des données	47
3.4.5 Modalité de gestion des données.....	47
3.5 Variables d'intérêt - Données recueillies	48
3.6 Plan d'analyse statistique	49
3.6.1 Population et variables analysées.....	49
3.6.2 Méthode d'analyse.....	49

4	RESULTATS	50
4.1	Description de la population	50
4.1.1	Organisation des séances de dialyse	50
4.1.2	Caractéristiques descriptives des patients	51
4.2	Description du mode de prise en charge des patients inclus	52
4.3	Résultats de l'étude croisée (« cross-over »)	54
4.3.1	Critères d'évaluation de l'efficacité de l'action anticoagulante des solutions de verrouillage.....	54
4.3.2	Critères d'évaluation de la sécurité des solutions de verrouillage anticoagulante	56
5	DISCUSSION	57
-	<i>Critères d'évaluation principaux</i>	<i>57</i>
-	<i>Critères d'évaluation secondaires</i>	<i>59</i>
-	<i>Impact des solutions de verrouillage sur le risque infectieux</i>	<i>63</i>
-	<i>Effets indésirables cliniques notés chez le patient à l'instillation du verrou dans les branches du CVT</i>	<i>65</i>
-	<i>Inconvénients liés au recours au verrou d'HNF</i>	<i>68</i>
-	<i>Aspects pratiques : les leçons de notre étude</i>	<i>69</i>
-	<i>Impact potentiel sur les coûts</i>	<i>70</i>
6	CONCLUSION.....	71
	ANNEXES.....	72
	BIBLIOGRAPHIE.....	92
	SERMENT DE GALIEN.....	97

LISTE DES ABREVIATIONS

AES : Accident d'Exposition au Sang

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Santé

AV : Artério-Veineuse

AVK : Antivitamine K

CE : Conformité Européenne

CKD : Chronic Kidney Disease

CV : Cardiovasculaire

CVC : Cathéter Veineux Central

CVT : Cathéter Veineux Tunnélisé

DFG : Débit de filtration Glomérulaire

DIM : Département d'Information Médicale

DM : Dispositif Médical

DOPPS : Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

FA : Fibrillation Auriculaire

FAV : Fistule Artério-Veineuse

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HDF : Hémodiafiltration

Hg : Mercure

HNF : Héparine sodique Non Fractionnée

HTA : Hypertension artérielle

IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

IDMS : Isotopic Dilution Mass Spectroscopy

inf : Infusate

INR : Index Normalized Ratio

IR : Insuffisance Rénale

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

ml : millilitre

NKF KDOQY : The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NS : Non Significatif

PA : Pression Artérielle

PM : Poids Moléculaire

pmh : patients par million d'habitants

REIN : Réseau d'Epidémiologie et Information en Néphrologie

SFHH : Société Française d'Hygiène Hospitalière

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

UF : Ultrafiltration

UI : Unité Internationale

VVP : Voie Veineuse Périphérique

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLEAUX :

Tableau 1 : <i>Pronostic de l'IRC en fonction du stade d'altération du DFG et du niveau d'albuminurie</i>	page 16
Tableau 2 : <i>Composition classique du dialysat</i>	page 25
Tableau 3 : <i>Evolution des voies d'abord vasculaire, dans 11 pays du monde, chez des patients prévalents hospitalisés pour dialyse chronique (Etude DOPPS)</i>	page 29
Tableau 4 : <i>Répartition de la durée des séances d'hémodialyse</i>	page 50
Tableau 5 : <i>Caractéristiques descriptives de la population des patients de l'étude</i>	page 51
Tableau 6 : <i>Caractéristiques techniques des séances de dialyse pour les patients de l'étude</i>	page 52
Tableau 7 : <i>Critères d'évaluation comparant l'efficacité de l'action anticoagulante de l'HNF 5000UI/ml en comparaison au citrate de sodium à 4%</i>	page 54
Tableau 8 : <i>Critères d'évaluation comparant la sécurité des solutions de verrouillage à base d'HNF 5000 UI/ml en comparaison à celles à base de citrate de sodium à 4%</i>	page 56

FIGURES :

Figure 1 : Le circuit extracorporel de dialyse : Interface patient / dialyseur / générateur d'hémodialyse.....	pages 17 et 23
Figure 2 : Transfert de solutés par diffusion (Force motrice = différence de concentration).....	page 18
Figure 3 : Transfert de solvant et de solutés par convection (Force motrice = différence de pression).....	page 18
Figure 4 : Schéma de synthèse des principes physiques gouvernant le transfert de solutés dans un hémodialyseur.....	page 19
Figure 5 : Principe de l'hémodialyse.....	page 19
Figure 6 : Principe de l'hémofiltration prédilutionnelle.....	page 20
Figure 7 : Principe de l'hémofiltration postdilutionnelle.....	page 20
Figure 8 : Principe de l'hémodiafiltration prédilutionnelle.....	page 20
Figure 9 : Principe de l'hémodiafiltration postdilutionnelle.....	page 20
Figure 10 : Fistule de Brescia et Cimino.....	page 21
Figure 11 : Le générateur d'hémodialyse.....	page 24
Figure 12 : Le dialyseur à fibres creuses.....	page 26
Figure 13 : Le dialyseur à fibres creuses (Photo).....	page 26
Figure 14 : Bi-cathéter tunnélisé implanté dans la veine jugulaire interne droite.....	page 32
Figure 15 : Schéma de la formation d'un biofilm microbien sur une surface inerte.....	page 36
Figure 16 : Cascade de la coagulation : actions de l'antithrombine.....	page 37
Figure 17 : Rôle du calcium ionisé sur la cascade de la coagulation.....	page 38
Figure 18 : Schéma de l'étude croisée (« cross-over »).....	page 46
Figure 19 : Conditionnement du citrate de sodium à 4% en seringues stérilisées pré remplies luer lock (photo).....	page 69

1 INTRODUCTION

1.1 L'insuffisance rénale chronique et l'épuration extra-rénale

1.1.1 Généralités

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème majeur nécessitant une prise en charge complexe et lourde, non seulement pour les patients et leurs familles, mais également pour le système de santé publique.

L'insuffisance rénale (IR) correspond à une altération du fonctionnement des deux reins qui ne jouent plus leur rôle physiologique. La pathologie est dite aiguë si le dysfonctionnement est transitoire et réversible, et chronique, si les anomalies persistent au-delà de trois mois : dans ce cas, la destruction des néphrons, unités fonctionnelles des reins, est souvent irréversible, sans possibilité de régénération.

Les reins assurent plusieurs fonctions essentielles de l'organisme. Tout d'abord, ils permettent l'épuration de l'organisme des déchets endogènes (produits du catabolisme : urée, ammoniac) et exogènes (toxiques, médicaments). Ensuite, ils interviennent dans le maintien de l'équilibre homéostatique de l'eau et des minéraux (sodium, potassium, phosphore...), ce qui garantit le contrôle du pH sanguin et de la pression sanguine. Enfin, ils assurent des fonctions endocrines : ils sécrètent l'érythropoïétine, qui stimule la production des hématies par la moelle osseuse, la rénine qui intervient dans la régulation de la pression artérielle (PA), et également le calcitriol, forme active de la vitamine D après l'hydroxylation en 1-alpha de celle-ci.

L'IRC est une pathologie d'évolution progressive. Son dépistage précoce représente un enjeu majeur pour les cliniciens, et n'est pas toujours possible du fait de l'apparition silencieuse de la pathologie [1-2]. Il reste fréquent de diagnostiquer des patients à un stade très évolué d'IRC, sans qu'il n'y ait eu de signes fonctionnels d'appel. Or, la prise en charge des patients à un stade précoce permet de retarder la mise en place de traitements substitutifs et de mettre en œuvre des mesures de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires. En effet, le risque cardiovasculaire (CV) des patients atteints d'IRC est augmenté par rapport à la population générale, et ce, dès que le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/min [3-4-5].

Ainsi, indépendamment de sa cause, les sociétés savantes de Néphrologie ont défini le dépistage de l'IRC par une diminution pendant plus de 3 mois du DFG au-dessous de 60 ml/min/1,73 m² [5-6-7]. Cette diminution du DFG est fréquemment accompagnée d'autres marqueurs d'atteinte rénale à type d'anomalies morphologiques (à l'échographie ou autres examens...), histologiques (sur une biopsie rénale) ou biologiques : protéinurie clinique, albuminurie, hématurie, leucocyturie. La protéinurie clinique peut être définie sur un échantillon urinaire, par un ratio albuminurie / créatininurie > 50 mg / mmol (> 300 mg/g), ou par une protéinurie des 24 heures > 0.5 g.

La détermination rigoureuse du DFG relève de mesures isotopiques de réalisation complexe et de coût élevé. Ainsi, en pratique courante, le DFG est estimé à l'aide de formules basées sur le dosage de la créatinine plasmatique. Actuellement, on utilise principalement pour son estimation la formule issue de l'étude MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) établie en 1999 et simplifiée par Levey en 2000 [8-9]. Elle remplace la formule de Cockcroft and Gault, qui reste encore largement utilisée, mais qui peut être source d'erreurs liées à l'importance du poids et de l'âge dans sa détermination [10]. La formule qui permet d'obtenir une estimation plus précise du DFG dans la population générale est la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology). Toutefois, celle-ci nécessite une calibration du dosage de la créatininémie par une méthode enzymatique standardisée IDMS (Isotopic Dilution Mass Spectroscopy) qui n'est pas toujours réalisable par les laboratoires [11].

Les néphrologues ont défini le niveau d'altération de la fonction rénale en fonction de la valeur du DFG et de la valeur de l'albuminurie. Le tableau suivant, issu du guideline édité par le KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), reprend les différents stades d'atteinte rénale chronique [12]. Il permet également de stratifier le risque cardiovasculaire associé.

Tableau 1 : Pronostic de l'IRC en fonction du stade d'altération du DFG et du niveau d'albuminurie [12]

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Le stade 5 de la maladie correspond à l'IRC Terminale (IRCT), stade auquel il est nécessaire de recourir à un traitement palliatif de la fonction rénale par dialyse ou grâce à une transplantation rénale.

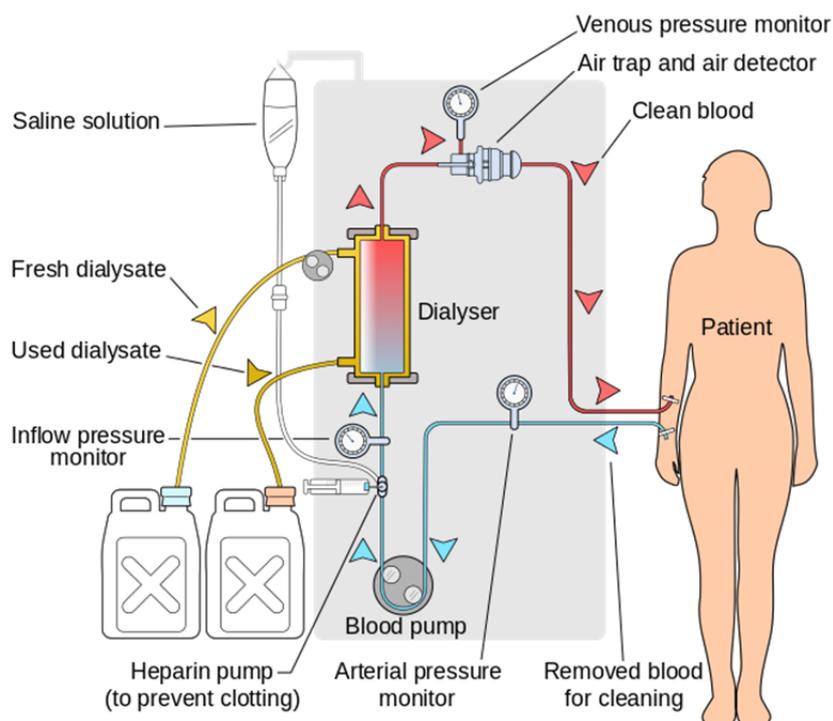
Le traitement par dialyse consiste à suppléer la défaillance des fonctions rénales. On distingue deux types de dialyse : la dialyse péritonéale, qui utilise le péritoine comme membrane de filtration entre le sang et un liquide de stase intra-abdominale qui se sature et est renouvelé régulièrement, et l'hémodialyse, qui utilise des techniques d'externalisation du sang de l'organisme.

Nous nous intéresserons au cours de ce travail uniquement à la technique d'hémodialyse.

1.1.2 L'hémodialyse

Le terme d'hémodialyse est un terme générique qui englobe l'ensemble des méthodes d'épuration sanguine qui font appel à une circulation extracorporelle du sang et à son passage au contact d'une membrane semi-perméable qui le sépare d'un fluide en circulation appelé le dialysat.

*Figure 1 : Le circuit extracorporel de dialyse :
Interface patient / dialyseur / générateur d'hémodialyse*



Le principe de l'hémodialyse est d'épurer le sang des patients atteints d'IRCT des toxines urémiques et de corriger les désordres hydroélectrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques résultant de la défaillance de leurs reins.

Les séances d'hémodialyse sont réalisées en moyenne 3 fois par semaine pour une durée moyenne de 4 heures pour chaque séance. Leur réalisation pratique impose de disposer :

- d'un accès vasculaire pour le patient,
- d'une circulation extracorporelle : dispositif comportant les tubulures et le dialyseur (membrane semi-perméable),
- d'un générateur d'hémodialyse.

Nous décrivons dans cette partie les principes et les aspects pratiques de l'hémodialyse.

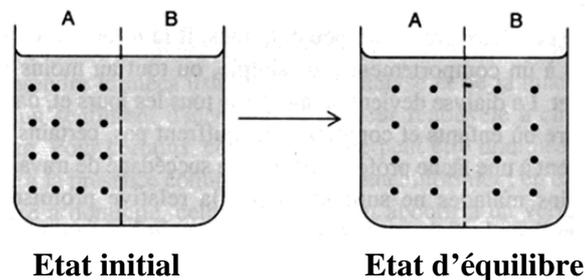
1.1.2.1 Principes

Les techniques d'épuration extracorporelle du sang par dialyse font intervenir des principes physiques élémentaires basés sur les mouvements observés lorsque deux solutions de composition différente circulent de part et d'autre d'une membrane semi perméable, en l'occurrence dans ce cas, d'un côté, le sang du patient hémodialysé, et de l'autre, le dialysat.

Les flux de solutés, qui sont réalisés dans un dialyseur, répondent à trois mécanismes [13] :

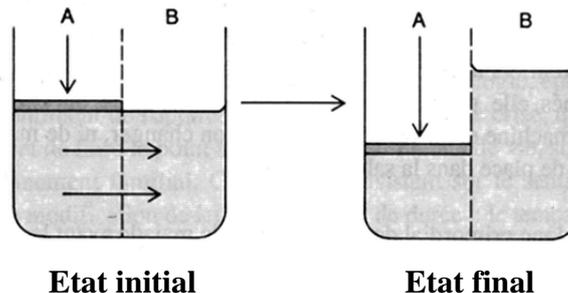
- **la diffusion transmembranaire** : c'est le transfert passif de solutés au travers d'une membrane semi-perméable, sans passage de solvant et selon un gradient de concentration. Le principe de diffusion répond aux lois générales de Fick : il y a une tendance à obtenir un équilibre des concentrations de solutés de part et d'autre de la membrane semi-perméable. La rapidité de diffusion au travers de la membrane est fonction, d'une part, du soluté à dialyser (taille, poids moléculaire (PM) ...), et d'autre part, du type de membrane (surface d'échange, épaisseur,...).

*Figure 2 : Transfert de solutés par diffusion
(Force motrice = différence de concentration)*



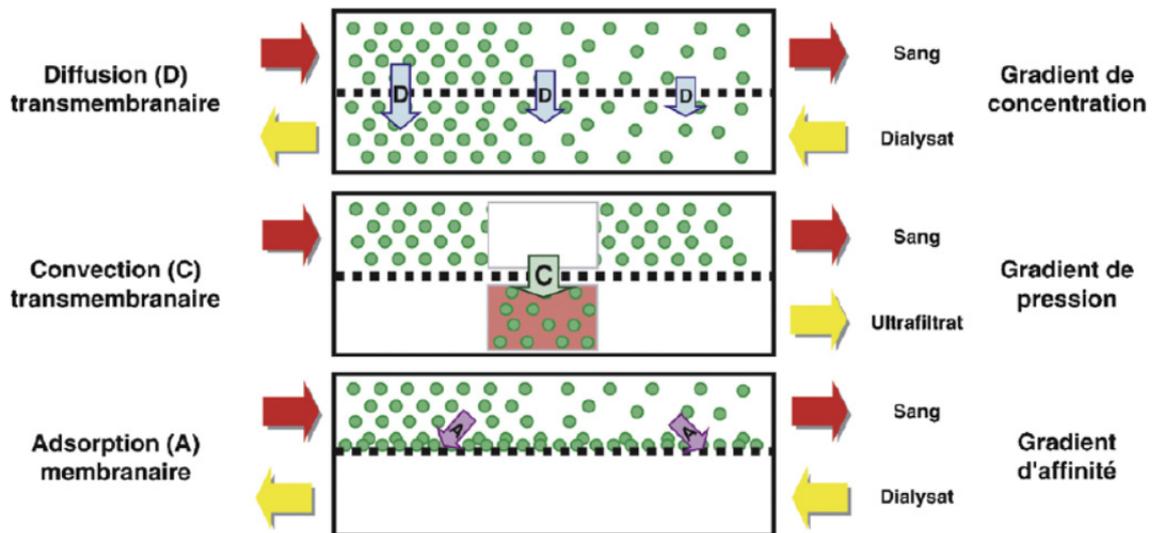
- **la convection transmembranaire** : c'est le transfert actif du solvant et d'une partie des solutés dissous qu'il contient, qui sont transportés au travers de la membrane semi-perméable sous l'effet d'un gradient de pression hydrostatique. Plusieurs facteurs interviennent sur la rapidité du débit de filtration dont notamment la perméabilité hydraulique de la membrane,

*Figure 3 : Transfert de solvant et de solutés par convection
(Force motrice = différence de pression)*



- **l'adsorption membranaire** : c'est la soustraction de solutés réalisée par affinité membranaire (électrique, chimique). Dans ce cas, il n'y a pas de transfert transmembranaire de solutés proprement dit, mais une fixation membranaire de ceux-ci. Ce phénomène intervient essentiellement avec des substances de nature peptidique et avec des membranes synthétiques faites de polymères réactifs.

Figure 4 : Schéma de synthèse des principes physiques gouvernant le transfert de solutés dans un hémodialyseur [13]



Il existe plusieurs types de membranes semi-perméables possédant des caractéristiques différentes et qui sont utilisées en fonction des besoins précis des patients.

La contribution relative aux mécanismes de diffusion ou de convection, permet de décrire trois variantes techniques:

- **l'hémodialyse** qui correspond à un transfert d'ordre principalement diffusif de la plupart des solutés. Dans l'hémodialyse, la convection est limitée, elle permet notamment le transfert du sodium et de l'eau. Les échanges diffusifs sont optimisés par la circulation à contre-courant du dialysat par rapport au sang.

Figure 5 : Principe de l'hémodialyse [13]



- **l'hémofiltration** qui se limite à des mouvements d'ordre convectif. Les larges volumes ainsi soustraits doivent être compensés par la perfusion d'une solution de substitution de qualité pharmaceutique, stérile et apyrogène, de composition proche de celle d'un dialysat. Cette solution est réintroduite dans le circuit sanguin soit en amont de l'hémofiltre (mode prédilutionnel), soit en aval de celui-ci (mode postdilutionnel),

Figure 6 : Principe de l'hémofiltration prédilutionnelle
(Inf : Infusate ; UF : ultrafiltration) [13]

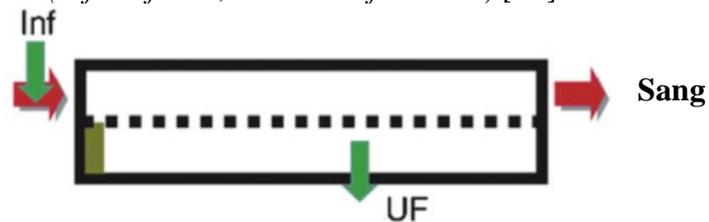
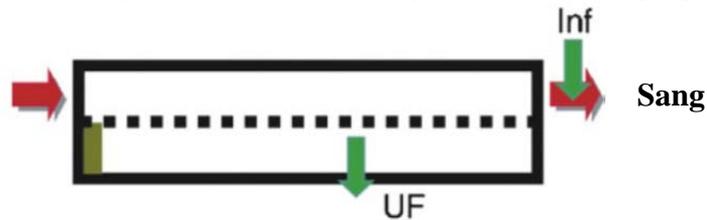


Figure 7 : Principe de l'hémofiltration postdilutionnelle [13]



- **l'hémodiafiltration (HDF)** qui combine à la fois les avantages de l'hémodialyse et de l'hémofiltration. En effet, le transfert de solutés par HDF est à la fois diffusif, ce qui assure une soustraction efficace des substances de déchets de faible PM, et convectif, ce qui assure une extraction suffisante des solutés de PM élevé.

Figure 8 : Principe de l'HDF prédilutionnelle
(Inf : Infusate ; UF : ultrafiltration) [13]

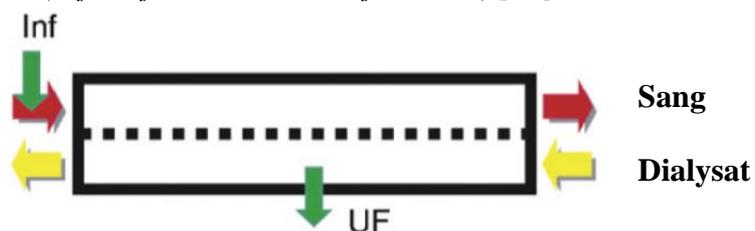
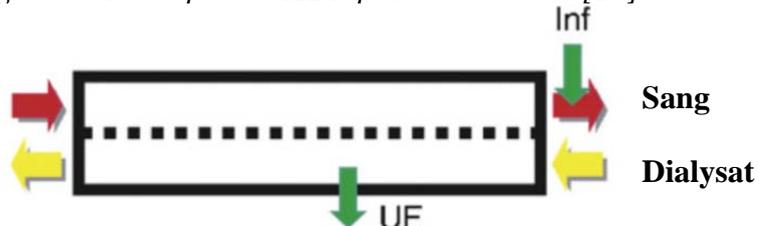


Figure 9 : Principe de l'HDF postdilutionnelle [13]



Dans tous les cas, l'adsorption peut s'ajouter à ces échanges et peut augmenter de façon significative les performances du dialyseur.

1.1.2.2 Les différentes voies d'abord vasculaire

La voie d'abord vasculaire a pour rôle de permettre l'extraction du sang du patient afin qu'il soit envoyé dans le circuit extracorporel pour être épuré.

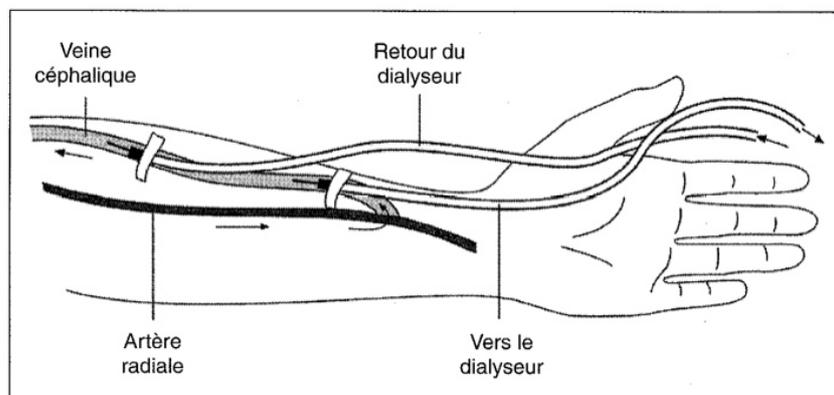
Une voie d'abord vasculaire de qualité est définie par sa capacité à procurer dans le circuit extracorporel un débit sanguin important, généralement de l'ordre de 300 à 350 ml/min, ceci de façon constante lors de chaque séance de dialyse et répétée au long cours [14]. Une voie d'abord vasculaire performante, fiable et durable est indispensable au succès d'un programme d'hémodialyse.

Il existe trois types d'abord vasculaire :

- **La Fistule Artério-Veineuse (FAV) :**

C'est l'abord vasculaire de première intention, il consiste à artérialiser une veine superficielle, de préférence à l'avant-bras, en l'anastomosant à une artère périphérique pour permettre d'augmenter son calibre et son débit [7-15].

Figure 10 : Fistule de Brescia et Cimino



La FAV dite « native » demeure l'accès vasculaire de référence. Elle offre les meilleures performances de dialyse avec l'obtention d'un débit sanguin variable (de 300 à 700 ml/min), une grande longévité (jusqu'à 20ans) et un faible taux de morbidité.

- **Le pontage artério-veineux (avec matériau prothétique ou biologique) :**

Il représente une alternative à la FAV lorsque le capital veineux de l'avant-bras du patient est insuffisant ou épuisé. Il est alors possible d'interposer une prothèse entre une artère et une veine

profonde du membre supérieur. Toutefois, leur longévité est bien moindre, de l'ordre de deux à trois ans environ avec un taux de morbidité plus important [16].

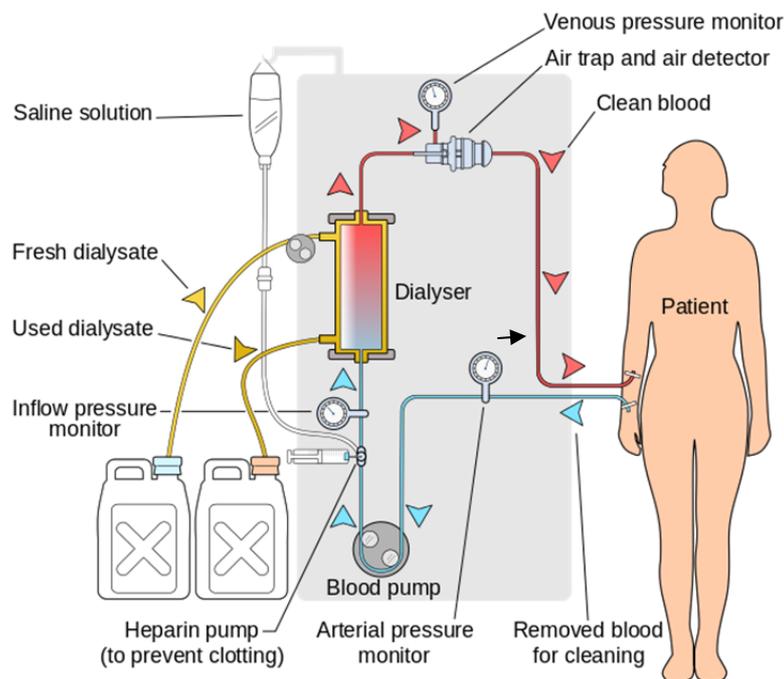
- **Le Cathéter Veineux Tunnélisé (CVT) d'usage chronique :**

Il représente la troisième alternative qui repose sur l'implantation d'un cathéter dans une veine profonde.

Les CVT sont, en règle générale, constitués de deux lumières accolées en canon de fusil et sont introduits par ponction dans la veine jugulaire interne droite sous échoguidage. Leur extrémité distale est placée à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite. La tunnélisation est la création d'un trajet sous-cutané du cathéter, qui permet à la fois son amarrage dans le tissu sous-cutané et également de créer une distance entre l'orifice cutané et le point d'entrée intraveineux pour limiter le risque infectieux. Le taux de morbi-mortalité des patients traités chroniquement avec des CVT est plus important qu'avec les autres voies d'abord vasculaire. Malgré cela, leur usage reste répandu.

1.1.2.3 Le circuit sanguin extracorporel et son anticoagulation

*Figure 1 : Le circuit extracorporel de dialyse :
Interface patient / dialyseur / générateur d'hémodialyse*



La connexion au circuit sanguin extracorporel se fait par la pose d'aiguilles dans la FAV, ou l'anse, ou par une connexion propre et aseptique au CVT : ainsi, le sang est acheminé jusqu'au dialyseur au travers de tubulures par une pompe.

C'est au niveau du dialyseur qu'est réalisée l'épuration du sang. Après avoir été épuré, le sang est renvoyé vers la voie d'abord vasculaire en passant par un piège à bulles pour éviter la présence d'air dans le circuit. Des contrôles de pression sont effectués à différents points du circuit, principalement avant et après le dialyseur.

La biocompatibilité du circuit est primordiale. Les nouvelles membranes synthétiques ou cellulosiques modifiées utilisées aujourd'hui sont pour la plupart biocompatibles, elles n'activent donc que peu ou pas du tout le système du complément, cela limite également l'activation des facteurs de coagulation dans le circuit.

Cependant, il reste nécessaire de pallier le risque de coagulation dans le circuit. La méthode classique consiste en une héparinisation du circuit avec de l'héparine sodique standard ou de bas poids moléculaire [2]. Il y a de ce fait des modifications induites de la coagulation sanguine qui affectent le patient durant la durée du traitement et à l'issue de celui-ci pour une durée variable.

1.1.2.4 Le matériel d'hémodialyse

- **Le générateur :**

Figure 11 : Le générateur d'hémodialyse



Il est l'enceinte « pilote » de la séance de dialyse, ses fonctions sont les suivantes :

- Fabriquer de façon continue et extemporanée une solution électrolytique d'échange, le dialysat, ainsi que la solution de substitution (infusat) en cas d'HDF
- assurer la circulation du sang dans le circuit extracorporel,
- contrôler, monitorer et sécuriser le bon déroulement de la séance programmée.

Le générateur assure le bon déroulement de la séance de dialyse en fonction du poids à perdre par le patient au cours de la séance, et de la durée de celle-ci [17].

- **le dialysat :**

Il est synthétisé extemporanément et en continu au cours de la séance de dialyse. Un traitement d'eau externe produit une eau ultra-pure utilisée par le générateur pour diluer un concentré acide de solutés et un concentré tampon de bicarbonate. Ce mélange final correspond au dialysat.

Globalement, le dialysat a une composition proche de celle du liquide extracellulaire corporel.

Tableau 2 : Composition classique du dialysat

Composants	Concentration en mmol/L
Sodium	140
Potassium	2 ou 2,5 ou 3
Calcium (forme ionisée)	1.25 ou 1.50 ou 1.75
Magnésium	0.75
Chlore	112
Bicarbonate	32
Glucose	5,56

Le sodium est à une concentration variable qui dépend de la natrémie du patient. Si celle-ci est plutôt basse, et si le dialysat est riche en sodium, cela peut conduire à un transfert diffusif du dialysat vers le sang, créant à terme une surcharge sodée délétère pour le patient.

Le potassium doit avoir une concentration inférieure dans le dialysat par rapport au plasma, afin de corriger l'hyperkaliémie liée à l'accumulation corporelle du potassium.

Le calcium est à une concentration dans le dialysat souvent supérieure à celle de la fraction libre dans le plasma. Il peut ainsi y avoir un flux du dialysat vers le sang.

C'est également le cas du **bicarbonate** qui est utilisé comme tampon et peut ainsi compenser l'acidose métabolique.

Le chlore doit avoir une concentration égale à celle des cations diminuée de celle du bicarbonate de manière à maintenir un bilan électrochimique neutre.

On note aussi que l'urée ainsi que toutes les toxines urémiques sont absentes du dialysat afin de permettre leur élimination par diffusion.

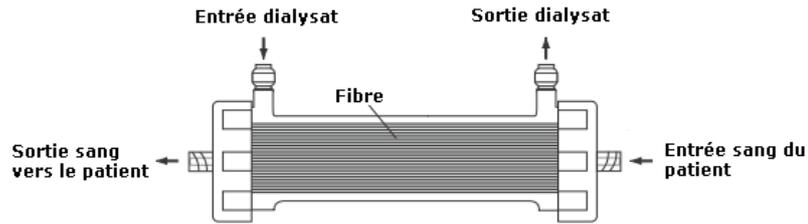
Cette composition peut varier car elle doit être adaptée aux besoins de chaque patient.

- le dialyseur :

C'est le rein « artificiel », il représente l'interface entre le patient et le système d'épuration extracorporel.

Le premier rein « artificiel » fonctionnel a été créé en Hollande, en 1943, par Willem Kolff, il s'agissait à l'époque d'un appareil de dialyse à tambour composé de baguettes en bois et d'une membrane en cellophane. Depuis cette époque, les dialyseurs ont évolué, ils sont désormais composés d'une membrane semi-perméable naturelle modifiée (cellulose) ou synthétique qui sépare le compartiment sanguin du dialysat. On retrouve deux types de dialyseurs : les dialyseurs à plaques, qui ne sont quasiment plus utilisés, et les dialyseurs à fibres creuses.

Figure 12 : Le dialyseur à fibres creuses



Ces derniers sont constitués d'un réseau de dix à quinze mille fibres creuses, appelées également capillaires, qui représentent en fait la membrane semi-perméable et qui sont enchâssées dans une gaine rigide. Le sang s'écoule à l'intérieur des capillaires dans un sens tandis que le dialysat traverse à contre-courant et à l'extérieur des fibres [18].

Figure 13 : Le dialyseur à fibres creuses (Photo)



La surface d'échange de ces dialyseurs (environ 1,5 à 2 m²) est considérable pour un faible encombrement.

La membrane semi-perméable doit avoir des caractéristiques structurales qui se rapprochent le plus possible de la membrane basale des glomérules rénaux. Pour cela, on utilise surtout des membranes de haute perméabilité qui, grâce à leur porosité élevée, permettent d'avoir de bonnes clairances pour les molécules de PM moyen contrairement aux membranes de basse perméabilité. L'objectif est de trouver le bon compromis entre une porosité suffisamment large pour assurer le passage des moyennes molécules et dans un même temps ne pas avoir de pertes protéiques trop importantes, notamment d'albumine.

1.2 Données épidémiologiques

1.2.1 L'Insuffisance rénale chronique terminale

Le nombre de patients traités par dialyse itérative ou transplantation rénale est, en France et dans le monde, en constante augmentation et engendre des coûts de traitement importants [19]. Depuis 2002, le registre, « REIN » (Réseau d'Epidémiologie et d'Information en Néphrologie) a été mis en place en France pour estimer et évaluer la prise en charge de l'IRC par traitement de suppléance. Il enregistre de façon exhaustive et continue l'ensemble des patients traités par dialyse ou greffe rénale, à l'exclusion des cas d'IR aiguë [20].

Les données de ce registre rapportent qu'en 2011 en France le nombre de patients traités pour IRCT s'élevait à 70 000 patients, dont 40 000 (55%) hémodialysés et 30 000 (45%) transplantés, pour des coûts correspondants à plus de 2,5% du total des dépenses de santé de l'assurance maladie [20-21-22]. De plus, l'*incidence* annuelle de l'IRCT était de 149 patients par million d'habitants (pmh), avec 9735 nouveaux patients pour cette seule année. Les personnes âgées constituaient la majorité des patients incidents avec un âge médian à l'initiation du traitement de 70,4 ans. Dans près de la moitié des cas, la cause de l'IR était une néphropathie hypertensive (22,2%) ou secondaire à un diabète (20,9%). Les néphropathies glomérulaires, qui étaient la principale cause d'IRC dans les années 1990, ne concernent plus que 14,5% des patients [20].

Toujours d'après le rapport REIN de 2011, à l'initiation du traitement de suppléance, plus d'un malade sur deux présentait au moins un facteur de comorbidité, ce chiffre atteignait même les 80% chez les plus de 75 ans [20]. Outre l'hypertension artérielle (HTA), présente chez la majorité des patients, les pathologies les plus fréquemment associées étaient le diabète (41% des patients incidents), principalement de type 2, l'insuffisance cardiaque (26%) ou encore la pathologie coronaire (25%) [20].

En France, il existe d'importantes variations régionales concernant les taux d'*incidence* des patients atteints d'IRCT, ceux-ci persistent même après standardisation sur l'âge et le sexe. Il est intéressant de noter que l'amplitude de ces variations, de 100 pmh (Poitou-Charentes) à 198 pmh (Nord-Pas de Calais), est presque aussi importante que celle qui existe entre les différents pays Européens, qui varient de 84 pmh à 178 pmh, respectivement en Islande et en Belgique [23]. Ces taux restent cependant très inférieurs dans l'ensemble à celui des Etats-Unis, où l'incidence était en 2009 de 355 pmh, soit l'une des plus élevées du monde [24].

1.2.2 Modalités de traitement des patients atteints d'IRCT

En France, le taux d'incidence des patients atteints d'IRCT ayant reçu d'emblée une greffe rénale sans être dialysés auparavant était en 2011 de seulement 3.4% (n=335/9735). Ainsi, la première modalité de traitement reste la dialyse, plus précisément l'hémodialyse puisque seulement 9,6% des patients ont reçu une initialisation de traitement par dialyse péritonéale [20].

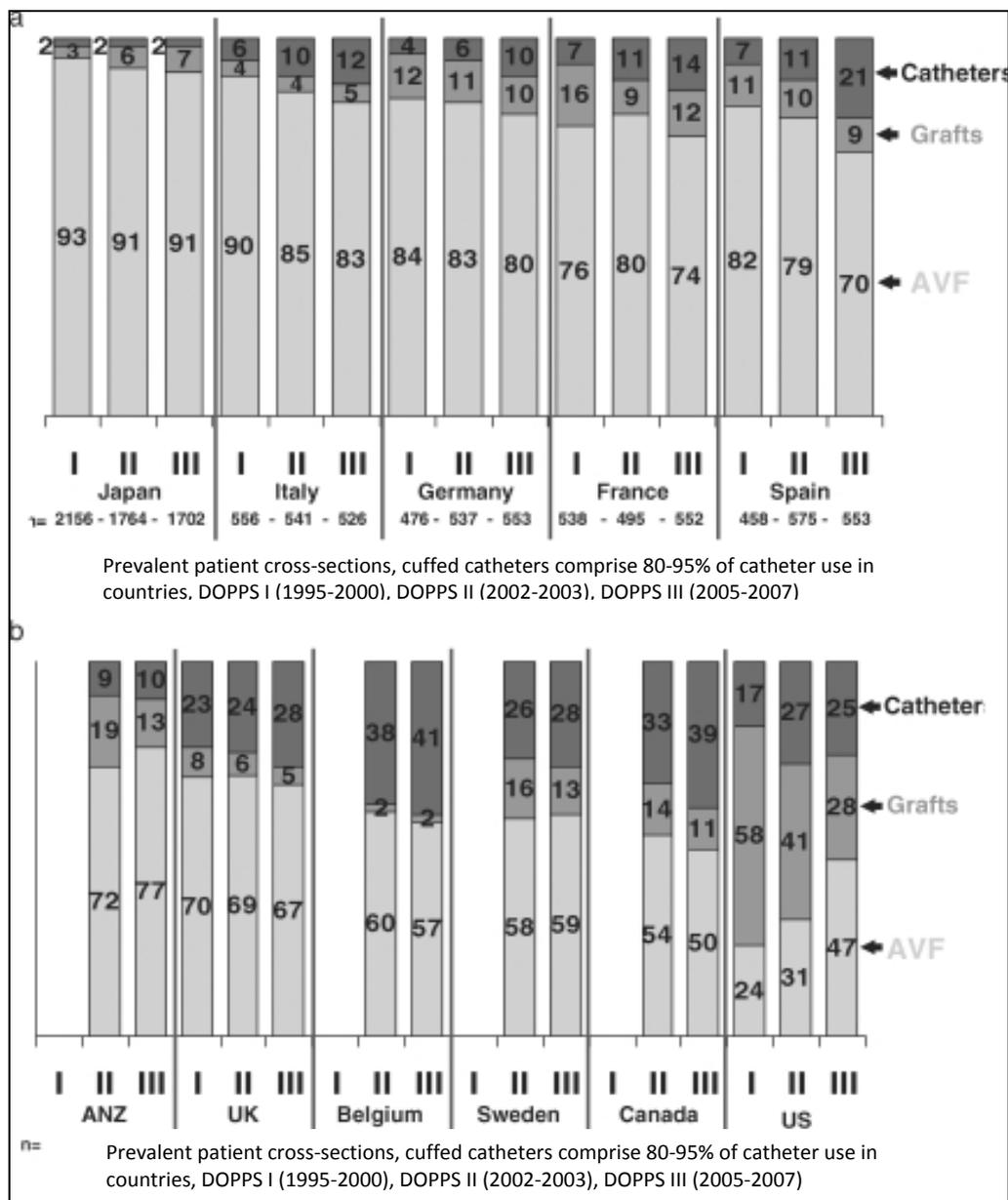
Il est important de souligner que, dans la majorité des cas, l'initiation du traitement de suppléance se fait en urgence (33%) [20]. Ceci témoigne d'un mauvais suivi des patients en pré-dialyse et incite à améliorer le diagnostic précoce et la prise en charge de la maladie rénale chronique chez les personnes à risque. 56% des patients initient leur traitement de dialyse avec pour voie d'abord vasculaire un CVT [20]. Le recours temporaire au CVT pour initier un traitement de suppléance est très fréquent, et il n'est pas rare que cet usage se poursuive de façon prolongée.

Ainsi, en France, le taux de *prévalence* des patients dialysés avec pour voie d'abord vasculaire un CVT est de 16,4%. Cette proportion augmente avec l'âge pour atteindre 24% chez les plus de 85 ans. Il est intéressant de noter que ce taux varie, selon les régions, de 7 à 28% avec des divergences dans les modes de prise en charge des patients.

A l'échelle internationale, les politiques de prise en charge diffèrent selon les pays. La proportion de patients *incidents* avec pour voie d'abord vasculaire un CVT est d'environ 70% aux Etats-Unis et au Canada, de 26% au Japon, et elle est très variable en Europe : 23% en Allemagne, 40% en Italie. Pour ce qui est des taux de *prévalence* des patients dialysés sur CVT, ils sont de 39% au Canada, 25% aux Etats-Unis, 2% au Japon et varient en Europe de 10% en Allemagne à 21% en Espagne [25].

On peut également relever que le nombre de patients incidents ou prévalents dialysés, en France et dans les autres pays, avec pour voie d'abord vasculaire chronique un CVT, augmente dans le temps (*Tableau 3, ci-après*).

Tableau 3 : Evolution des voies d'abord vasculaire, dans 11 pays du monde, chez des patients **prévalents** hospitalisés pour dialyse chronique (Etude DOPPS) [25]



L'usage des CVT est ainsi incontournable pour de nombreux patients, et il est donc primordial de se préoccuper des mesures à mettre en place pour réduire les deux risques majeurs et fréquents associés à leur usage, le risque infectieux et le risque de dysfonctionnement. Ceci commence par le respect des protocoles encadrant la manipulation des cathéters (branchement, débranchement, préparation cutanée du patient, « check-list » de pose des cathéters. Cf annexe 1 : Protocoles du service d'hémodialyse de Libourne : Branchement, débranchement), ainsi que par le respect de la politique d'hygiène des soins [26-27-28].

Nous aborderons au travers du chapitre suivant les indications pour lesquelles les CVT conservent un intérêt en usage chronique, et les précautions associées.

1.3 Le cathétérisme veineux profond en hémodialyse

L'usage au long cours des CVT reste considéré comme une voie d'abord de troisième intention. Les recommandations de bonnes pratiques préconisent l'usage en première intention d'une voie d'abord AV, de préférence une FAV native plutôt que prothétique, car elle permet d'obtenir de meilleurs résultats en termes de qualité de l'épuration, de longévité des cathéters et de taux de morbidité des patients [29].

Outre les situations d'urgence, chez les patients pour lesquels le recours à la dialyse n'a pas été anticipé et qui ne sont pas porteur d'une voie d'abord artério-veineuse (AV) fonctionnelle ou utilisable, il y a plusieurs autres indications possibles.

1.3.1 Les indications et aspects techniques de l'utilisation des cathéters veineux tunnésés en dialyse

1.3.1.1 Indications

Les néphrologues ont recours à la prescription d'un CVT pour la prise en charge de différents types de patients :

- les patients incidents, « naïfs » de dialyse, avec des caractéristiques médicales spécifiques qui empêchent la création d'une voie d'abord vasculaire AV:
 - o espérance de vie limitée : pathologie engageant le pronostic vital à court ou moyen terme (exemple : cancer évolutif),
 - o capital vasculaire absent,
 - o insuffisance cardiaque sévère.
- les patients prévalents, en échecs répétés de la création d'une voie d'abord vasculaire AV :
 - o patient très âgés,
 - o capital artériel ou veineux épuisé par la création d'accès vasculaires antérieurs multiples,
 - o insuffisance cardiaque décompensée par une FAV.

De plus en plus de patients sont concernés par ces indications d'usage des CVT au long cours. En effet, le profil médical des patients hémodialysés pour IRCT s'est considérablement modifié ces dernières années. Les patients sont en effet pris en charge en dialyse de plus en plus tardivement (âge médian d'initialisation de la dialyse = 70,4 ans), et, de ce fait, ils présentent fréquemment des facteurs de comorbidités (diabète, pathologies cardiovasculaires sévères) et possèdent un capital vasculaire veineux ou artériel bien souvent diminué.

L'usage des CVT est également parfois favorisé par l'absence de « piqûres », en comparaison à l'usage des FAV ou des anses, ce qui peut expliquer la préférence de l'utilisation des CVT chez certains patients.

En outre, les progrès technologiques de ces dernières années, ont permis d'améliorer la durée de vie des CVT et d'améliorer leur fonctionnalité.

Au total, les néphrologues sont poussés à utiliser fréquemment le CVT pour leurs patients hémodialysés chroniques.

1.3.1.2 Aspects techniques

Les CVT sont composés de polymères synthétiques (silicone, carbothane, polyuréthane...) qui leur confèrent des qualités mécaniques, de souplesse et de rigidité adaptées aux hauts débits sanguins. Ils sont de grande taille (20 à 30 centimètres) et sont tunnélisés sous la peau. Ils sont implantés dans une veine profonde de gros calibre, ce qui permet un débit d'aspiration suffisant. La tunnélisation a également un rôle dans la diminution du risque infectieux en éloignant l'orifice intraveineux de l'orifice cutané, et en constituant une barrière physique facteur de protection via l'amarrage de la paroi externe du cathéter aux tissus sous-cutanés [30].

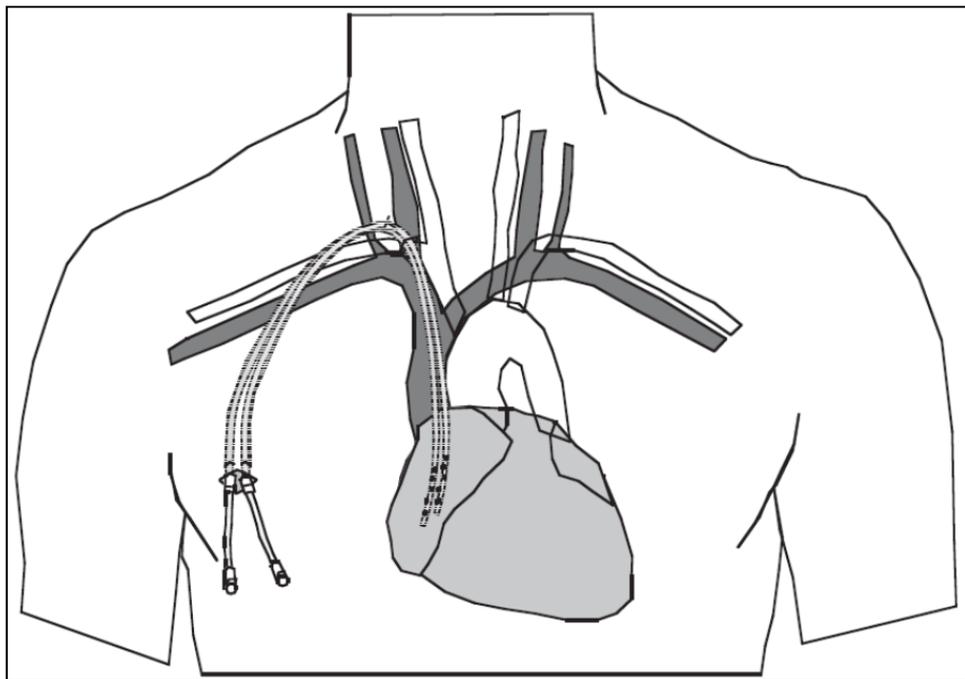
Les CVT ont pour autres caractéristiques:

- un diamètre intraluminal de gros calibre qui limite les résistances internes de circulation du sang dans les branches artérielle et veineuse,
- une extrémité distale multiperforée qui limite le risque d'obstruction des branches,
- des branches artérielle et veineuse séparées (double cathéter, lumière séparable ou double lumière).

Trois veines profondes principales peuvent permettre l'implantation des CVT : la veine jugulaire interne, la veine sous-clavière et la veine fémorale commune. Le choix de la veine jugulaire interne droite est à privilégier car il s'agit du site de pose qui offre les meilleures performances d'épuration du sang ainsi qu'un risque de dysfonctionnement et un risque infectieux réduits [29-31].

La pose d'un CVT par cette voie permet de positionner l'extrémité distale du cathéter au niveau de la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite.

Figure 14 : Bi-cathéter tunnelisé implanté dans la veine jugulaire interne droite [14]



1.3.2 Les dysfonctionnements et complications des cathéters veineux tunnésés d'hémodialyse

Le dysfonctionnement d'un CVT d'hémodialyse se caractérise par une impossibilité de maintenir le débit sanguin à un niveau suffisant et de manière continue. Cela conduit à une mauvaise qualité de l'épuration du sang.

Les désordres peuvent être de deux types :

- **précoces, d'origine mécanique** : ils sont liés à un mauvais positionnement de l'extrémité distale du cathéter au moment de sa pose ou à une plicature de celui-ci le long de son trajet dans la veine jugulaire interne ou sous la peau,
- **tardifs, d'origine thrombotique** : ils sont le plus souvent liés à la présence d'un thrombus fibrino-cruorique dans le cathéter ou à son orifice intraveineux, ou plus rarement à une thrombose ou sténose de la veine hôte.

Il existe des mesures préventives pour limiter le dysfonctionnement des CVT et minimiser le risque infectieux :

- **La prise en charge des dysfonctionnements d'origine mécanique** :

Elle nécessite souvent une ré-intervention et un repositionnement du cathéter. L'extrémité distale du CVT doit se situer à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite : le calibre vasculaire prévient l'adhésion du cathéter à la paroi. Un contrôle radiologique est réalisé après chaque intervention sur le CVT. En cas d'échec itératif du repositionnement, seule l'ablation et la pose d'un nouveau CVT est envisageable.

- **La prise en charge des dysfonctionnements tardifs** :

Ils sont liés à la formation d'un thrombus de fibrine dans l'une des branches du cathéter ou à la formation d'une gaine de fibrine à son extrémité distale. Deux mesures de prévention systématique (à la fin de chaque séance de dialyse) permettent de prévenir ce risque :

- o le rinçage des deux branches du CVT par l'instillation sous forte pression de 10-20 millilitres (ml) de sérum salé 0.9% à la seringue,
- o l'instillation d'une solution de verrouillage anticoagulante dans les deux branches du CVT et qui restera à demeure pendant toute la période interdialytique.

Si ces moyens de prévention n'ont pas permis de restaurer un bon débit sanguin, divers méthodes sont employées pour essayer de rétablir le flux sanguin à l'intérieur des branches du CVT afin d'optimiser ses performances :

- l'inversion du circuit du sang dans les lignes artérielle et veineuse de dialyse si une « branche » du cathéter est plus fonctionnelle que l'autre,

Ou en cas d'échec, une mesure curative :

- la reperméabilisation thérapeutique, par instillation dans les branches d'un agent fibrinolytique (l'urokinase étant le produit de référence, Cf *Annexe 2 : Protocoles du service d'hémodialyse de Libourne : Utilisation de l'Actosolv® en Hémodialyse*) [32].

En plus du risque de thrombose, les CVT présentent un risque de colonisation bactérienne et donc d'infection pour le patient. Ce risque infectieux représente la plus fréquente et la plus grave des complications chez l'IRCT porteur d'un CVT [33-34]. Il s'agit de la première cause d'ablation des cathéters (50%).

Les infections peuvent être de trois types :

- exoluminales : à partir de la flore du patient, ce sont les plus fréquentes,
- endoluminales lors de la manipulation du cathéter,
- « hématogènes » : à partir d'un foyer bactérien à distance du cathéter et par voie sanguine, ce sont les plus rares.

Les recommandations donnent une définition précise des infections sur accès vasculaires, et distingue deux types d'infection : les infections locales et les infections disséminés avec bactériémie [35]. Ces premières n'imposent pas l'ablation du dispositif médical (DM) (infection d'orifice, bactériémie isolée...), au contraire des infections sévères ou disséminées (tunnélite, septicémies compliquées...) qui nécessite bien souvent l'ablation du DM.

Afin de diminuer le risque infectieux, l'application stricte des protocoles encadrant la manipulation des cathéters (branchement, débranchement, préparation cutanée du patient, « check-list » pour la pose des cathéters...), ainsi qu'une politique d'hygiène des soins rigoureuse doivent être respectées [26-27-28]. Néanmoins, le risque infectieux chez les patients porteurs d'un CVT reste 6 à 7 fois supérieur à ceux hémodialysés sur FAV native et 2 à 3 fois supérieur à ceux hémodialysés sur une voie d'abord vasculaire prothétique [36].

Parmi les mesures de prévention qui peuvent tendre à améliorer les performances de dialyse des CVT et réduire l'excès de morbi-mortalité lié à l'usage de cette voie d'abord, il y a le choix des solutions de verrouillage antithrombotique interdialytique. Nous insisterons dans le chapitre suivant sur ce point.

1.3.3 Les solutions de verrouillage antithrombotique interdialytique

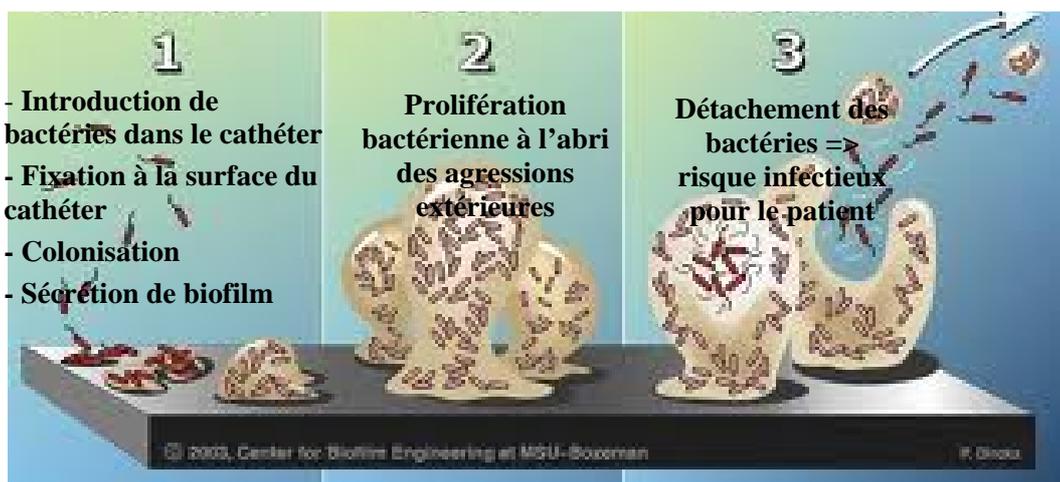
Les solutions de verrouillage constituent un outil essentiel dans la prévention du risque de thrombose interne des CVT et dans la prévention du risque infectieux.

Les solutions de verrouillage sont instillées à la fin de chaque séance de dialyse dans les deux branches du CVT et restent à demeure pendant toute la période interdialytique. Les branches des CVT ont un volume intraluminal qui leur est propre et qui est précisé par les fabricants. En effet, le volume de solution de verrouillage à injecter dans chacune des branches du CVT doit être le plus précis possible afin de remplir entièrement la lumière du cathéter et limiter au maximum le risque de passage systémique de la solution au moment de son instillation. Toutefois, ce dernier cas de figure peut se présenter et, même si le volume de solution de verrouillage qui passe dans le sang est souvent minime, il peut en cas d'erreur d'administration conduire à un surdosage. De ce fait, l'innocuité de la solution vis-à-vis du patient mais aussi du soignant est un critère à prendre en compte dans le choix de la solution de verrouillage.

Les solutions de verrouillage utilisées de façon systématique en hémodialyse ont des propriétés essentiellement anticoagulantes qui permettent d'éviter la formation d'un thrombus de fibrine dans le cathéter.

Elles ont également un rôle dans la lutte contre l'installation du biofilm microbien sur les parois internes et inertes du CVT. Ce biofilm est une matrice de polymères organiques, qui est formée par les bactéries au contact de la surface du cathéter, et qui permet de protéger les bactéries des agressions extérieures (antibiotiques...) [37].

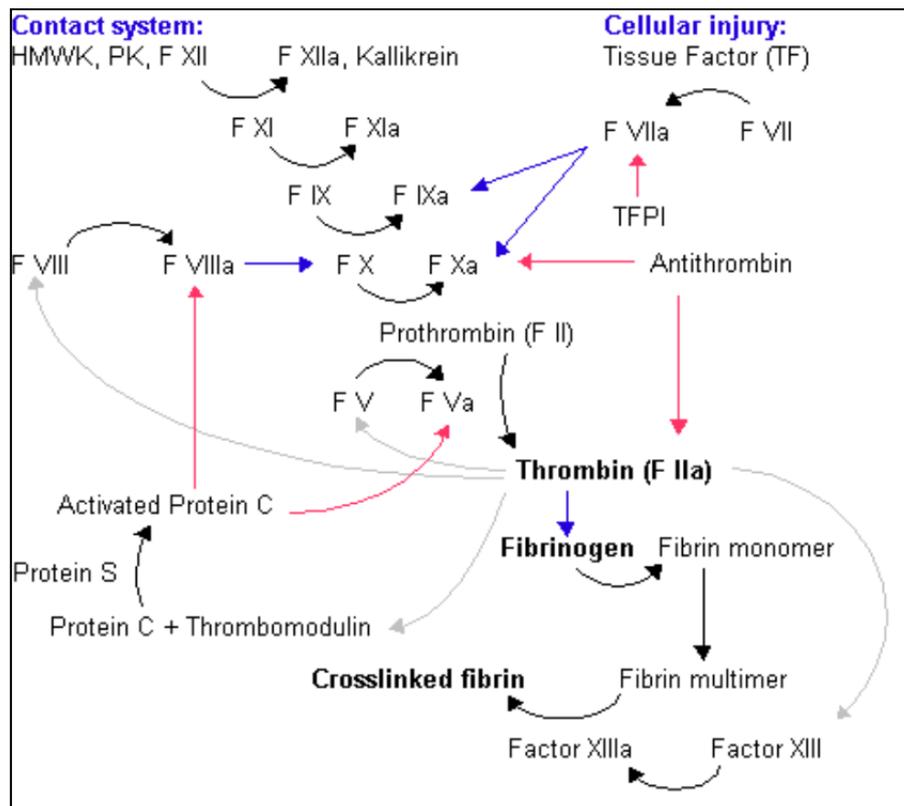
Figure 15 : Schéma de la formation d'un biofilm microbien sur une surface inerte



Parmi les solutions de verrouillage anticoagulantes qui sont proposées sur le marché, certaines possèdent également des propriétés antiseptiques, bactéricides ou bactériostatiques. Elles sont utilisées de façon alternative aux verrous « classiques » antithrombotiques chez les patients présentant une infection de leur CVT. Leur usage est réservé à certaines situations particulières, ces solutions ne sont pas utilisées de façon systématique afin de limiter les phénomènes de résistance bactérienne [38-39]. De plus, leur intérêt en usage systématique est limité par le fait qu'elles ne possèdent pas d'activité anticoagulante (exemples : taurolidine, gentamycine...).

La molécule de référence utilisée pour le verrouillage systématique des CVT d'hémodialyse est l'Héparine Sodique Non Fractionnée (HNF) à 5000 UI/ml (Unité Internationale par millilitre). Elle est encore majoritairement utilisée. L'HNF est un polysaccharide sulfaté d'origine animale extrait de l'intestin de porc ou du poumon de bœuf. Son action anticoagulante s'exerce par renforcement de l'activité de l'antithrombine qui agit sur les facteurs de la coagulation IIa, Xa, IXa, XIa et XIIa et qui va ralentir le temps de formation du caillot de fibrine.

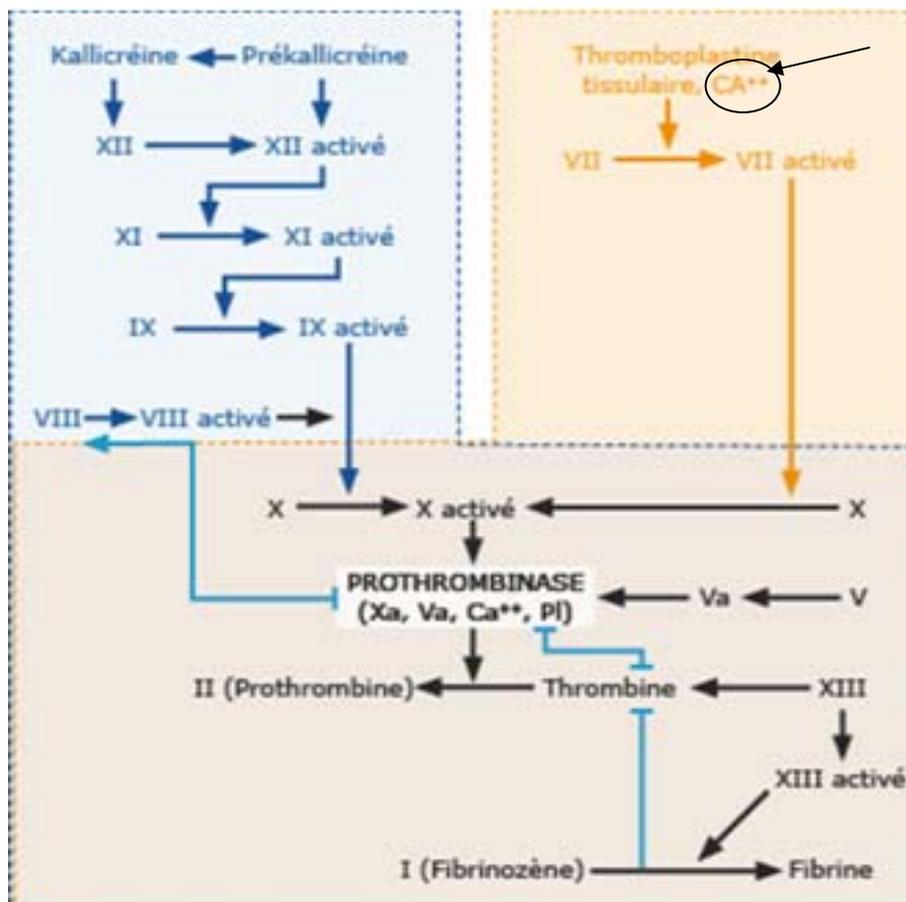
Figure 16 : Cascade de la coagulation : actions de l'antithrombine



L'utilisation de l'HNF est historique, cependant, plusieurs études remettent en question son intérêt par rapport à d'autres types de verrous. En effet, l'HNF est un anticoagulant d'action rapide mais elle ne possède pas d'efficacité antibactérienne et stimulerait même la formation du biofilm microbien [40-41]. De plus, il existe un risque non négligeable d'effets indésirables hémorragiques lors de son instillation dans les branches du cathéter par passage systémique [42].

Parmi les autres solutions de verrouillage antithrombotique d'usage systématique, le citrate de sodium, qui existe à différentes concentrations, peut constituer une alternative intéressante à l'HNF. Le citrate de sodium est un acide organique de petit PM. Son action anticoagulante repose sur la complexation du calcium ionisé plasmatique, qui ainsi, n'est plus disponible pour initier la cascade de la coagulation.

Figure 17 : Rôle du calcium ionisé sur la cascade de la coagulation



Aux concentrations élevées de 30 et 47 %, le citrate de sodium a fait preuve de sa supériorité d'efficacité par rapport à l'HNF, aussi bien en termes de prévention des dysfonctionnements des CVT, qu'en termes de prévention du risque infectieux [43]. En effet, le citrate de sodium a des propriétés anti-infectieuses basées sur des mécanismes qui n'entraînent pas de résistance bactérienne. Cependant, les autorités étrangères américaines (Food and Drug Administration : FDA) ont interdit l'usage du citrate de sodium à ces fortes concentrations, car il a été à l'origine de cas graves d'hypocalcémies aiguës avec arythmie cardiaque sévères chez certains patients, et le décès suspect d'un patient. Le mécanisme était le passage systémique de la solution au moment de son instillation dans les branches du CVT [44].

Des solutions à base de citrate de sodium à plus faible concentration – 4 % et 10 % – sont proposées sur le marché. A ces concentrations, les solutions semblent conserver une action antithrombotique efficace et ont un risque beaucoup plus faible d'effets indésirables cardiaques par passage systémique. En revanche, l'efficacité anti-infectieuse à ces concentrations semble moins importante et reste à prouver. Il y a tout de même une étude qui a montré que le citrate de sodium à 4 % gardait une efficacité dans la lutte contre l'installation du biofilm microbien sur les surfaces [41].

Aucune recommandation émanant des Autorités de Santé ou des Sociétés Savantes de Néphrologie ne préconise l'utilisation préférentielle d'une solution de verrouillage anticoagulante plutôt qu'une autre. Par conséquent, il n'y a pas d'harmonisation des pratiques et chaque centre d'hémodialyse fait lui-même le choix de la solution de verrouillage anticoagulante utilisée.

C'est dans ce contexte qu'il nous a paru utile de comparer l'efficacité et la tolérance du citrate de sodium 4 % par rapport à l'HNF 5000 UI/ml afin d'évaluer si, à terme, l'abandon de l'HNF dans cette indication serait envisageable chez les patients hémodialysés au CH de Libourne.

2 OBJECTIF

Cette étude a pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité du citrate de sodium à 4% par rapport à l'HNF à 5000 UI/ml dans le verrouillage anticoagulant interdialytique des CVT d'hémodialyse chez les patients hémodialisés chroniques du CH de Libourne.

3 MATERIEL ET METHODES

3.1 Schéma général de l'étude

Cette étude prospective de type croisée a été réalisée en 3 temps, entre avril et août 2013, dans le service d'hémodialyse du CH de Libourne. Les données d'étude sur les patients ont été recueillies à l'aide d'une grille de recueil de données complétée à chaque séance de dialyse par les IDE (Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat) du service.

3.2 Population d'étude

L'étude a été réalisée chez des patients traités par hémodialyse pour IRCT dans le service du CH de Libourne, et répondant à des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis.

3.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- être traité par hémodialyse pour une IRCT, depuis au moins 3 mois, au CH de Libourne,
- être porteur d'un CVT fonctionnel, posé en jugulaire interne droit, depuis au moins 4 semaines,
- l'absence d'usage prévisible d'un abord vasculaire alternatif (FAV ou anse ou autre cathéter) pendant la période de l'étude (Avril à Août 2013).

3.2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- antécédents infectieux ou de dysfonctionnements répétés du CVT, contraignant à l'usage d'une solution de verrouillage spécifique alternative, autre que le citrate de sodium à 4% ou l'HNF,
- antécédents d'allergie à l'une des solutions de verrouillage testées dans l'étude,
- antécédents de Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH),
- pathologie évolutive mettant en jeu le pronostic vital du patient à court et moyen terme.

3.3 Critères d'évaluation d'efficacité et de sécurité des solutions de verrouillage

Afin d'évaluer l'**efficacité** de l'action anticoagulante des solutions de verrouillage à base de citrate de sodium 4% par rapport à celle à base d'HNF 5000 UI/ml, différents critères d'évaluation de la bonne perméabilité du cathéter, ont été explorés:

- *Critères d'évaluation principaux :*

- **index Kt/V** : c'est la dose de dialyse normalisée, qui permet d'estimer quantitativement la soustraction de l'urée chez le patient au cours d'une séance de dialyse. L'index est exprimé comme le rapport du volume épuré à celui de l'eau totale corporelle. Il constitue le reflet de la séance d'hémodialyse et de la bonne épuration du patient. Une valeur de Kt/V supérieure à 1.20 atteste d'une épuration efficace (K : Clairance de l'urée du dialyseur *ml/min* ; t : durée de la séance *min* ; V : Volume de diffusion de l'urée *ml*),

- **fonctionnalité du cathéter** : nous l'avons défini comme la capacité à maintenir pendant la première heure de séance, un débit de circulation sanguine extracorporelle de 250 ml/min minimum pour une PA négative pré-pompe supérieure à - 200 mm de Hg (Mercure).

La PA dite « négative » est celle mesurée sur le circuit extracorporel en amont de la pompe, c'est pourquoi elle est négative. Elle est le reflet de la capacité de l'abord vasculaire à fournir du sang au débit qui est demandé par le générateur.

- *Critères d'évaluation secondaires :*

- **éléments relevés à l'ablation du verrou anticoagulant :**
 - présence ou non d'un thrombus dans l'une des branches artérielle ou veineuse du CVT,
 - récupération intégrale ou non du volume de solution de verrouillage anticoagulante précédemment instillé dans les branches artérielle et veineuse du CVT,

○ **nombre d'interventions soignantes en séance pour améliorer le fonctionnement du cathéter :**

- nombre d'inversions des lignes artérielle et veineuse réalisées,
- nombre de séances où une stase de thrombolytique dans l'une des branches artérielle ou veineuse a été nécessaire pour dissoudre un thrombus.

Afin d'évaluer la **sécurité** des verrous à base de citrate de sodium 4% par rapport à ceux à base d'HNF 5000 UI/ml, les critères suivants ont été explorés :

- nombre d'événements indésirables cliniques survenant chez les patients à l'instillation du verrou dans les branches artérielle et veineuse du cathéter,
- nombre de symptômes cliniques faisant suspecter une infection au niveau du cathéter à l'orifice, au niveau du tunnel ou au niveau systémique,
- nombre d'infections avérées.

3.4 Déroulement de l'étude (Cf Annexe 3 : Diagramme de Gantt)

3.4.1 Elaboration du protocole et de la grille de recueil des données

Le protocole d'étude et la grille de recueil des données (Cf Annexe 4 : Grille de recueil des données) ont été conçus d'après une revue de la littérature.

Au travers de celle-ci, nous avons pu remarquer que, selon les études, les modèles qui étaient utilisés pour comparer l'efficacité et la sécurité des verrous anticoagulants n'étaient pas standardisés et que les critères d'évaluation différaient.

Ainsi, nous avons fait le choix de mener une étude pilote en reprenant des critères d'évaluation qui nous semblaient pertinents.

3.4.2 Recrutement des sujets

Le service d'hémodialyse du CH de Libourne, service lourd pourvu de 16 postes, accueille en moyenne une soixantaine de patients hémodialysés. 30% de ces patients (n=19/63), étaient hémodialysés sur CVT au moment du début de notre étude.

Les patients ont été répartis en deux groupes de façon aléatoire. Le premier groupe a débuté la phase 1 d'étude, avec pour solution de verrouillage anticoagulante le citrate de sodium 4%, et le deuxième groupe avec pour solution de verrouillage anticoagulante l'HNF 5000 UI/ml, ainsi jusqu'au « cross-over » de milieu d'étude.

Les patients ont été informés de leur participation à l'étude mais n'ont pas signé de demande de consentement. Il n'y a pas eu de sollicitation des commissions habilitées pour la protection de personnes du fait de l'absence de risque majeur nouveau pour les patients, de l'utilisation de produits validés par un marquage CE (Conformité Européenne : citrate de sodium 4%) ou ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM : Héparine Sodique 5000 UI/ml). De plus, l'ensemble des patients inclus avaient déjà tous, précédemment à notre étude, été « exposés » aux deux molécules testées.

3.4.3 Mise en place de l'étude

3.4.3.1 Phase pilote

Il a été décidé de réaliser une phase pilote d'étude afin d'évaluer la pertinence des variables choisies, la faisabilité du recueil des critères d'étude, et également dans le but que l'équipe médicale et paramédicale du service d'hémodialyse se familiarise avec ce nouveau projet.

Au cours de la phase pilote, l'ensemble des patients a conservé pour verrou anticoagulant le citrate de sodium à 4 %. Ce produit, en effet, est resté utilisé comme verrou dans le service, à l'issue d'une période-test de 4 semaines. Il s'agissait d'une évaluation qualitative menée par les IDE sur des aspects pratiques de manipulation. L'absence d'effets indésirables majeurs recensés pendant cette période-test, ainsi que la facilité d'utilisation des seringues stérilisées pré-remplies de citrate de sodium 4% pour le personnel paramédical, ont motivé les néphrologues à conduire une étude complémentaire d'efficacité et de sécurité.

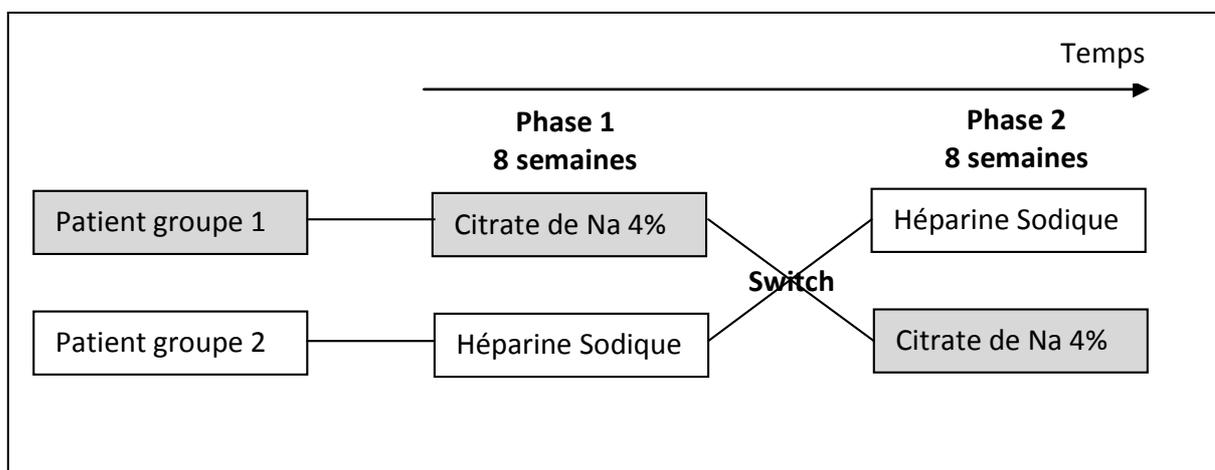
La phase pilote qui a précédé l'étude a duré trois semaines. Les données recueillies n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique. Néanmoins, cette phase pilote a permis de modifier et d'affiner certains critères d'évaluation, en tenant compte des remarques qui avaient été faites par l'équipe médicale et paramédicale.

Enfin, le protocole d'étude et la grille de recueil des données ont été présentés aux médecins du Département d'Information Médicale (DIM) du CH de Libourne afin qu'ils valident la faisabilité de l'étude ainsi que la possibilité d'interprétation analytique des variables étudiées.

3.4.3.2 Etude croisée (« cross over »)

L'étude a été construite sur le schéma d'un essai croisé (« cross-over ») qui utilise le patient comme son propre témoin. Tous les patients ont reçu les deux traitements de l'étude sur 2 périodes successives de 2 mois chacune, et dans un ordre de début de traitement aléatoire.

Figure 18 : Schéma de l'étude croisée (« cross-over »)



D'une part, ce schéma d'étude a pour avantage de diminuer la variabilité « inter-patients » et permet ainsi de faciliter la comparaison d'efficacité-sécurité entre les deux périodes de traitement. De cette façon, des mesures des critères d'évaluation ont été effectuées pour chaque patient dans chaque phase d'étude et, ont permis de réaliser une analyse différentielle des variables étudiées.

D'autre part, nous avons cherché à réduire la variabilité « intra-patient » en limitant les facteurs de confusion entre les deux phases. Les prescriptions médicales relatives aux séances d'hémodialyse (durée, anticoagulation, médications, type de générateur, de dialyseur, modalité de traitement par HD ou HDF,...) ou au traitement médicamenteux chronique ne variaient pas le temps de l'étude. Les séances pour lesquelles l'organisation du service n'a pas permis de respecter ce critère de non-variabilité (exemple : type de générateur) n'ont pas été analysées.

3.4.4 Mode de recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une grille de saisie remplie par les IDE du service. Chaque grille de saisie était spécifique d'un patient et placée dans son dossier pour être complétée à chaque séance d'hémodialyse.

La grille de saisie et le protocole d'étude ont été présentés dans le service d'hémodialyse au cours de réunions de service et en présence de l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale. Au cours de ces réunions, réalisées avant le début de la phase pilote et de la phase 1 de l'étude croisée, les modalités de recueil des données ont été présentées et l'intérêt du projet a été explicité.

Une grille de saisie nominative hebdomadaire permettait le relevé des variables d'intérêt. Elle était remplacée dans les dossiers des patients à chaque fin de semaine par l'interne pilote de l'étude. Ce passage hebdomadaire dans le service permettait d'accompagner le projet et de répondre aux difficultés rencontrées par l'équipe.

Afin d'éviter tout oubli de recueil des données, une fiche d'alerte indiquant : la phase d'étude, le type de verrou à utiliser, le générateur de dialyse à utiliser ainsi que les coordonnées des personnes responsables était collée sur le dossier de chaque patient (*CF Annexe5 : Fiche d'alerte dossier patient*). Cette fiche était modifiée et remplacée entre chacune des phases d'étude. En outre, un message d'alerte apparaissait sur les prescriptions informatisées des médecins, et sur le planning hebdomadaire des séances des patients.

3.4.5 Modalité de gestion des données

La répartition des patients dans les deux groupes de traitement a été réalisée à l'aide de la fonction tri-aléatoire du logiciel Excel version 2007. Les données sur les patients recueillies pendant l'étude ont été anonymisées et des dispositions ont été prises pour assurer l'absence de lien possible entre les données saisies et l'identité des patients participants.

Par ailleurs, la saisie des données recueillies au cours de l'étude a été réalisée dans une base de données produite avec le logiciel Epi Info™ 7.1.1.14 (CDC, Atlanta). Des pré-codages ont été réalisés afin d'organiser la saisie et l'interprétation statistique des réponses aux critères du questionnaire.

3.5 Variables d'intérêt - Données recueillies

Des données descriptives sur les patients participants et le type de séances de dialyse ont été recueillies :

- sur le patient :
 - o âge, sexe,
 - o ancienneté de prise en charge du patient par traitement en hémodialyse,
 - o diabète, facteurs de comorbidité cardiovasculaires (HTA., insuffisance cardiaque...),
 - o Etiologie de l'IRCT (Néphroangiosclérose...),
 - o prise de traitement par voie orale pouvant influencer l'hémostase.
- sur la caractérisation des séances de dialyse :
 - o modèle de générateur employé,
 - o durée des séances,
 - o HDF pré- ou post-dilution, et volume de substitution mesuré associé le cas échéant,
 - o molécule employée pour l'anticoagulation du circuit extracorporel,
 - o type de cathéter implanté,
 - o date d'implantation du cathéter.

Les variables quantitatives recueillies étaient :

- variables quantitatives continues :
 - o durée des séances,
 - o Kt/V final (Dose de dialyse normalisée).
- variables dichotomiques :
 - o fonctionnalité du cathéter au cours de la séance,
 - o présence d'un caillot dans l'une des branches artérielle ou veineuse du cathéter à l'ablation du verrou,
 - o récupération en intégralité du volume de verrou précédemment instillé dans les deux branches,
 - o effet indésirable à l'instillation du verrou dans les branches du cathéter,

- suspicion d'infection d'orifice, du tunnel ou contamination interne avec manifestations cliniques liées au cathéter.
- pourcentage de séances avec inversion de ligne,
- pourcentage de séances avec stase de thrombolytique dans les branches du cathéter a été nécessaire.

3.6 Plan d'analyse statistique

3.6.1 Population et variables analysées

Un plan d'analyse statistique a été élaboré et validé avant le début de l'analyse. L'analyse a comporté :

- une analyse descriptive :
 - des patients participants,
 - du type de dialyse.

- une interprétation analytique des variables quantitatives retenues :
 - **variables continues** : comparaison de la moyenne des valeurs numériques obtenues pour chacune des deux phases de l'étude, patient par patient,
 - **variables dichotomiques** : comparaison du pourcentage, des moyennes de Oui / Non obtenues sur chacune des deux périodes de l'étude, patient par patient

3.6.2 Méthode d'analyse

L'analyse statistique a été réalisée avec un médecin du DIM du CH de Libourne à l'aide du logiciel Epi Info™ 7.0.9.34 (CDC, Atlanta). Les variables étudiées pour comparer les deux groupes thérapeutiques n'étaient pas indépendantes.

L'analyse descriptive du groupe de patients a comporté, pour les **données quantitatives**, la moyenne et l'écart-type ou, si la répartition des valeurs n'était pas Gaussienne, la valeur médiane et les valeurs extrêmes. Pour les **données qualitatives**, l'analyse a comporté l'effectif et la fréquence de chaque modalité.

Pour l'analyse des données de l'étude monovariée en « cross-over », nous avons réalisé, pour les **variables quantitatives**, un **test de Student pour séries appariées** avec un risque alpha de première espèce de 5%. Pour les variables **qualitatives**, nous avons utilisé un **test du Chi deux de Mac Némar** avec le même risque alpha.

4 RESULTATS

4.1 Description de la population

Au total, sur les 19 patients hémodialysés au CH de Libourne, avec pour voie d'abord vasculaire un CVT d'usage permanent, 12 patients ont pu être inclus dans l'étude au moment de la phase pilote (63%).

Les raisons de non-inclusion des 7 autres patients étaient les suivantes :

- l'usage d'une solution de verrouillage alternative de façon chronique, du fait d'un CVT fréquemment défectueux ou fréquemment à l'origine d'infection (n=3),
- création d'une voie d'abord AV prévue à court terme (n=3),
- patient lourd dont l'espérance de vie était limitée à court terme (n=1).

L'un des patients inclus, a été sorti prématurément de l'étude au bout de la troisième semaine de la phase 1. Les raisons de sa sortie d'étude n'étaient pas en lien avec les critères d'évaluation étudiés, mais en lien avec des troubles du comportement et un manque d'hygiène, qui ont conduit au retrait rapide de son cathéter et de la pose d'une anse en urgence, pour éviter tout risque d'infection ou d'arrachement inopiné du CVT.

4.1.1 Organisation des séances de dialyse

Tous les patients inclus dans l'étude étaient dialysés au rythme de 3 séances de dialyse par semaine, avec des durées de séances variant de 3 à 4 heures selon les patients (*Tableau 4*).

Tableau4 : Répartition de la durée des séances d'hémodialyse

Durée des séances	patients, n=11	%
< 3h	0	0
[3 - 4h]	4	36.4
4h	7	63,6
> 4h	0	0

4.1.2 Caractéristiques descriptives des patients

Elles sont présentées dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : Caractéristiques descriptives de la population des patients de l'étude

Variables	Données patients, n=11
Age en année, moyenne (\pm Ecart type)	74 \pm 14
Sexe ratio (H/F)	4/7
Ancienneté de prise en charge du patient en dialyse, en mois, médiane (25th et 75 th)	13 (9,6 à 60,5)
<i>Etiologie de l'IRCT :</i>	
- Néphro-angiosclérose, n (%)	7 (64%)
- Néphropathie mixte : Hypertension + Diabète, n (%)	3 (27%)
- Néphrectomie sur rein unique pour cancer, n (%)	1 (9%)
<i>Facteurs de risque CV ou comorbidités :</i>	
- Diabète, n (%)	4 (36,4%)
- HTA, n (%)	11 (100%)
- Insuffisance Cardiaque, n (%)	6 (54,5%)
- Artériopathie des membres inférieurs, n (%)	5 (45,4%)
- Fibrillation Auriculaire (FA) permanente, n (%)	6 (54,5%)
<i>Prise de traitements médicamenteux par voie orale pouvant influencer l'hémostase :</i>	
- Antivitamine K (AVK), n (%)	6 (55 %)
- Antiagrégant plaquettaire (ex : Plavix®), n (%)	2 (18 %)
- Patients non concernés, n (%)	3 (27%)

Tous les patients inclus, étaient des **patients prévalents**, qui au début de l'étude étaient pris en charge en dialyse depuis une durée médiane de 13 mois (25^{ème} au 75^{ème} percentile : 9,5 à 60,5 mois).

L'âge moyen des patients au début de l'étude était de 74 ans (\pm 14 ans) et pour plus de 90% d'entre eux l'étiologie de leur IRCT était l'HTA, associée à un diabète de type 2 chez 36,4% d'entre eux. Pour l'un des patients, la cause d'IRCT était d'origine tumorale et faisait suite à un échec de transplantation rénale.

Les patients inclus dans l'étude présentaient tous, au moins un facteur de risque CV ou une comorbidité, et recevaient un traitement de fond pour HTA (100%), diabète de type 2 (36,4%), insuffisance cardiaque (54,5%), artériopathie des membres inférieurs (45,4%) et/ou FA (54,5%).

Par ailleurs, plus de deux tiers des patients (73%) recevaient un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire par voie orale.

Au total, les caractéristiques des patients de l'étude sont conformes aux données épidémiologiques de la population française des patients prévalents hémodialysés sur CVT.

4.2 Description du mode de prise en charge des patients inclus

Le tableau suivant reprend les variables descriptives du mode de prise en charge en dialyse des patients inclus.

Tableau 6 : Caractéristiques techniques des séances de dialyse pour les patients de l'étude

Patients, n=11	
Modèle de générateur :	
- Fresenius™, n (%)	8 (73%)
- Gambro™, n (%)	2 (18%)
- Nikkiso™, n (%)	1 (9%)

Ancienneté de la pose du CVT, en mois, médiane (25th et 75 th)	15 (9,5 à 54)

Modèle de cathéter:	
- Bi cathéter de Canaud, n (%)	4 (36,4%)
- Palindrome Covidien™, n (%)	7 (63,6%)

Anticoagulation du circuit extracorporel :	
- Héparine sodique, n (%)	7 (64%)
- Héparine de bas PM (HBPM), n (%)	4 (36%)

Type de dialyse :	
- Hémodialyse, n (%)	3 (27%)
- HDF :	
- Pré-dilution, n (%)	2 (18%)
- Post-dilution, n (%)	6 (55%)

Pour l'ensemble des patients de l'étude, le site de pose du CVT était la veine jugulaire interne droite.

A la date du début de l'étude, le CVT des patients était posé depuis une durée médiane de 15 mois (25^{ème} au 75^{ème} percentile : 9,5 à 54 mois), et pour l'ensemble d'entre eux depuis une durée au moins supérieure à 4 semaines. Il s'agissait pour tous les patients de leur premier CVT chronique de dialyse.

Deux modèles de CVT étaient posés chez les patients, soit des CVT à branches artérielles et veineuses séparées de type Cnaud, soit des CVT Palindrome de chez Covidien™ pour lesquels les deux branches sont accolées.

La majorité des patients de notre étude (82%) étaient dialysés avec des générateurs de dialyse Fresenius™ ou Nikkiso™, qui permettent de dialyser les patients par HDF, pré- ou post-dilution. Seulement deux patients étaient dialysés sur des générateurs Gambro™ qui ne permettent pas l'HDF, et un autre sur générateur Fresenius™, mais sans bénéficier d'HDF.

Les anticoagulants qui sont utilisés pour éviter la coagulation du sang dans le circuit extracorporel, étaient l'héparine sodique dans 64% des cas et une HBPM (Lovenox®) pour les autres 36%.

4.3 Résultats de l'étude croisée (« cross-over »)

Le relevé des données pour chaque patient et pour chaque séance a permis d'obtenir le recueil de **262** enregistrements avec la solution de verrouillage au citrate de sodium à 4% et de **264** enregistrements avec l'HNF à 5000 UI/ml, et ce pour chacun des critères d'évaluation étudiés.

Il y a eu deux saisies d'enregistrement en moins pour les données obtenues avec le citrate de sodium à 4%, du fait d'un patient qui a reçu 2 séances de dialyse dans un CH extérieur à Libourne.

4.3.1 Critères d'évaluation de l'efficacité de l'action anticoagulante des solutions de verrouillage

Plusieurs critères d'évaluation nous ont permis de comparer l'efficacité de l'action anticoagulante de l'HNF à 5000 UI/ml par rapport au citrate de sodium à 4%. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau 7 : Critères d'évaluation comparant l'efficacité de l'action anticoagulante de l'HNF 5000 UI/ml en comparaison au citrate de sodium à 4%
(Cf Annexe 6 : Tableau de synthèse complet des résultats de l'étude croisée)*

	citrate de Na 4%, n=11 patients	HNF 5000 UI, n=11 patients	p.
<i>Perméabilité du cathéter :</i>			
- Kt/V, moyenne (\pm écart type)	1,30 (\pm 0,00)	1,28 (\pm 0,02)	NS*
- fonctionnalité du cathéter, en nombre de séances, n (%)	233 (94,4%)	225 (92,3%)	NS
<i>Eléments notés à l'ablation du verrou :</i>			
- caillot, n (% de oui)	135 (51,6%)	117 (44,3%)	NS
- récupération du volume précédemment instillé, n (% de oui)	241 (92%)	258 (97,7%)	NS
<i>Interventions soignantes en cours de séance :</i>			
- nombre d'inversions de ligne, en nombre de séances, n (%)	29 (11,2%)	29 (11,9%)	NS
- reperméabilisation par thrombolytique, en nombre de séances, n (%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	NS
Branchement initial du cathéter en inversé, n (%)	65 (24,98%)	54 (20,55%)	NS

*NS : Non Significatif

-> Critères principaux évaluant la perméabilité du CVT :

La dose de dialyse normalisée (Kt/V) est le reflet de la séance d'hémodialyse et de la bonne épuration du patient. Pour les deux périodes de traitement la valeur moyenne du Kt/V sur l'ensemble des séances a été supérieure à 1,20, ce qui atteste d'une épuration efficace, et ce quelle que soit la solution de verrouillage utilisée.

Les résultats obtenus pour chacun des 2 groupes de traitement n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative de valeur du Kt/V, selon que la solution de verrouillage utilisée était l'HNF 5000 UI/ml ou le citrate de sodium à 4%.

A l'échelle de notre échantillon, on note tout de même qu'avec le citrate de sodium à 4 %, la valeur du Kt/V moyen est légèrement meilleure qu'avec l'HNF 5000 UI/ml mais de façon non significative.

Les résultats sont similaires pour le critère jugeant de la fonctionnalité du CVT à fournir pendant la première heure de séance, un débit sanguin dans le circuit extracorporel de 250 ml/min minimum pour une PA négative pré-pompe supérieure à - 200 mm de Hg.

Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux périodes de traitement, néanmoins les CVT verrouillés au citrate de sodium à 4% ont permis d'obtenir plus fréquemment des résultats compris dans les valeurs cibles désirées.

-> Critères secondaires complémentaires :

- Eléments notés à l'ablation du verrou :

Deux critères d'évaluation visaient à déterminer une coagulation du sang dans le CVT pendant la période interdialytique : la présence d'un thrombus dans le CVT à l'ablation de la solution de verrouillage et, par ailleurs, la possibilité pour les IDE de récupérer l'intégralité du volume de solution de verrouillage précédemment instillée dans le CVT.

Les résultats obtenus n'ont également pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitement. Néanmoins et paradoxalement aux résultats précédents, on note qu'avec l'HNF à 5000 UI/ml, nous avons observé moins souvent la présence de caillots dans le CVT et la récupération du volume précédemment instillé a été plus aisée.

- Nombre d'interventions des soignants sur le CVT au cours des séances :

Pour les deux critères évalués, à savoir le nombre d'inversions de ligne et de reperméabilisations par instillation d'une solution de thrombolytique dans le CVT, les résultats obtenus ont été comparables pour les deux groupes de traitements testés. Ainsi, à l'échelle de notre échantillon, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative.

Il est à noter que sur l'ensemble des séances, il n'y a eu que peu d'interventions sur les CVT des patients, ce qui atteste d'une bonne perméabilité de ceux-ci et l'obtention de bons débits de dialyse, et ce quelle que soit la solution de verrouillage utilisée.

4.3.2 Critères d'évaluation de la sécurité des solutions de verrouillage anticoagulante

*Tableau 8 : Critères d'évaluation comparant la **sécurité** des solutions de verrouillage à base d'HNF 5000 UI/ml en comparaison à celle à base de citrate de sodium à 4% (Cf Annexes 5 : Tableau de Synthèse complet des résultats de l'étude croisée)*

	citrate de Na 4%, n=11 patients	HNF 5000 UI, n=11 patients	p.
Evénements indésirables cliniques notés chez le patient à l'instillation du « verrou », n (%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
<i>Suspicion d'infection :</i>			
- orifice, n (%)	2 (0,01%)	2 (0,01%)	NS
- tunnel, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
- bactériémie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Infections avérées, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	NS

Sur l'ensemble des 264 enregistrements saisis pour chacun des groupes de traitement, nous n'avons pas relevé d'événements indésirables cliniques notables à l'instillation de la solution de verrouillage dans les branches du CVT.

De même, au cours de l'étude, il n'y a eu pour aucun patient d'infection avérée.

Un seul patient a concentré les recueils de suspicion d'infection de l'orifice mais sans éléments pour une infection avérée : il s'agissait simplement d'une croûte non inflammatoire à l'orifice, sans écoulement.

5 DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons cherché dans un premier temps à évaluer si le citrate de sodium à faible concentration de 4%, était au moins aussi efficace que l'HNF 5000 UI/ml pour maintenir le bon fonctionnement et la bonne perméabilité des CVT dans le temps.

- *Critères d'évaluation principaux*

Deux critères d'évaluation principaux nous ont permis d'évaluer l'impact des solutions de verrouillage sur la fonctionnalité des CVT, d'une part, l'index Kt/V (dose de dialyse normalisée) et, d'autre part, un critère évaluant la fonctionnalité du cathéter tout au long de la première heure de la séance de dialyse.

L'index Kt/V est le reflet de la bonne épuration du patient. Cet index tient compte à la fois des caractéristiques du patient (volume de distribution de l'urée V en litres) et également d'une modélisation de la « dose » de dialyse administrée à chaque séance (clairance modélisée de l'urée K en ml/min pendant un temps de traitement t en heures). Un Kt/V supérieur à la valeur seuil recommandée d'1,20 atteste d'une épuration efficace du patient et par la même occasion d'un bon fonctionnement de son CVT tout au long de la séance de dialyse. Dans notre étude, quel que soit le verrou utilisé, les moyennes de Kt/V obtenues étaient supérieures à 1,20 conformément aux recommandations [29]. De plus, l'analyse statistique comparative de ces données n'a pas mis en évidence de différence significative entre les valeurs moyennes de Kt/V obtenus avec le verrou au citrate de sodium à 4% (Kt/V moyen = 1.30) ou avec le verrou à l'HNF 5000 UI/ml (Kt/V moyen = 1.28).

De même, pour le critère qui évaluait la fonctionnalité du CVT au cours de la première heure de la séance de dialyse, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux types de verrou. En effet, le nombre de séances au cours desquelles il y a eu une mise en alarme du générateur pendant cette première heure de traitement, s'élevait à 13 séances avec le citrate de sodium à 4% (5,6% des séances), et à 17 séances avec l'HNF 5000 UI/ml (7,7% des séances).

Au total, l'analyse de nos critères principaux tend à montrer que l'usage d'un verrou au citrate de sodium à 4% semble au moins aussi efficace que l'HNF 5000 UI/ml dans le maintien d'un bon fonctionnement des CVT dans le temps. Toutefois, nous remarquons qu'avec le citrate de sodium à 4% les valeurs moyennes de Kt/V étaient légèrement meilleures qu'avec l'HNF 5000

UI/ml, pour un nombre de dysfonctionnements du CVT légèrement moins important en début de séance. Cette tendance reste néanmoins non significative et notre étude n'était pas conçue pour tester une hypothèse de supériorité d'un type de verrou par rapport à l'autre.

La comparaison de nos critères principaux d'évaluation avec les données de la littérature n'a pas été réalisable. Tout d'abord, nous n'avons pas retrouvé d'étude qui utilisait comme critère d'évaluation l'index Kt/V. Pourtant, celui-ci reste le paramètre de base de surveillance des séances de dialyse car il intègre de manière cumulative et continue à chaque séance, toutes les conditions qui influent sur la « dose » de dialyse et sur le bon fonctionnement des CVT. Ainsi, dans notre étude, il nous est apparu pertinent d'en tenir compte, notamment du fait du schéma en « cross-over ». Avec ce type d'étude, chaque patient est considéré comme son propre comparateur et reçoit chacune des deux thérapeutiques l'une après l'autre. La randomisation garantit par ailleurs que le type de traitement débuté, HNF ou citrate, soit le seul fait du hasard. Une comparaison de l'index Kt/V chez deux groupes de patients distincts, recevant soit le citrate de sodium soit l'HNF, aurait nécessité un bien plus grand échantillon pour s'affranchir des facteurs de confusion.

Ensuite, en ce qui concerne la fonctionnalité du CVT ou plutôt sa dysfonction, nous n'avons pas retrouvé de définition consensuelle de celle-ci dans la littérature. Aucune étude ne retenait comme nous un rapport entre un débit sanguin donné et un niveau de PA négative pré-pompe. Les recommandations du guideline édité par la NKF KDOQI en 2006 (*The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* [7]) définissent la dysfonction d'un cathéter comme l'impossibilité d'obtenir un débit sanguin supérieur à 300 ml/min pour une PA négative pré-pompe supérieure à -250 mm de Hg. Ils ne définissent cependant pas de durée à partir de laquelle on peut considérer qu'il y a dysfonctionnement. De ce fait, et à la suite de notre phase pilote d'étude, il nous est apparu approprié de définir le dysfonctionnement d'un CVT comme l'impossibilité de maintenir pendant la première heure de séance de dialyse, un débit sanguin dans le circuit extracorporel supérieur à 250 ml/min pour une PA négative pré-pompe supérieure à -200 mm de Hg. Ce critère ainsi défini était reproductible car simple d'interprétation par l'équipe soignante, et pertinent car les CVT qui ne posent pas de problèmes au cours de la première heure de dialyse n'en posent généralement pas par la suite. En outre, le recueil du Kt/V, puisqu'il intègre la totalité du temps du traitement d'épuration, aurait pu permettre de mettre en évidence un dysfonctionnement tardif du CVT, si tant est que le verrou puisse en être responsable.

- Critères d'évaluation secondaires

Nous avons retenu dans notre étude quatre critères secondaires pour compléter notre évaluation de l'efficacité de l'action anticoagulante des solutions de verrouillage.

o Les éléments relevés à l'ablation du verrou anticoagulant :

Au début de chaque séance d'hémodialyse, le volume de solution de verrouillage qui est resté en place dans les branches du CVT pendant toute la période interdialytique est retiré et éliminé par les IDE. Il nous a semblé intéressant pour permettre d'évaluer l'efficacité de l'action anticoagulante des verrous, de relever à ce moment-là, si l'on retrouvait ou non la présence d'un caillot dans la solution retirée, et par ailleurs si oui ou non l'intégralité du volume de verrou précédemment instillée avait pu être récupérée.

Les résultats de notre étude pour ces deux critères n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative d'efficacité d'action anticoagulante en faveur de l'un ou l'autre des verrous testés. Il se dégage tout de même de nos résultats deux tendances : d'une part, le retrait plus fréquent de caillots lorsque le verrou utilisé était le citrate de sodium à 4% (51,6% des séances) par rapport à l'HNF 5000 UI/ml (44,3% des séances), et d'autre part, une récupération plus aisée du volume de verrou précédemment instillé lorsque le verrou utilisé était l'HNF 5000 UI/ml (97,7% des séances) en comparaison au verrou citrate (92% des séances).

Nos résultats ont pu être comparés avec deux études de la littérature qui évaluaient également la présence d'un caillot dans la solution de verrouillage à son retrait. La première étude de Buturović J *et al.* [45] était une étude prospective de cohorte réalisée sur 30 patients porteurs de Cathéters Veineux Centraux (CVC) d'usage temporaire. Trois types de verrous anticoagulants étaient comparés dans cette étude : l'HNF 5000 UI/ml (10 patients) ; le citrate de sodium à 4% (10 patients) ; et la polygeline 3,5% (10 patients). Le critère d'évaluation retenu par les auteurs était précisément dans cette étude le volume moyen de caillot qui était retiré en début de séance, sans qu'une différence significative de ces volumes ait été relevée selon le verrou utilisé.

L'étude d'Hendrickx L *et al.* [46], plus récente, incluait 19 patients hémodialysés sur CVT d'usage permanent sur une période de 6 mois. Cette étude était prospective et comparait la fréquence de caillots retirés chez deux groupes de patients qui recevaient soit du citrate de sodium à 5% (10 patients) soit de l'HNF 10000 UI/ml (9 patients). Le critère observé était le nombre de séances pour lesquelles un caillot avait été retiré des branches du CVT. Il y avait ainsi

une fréquence de retrait de caillots non occlusifs significativement plus importante avec le citrate de sodium à 4% (14,4% des séances) par rapport à l'HNF, utilisée à une concentration double de celle de notre étude (6,9% des séances). Ces chiffres sont largement inférieurs à ceux de notre étude, sans explication claire, qui dépendent peut-être de protocoles de soins différents. La conclusion était néanmoins similaire à la nôtre, à savoir qu'un retrait de caillots des branches du CVT en début de séance n'avait pas de répercussion mesurable sur l'efficacité des séances de dialyse. Par ailleurs, dans cette étude, les auteurs, afin d'évaluer l'efficacité des séances de dialyse, retenaient comme critère d'évaluation, la nécessité de recourir à l'utilisation d'une solution thrombolytique pour rétablir un flux sanguin efficace dans le CVT (supérieur à 150 ml/min). A ce sujet, il n'y avait pas de différence significative.

○ *Nombre d'interventions soignantes sur le CVT en cours de séance de dialyse :*

Deux manœuvres conservatrices sont habituellement réalisées lorsqu'il y a une suspicion d'occlusion partielle ou totale d'un CVT. Dans un premier temps, une inversion du circuit sanguin dans les lignes de dialyse est proposée et, dans un second temps, si cela n'a pas été suffisant, une reperméabilisation thérapeutique par stase de thrombolytique dans les branches du CVT pendant 30 minutes est envisagée, sur prescription médicale (molécule de référence : Urokinase ; Cf *Annexe 2 : Protocoles du service d'hémodialyse de Libourne : Utilisation de l'Actosolv[®] en Hémodialyse*).

Nous avons analysé le nombre de séances pour lesquelles l'une et/ou l'autre de ces manœuvres avaient été réalisées par les IDE. L'analyse statistique de nos résultats n'a pas montré de différence significative quelle que soit la solution de verrouillage utilisée. En effet, nous avons relevé pour chacun des deux périodes de traitement 29 séances (respectivement 11,2% des séances avec le citrate et 11,9% avec l'héparine) au cours desquelles au moins une inversion des lignes artérielles et veineuses avait été réalisée, et 1 séance (0,4% pour les deux groupes) au cours de laquelle une stase de thrombolytique a été nécessaire.

Dans notre étude, le taux relevé d'interventions soignantes sur le CVT était relativement faible en comparaison aux données de la littérature. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous avons sélectionné des patients qui avaient peu d'antécédents de dysfonctionnements de leur CVT.

La comparaison de nos résultats pour ces deux critères a été possible avec deux études de la littérature qui retenaient également comme critère d'évaluation la reperméabilisation thérapeutique des CVT par utilisation de thrombolytique.

Tout d'abord, celle de Grudzinski L *et al.* [47] publiée en 2007, comprenait deux phases d'étude de 12 mois chacune. La première phase analysait rétrospectivement les dossiers de 146 patients qui avaient reçu de l'HNF à 10000 UI/ml, et la seconde phase prospective incluait 161 patients recevant du citrate de sodium à 4%. (118 patients seulement avaient complété les deux phases de l'étude). Les patients inclus étaient à la fois des patients incidents et prévalents, répartis de façon similaire entre les deux groupes. Dans cette étude, le nombre de séances pour lesquelles il y a eu nécessité de recourir à l'utilisation de thrombolytiques était comparable entre les deux périodes, avec respectivement une reperméabilisation pour 0.41% des séances avec l'HNF 10000 UI/ml (n=127/30925) et 0.32% des séances (n=120/37139) avec le citrate de sodium à 4%.

L'étude de MacRae J *et al.* [48], publiée en 2008, incluait 61 patients sur une durée d'étude de 6 mois. Les patients étaient randomisés en 2 groupes de traitement (HNF 5000 UI/ml ou citrate de sodium 4%) selon un ordre alphabétique. Cette étude n'a pas non plus mis en évidence de différence significative de recours à l'usage de thrombolytique selon le verrou utilisé. Le critère était défini différemment, à savoir que le résultat était positif si le CVT du patient avait nécessité le recours à une thrombolyse au moins une fois pendant toute la durée de l'étude. Ceci a été le cas dans le groupe HNF 5000 UI/ml pour 13 patients sur 29 inclus (44,8%) et dans le groupe citrate de sodium à 4% pour 13 patients sur 32 inclus (40,6%).

Synthèse concernant l'impact des verrous sur l'efficacité de l'action anticoagulante pour maintenir la perméabilité des CVT dans le temps :

Au total, le citrate de sodium à 4% semble être, d'après l'ensemble de nos évaluations, au moins aussi intéressant que l'HNF 5000 UI/ml pour maintenir le bon fonctionnement des CVT dans le temps. Les données disponibles dans la littérature semblent aller dans le même sens.

Il faut garder à l'esprit que les solutions de verrouillage anticoagulantes sont un moyen de prévention du risque de thrombose des CVT, donc de dysfonction. De ce fait, les néphrologues les utilisent chez des patients dont les CVT fonctionnent suffisamment pour ne pas avoir besoin de recourir à des solutions de verrouillage alternatives, plus chères et éventuellement plus à risque. Les profils des patients dialysés diffèrent grandement, non seulement du fait de leur caractéristiques cliniques (diabète, prise d'anticoagulant oraux...), mais également du fait de la

spécificité de leur prise en charge (type de cathéter, ancienneté du CVT). Ainsi de nombreux facteurs, autres que le verrou anticoagulant, peuvent influencer la perméabilité des CVT dans le temps. C'est dans ce contexte que nous avons réfléchi à une méthodologie qui limitait au maximum les biais de confusion et qui permettait d'obtenir des résultats pertinents et interprétables pour un faible nombre de patients. Ainsi, nous avons fait le choix d'un schéma d'étude en cross-over et d'une sélection stricte des patients qui avaient notamment tous pour caractéristique de présenter peu ou pas d'antécédents de dysfonction de leur CVT. De ce fait, il y a là un biais de sélection qui influe sur les résultats et empêche qu'ils soient applicables à l'ensemble des patients traités en hémodialyse avec un CVT au CH de Libourne.

Néanmoins, du fait de cette méthodologie, l'évaluation de l'efficacité de l'action anticoagulante des solutions de verrouillage était un point fort de notre étude. En effet, pour la population de patients qui nous intéressait, plus de 500 séances ont été analysées et ont montré une équivalence apparente d'efficacité du citrate de sodium à 4% en comparaison à l'HNF 5000 UI/ml.

Des données sur la sécurité de ces solutions de verrouillage avaient également été relevées.

- *Impact des solutions de verrouillage sur le risque infectieux*

Tout d'abord, il faut préciser que dans notre étude l'intérêt d'évaluer une différence entre les deux périodes de traitement des taux d'infections était limité pour plusieurs raisons. D'une part, le nombre de patients inclus était trop faible, et la durée d'analyse trop courte, pour permettre de tirer des conclusions. D'autre part, nous avons sélectionné des patients qui ne présentaient pas d'antécédents d'infection de leur CVT puisque nous étions conscients qu'une analyse statistique comparative de ces taux aurait souffert d'un manque d'objectivité.

Nous avons décidé tout de même de relever ce critère car l'infection représente l'une des complications majeures de l'usage d'un CVT [49]. Il était prédéfini qu'un patient inclus qui aurait déclaré une infection avérée au cours de notre étude aurait été sorti de celle-ci. Ainsi, n'auraient été retenues pour lui que les données concernant cette infection. Les autres résultats, concernant notamment l'efficacité de l'action anticoagulante, n'auraient pas fait l'objet d'une analyse puisque des valeurs auraient été manquantes et que l'infection aurait généré un biais de confusion pour ce critère. Cependant, ce problème méthodologique ne s'est pas posé car nous n'avons eu aucune survenue d'infection liée à l'usage d'un CVT chez nos patients.

L'impact des solutions de verrouillage sur la prévention du risque infectieux reste un critère d'importance majeur analysé dans plusieurs études. Le taux d'infection dans ces études étrangères – aucune étude française n'existe sur le sujet – est exprimé en pourcentage d'infections pour 1000 jours d'usage du CVT.

La dernière étude en date de Yon C *et al.* [50] a été réalisée à San Diego aux Etats-Unis (Californie) et publiée en 2013. Au cours de celle-ci, qui a duré 2 ans, 60 dossiers patients ont été analysés rétrospectivement lors de la première phase de l'étude, où le verrou utilisé était l'HNF à 5000 UI/ml. Ensuite, au cours de la deuxième phase de l'étude, qui testait le citrate de sodium à 4%, 58 patients (prévalents ou incidents) étaient inclus et l'analyse des critères d'évaluation se faisait prospectivement. Les résultats de cette étude ont montré une différence significative des taux d'infections à point de départ du CVT, avec plus d'infections relevées dans le groupe HNF 5000 UI/ml (**1,90/1000 jours d'usage du CVT**) en comparaison au groupe citrate de sodium à 4% (**0.81/1000 jours d'usage du CVT**).

L'étude de Grudzinski L *et al.* [47], dont nous avons parlé précédemment, qui analysait les données de plus de 150 patients incidents ou prévalents porteurs de CVT permanent, n'avait quant à elle pas montré de différence significative des taux d'infection entre les verrous testés (HNF à 10000 UI/ml et citrate de sodium à 4%). De plus, les taux de bactériémie dans cette étude étaient bien inférieurs à ceux de l'étude de Yon C *et al.* [47-50]. En effet Grudzinski L *et al.* relevaient dans le groupe HNF 10000 UI/ml : **0,77** bactériémies / 1000 Jours d'usage de CVT, et, dans le groupe citrate de sodium à 4% : **0,94** bactériémies / 1000 jrs d'usage de CVT. Pourtant, l'équipe de Grudzinski L *et al.* ne rapportait pas d'usage de pommade antibiotique au niveau du site d'implantation du CVT. Ces pommades ont montré dans certaines études un impact sur la diminution des taux d'infection sur CVT [51]. Le nombre bien plus important de patients dans cette étude a pu influencer et niveler les résultats obtenus.

Enfin, l'étude de Lok C *et al.* [52] a inclus 120 patients incidents sur deux périodes tests de 6 mois chacune. Cette étude avait montré une différence très significative des taux de bactériémies en faveur du citrate de sodium à 4%. Cependant, un biais de sélection important a été relevé avec justement la mise en œuvre une politique d'application de pommade à base de bacitracine-polymyxine B sur le site d'implantation du CVT entre les deux phases d'étude [51]. Ainsi, leurs résultats relevaient des taux d'infection CVT de : **1,7** / 1000 jours d'usage du CVT avec l'HNF 10000 UI/ml (Phase 1) et de **0,2** / 1000 jours d'usage du CVT dans le groupe citrate de sodium à 4% (Phase 2).

Synthèse concernant l'impact des verrous sur la prévention du risque infectieux lié à l'usage des CVT :

Les résultats des études sont divergents concernant l'impact du citrate de sodium à 4% ou de l'HNF 5000 UI/ml sur la diminution du risque infectieux des CVT. Néanmoins, aucune étude n'a montré un taux de bactériémie supérieur lorsque la solution de verrouillage employée était le citrate de sodium à 4% par rapport à l'HNF, à différentes concentrations. Il faut rester cependant prudent quant à l'analyse comparative de ces données. En effet, le taux de risque infectieux lié à l'usage des CVT est certes influencé par le verrou mais dépend également beaucoup de la mise en application stricte de protocoles d'hygiène des soins [26-27] et du profil des patients.

Nous pouvons tout de même noter que le citrate de sodium à 4% semble avoir des propriétés anti-infectieuses nettement moindres qu'aux concentrations hypertoniques de 30 ou 47%. En effet, à ces concentrations, des études avaient montré une réduction importante des taux d'infections sur CVT par rapport à l'HNF [43].

Au total, en ce qui concerne la thrombose et la prévention du risque infectieux, qui sont les deux complications majeures rencontrées avec l'usage des CVT [13-49], nos résultats ainsi que ceux de la littérature semblent montrer que le citrate de sodium à 4% n'est pas moins intéressant que l'HNF à 5000 UI/ml, et ne souffre pas d'une efficacité et d'une sécurité moins importante. Ainsi, au vu de ces premières données, on peut penser que le choix est laissé au néphrologue d'utiliser préférentiellement l'une de ces solutions plutôt que l'autre.

Parmi les critères qui pourraient influencer sur la décision du choix entre l'un de ces deux verrous, l'innocuité de la solution de verrouillage chez le patient ainsi que chez le soignant est importante à prendre en compte. En effet, au moment de l'instillation du verrou dans chacune des branches du CVT, un volume plus ou moins important de la solution peut passer dans la circulation sanguine. Ce volume reste très souvent minime voire nul mais peut, en cas d'erreur d'administration, avoir des conséquences plus ou moins graves chez le patient [53].

- *Effets indésirables cliniques notés chez le patient à l'instillation du verrou dans les branches du CVT*

Les effets indésirables cliniques chez nos patients étaient l'un des critères évalués. Nous souhaitions notamment observer de cette façon si le citrate de sodium à faible concentration de 4%, ne provoquait pas chez eux de troubles cardiaques à l'instillation du verrou dans les branches du CVT. En effet, en 2000, la FDA avait émis un avertissement avec les solutions de citrate de sodium à plus fortes concentrations de 30 et 47%, des cas graves d'hypocalcémies aiguës responsables d'arythmie cardiaque sévères ayant été relevés, avec un décès suspect [44]. A la suite de cet épisode, les autorités de santé américaines (FDA) ont retiré du marché les spécialités à base de citrate fortement dosé (30 et 47%). Par ailleurs, une étude de Ash S *et al.* [54], publiée en 2000, confortait cette décision et relatait un risque potentiel du citrate de sodium à 47% : des signes cliniques d'hypocalcémie ayant été relevés chez certains patients immédiatement après l'instillation du verrou dans les branches du CVT, à type de paresthésies périphériques ou de goût métallique dans la bouche.

C'est dans ce contexte, qu'il nous a semblé intéressant de prendre en compte dans notre étude le risque éventuel d'effets indésirables cliniques chez nos patients. Outre le risque d'hypocalcémie, nous souhaitions également évaluer si des effets indésirables hémorragiques notables, non habituels, étaient survenus plus fréquemment avec l'un des verrous testé plus que l'autre (saignements : épistaxis, métrorragie ; ecchymoses...).

L'analyse de nos résultats pour ces critères n'a relevé aucun effet indésirable cardiaque, ni de survenue de troubles hémorragiques chez nos patients quel que soit le verrou utilisé (526 séances de dialyse analysées). La limite de ce résultat est, que pour des raisons pratiques (disponibilité du matériel et des soignants), les patients n'ont pas été surveillés par scope ou par la réalisation électrocardiogramme systématique. De tels examens devaient être réalisés uniquement en cas de point d'appel clinique : cela n'a pas été nécessaire au cours de notre étude.

En ce qui concerne le risque de survenue d'arythmie cardiaque avec les verrous au citrate de sodium à faible concentration de 4%, une publication de Polaschegg H-G and Sodemann K appuie nos résultats et relativise ce risque [55]. En effet, les auteurs précisent que, même en cas de surdosage, le citrate de sodium aux concentrations de 4 ou 10% n'est pas assez concentré pour provoquer une diminution de la calcémie chez les patients (par chélation du calcium sérique ionisé) en dessous d'un seuil pouvant entraîner des troubles physiologiques. Néanmoins, par mesure de précaution, l'instillation lente par les IDE d'un volume de verrou limité à celui de la lumière des branches du CVT est indispensable. Le volume des branches artérielle et veineuse est précisé par les fabricants pour chaque type de CVT. C'est également pour cette raison qu'en début de séance, on demande aux IDE d'aspirer et d'éliminer le volume de verrou resté dans les lumières des branches du CVT pendant la période interdialytique [29]. L'application stricte des protocoles de soins limite ainsi grandement le risque de passage systémique de solution. Ces mesures, additionnées à la sécurité du citrate de sodium à faible concentration, réduisent au maximum les risques, puisque même en cas de surdosage par erreur d'administration, le risque cardiaque semble très faible, en comparaison aux événements indésirables rencontrés avec les verrous au citrate fortement dosés.

Pour ce qui est de l'HNF 5000 UI/ml, les mesures précédemment décrites qui visent à minimiser le passage systémique de verrou dans la circulation sanguine sont également appliquées. Malgré tout, des études discutent de possibles troubles hémorragiques secondaires à un passage systémique [48-56-57]. Parmi celles-ci, l'étude menée par Yevzlin A *et al.* [56] au cours de laquelle 143 dossiers de patients incidents ont été analysés rétrospectivement, retenait comme critère d'évaluation l'apparition de signes hémorragiques mineurs (sans escalade du niveau de soins) ou majeurs (escalade du niveau de soins : transfusion de sang, suivi en soins intensifs, transfert du patient de l'ambulatoire vers l'hospitalier ...) après la pose de CVT. Le premier groupe de 52 patients avaient pour verrou anticoagulant l'HNF 5000 UI/ml et le deuxième groupe de 91 patients pour verrou du citrate de sodium (concentration non indiquée) ou de l'HNF diluée à 1000 UI/ml. Les caractéristiques descriptives des patients entre les deux groupes

étaient similaires, notamment pour les protocoles d'anticoagulation du circuit extracorporel, hormis pour le groupe « citrate » la prise plus fréquente d'anticoagulant oraux (AVK). Dans cette étude, l'analyse des résultats a révélé que la probabilité d'un événement hémorragique dans le groupe 1 (HNF 5000 UI/ml) était 11,9 fois supérieure (Odd-ratio) à celui d'un événement hémorragique dans le groupe 2 (citrate ou HNF diluée). La répartition de ces événements était la suivante : 5 analyses de dossiers patients avaient relevé un événement hémorragique majeur dans le groupe 1 (n=5/52) contre aucun rapporté dans le groupe 2 (n=0/91) et, un seul événement hémorragique mineur était relevé dans chacun des groupes.

Dans l'étude de MacRae *et al* [48] précédemment citée, le seul critère étudié pour lequel une différence significative a été notée, après comparaison du traitement par HNF à 5000 UI/ml ou citrate de sodium à 4 % chez leurs 61 patients, était secondaire et concernait le nombre de patients avec un évènement hémorragique (*groupe HNF 20/29, groupe citrate 14/32*).

Il existe donc quelques données disponibles qui interrogent sur la sécurité du verrou à base d'HNF vis-à-vis du risque hémorragique, sachant qu'une proportion variable du volume de verrou instillé connaît un passage systémique [55]. Avec l'expérience des médecins du CH de Libourne, nous pensons que ce risque doit être relativisé : il est probablement faible si la stricte mise en application des protocoles de soins est respectée. La question peut être soulevée en cas d'hémorragie active ou de situation péri-opératoire. Il reste par ailleurs indéniable que l'HNF à ces hautes concentrations (5000 UI/ml) peut en cas d'erreur d'administration dans une voie veineuse centrale augmenter nettement le risque hémorragique. D'autant plus que ce risque est déjà accru chez ces patients du fait des troubles de l'hémostase associé à leur IRCT [58], et du fait de leur exposition systémique à l'héparine dans le cadre des procédures d'anticoagulation du circuit extracorporel de dialyse.

Synthèse concernant l'innocuité des solutions de verrouillage :

Nous avons vu au travers de nos résultats que le citrate de sodium à faible concentration de 4% ne semblait pas faire courir un risque supplémentaire aux patients, en comparaison à l'HNF à 5000 UI/ml, au moment de l'instillation du verrou dans les branches du CVT. Par ailleurs, les données déjà publiées dans la littérature sur le sujet penchent à privilégier le citrate de sodium faiblement dosé en alternative à l'HNF à forte concentration qui génère un risque hémorragique, chez des patients déjà exposés à l'héparine.

Par ailleurs, d'autres réserves, quant à l'utilisation de l'HNF à 5000 UI/ml pour le verrouillage des CVT de dialyse, ont pu être relevées dans la littérature.

- *Inconvénients liés au recours au verrou d'HNF*

Tout d'abord, parmi les inconvénients liés à l'usage de la HNF, on peut noter l'influence de celle-ci à forte concentration sur les résultats des bilans de la coagulation prélevés à l'aide du CVT [59]. En effet, dans un souci de préserver le capital veineux des patients, les bilans sanguins en hémodialyse sont de façon privilégiée prélevés à l'aide du CVT, plutôt que sur voie veineuse périphérique (VVP). Nous avons pu noter que 55% de nos patients prenaient des anticoagulants oraux (AVK), qui nécessitent des contrôles fréquents de l'INR (Index Normalized Ratio). Les verrous à base d'HNF, d'autant plus s'ils sont à forte concentration, peuvent interférer avec les résultats des bilans d'analyse prélevés sur CVT et notamment sur l'INR : le résultat peut être surévalué par rapport à un prélèvement en VVP. Cela peut poser des problèmes puisque le marqueur utilisé peut donc ne pas renseigner sur le réel effet du médicament. Concernant le citrate de sodium à 4%, il n'influence pas les bilans de coagulation. En revanche, une recherche de la calcémie peut être impactée en cas de prélèvement sur le CVT [60]. L'impact potentiel sur la sécurité du patient n'est néanmoins pas de la même ampleur.

Il y a ensuite le problème des patients aux antécédents de TIH [61] pour qui l'utilisation de l'HNF est alors proscrite. La proportion de patients hémodialysés avec TIH avérée est certes faible, mais chez ceux traités avec un CVT, il est impératif de recourir à l'usage d'un verrou alternatif. L'utilisation d'emblée du citrate de sodium à 4% permettrait de pallier à cet inconvénient. Nous n'avons pas trouvé d'étude spécifique sur ce point. Chez ces patients où une TIH est suspectée ou avérée, l'anticoagulation du circuit extracorporel de dialyse se fait avec d'autres molécules (citrate, Orgaran®...) ou est absente.

Enfin, depuis 2008 et l'alerte de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, actuelle ANSM) sur des lots d'HBPM contaminés par de forts pourcentages en chondroïtine persulfatée en Allemagne et aux Etats-Unis (81 décès attribués [62]), une inquiétude persiste avec l'héparine. L'héparine sodique et ses dérivés restent des médicaments indispensables en hémodialyse avec l'importance de l'anticoagulation du circuit extracorporel (100% des patients de notre étude). Cependant, leur fabrication à partir de matière première d'origine animale (intestin de porc ou poumon de bœuf) peut être un élément à prendre en compte dans le choix du verrou. En effet, l'augmentation chaque année du nombre de patients hémodialysés, en France et dans le monde, génère des besoins de plus en plus importants en

héparine [63], et peut dans ce contexte, faire réfléchir à limiter son usage, au profit d'autres verrous notamment le citrate si celui-ci supporte la comparaison en termes d'efficacité et de sécurité d'action.

- *Aspects pratiques : les leçons de notre étude*

Notre étude a été conduite à la suite d'une période test des seringues luer lock stérilisées pré remplies de citrate de sodium à 4%, proposées par le laboratoire fabricant (Hemodia™). En contrepartie, les IDE du service devaient participer à une évaluation qualitative sur la manipulation de ces DM : gain de temps de travail soignant, sécurité pour le soignant et remarques.

Figure 19 : Conditionnement du citrate de sodium à 4% en seringues stérilisées pré remplies luer lock (photo)



Au final était relevée la satisfaction de l'ensemble de l'équipe paramédicale (100% des 14 IDE participant au questionnaire). La seule plainte notable était la graduation des seringues de 0,2 en 0.2 ml, qui était difficilement lisible, et qui compliquait les injections de volume précis de solution, prescrits à 0.1 ml près. Nous avons fait remonter cette information au laboratoire. De plus, ces DM sont présentés dans un seul sachet pré-stérilisé contenant deux seringues de 2,5 ml, soit une seringue pour le verrouillage de chacune des branches artérielle et veineuse. Les volumes des lumières des CVT de notre étude étaient en moyenne de 1.9 ml : le risque de surdosage avec ces présentations est donc a priori minime, et un seul kit de deux seringues est utilisé par séance et par patient.

L'usage d'HNF à 5000 UI/ml comme verrou impose au contraire la manipulation d'aiguilles et de seringues pour prélever et injecter le produit à partir de flacons de 5 ml (25 000 UI/5ml). Il était donc noté par l'ensemble de l'équipe soignante le bénéfice potentiel de l'usage du citrate sous cette forme de seringues luer lock pré-remplies. En effet, il en découle des avantages : dans la prévention du risque d'accidents d'exposition au sang (AES) ; dans le gain de temps

appréciable pour les soignants à une étape du soin (débranchement des lignes de dialyse) qui nécessite de la rapidité et de l'attention ; dans la prévention du risque infectieux en limitant les manipulations et ainsi, en facilitant le respect des conditions d'asepsie et des précautions contacts d'hygiène.

- *Impact potentiel sur les coûts*

Un point reste à aborder concernant les coûts relatifs à l'usage des verrous anticoagulants. Nous avons considéré dans notre étude, uniquement les coûts directs des solutions de verrouillage testées. Au CH de Libourne, les coûts des solutions de verrou pour un patient et pour une séance sont quasiment comparables entre le citrate de sodium à 4% (*1,65 euros le sachet de deux seringues pré remplies ; Tva 19,6% ; soit un coût TTC de 1,97 euros*) et les flacons d'HNF 25 000 UI/ 5 ml (*1,75 euros le flacon ; Tva 2,1% soit un coût TTC 1,79 euros*). Ainsi, à l'échelle des 1716 séances annuelles, pour les 11 patients de notre étude qui ont trois séances de dialyse par semaine, il y a une différence théorique de coût d'environ 300 euros au détriment du citrate. Cependant il faut également tenir compte des coûts indirects, mais ceux-ci étaient difficilement chiffrables et nous n'avons cherché à les analyser puisque notre étude n'était pas de type médico-économique. Néanmoins, nous pouvons imaginer que, sous la réserve d'une efficacité et d'une sécurité équivalentes (sans différences de dépenses donc liées aux thrombolytiques ou de gestion des complications, ...), il pourrait y avoir moins de dépenses avec le citrate, ne serait-ce que du fait du coût des consommables lié au prélèvement de l'HNF en flacon (seringues, aiguilles...).

Par ailleurs, la plupart des études étrangères qui comparaient le verrou citrate à l'HNF mentionnaient le critère de coût des solutions de verrouillage [47, 48, 50]. Il ressortait de ces publications que dans les pays où le citrate de sodium est utilisé depuis longtemps les coûts relatifs à son utilisation étaient bien inférieurs à ceux associés à l'HNF.

6 CONCLUSION

Nos résultats montrent que les solutions de verrouillage à base de citrate de sodium à 4% semblent au moins aussi efficaces que l'HNF 5000 UI/ml pour maintenir le bon fonctionnement des CVT dans le temps, sans risque ou effet indésirable encouru.

Ainsi, du fait de cette équivalence apparente dans la prévention des deux principaux risques rencontrés avec les CVT (dysfonction et infection), le choix entre l'un de ces deux verrous peut reposer sur d'autres critères. Tout d'abord, concernant l'innocuité des solutions en cas de passage systémique du verrou, le citrate à faible concentration semble une alternative intéressante puisqu'il ne fait pas courir de risque cardiaque, comme rencontré avec les solutions fortement concentrées (30 ou 47%), et qu'il préserve les patients du risque hémorragique de l'HNF à forte concentration, pouvant survenir en cas d'erreur d'administration. Par ailleurs, le citrate présente pour autres avantages comparatifs de n'interagir que peu avec les bilans biologiques prélevés sur CVT, et de rester utilisable chez les patients atteints de TIH. En outre, le citrate de sodium à 4% est conditionné en seringue pré-remplies luer lock, forme plus pratique et plus sûre pour les soignants dans la prévention du risque d'AES, mais également pour les patients en limitant le risque infectieux : le recours à un DM en système clos ne nécessite pas de manipulations de prélèvements comme pour l'héparine. Enfin, les coûts relatifs à l'utilisation de verrou au citrate de sodium à 4 % ne semblent pas plus importants que pour l'HNF 5000 UI/ml, si l'on considère l'ensemble des coûts directs et indirects.

Pour toutes ces raisons, les médecins du service de Néphrologie-Hémodialyse du CH de Libourne souhaitent privilégier l'usage du citrate de sodium à 4% comme verrou anticoagulant préventif, chez les patients incidents ou prévalents ne présentant pas d'antécédents de dysfonction majeure ou d'infection de leur CVT. Cette réserve est liée au processus de sélection des patients discuté dans notre étude. Ce travail sera présenté au cours d'une réunion programmée dans le service d'hémodialyse entre les pharmaciens et les médecins, afin de valider ce protocole d'usage spécifique.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocoles du service de soins d'hémodialyse de Libourne encadrant la manipulation des cathéters : branchement, débranchement

Branchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
Hémodialyse	Référence : PEC-618.1
	Version n° : 1
	Date d'application : 16/07/2012

OBJET

Ce protocole décrit les modalités de branchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse afin d'assurer sa séance d'hémodialyse.

DOMAINE D'APPLICATION

Le protocole est applicable pour l'ensemble du personnel soignant travaillant dans le service d'hémodialyse

SOMMAIRE

DEFINITIONS ET ABBREVIATIONS :	2
DOCUMENTS QUALITE RATTACHES :	2
DOCUMENTS DE REFERENCE ANNEXES :	2
LOGIGRAMME.....	2
DEROULEMENT DE LA PROCEDURE	3
ANNEXES	5

TYPE DE DOCUMENT

PROTOCOLE

THEME DU DOCUMENT

A-PATIENT - PRISE EN CHARGE DU PATIENT

	REDACTION	VALIDATION		APPROBATION
Nom	Isabelle Giraud	Severine Martin	Karima Jebbloui	Tiffany Aubert
Fonction	Cadre de santé	Médecin néphrologue	Médecin hygiéniste	Ingénieur qualité
Date	04/07/2012	10/07/2012	10/07/2012	11/07/2012
Visa				

Ont participé à la rédaction : Mme MOLDOVEANU, IDE hygiéniste et l'ensemble de l'équipe soignante d'hémodialyse.

	Branchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
	PEC-618.1	1

DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
AS : Aide Soignante
UU : Usage Unique
DD : Détergeant Désinfectant
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
DASRI : Déchet d'Activité de Soin à Risque Infectieux
DAOM : Déchets Assimilés aux Ordures Ménagères
OPCT : Objet Piquant Coupant ou Tranchant
SHA : Solution Hydro Alcoolique
UF : UltraFiltration
PTM : Pression TransMembranaire
PV : Pression Veineuse
HDF : HémoDiaFiltration

DOCUMENTS QUALITE RATTACHES :

- HYG- 117 : Hygiène des mains
- HYG- 90 : Précaution d'hygiène standard
- PEC-485 : Prélèvements sanguins pré et post dialytiques
- PEC- 6 : Montage et purge des circuits extracorporels des générateurs de dialyse
- PEC- 8 : Désinfection des générateurs de dialyse
- HYG-402 : Bio nettoyage des surfaces extérieures des générateurs d'hémodialyse
- PEC- 9 : Utilisation de l'actosolv®
- QGR-482 : Prise en charge des accidents d'exposition au sang au service santé au travail
- QGR-191 : Prise en charge des accidents d'exposition au sang au C. H de Libourne

DOCUMENTS DE REFERENCE ANNEXES :

SANS OBJET

LOGIGRAMME

SANS OBJET

	Branchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
	PEC-618.1	1

DEROULEMENT DE LA PROCEDURE

1-Matériel

- Lunettes de protection et masque chirurgical ou masque à visière
- 1 Charlotte
- 1 Set de branchement KT stérile comprenant :
 - 1 casaque
 - 1 champ pour table
 - Compresses stériles
 - 1 champ prédécoupé
 - 2 seringues de 10cc et 2 de 5cc
 - 1 seringue de 2cc avec aiguille
 - 1 cupule
- 2 Paires de gants stériles non poudrés
- 1 Flacon d'Hibiscrub®
- Dosettes de sérum physiologique : 1 de 10cc et 1 de 20cc
- 1 Flacon de Chlorexidine alcoolique®
- 1 Ampoule de 5000u d'Héparine® ou Iovenox® selon la prescription médicale
- 2 Paquets de cinq compresses stériles
- 1 Pansement stérile Mepore® de 10x8 mm
- 1 Flacon de SHA
- Chiffonnettes à UU imprégnées de solution DD
- Chariot d'évacuation des déchets à proximité (carton DASRI, conteneur 7L OPCT, sac DAOM)

2- Pré requis

Le soin se fait toujours à 2 : 1 IDE et 1 AS ou 2 IDE

(en italique actes réalisés par aide)

- Lire les transmissions et prescriptions : fiche de séance, dossier de soin
- Accueillir le patient qui doit revêtir une tenue spécifique mise à disposition dans le vestiaire, pour la séance.
- Vérifier la pesée du patient et/ou l'assister pour la pesée
- Prendre les paramètres : température et pression artérielle
- Vérifier le moniteur, rinçage du circuit et programmation de la séance de dialyse
- Installer le patient dans le lit à plat
- Mettre un masque chirurgical au patient

Préparation de l'aide (AS ou IDE)

- Mettre un masque chirurgical et une protection oculaire
- Pratiquer une désinfection des mains par friction avec SHA
- Mettre des gants non stériles non poudrés
- Nettoyer le plan de travail avec un DD et l'approcher à hauteur du patient

Préparation de l'IDE

- Revêtir une charlotte, un masque chirurgical, une protection oculaire,
- Pratiquer une désinfection des mains par friction avec SHA
- Mettre une paire de gant non stérile non poudré
- Enlever le pansement recouvrant le cathéter

Page 3/5

Branchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
PEC-618.1	1

- Demander au patient de tourner la tête à l'opposé de l'implantation du cathéter
- Enlever les gants non stériles
- Pratiquer une désinfection des mains par friction avec SHA
- Revêtir la casaque stérile
- Mettre la paire de gants stériles.

- **Préchamp réalisé par IDE (4 temps)**
- Pratiquer une désinfection de la peau avec des compresses stériles imbibées d'Hibiscrub® et de sérum physiologique en partant de l'orifice du KT vers la périphérie.
- Rincer avec des compresses stériles imbibées de sérum physiologique
- Sécher avec des compresses stériles.
- Désinfecter l'émergence du cathéter avec des compresses imprégnées de Chlorexidine® alcoolique puis entourer les 2 branches d'une compresse imprégnée de Chlorexidine® alcoolique ;
- Appliquer un pansement occlusif au niveau de l'émergence du cathéter.
- Retirer les gants
- réaliser une désinfection des mains par friction avec SHA

- **Préparation du matériel**
- Mettre une nouvelle paire de gants stériles
- Ouvrir le set de branchement
- Installer le champ stérile sur le plan de travail propre et y déposer le matériel stérile
- *L'aide verse le Chlorexidine® alcoolique sur les compresses et 20cc de sérum physiologique dans la cupule.*
- Prélever 10 cc dans chacune des 2 seringues.
- Prélever l'héparine de charge dans la seringue de 2cc.
- Mettre le champ stérile prédécoupé sous les branches du cathéter *soulevé par l'aide.*

3 – Déroulement du branchement sur cathéter

- Clamper la branche « artérielle »
- Retirer le bouchon et le jeter dans la cupule
- Désinfecter l'embout avec une compresse stérile imbibée de *Chlorexidine® alcoolique* et adapter la seringue pour aspirer environ 5 ml de sang (retrait de l'anticoagulant et d'éventuels caillots)
- Reproduire la même procédure pour la branche veineuse
- Réaliser si besoin les prélèvements biologiques à l'aide d'une seringue.
- Injecter 10cc de sérum dans chacune des branches
- *L'aide tend à l'IDE, la ligne artérielle préalablement désinfectée de l'embout vers le clamp avec une compresse stérile imprégnée de Chlorexidine® alcoolique.*
- *L'aide met la pompe à sang en route*
- *L'aide arrête la pompe à sang lorsque le sang arrive entre la sortie du piège à air veineux et la poche de recueil. (Sauf si branchement blanc sur prescription dans ce cas connecter la ligne artérielle et veineuse en simultanées)*
- *L'aide tend la ligne veineuse à l'IDE avec une compresse stérile imprégnée de Chlorexidine® alcoolique*
- Brancher la ligne veineuse et la déclamer
- *L'aide remet en marche la pompe à sang*
- En cas de branchement blanc, la ligne « veineuse » est connectée immédiatement après la connexion de la ligne « artérielle » avant la mise en marche de la pompe à sang.
- Protéger les branches du cathéter à l'aide de compresses stériles sèches

	Branchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
	PEC-618.1	1

- Replier le champ stérile et le fixer à la peau avec du Micropore®. Les lignes sont fixées au lit avec une pince.
- Injecter l'anticoagulant prescrit (héparine ou HBPM) au niveau du site artériel après désinfection du site de ponction avec une compresse stérile imbibée de Chlorexidine® alcoolique
- Evacuer l'ensemble du matériel selon le protocole de tri des déchets
- Nettoyer l'adaptable avec une chiffonnette imprégnée de DD
- L'aide et l'IDE retirent leurs gants, et la casaque puis les éliminent dans un sac DASRI
- Procéder à la désinfection des mains par friction avec SHA
- Prendre la tension artérielle et les pulsations du patient.
- S'assurer de la tolérance (difficultés respiratoires, malaises, frissons).
- Mettre à proximité du patient sonnette et télécommande de la télévision.
- Relever les paramètres de surveillance du patient.
- Vérifier et noter sur la feuille de séance :
 - les programmes prescrits
 - Les paramètres tensionnels
 - Les horaires de branchement
 - Les débits
 - Les pressions veineuses et artérielles
 - L'UF horaire
 - La PTM
 - La conductivité
 - Tout problème ou réaction au branchement : problème de débit ou d'hyperpression.
 - Le nom de l'infirmière qui a branché.
- Réaliser une désinfection des mains par friction avec SHA.

ANNEXES

SANS OBJET

	Débranchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
	Hémodialyse	Référence : PEC-619.1
		Version n° : 1
		Date d'application : 16/07/2012

OBJET

Ce document décrit les modalités de débranchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse à la fin d'une séance de dialyse.

DOMAINE D'APPLICATION

Le protocole est applicable pour l'ensemble du personnel soignant travaillant dans le service d'hémodialyse

SOMMAIRE

DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :	1
DOCUMENTS QUALITE RATTACHES :	2
DOCUMENTS DE REFERENCE ANNEXES :	2
LOGIGRAMME.....	2
DEROULEMENT DE LA PROCEDURE	3
ANNEXES	5

TYPE DE DOCUMENT

PROTOCOLE

THEME DU DOCUMENT

A-PATIENT - PRISE EN CHARGE DU PATIENT

	REDACTION	VALIDATION		APPROBATION
Nom	Isabelle Giraud	Severine Martin	Karima Jebblaoui	Tiffany Aubert
Fonction	Cadre de santé	Médecin néphrologue	Praticien hygiéniste	Service qualité
Date	04/07/2012	10/07/2012	10/07/2012	11/07/2012
Visa				

Ont participé à la rédaction : Mme MOLDOVEANU, IDE hygiéniste et l'ensemble de l'équipe soignante d'hémodialyse.

Ce document est la propriété exclusive du Centre Hospitalier de Libourne. Il ne peut être communiqué ou divulgué à des tiers sans l'autorisation préalable de la Direction qualité et gestion des risques

	Débranchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
	PEC-619.1	1

DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
AS : Aide Soignante
UU : Usage Unique
DD : Détergeant Désinfectant
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
DASRI : Déchet d'Activité de Soin à Risque Infectieux
DAOM : Déchets Assimilés aux Ordures Ménagères
OPCT : Objet Piquant Coupant ou Tranchant
SHA : Solution Hydro Alcoolique
UF : UltraFiltration
PTM : Pression TransMembranaire
PV : Pression Veineuse
HDF : HémoDiaFiltration

DOCUMENTS QUALITE RATTACHES :

- HYG- 117 : Hygiène des mains
- HYG- 90 : Précaution d'hygiène standard
- PEC-485 : Prélèvements sanguins pré et post dialytiques
- PEC- 6 : Montage et purge des circuits extracorporels des générateurs de dialyse
- PEC- 8 : Désinfection des générateurs de dialyse
- HYG-402 : Bio nettoyage des surfaces extérieures des générateurs d'hémodialyse
- PEC- 9 : Utilisation de l'actosolv®
- QGR-482 : Prise en charge des accidents d'exposition au sang au service santé au travail
- QGR-191 : Prise en charge des accidents d'exposition au sang au C. H de Libourne

DOCUMENTS DE REFERENCE ANNEXES :

SANS OBJET

LOGIGRAMME

SANS OBJET

Débranchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse		
	PEC-619.1	1

DEROULEMENT DE LA PROCEDURE

1- Matériel

- Lunettes de protection et masque chirurgical ou masque à visière
- 1 charlotte
- 1 paire de gants stériles
- 2 bouchons stériles (luer-lock)
- 1 set de débranchement KT stérile comprenant :
 - 1 casaque
 - 1 champ pour table
 - 1 champ prédécoupé
 - Compresse
 - 1 cupule
 - 2 seringues de 20cc et 2 de 2,5cc avec aiguilles
- Méfix® de 10cm ou Opraflex®
- Chlorexidine® alcoolique
- 1 flacon de SHA
- Chiffonnettes imprégnées de solution D/D
- 1 paire de gants non stériles non poudré
- 2 ampoules de sérum physiologique de 20ml
- 1 flacon d'Héparine® 25000 unités
- Chariot d'évacuation des déchets à proximité (carton DASRI, conteneur 7L OPCT , sac DAOM)

2- Préparation *les actions en italiques sont réalisées par l'aide*

- Le soin se fait toujours à 2 : 1 IDE et 1 AS ou 2 IDE
- Relever les paramètres du patient : TA, température, pouls, sur la fiche de séance
- Relever les paramètres du générateur (UF affichée, vitesse pompe à sang, PV, PTM, KT/V, volume de substitution pour l'HDF)
- Nettoyer l'adaptable avec une chiffonnette imprégnée de DD
- *Remettre le masque au patient*
- *Mettre le masque et se frictionner les mains avec SHA*
- Mettre des gants non stériles
- Oter le pansement du cathéter
- Oter les gants non stériles
- Effectuer une friction au SHA
- Mettre charlotte, un masque chirurgical et les lunettes de protection,
- Refaire une désinfection des mains par friction avec SHA

Débranchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse		
	PEC-619.1	1

3- Débranchement

- Procéder aux prélèvements sanguins sur le site de prélèvement de la ligne artérielle selon la prescription médicale en respectant le protocole (PEC-485.1 Prélèvements sanguins pré et post dialytiques)
- Ouvrir le set de débranchement
- Mettre la blouse stérile et les gants stériles
- Prélever l'anticoagulant selon la prescription médicale avec la seringue de 2 ml, et déposer la seringue dans le champ. Opération renouvelée pour la deuxième seringue à déposer sur le champ.
- *Servir 40mL de sérum physiologique dans la cupule stérile et déposer les bouchons stériles dans le champ. (aide)*
- Positionner le champ fendu sous les branches du cathéter soulevé par l'aide soignante
- *Arrêter la pompe à sang (aide)*
- Clamper la ligne artérielle, la déconnecter avec une compresse imprégnée de Chlorexidine®alcoolique et la tendre à l'aide soignante à l'aide d'une compresse imprégnée de Chlorexidine®alcoolique
- Rincer avec 20mL de sérum physiologique la branche artérielle du cathéter
- *Connecter la ligne sur le 2^{ème} raccord du flex de 500ml avec une compresse imprégnée de Chlorexidine®alcoolique (aide) ou ligne de substitution*

En cas d'urgence

Restitution du circuit veineux uniquement, en circuit fermé

- *Redémarrer la pompe à sang à 100-150mL/mn*
- *La restitution s'effectue intégralement au sérum salé isotonique avec un circuit totalement clos.*
- *Surveiller la restitution (attention aucun caillot ni bulle d'air ne doit passer)*
- *Arrêter la pompe à sang et clamber la ligne veineuse lorsque le circuit est rosé (300mL de sérum environ seront passés), (aide)*
- Clamber la branche veineuse du cathéter avec un clamp
- Déconnecter la ligne veineuse avec une compresse stérile imbibée de Chlorexidine®alcoolique
- Rincer avec 20mL de sérum physiologique la branche veineuse du cathéter
- Injecter lentement dans chaque branche la quantité d'anticoagulant prescrite
- Mettre les bouchons en vérifiant soigneusement la qualité du vissage (Serré et dans l'axe)

	Débranchement d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse	
	PEC-619.1	1

- Déclamer les branches du cathéter
- Faire un pansement sec et hermétique avec des compresses stériles
- Occulter le pansement avec du Méfix® ou Opraflex® en maintenant le pansement plaqué sur le thorax.
- Evacuer l'ensemble du matériel selon le protocole de tri des déchets
- Oter ses gants.
- Réaliser une désinfection par friction avec SHA
- Relever les constantes du patient : TA couchée, pouls, poids sur la fiche de séance et fait les transmissions dans le dossier de soins
- *Démonter le circuit extra corporel et le jeter dans le container pour DASRI*
- *Mettre le générateur en stérilisation et réaliser un bio nettoyage sur les parois extérieures.*
- *Après le départ du patient procéder au bio nettoyage des surfaces et de l'environnement du patient.*

ANNEXES

SANS OBJET

Annexe 2 : Protocoles du service de soins d'hémodialyse de Libourne : Utilisation de l'Actosolv® en Hémodialyse

	UTILISATION DE L'ACTOSOLV EN HEMODIALYSE	
	DOC-009 _ Version n°4	HEMODIALYSE

OBJET : Ce protocole a pour objet la désobstruction des cathéters veineux centraux pour hémodialyse de façon curative ou préventive

DOMAINE D'APPLICATION : Ce protocole s'adresse aux I.D.E. du service d'hémodialyse pour un soin sur prescription médicale.

A - DOCUMENT

LOGIGRAMME

Sans objet

DEROULEMENT DU PROTOCOLE

PRECAUTION PARTICULIERE

- L'ACTOSOLV®= Urokinase 100 000 U.I, en poudre non reconstituée doit être conservée au réfrigérateur. (4°C)
 - ✳ Sur prescription médicale écrite, application du traitement par ACTOSOLV® sur 30 minutes.
- Reconstituer un flacon d'ACTOSOLV®= Urokinase 100 000 U.I avec 2 mL d'eau ppi: (Solution obtenue à 50 000 UI/mL)
 - Veiller à la dissolution du produit sans secouer le flacon.
 - Prélever 2 mL de la solution ainsi obtenue dans une seringue de 5 mL compléter par 3 mL de chlorure de sodium à 0.9%.
Concentration ainsi obtenue : 20 000 UI/mL
 - Solution stable 24 heures au frigo, 12 heures à température ambiante
- Prélever dans une seringue de 2 mL le volume de solution reconstituée indiqué sur la branche du cathéter à désobstruer
- Injecter lentement (pendant 8 secondes environ) la solution dans la lumière de la branche à désobstruer
- Clamper l'extension, retirer la seringue, boucher la branche du cathéter par un bouchon adapté, laisser clampée la branche
- Renouveler l'opération sur la 2^e branche si prescrit
- Attendre 30 minutes
- Adapter une seringue sur la branche, aspirer et déclamper. Si le sang remonte à l'aspiration, aspirer 10 mL puis rincer avec 20 mL de sérum salé isotonique. Si le sang ne remonte pas prévenir le médecin.



- Vérifier la présence de fibrine et/ou caillot en versant le contenu de la seringue sur une compresse
- Fin de l'opération, branchement en dialyse selon protocole « branchement sur cathéter en dialyse ».
- Effectuer la traçabilité de l'action et de l'évaluation de l'efficacité sur la feuille « abords vasculaires »

✿ En cas d'inefficacité du traitement après plusieurs indications, et sur prescription médicale écrite, appliquer le traitement par ACTOSOLV® sur 3 heures.

- Reconstituer un flacon d'ACTOSOLV®= Urokinase 100 000 U.I avec 2 mL d'eau ppi: (Solution obtenue à 50 000 UI/mL)

Veiller à la dissolution du produit sans secouer le flacon.
- Diluer cette solution de 2 ml d'ACTOSOLV® à 50 000 UI/ml dans 100 mL de NAACL à 9%. Concentration finale obtenue : 1000UI/ml, 100 000 UI au total
- Répartir ces 100 mL dans 2 seringues de 50mL (adaptables sur pousse seringue électrique)
- A la seringue électrique, injecter 50 mL sur 3 heures IVSE sur chaque branche de cathéter (vitesse 17 mL/h soit 17000 UI/ Heure et par branche).
- Noter les constantes (TA, pouls, T°C) au début et à la fin de la procédure, surveiller Pouls et TA toutes les 30mn pendant la procédure
- En fin de perfusion, aspirer le contenu du cathéter, vérifier la présence de fibrine et/ou caillot en versant le contenu de la seringue sur une compresse, rincer chaque branche avec 20 mL de NAACL à 9%.
- Branchement pour la séance d'hémodialyse si le cathéter est fonctionnel
- Effectuer la traçabilité de l'action et de l'évaluation de l'efficacité sur la feuille « abord vasculaire »



B - INFORMATIONS en lien avec le document

DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

DOCUMENTS DE REFERENCE :

SANS OBJET

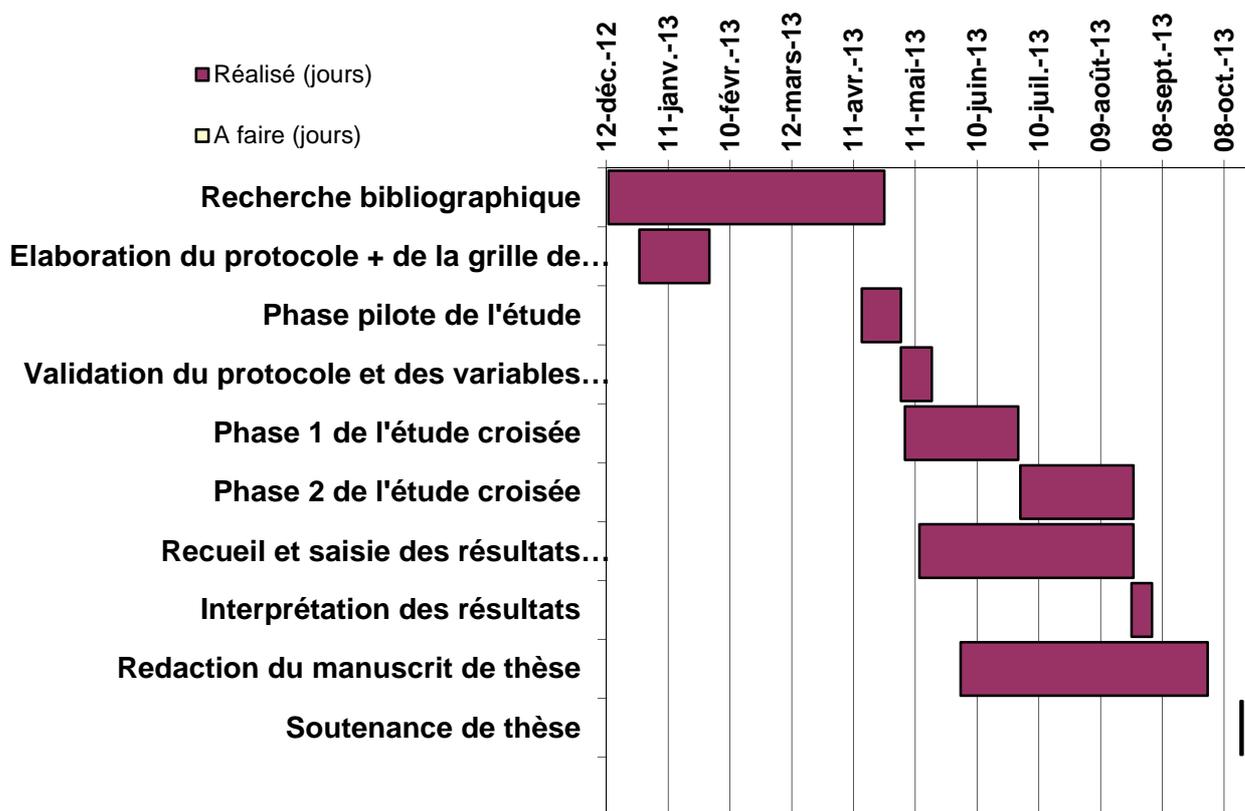
LIENS DOCUMENTAIRE :

DOC-002 [MISE EN CIRCUIT FERME DU CIRCUIT EXTRACORPOREL AU COURS D'UNE SEANCE DE DIALYSE](#)

C - ELABORATION

	NOM, FONCTION	DATE, SIGNATURE
Rédacteur(s)	MME I. GIRAUD Cadre de santé	signé le 08/03/2013
Valideur(s)	MLE C. DELCLAUX Médecin	signé le 08/03/2013
	MR A. KELLER Médecin	signé le 11/03/2013
	MLE S. MARTIN Médecin	signé le 08/03/2013
Approbateur	MLE T. AUBERT Ingénieur qualité	signé le 13/03/2013

Diagramme de Gantt :



Annexe 4 : Grille de recueil des données

ETUDE CLINIQUE PHASE n° 2 : Semaine n °X / 8 (verrou CITRAFLOW 4%) de M. ou Mme

SEANCE	1	2	3	autre
Durée réalisée (min)				
Générateur utilisé				
Membrane de dialyse utilisée				
Poids d'entrée (kg)				
Poids de sortie (kg)				
Kt/V final noté				
HDF pré- ou post-D si utilisé				
V final de substitution (L)				
Fonctionnalité du cathéter (O/N) <i>Réponse Oui : si pour un Débit sanguin de 250 mL/min pendant 1 heure, la PA est maintenue entre -200 et 0 mm Hg (après une heure le débit sanguin peut être augmenté selon la prescription)</i>				
TENSION ARTERIELLE				
TA avant dialyse (mm Hg)				
TA après dialyse (mm Hg)				
Intervention pour chute de TA (O/N)				

ETUDE CLINIQUE

PHASE n°2 : Semaine n °2 / 8 (verrou CITRAFLOW 4%) de M. ou Mme

ANTICOAGULATION				
type d'héparine				
bolus initial				
débit administration continue (UI/h)				
durée administration continue (min)				
Nombre d'interventions soignantes en cours de séance				
<i>Dont inversion de ligne</i>				
<i>Dont stase d'ACTOSOLV à 25000 UI/mL 30' dans chaque branche</i>				
VERROU utilisé				
Effets secondaires à l'instillation du verrou (Oui/Non)				
Dérogation décidée à l'usage du verrou habituel (Oui/Non)				
<i>Pourquoi si oui ?</i>				
Verrou alternatif utilisé si nécessaire				
INFECTIONS				
suspicion infection orifice (rougeur, inflammation, écoulement,...) : O/N				
suspicion infection tunnel : O/N				
suspicion contamination interne avec manifestations cliniques (frissons, fièvre, tachycardie,...) : O/N				

Annexe 5 : Fiche d'alerte collée sur le dossier patient et indiquant sa participation à l'étude, ainsi que des données sur : la phase d'étude en cours et les coordonnées des personnes responsables

PATIENT EN ETUDE

PHASE 2 du 01 Juillet au 25 Août 2013



**ANTICOAGULATION DU CATHETER PAR
CITRAFLOW 4%**

Une fiche de recueil est à compléter dans le dossier patient à la fin de chaque séance

MERCI DE CONTACTER JULIEN (3130) OU ADRIEN POUR TOUT PROBLEME
CONCERNANT LE RELEVÉ DES DONNÉES D'ETUDE

PATIENT EN ETUDE

PHASE 2 du 01 Juillet au 25 Août 2013



**ANTICOAGULATION DU CATHETER PAR
HEPARINE SODIQUE**

Une fiche de recueil est à compléter dans le dossier patient à la fin de chaque séance

MERCI DE CONTACTER JULIEN (3130) OU ADRIEN POUR TOUT PROBLEME
CONCERNANT LE RELEVÉ DES DONNÉES D'ETUDE

Annexe 6 : Tableau de Synthèse complet des résultats de l'étude croisée

N° patient	Age	sexe	ancienneté dialyse (en mois)	generateur	Ancienneté cathéter (en mois)	Durée des séances (en min.)	hémodiafiltration (pré, post ou NA)	AT coag. du circuit	TTT influençant l'hémostase associé	Diabète	Etiologie IRCT
1	77	F	62	Fresenius	62	240	NA	Héparine std	oui (plavix)	oui	néphroangiosclérose
2	84	M	59	Gambro	54	180	NA	Héparine std	oui (previscan)	non	néphroangiosclérose
3	81	M	10	Fresenius	8	240	post dilution	Héparine std	oui (previscan)	non	néphroangiosclérose
4											
5	47	F	15	Fresenius	15	210	post dilution	lovenox	oui (plavix)	non	néphroangiosclérose
6	86	F	9	Fresenius	8	240	post dilution	Héparine std	non	oui	néphroangiosclérose
7	60	F	6	Gambro	6	210	NA	lovenox	non	non	néphroangiosclérose
8	74	F	32	Fresenius	30	240	pré dilution	Héparine std	oui (previscan)	non	néphroangiosclérose
9	91	M	10	Fresenius	3	240	post dilution	lovenox	oui (previscan)	non	néphroangiosclérose
10	81	F	11	Fresenius	11	240	post dilution	lovenox	oui (coumadine)	oui	néphroangiosclérose
11	84	F	50	nikkiso	50	180	pré dilution	Héparine std	non	non	néphroangiosclérose
12	66	M	135	Fresenius	80	240	post dilution	Héparine std	oui (previscan)	oui	Nephrectomie sur rein unique pour cancer

Résultats Phase HNF 5000UI/ml									
Kt/V moy	Kt/V SD	fonctionnalité du cathéter	Caillot	Récup. Du Vol. précédemment instillé	Brcht initial du Cathéter en inversé	séances avec Inversion de ligne	séances avec stase actosolv	Suspicion infection	effet Zaire à l'instillation du verrou
1,42	0,1007	60%	71%	100%	80%	25%	5%	0%	0%
0,7822	0,11152	100%	62,50%	100%	8%	9%	0%	0%	0%
1,4117	0,12	83%	33%	100%	0%	4%	0%	0%	0%
1,2692	0,1044	96%	33%	100%	0%	12,50%	0%	0%	0%
1,1158	0,07	100%	71%	79%	96%	25%	0%	0%	0%
1,377	0,1096	100%	41,70%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
1,3342	0,0652	100%	37,50%	100%	0%	0%	0%	8%	0%
1,1938	0,0909	96%	29%	96%	0%	0%	0%	0%	0%
1,3	0,0819	100%	58%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
1,5368	0,1883	83%	37,50%	100%	42%	50%	0%	0%	0%
1,381	0,0869	96%	12,50%	100%	0%	0%	0%	0%	0%

Résultats Citrate de Sodium 4%									
Kt/V moy	Kt/V SD	fonctionnalité du cathéter	Caillot	Récup. du Vol. précédemment instillé	Brcht initial du Cathéter en inversé	séances avec Inversion de ligne	séances avec stase actosolv	Suspicion infection	effet Zaire à l'instillation du verrou
1,38	0,1343	95%	42%	92%	71%	23%	5%	0%	0%
0,7363	0,046	100%	42%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
1,4117	0,0944	96%	33%	100%	0%	0%	0%	0%	0%
1,4014	0,1195	95%	73%	100%	10%	9,50%	0%	0%	0%
1,1123	0,1767	100%	71%	29%	92%	22%	0%	0%	0%
1,2838	0,1558	88%	54%	100%	33%	8%	0%	0%	0%
1,2678	0,0463	96%	67%	95,80%	0%	0%	0%	8%	0%
1,2578	0,0746	100%	54%	96%	0%	0%	0%	0%	0%
1,5058	0,1297	96%	33%	100%	5%	0%	0%	0%	0%
1,6148	0,154	74%	62,50%	100%	62,50%	31%	0%	0%	0%
1,3413	0,034	100%	37,50%	100%	0%	31%	0%	0%	0%

BIBLIOGRAPHIE

1. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)**. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic de l'insuffisance rénale chez l'adulte. Septembre 2002, 124 pp.
2. **Jungers P, Joly D, Man N., Legendre C**. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Paris, Lavoisier, 2011.
3. **Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch C, Hsu C**. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.*, 2004. 351 ; p. 1296-305
4. **Jungers P, Qualim Z, Nguyen-Khoa T, Massy Z, London G**. La cardioprotection : un élément essentiel du traitement de l'insuffisance rénale chronique en pré-dialyse. *Néphrologie*, 2003. 24 ; p. 79-88
5. **Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium**. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, Juin 2010. 375 ; 9731 ; p. 2073-2081
6. **Groupe de travail de la Société de Néphrologie**. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2009. 5 ; p. 302-305
7. **National kidney foundation. K-DOQY** : Updates clinical practices guidelines and recommendations. *American Journal Kidney Disease*, 2006. 48.
8. **Levey A, Bosch J, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D**. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group : A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : A new prediction equation. *Ann. Intern. Med.*, 1999. 130 ; p. 461-470
9. **Levey A, Greene T, Kusek J, Beck G**. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11.155A
10. **Cockcroft D, Gault M**. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.*, 1976. 16 ; p. 31-41
11. **Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H, Kusek J, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J**. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, 2009. 150 ; p. 604-612
12. **The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)**. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology*, 2013. 3.

13. **Canaud B.** Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. Elsevier Masson SAS, 2006. 18-063-B-10.
14. **Canaud B, Chenine L, Formet C et Leray-Moragués H.** Accès veineux pour hémodialyse : technique, indications, résultats et développement futur. Actualités néphrologiques, 2005.
15. **Astor B, Eustace J, Powe N, Klag M, Fink N. and Coresh J.** Type of vascular access and survival among Incident Hemodialysis Patients : The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE). American society of nephrology, 2005. 16 ; p. 1449-1455
16. **Bourquelot P.** Abords vasculaires pour hémodialyse. Elsevier Masson SAS, Néphrologie, 2007.
17. **Man N., Touam M. Jungers P.** L'hémodialyse de suppléance. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 2010
18. **Man N., Jungers P.** Le matériel d'hémodialyse. www.nephrohus.org/s/spip.php?article335 ; 2007
19. **End Stage Renal Disease (ESRD) incidence study group McCredie M.** Geographic, ethnic, age related and temporal variation in the incidence of end-stage renal disease in Europe, Canada and the Asia-Pacific region. Nephrol. Dial. Transplant., 2006. 21 ; p. 2178-2183
20. **Réseau Epidémiologie Information Néphrologie (REIN).** Rapport annuel 2011.
21. **Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (site : www.ameli.fr).** L'insuffisance rénale chronique : situation actuelle et enjeux. Mars 2010.
22. **Haute Autorité de Santé (HAS : www.has-sante.fr).** Note de cadrage : Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale en France. Septembre 2010.
23. **ERA-EDTA Registry 2004 annual report.** Academic medical center, Amsterdam, The Netherlands, 2006 ; site : <http://www.era-edta-reg.org/>
24. **US Department of Health and Human Services.** Kidney Disease Statistics for the United States. National Institutes of Health, 2012. 12
25. **Ethier J., Mendelssohn D., Elser S., Canaud B., Pisoni R.** Vascular access use and outcomes : an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol. Dial. Transplant., 2008. 23 ; p. 3219-3226
26. **Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH).** Bonnes pratiques d'hygiène en hémodialyse. Hygiènes, 2005. vol. XIII
27. **Beathard G., Urbanes A.** Infection associated with tunneled hemodialysis catheters. Semin. Dial., 2008. 21 ; p. 528-538
28. **Canaud B.** Une "check-list" pour la pose des cathéters et dispositifs implantables veineux centraux en néphrologie : pourquoi faire ?. Néphrologie et thérapeutique, 2012. 8 ; p. 106-109

29. **Jan T., Canaud B., Haage P. and al.** European Best Practice Guidelines (EBPG) on vascular access. *Nephro. Dial. Transplant.*, 2007. 22 (suppl. 2) ; p. ii88-ii117
30. **Klouche K., Delabre J-P., Amigues L., Jonquet O., Canaud B.** Place des cathéters tunnésés dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë par épuración extrarénale. Elsevier Masson France, 2009. 18 ; p. 714-719
31. **Salgado O, Urdaneta B, colmenares B.** Right versus left internal jugular vein catheterization for hemodialysis : complications and impact on ipsilateral access creation. *Artif Organs*, 2004. 28 ; p. 728-733
32. **Zacharias J., Weatherston C., Spewak C., Vercaigne L.** Ateplase versus urokinase for occluded hemodialysis catheters. *ANN. Pharmacother.*, 2003. 37 ; p. : 27-33
33. **Betjes M.** Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2011. 7 ; p. 257-265
34. **Lok C, Mokrzycki M.** Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2011. 79 ; p. 587-598
35. **Ministère de l'emploi et de la solidarité : Comité Technique des Infections Nosocomiales.** 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Paris, 1999. 121 pages
36. **Hoen B., Paul-Dauphin A., Hestin D., et al.** EPIBACDIAL : a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998. 9 ; p. 869-876
37. **Dasgupta M.** Biofilms and infection in dialysis patients. *Semin. Dial.*, 2002. 5 ; p. 338-346
38. **Landry D, Braden G, Gobeille S, Haessler S, Vaidya C, Sweet S.** Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin. Journal American Soc. Nephrol.*, 2010. 10 ; p.1799-1804
39. **Allon M.** Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia : a glimmer of hope. *Am. J. Kidney Dis.*, 2008. 51 ; p. 165-168
40. **Shanks R., Donegan N., Graber M., Buckingham S., Zegans M. and O'Toole G.** Heparin stimulates *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Infect. Immun.*, 2005. 73 ; p. 4596-4606
41. **Shanks R., Sargent J., Martinez R., Graber M. and O'Toole G.** Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006. 21 ; p. 2247-2255
42. **Agharazii M., Plamondon I., Lebel M., Douville P. and Desmeules Simon.** Estimation of heparine leak into the systemic circulation after central venous heparin lock. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005. 20 ; p. 1238-1240

43. **Weijmer M et al.** Randomized, clinical trial comparison of trisodium Citrate 30% and heparin as catheter- locking solution in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005. 16 ; p. 2769-2777
44. **US Food and Drug Administration (FDA).** Issues warning on Tricetransol Dialysis Catheter Anticoagulant. FDA Talk Paper T00-16 ; 2000 ; 14
45. **Buturović J., Ponikvar R., Kandus A., Boh M., Klinkmann J. and Ivanovich P.** Filling Hemodialysis Catheters Versus Citrate Versus Polygeline : A Prospective Randomized Study. *Artificial Organs*, Chicago, Illinois, US, 1998. 22 ; p. 945-947
46. **Hendrickx L., Kuypers D., Evenepoel P., Maes B., Messiaen T., Vanrenterghen Y.** A comparative prospective study on the use of low concentrate Citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. Leuven, Belgium, *The international journal of artificial organs*, 2001. 24 ; p.208-211
47. **Grudzinski L., Quinan P., Kwok S. and Pierratos A.** Sodium Citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters—an effective, more cost-efficient alternative to heparin. Ontario, Canada, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007. 22 ; p. 471-476
48. **MacRae J., Dojcinovic I., Djurdjev O., Jung B.** Citrate 4% versus Heparin and the Reduction of Thrombosis Study (CHARTS). Columbia, Canada ; *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008. 3 ; p. 369-374
49. **Jean G, Charra B, Chazot C et al.** Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron.*, 2002. 91 ; p. 399-405.
50. **Yon C. and Low C.** Sodium Citrate 4% versus heparin as a lock solution in hemodialysis patients with central venous catheters. *Am. J. Health-syst. Pharm.*, University of California San Diego, 2013. 70 ; p. 131-136
51. **Rabindranath K, Bansal T, Adams J, Das R, Shail R Macleod A, Moore C and Besarab A.** Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009. 24 ; p. 3763-3774
52. **Lok C., Appleton D., Bhola C., Khoo B. and Richardson A.** TriSodium Citrate 4%—an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. Toronto, Canada, 2007. 22 ; p. 477-483
53. **Agharazii M, Plamondon I, Lebel M, Douville P, Desmeules S.** Estimation of heparin leak into the systemic circulation after central venous catheter heparin lock. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2005. 20 ; p. 1238-1240
54. **Asch S, Mankus R, Sutton J et al.** Concentrated Sodium Citrate (23%) for catheter lock. *Hemodial. Int.*, 2000. 4 ; p. 22-31
55. **Polaschegg H-G and Sodemann K.** Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003. 18; p. 2688–2690

56. **Yevzlin A, Sanchez R, Hiatt J, Washington M, Wakeen M, Hofmann R and Becker T.** Concentrated Heparin Lock Is Associated with Major Bleeding Complications after Tunneled Hemodialysis Catheter Placement. *Seminars in Dialysis*, 2007. 20, ; p. 351–354
57. **Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, Lagarde C, Rince M and Leroux-Robert C.** Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2001. 16 p. 2072-2074
58. **Follea G, Laville M, Pozet N, Dechavanne M.** Pharmacokinetic studies of standard heparin and low molecular weight heparin in patients with chronic renal failure. *Haemostasis*, 1986. 16 ; p. 147-151
59. **Besley M, Thomas A, Salter S, Sang YY, Vas M, Uldall PR.** Control of oral anticoagulation in patients using long-term internal jugular catheters for haemodialysis access. *Int. J. Artif. Organs*, 1992. 15 ; p. 277–280
60. **Cardinal P; Allan J; Hindmarsh T; Jones G; Delisle S.** The effect of sodium citrate in arterial catheters on acid-base and electrolyte measurements. *Crit. Care m.*, 2000. 28(5) ; p.. 1388-1392
61. **Murray P, Hursting M.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients administered heparin safely for hemodialysis. *Ren. Fail.*, 2006. 28(7) ; p. 537-539
62. **Monneret C.** Les héparines contaminées. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2008. 66 ; p. 212-215
63. **Comité de travail sur les ruptures d’approvisionnement en médicaments.** Recommandations : Les ruptures d’approvisionnement en médicaments. Site de l’Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ), 2012.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma
reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de
respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de
la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité
humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre
les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Titre

Etude prospective comparant l'efficacité et la sécurité du citrate de sodium à 4% en alternative à l'héparine sodique 5000 UI/ml dans le verrouillage interdialytique des cathéters chroniques d'hémodialyse au CH de Libourne.

Prospective study comparing the efficacy and safety of sodium citrate 4% as an alternative to sodium heparin 5000 IU / ml for locking permanent hemodialysis catheters in Libourne hospital.

Résumé

Le nombre de patients atteints d'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) traités par hémodialyse est en constante augmentation. Le cathéter veineux tunnélisé (CVT) représente la voie d'abord vasculaire d'un nombre important d'entre eux. Le risque associé principal est d'ordre infectieux. Il y a également celui de dysfonction impactant la qualité du traitement. Parmi les mesures préventives se trouve le choix de la solution de verrouillage. L'héparine non fractionnée (HNF) à 5000 UI/ml est le verrou de référence mais pose des problèmes divers. Nous avons ainsi voulu comparer à l'HNF, l'efficacité et la sécurité d'un verrou alternatif, le citrate de sodium à 4 %. Notre étude prospective de type croisée a été réalisée sur 4 mois dans le service d'hémodialyse du Centre Hospitalier (CH) de Libourne. Sur 19 patients hémodialysés, avec un CVT d'usage permanent, 12 patients ont pu être inclus (63%), avec des mesures sur 526 séances. Le citrate de sodium à 4% n'apparaît pas moins efficace ou sûr en comparaison à l'HNF à 5000 UI/ml, en ce qui concerne la prévention du risque de thrombose et du risque infectieux. Chez des patients sans antécédents d'infection liée au CVT ou de dysfonctionnement majeur du CVT, l'usage du citrate de sodium à 4% pourrait donc être privilégié comme solution de verrouillage anticoagulante préventive des CVT.

Mots clés : Citrate de Sodium 4%, Héparine Sodique 5000 UI/ml, Cathéter veineux tunnélisé, Hémodialyse chronique, Verrou, dysfonction de cathéter veineux tunnélisé de dialyse, infection associée au cathéter veineux tunnélisé de dialyse

Service d'Hémodialyse du Dr DELCLAUX

Service Pharmacie du Dr GAYRAL

Hôpital Robert Boulin – CH de Libourne

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

Université de Limoges – Faculté de Pharmacie