

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 12 septembre 2014  
Par Mme Alexia JANES**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ, DE LA TOLÉRANCE ET DES ASPECTS  
ÉCONOMIQUES DES VERROUS DE TAUROLIDINE DANS LA PRÉVENTION DES  
INFECTIONS LIÉES AUX CATHÉTERS CHEZ DES PATIENTS ADULTES DE NUTRITION  
PARENTÉRALE À DOMICILE**

---

**Membres du jury :**

**Président : Pr Pascal ODOU** : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (PU-PH),  
Pharmacien gérant, Pharmacie CHRU LILLE

**Assesseurs :**

**Damien LANNOY** : Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien  
Hospitalier (MCU-PH), Pharmacie CHRU Lille

**Pr David SEGUY** : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (PU-PH), Médecin,  
Service des Maladies de l'appareil digestif et Nutrition, CHRU Lille

**Sébastien NEUVILLE** : Pharmacien Hospitalier - Praticien Hospitalier (PH), Pharmacie  
CHRU LILLE

**Membre(s) extérieur(s) : Olivier BOURDON** : Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier (MCU-PH), Pharmacien gérant, Hôpital Robert Debré, Paris.



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

## Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

## Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

---

## *A Monsieur le Professeur Pascal Odou*

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Pour votre soutien également dans la réalisation de mes projets professionnels au cours de ces quatre années d'internat, et pour votre implication dans notre formation d'interne.

Recevez ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma considération.

## *Au directeur de thèse, Monsieur le Dr Damien Lannoy,*

Pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, malgré la distance, et pour m'avoir aussi bien accompagné et soutenu au cours de sa réalisation. Pour ta disponibilité, ton implication considérable dans ce travail. Pour ton aide précieuse, et tes conseils qui m'ont fait avancer. Je te remercie de m'avoir impliquée dans ce projet et pour la confiance que tu m'as accordée. Enfin je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté et appris au cours de ces deux dernières années. Reçoit ici le témoignage de l'immense respect et de la profonde estime que j'ai pour toi.

## *A Monsieur le Professeur David Seguy*

De me faire l'honneur de faire partie de ce jury. De m'avoir permis de participer à ce projet et pour la confiance que vous m'avez accordée. Pour vos conseils, votre disponibilité et votre soutien dans ce projet. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

## *A Monsieur le Dr Sébastien Neuville*

Pour m'avoir accueillie dans le secteur de nutrition il y a deux ans; là où tout a commencé. Je suis honorée de votre présence dans ce jury et de pouvoir vous présenter l'aboutissement de ce projet. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect.

## *A Monsieur le Dr Olivier Bourdon*

Pour l'attention que vous porterez à ce travail et à l'honneur que vous me faites par votre présence. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

## REMERCIEMENTS...

---

... *A l'équipe du Département d'Information Médicale*, plus particulièrement à Mme Amélie BRUANDET et M. Xavier LENNE. Je vous remercie pour votre implication, votre disponibilité et votre aide précieuse tout au long de la mise en œuvre de ce projet. Je tiens à remercier particulièrement M.LENNE, pour sa réactivité extraordinaire et son implication considérable dans la dernière ligne droite de l'élaboration de ce travail... veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

... *A l'équipe du service de nutrition*, qui coordonne la NPAD avec tellement de talent. Un grand merci tout particulier, à deux personnes extraordinaires, qui forment un réel duo de choc : Sabrina Koodun et Joel Baekeland. Votre professionnalisme et votre investissement auprès des patients pourraient presque être considérés comme un biais dans cette étude... A connaître les dossiers par cœur, vous m'avez impressionnée souvent, vous m'avez fait peur parfois...mais vous m'avez aidé inconsiderablement. Je vous en suis très reconnaissante, je suis ravie et honorée d'avoir eu la chance de travailler à vos côtés !

... *A l'équipe de nutrition de la Pharmacie Centrale*, pour ce semestre extraordinaire passé à vos côtés, et tout particulièrement, à ses trois piliers : Pascal, Patricia et Valérie ! Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir si bien accompagné dans mon travail au cours de ce semestre.

.... *A l'équipe de LVL*, pour leur aide dans le recueil des formulaires destinés aux patients.

### *... A ma famille...*

A mes parents, à qui je dois tout... Pour votre soutien inconditionnel et inestimable, pour vos encouragements à chaque épreuve et depuis si longtemps... et pour votre patience admirable dans bien des situations... Pour être des parents exceptionnels tout simplement...

A ma sœur, que j'aime et que j'admire depuis toujours... A nos moments de complicité inégalables... Pour tous tes conseils de grande sœur, et pour le soutien que tu m'apportes à chaque étape de ma vie...

A Mimiss et à Paul, pour votre oreille attentive, vos conseils toujours justes, votre soutien admirable et votre présence indispensable à ma vie...

A mon neveu Gabin, à sa petite bouille qui m'émerveille tous les jours et jusqu'au Canada...

A mes grands-mères qui malheureusement ne sont plus de ce monde, mais qui sont pour moi des modèles de force et de courage qui m'inspirent au quotidien...

### *... A mes amis...*

A mes amis d'enfance, Lise, Géraldine, Julie et Céline, à votre soutien depuis toutes ces années...

A Babett, Jess et Marine, à nos réunions au sommet et notre si belle complicité...

A mes amis «pseudo-parisiens » que j'ai hâte de retrouver en novembre....

A toi mon ptit pep', à Mathieu et Julie, pour être toujours aussi présents dans ma vie...

A vous mes « Lauras » : pour tous ces fous rires, votre bonne humeur et cette belle amitié...

A toute l'équipe de choc de Sainte Justine : Audrey, Aurélie, Carolina, Charlotte, et Marie-Elaine pour votre incroyable soutien pendant l'écriture de ce manuscrit... pour votre indulgence ... pour votre bonne humeur et vos encouragements. Un remerciement particulier pour l'équipe « Déco », Carolina et Charlotte ... pour votre patience et votre aide inconsidérable... je ne vous remercierais jamais assez...

A mes co-internes amiénois et lillois, et tous ces gens qui ont fait de mon internat une période inoubliable...

# TABLE DES MATIERES

---

1	INTRODUCTION.....	15
2	MISE EN CONTEXTE .....	16
2.1	Nutrition parentérale.....	16
2.1.1	Généralités .....	16
2.1.1.1	Définition.....	16
2.1.1.2	Les indications .....	16
2.1.1.3	Voies d'abord : voie périphérique et voie centrale .....	17
2.1.2	Nutrition parentérale à domicile.....	19
2.1.2.1	Généralités et organisation .....	19
2.1.2.2	Les complications de la NPAD .....	20
2.2	Les infections liées aux cathéters.....	21
2.2.1	Epidémiologie des ILC en NPAD .....	21
2.2.2	Etiologies des ILC.....	21
2.2.3	Les facteurs de risque des ILC.....	22
2.2.3.1	Facteurs de risques liés aux patients .....	22
2.2.3.2	Facteurs de risques liés au cathéter.....	22
2.2.3.3	Facteurs de risque liés à la pose et à l'utilisation du cathéter .....	23
2.2.4	Les facteurs de pathogénicité .....	23
2.3	Diagnostic d'une ILC .....	24
2.3.1	Signes cliniques.....	24
2.3.2	Les méthodes de diagnostic biologique .....	24
2.3.2.1	La culture de cathéter .....	24
2.3.2.2	Les hémocultures.....	25
2.3.3	Critères diagnostiques .....	26
2.3.3.1	Critères diagnostiques généraux.....	26
2.3.3.2	Cas particulier des ILC liées à la NPAD .....	28
2.4	Moyens de prévention des ILC.....	29
2.4.1	Technique aseptique de pose et de manipulation du cathéter.....	29
2.4.2	Formation du personnel soignant et des patients.....	30
2.4.3	Utilisation de pansements du site d'insertion.....	30
2.4.4	Utilisation de cathéters imprégnés d'antibiotiques.....	31
2.4.5	Utilisation de solutions verrous.....	31
2.4.5.1	Les solutions verrous d'antibiotiques.....	32
2.4.5.2	Les solutions verrous d'éthanol .....	32
2.4.5.3	Les solutions verrous de taurolidine .....	34

3	MATERIEL ET METHODE .....	38
3.1	Hypothèse de recherche et objectifs .....	38
3.2	Caractéristiques de l'étude .....	38
3.3	Population étudiée .....	38
3.4	Protocole d'utilisation des verrous de taurolidine.....	39
3.5	Critères d'évaluation.....	41
3.5.1	Évaluation de la tolérance.....	41
3.5.2	Évaluation de l'efficacité .....	42
3.5.3	Évaluation coût-efficacité .....	44
3.6	Recueil des données.....	45
3.6.1	Données relatives à l'évaluation de la tolérance .....	45
3.6.2	Données relatives à l'évaluation de l'efficacité .....	45
3.6.3	Données relatives à l'évaluation coût-efficacité.....	47
3.7	Traitement des données et analyse statistique.....	48
4	RESULTATS.....	49
4.1	Description de la population .....	49
4.2	Evaluation de la tolérance .....	52
4.3	Evaluation de l'efficacité.....	53
4.3.1	Nombre d'épisodes d'ILC avant et après mise sous TLC.....	53
4.3.2	Taux d'ILC/1000 jours cathéters .....	53
4.3.3	Description des germes en causes .....	54
4.3.3.1	Données générales.....	54
4.3.3.2	Comparaison avant et après mise sous verrous de TLC .....	55
4.3.4	Nombre de changements de cathéters .....	56
4.3.5	Nombre et durée des séjours.....	56
4.4	Évaluation coût-efficacité .....	57
4.4.1	Coût des hospitalisations .....	57
4.4.2	Coût du transport.....	58
4.4.3	Coût des traitements antibiotiques .....	58
4.4.4	Coût du Taurolock®.....	59
4.4.5	Coût total de la prise en charge globale des ILC totales et certaines .....	59
4.4.5.1	Calcul du coût total de la prise en charge globale des ILC totales.....	59
4.4.5.2	Calcul du coût total de la prise en charge globale des ILC certaines .....	60
4.4.6	Conclusion de l'évaluation coût-efficacité.....	60
5	DISCUSSION.....	61
5.1	Forces et limites .....	61
5.2	Tolérance des verrous de TLC .....	61

5.2.1	Effets indésirables immédiats .....	61
5.2.2	Effet indésirable au long cours .....	63
5.2.3	Taurolidine et émergence de résistances ?.....	64
5.3	Efficacité des verrous de TLC .....	65
5.3.1	Taux d'incidence des ILC.....	65
5.3.2	Nombre de changements de cathéters .....	67
5.3.3	Nombre et durée des séjours.....	67
5.4	Données médico-économiques relatives à l'utilisation des verrous de TLC.....	68
6	CONCLUSION .....	70
	ANNEXES.....	71
	REFERENCES.....	75

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Définition d'une ILC selon les critères du CTINILS .....	26
Figure 2 : Définitions et critères diagnostiques d'une ILC selon la 12ème conférence de consensus de la SRLF de 2002.....	27
Figure 3 : Mécanisme d'action de la taurolidine .....	35
Figure 4: Procédure appliquée en cas d'ILC avant l'utilisation de TLC au CHRU de Lille .....	40
Figure 5: Procédure appliquée en cas d'ILC depuis l'utilisation des verrous de TLC .....	41
Figure 6 : Organigramme de sélection de la population.....	49
Figure 7 : Pathologies en causes dans l'instauration de la NPAD au long cours.....	50
Figure 8 : Résumé des réponses au formulaire de signalement d'effets indésirables envoyé aux patients.....	52
Figure 9 : Nombre et répartition des épisodes d'ILC relevés entre le 1er juillet 2009 et le 1er juillet 2013.....	53
Figure 10 : Principaux germes responsables d'ILC avant et après mise sous verrou de TLC .....	55
Figure 11: Comparaison des germes responsables d'ILC avant et après mise sous verrous de TLC .....	55

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Complications de la NP.....	21
Tableau 2 : Ensemble des critères d'évaluation de l'efficacité des verrous de TLC étudiés ..	43
Tableau 3 : Description de la population.....	51
Tableau 4 : Taux d'ILC pour 1000 jours cathéters avant et après mise sous verrous de TLC .....	53
Tableau 5 : Ensemble des germes isolés responsables des ILC entre le 1er juillet 2009 et le 1er juillet 2013.....	54
Tableau 6 : Nombre de changements de cathéters avant et après mise sous verrous de TLC .....	56
Tableau 7 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations globales (liées et non liées à une ILC) avant et après mise sous verrous de TLC .....	56
Tableau 8 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations liés à une ILC (certaine ou probable) avant et après mise sous verrous de TLC .....	56
Tableau 9 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations secondaires à une ILC (certaine ou probable) avant et après mise sous verrous de TLC.....	57
Tableau 10 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations liés à une ILC certaine avant et après mise sous verrous de TLC .....	57
Tableau 11 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations secondaires à une ILC certaine avant et après mise sous verrous de TLC.....	57
Tableau 12 : Coût des hospitalisations dues aux ILC certaines .....	57
Tableau 13 : Coût des hospitalisations dues aux ILC totales (certaines et probables).....	58
Tableau 14 : Coût des transports dus aux ILC certaines .....	58
Tableau 15 : Coût des transports dus aux ILC totales (certaines et probables) .....	58
Tableau 16 : Coût des traitements antibiotiques (ATB) T2A .....	58
Tableau 17 : Coût des traitements antibiotiques (ATB) Hors T2A.....	58
Tableau 18 : Coût des verrous temporaires de taurolidine.....	59
Tableau 19 : Coût des verrous de TLC.....	59
Tableau 20 : Coût total de la prise en charge des ILC totales (avec frais de transport) .....	59
Tableau 21 : Coût total de la prise en charge des ILC totales (sans frais de transport) .....	59
Tableau 22 : Coût total de la prise en charge des ILC certaines (avec frais de transport).....	60
Tableau 23 : Coût total de la prise en charge des ILC certaines (sans frais de transport).....	60

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

ASPEN : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition  
BU : Biologie Urinaire  
CCI : Cathéter à Chambre Implantable  
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice  
CNITILS : Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins  
CVC : Cathéters Veineux Centraux  
DIM : Département d'Information Médicale  
DM : Dispositif Médical  
ECBU : Examen cyto bactériologique des urines  
ENCC : Echelle Nationale de Coûts à méthodologie Commune  
ERV : Entérocoques Résistant à la Vancomycine  
ESPEN : European Society for Parenteral and Enteral Nutrition  
GHM : Groupe Homogène de Malades  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IDSA : Infectious Diseases Society of America  
ILC : Infection Liée aux Cathéters  
NE : Nutrition Entérale  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NP : Nutrition Parentérale  
NPAD : Nutrition Parentérale À Domicile  
PAC : Port-A-Cath®  
POIC : Pseudo-Obstruction Intestinale Chronique  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
PUR : Polyuréthane  
RDCR (ICER) : Ratio Différentiel Coût Résultats (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)  
SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline  
SFNEP : Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale  
SGC : Syndrome de Grêle Court  
SGN : Staphylocoques à Coagulase Négative  
SRLF : Société de réanimation de langue française  
TLC : Taurolidine au Long Cours  
TVP : Thrombose Veineuse Profonde  
VISA : Staphylococcus Aureus de sensibilité Intermédiaire à la Vancomycine  
VSL : Véhicule Sanitaire Léger  
VVC : Voie Veineuse Centrale

# 1 INTRODUCTION

La nutrition parentérale à domicile (NPAD) est responsable d'un certain nombre de complications, dont les plus fréquentes et les plus sévères sont les infections liées aux cathéters (ILC). Les ILC proviennent majoritairement de la colonisation de l'extrémité proximale du cathéter, ou du biofilm qui se forme dans la plupart des voies veineuses centrales (VVC) en moins de 24h (1). Outre leur impact sur les coûts et les durées de prises en charge hospitalières, les ILC peuvent avoir des conséquences dramatiques pour les patients. De par les changements itératifs de cathéters qu'elles occasionnent, elles peuvent entraîner au long cours la perte du capital veineux, mettant ainsi en jeu le pronostic vital des patients. La seule alternative à la perte du capital veineux est une transplantation intestinale, procédure lourde pour laquelle tous les patients de NPAD ne sont pas éligibles. La mise en place de moyens efficaces de prévention des ILC est donc primordiale. Cette prévention repose entre autres sur l'utilisation de solutions verrous, instillées dans la lumière des cathéters entre deux utilisations. Ces solutions peuvent se composer de sérum physiologique, d'héparine, d'antibiotiques ou d'antiseptiques. La taurolidine est un agent antiseptique à large spectre initialement utilisé dans le traitement des péritonites et des abcès. Actuellement son efficacité comme solution verrou dans la prévention des ILC a largement été démontrée dans les domaines de l'hémodialyse et de l'oncologie (2). L'objectif premier de notre étude est d'évaluer son efficacité et sa tolérance au long cours dans le domaine de la NPAD, en prévention des ILC. Le deuxième objectif de cette étude est d'évaluer si cette utilisation au long cours est coût-efficace. Pour cela, dans une première partie, nous exposerons tout d'abord les notions principales relatives à la nutrition parentérale (NP) et à sa prise en charge à domicile. Nous définirons ensuite les critères diagnostiques des ILC. Enfin nous exposerons les différents moyens de prévention des ILC. La deuxième partie de ce travail sera consacrée au développement de la méthode employée. Dans une troisième partie nous présenterons les résultats de tolérance et d'efficacité ainsi que les résultats médico-économiques relatifs à l'utilisation de taurolidine au long cours (TLC) dans la prévention des ILC. Enfin nous discuterons ces résultats en les confrontant aux données actuelles de la littérature.

## 2 MISE EN CONTEXTE

### 2.1 Nutrition parentérale

#### 2.1.1 Généralités

##### 2.1.1.1 Définition

La NP se définit comme l'administration par voie intraveineuse d'un mélange nutritif composé de macronutriments (acides aminés, glucides et lipides) et de micronutriments (électrolytes, oligoéléments ; et vitamines) dans le but de prévenir ou corriger la dénutrition chez des patients ayant des apports énergétiques ou protéiniques insuffisants. Les mélanges nutritifs sont des médicaments, qui peuvent être soit des mélanges prêts à l'emploi, soit des mélanges avec une composition prescrite en fonction des besoins individuels des patients. Dans ce cas, il s'agit d'une préparation magistrale réalisée soit par une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), soit sous-traitée à une autre structure pharmaceutique.

La NP n'est indiquée qu'en cas d'impossibilité ou de contre-indication de la nutrition entérale (NE) (orale ou par sonde) ou lorsque les apports par voie orale ou entérale sont inférieurs à 50% des besoins théoriques pendant au moins 3 à 5 jours consécutifs (3). La NP peut être complémentaire à une NE insuffisante, ou être totale ou exclusive en cas de contre-indications strictes de la NE (i.e. occlusion intestinale organique, vomissements répétés ou incoercibles, et surface intestinale fonctionnelle insuffisante) (4).

##### 2.1.1.2 Les indications

L'indication majeure de la NP est l'insuffisance intestinale. L'insuffisance intestinale se définit comme « une réduction de la masse intestinale, anatomique ou fonctionnelle, en deçà de laquelle l'absorption des aliments ne permet plus de maintenir un statut nutritionnel adéquat » (5). Qu'elle soit aiguë (quelques jours à quelques semaines) ou chronique (quelques semaines à plusieurs années), l'insuffisance intestinale repose sur deux mécanismes physiopathologiques principaux :

- une dysfonction motrice
- un syndrome de malabsorption sévère.

Une dysfonction motrice peut être occasionnée par une occlusion intestinale d'origine diverse (cancers, maladie de Crohn, entérite radique,...), ou peut être le résultat d'une Pseudo-Obstruction Intestinale Chronique (POIC) dont les causes peuvent varier (sclérodermie, syndrome paranéoplasique,...).

Le syndrome de malabsorption sévère a pour étiologie principale une résection totale ou étendue de l'intestin grêle. Lorsque cette résection intestinale laisse en place moins de 150 à

200 cm d'intestin grêle post-duodéal, c'est-à-dire moins de 50% de la longueur minimale normale d'un intestin d'adulte, on parle de syndrome de grêle court (SGC) (5–7). Les principales étiologies du SGC sont les suivantes :

- la maladie de Crohn ou l'entérite radique (50%)
- l'infarctus mésentérique (30%)
- les cancers (20%) (8).

La cause la plus fréquente d'infarctus mésentérique chez l'adulte est l'ischémie mésentérique veineuse ou artérielle. Mais l'infarctus mésentérique peut être également d'origine traumatique, ou encore secondaire à un volvulus.

L'insuffisance intestinale est transitoire dans 50 % des cas, permettant un sevrage définitif de la NP dans la première année dans 95 % des cas (6). Il existe 3 facteurs permettant de prédire le caractère définitif d'une insuffisance intestinale (7):

- les caractéristiques anatomiques du SGC : les types I, II et III resteront dépendants de la NP pour une longueur de grêle respectivement inférieure à 100, 60 et 30 cm ;
- une durée de dépendance à la NP supérieure à 2 ans;
- un taux plasmatique de citrulline (acide aminé produit par les entérocytes, marqueur de la masse érythrocytaire fonctionnelle restante) inférieur à 20 mmol/L (5).

### 2.1.1.3 Voies d'abord : voie périphérique et voie centrale

#### 2.1.1.3.1 Voie périphérique

La voie veineuse périphérique est préconisée pour de la NP de courte durée, variant entre une à trois semaines maximum. Les mélanges nutritifs administrés doivent être de faible osmolarité (inférieurs à 850 mOsm/L) pour éviter le risque de thrombophlébite. Par conséquent la NP par voie périphérique ne permet que des apports caloriques limités. Elle n'est que rarement indiquée, notamment en complément d'une alimentation par voie entérale, ou chez des patients sous NP exclusive, lorsque la voie centrale est indisponible (9–11).

#### 2.1.1.3.2 Voie centrale

La voie centrale est la voie principalement utilisée pour l'administration de NP, notamment chez des patients nécessitant une NP au long cours et/ou exclusive. Elle est à privilégier dès lors que la durée envisagée de la NP excède 3 semaines. Elle permet généralement un accès directement dans la veine cave supérieure ou dans l'oreillette droite. Du fait d'un débit sanguin plus élevé à ce niveau-là et de la dilution rapide du mélange, la voie centrale offre la possibilité d'administrer des mélanges nutritifs hyperosmolaires sans engendrer de toxicité veineuse notable. Elle permet donc l'administration d'apports nutritifs plus importants, avec une plus grande adaptabilité des apports. L'administration peut être continue (pendant 24 h) ou cyclique (généralement sur 8 à 12 h, de préférence la nuit).

Les dispositifs médicaux (DM) utilisés pour l'administration de NP par voie centrale au long cours sont majoritairement de deux types : des cathéters veineux centraux (CVC), et des cathéters à chambre implantable (CCI), plus communément dénommés PAC (Port-A-Cath®). Concernant les CVC, l' *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recommande l'utilisation de CVC tunnelisés, de préférence à manchon de type Hickman, Broviac, Nutricath ou Groshong (10). D'une manière générale, le choix du dispositif repose sur de nombreux facteurs, relatifs à la compliance et au choix du patient, à son âge et à ses activités quotidiennes, à l'expérience du personnel infirmier et à la fréquence d'utilisation envisagée du dispositif. Les CCI sont davantage indiqués chez des patients nécessitant un accès veineux intermittent, alors que les CVC sont plutôt recommandés pour une utilisation fréquente ou continue (9,10,12).

Il est recommandé, lorsque la situation le permet, de privilégier des CVC à simple voie. En effet une revue systématique de la littérature (13) montre que l'utilisation de cathéters à simple voie diminuerait l'incidence d'ILC par rapport à l'utilisation de cathéters à voies multiples. Cependant, lorsque l'utilisation de cathéters à voies multiples est indispensable à la prise en charge du patient, il est recommandé de réserver une voie exclusivement à l'administration de la NP (10).

Concernant la pose de CVC ou CCI chez les patients nécessitant une NPAD au long cours, l'ESPEN recommande un site d'insertion au niveau du territoire cave supérieur, du fait d'un risque augmenté de survenue d'ILC au niveau du territoire cave inférieur. Les VVC à privilégier pour l'insertion des CVC ou CCI sont les veines sous-clavières, jugulaires internes et fémorales. Dans la mesure du possible, la voie fémorale doit être évitée pour l'insertion d'un CVC ou CCI, en raison d'un risque majoré de Thrombose Veineuse Profonde (TVP), de colonisation extraluminale, et de survenue d'ILC, par rapport aux voies jugulaires internes et sous-clavières (10). Elle reste malgré tout un site d'insertion central envisageable dans le contexte de l'urgence (14).

Enfin, le matériau composant un CVC ou un CCI doit répondre à un ensemble de critères : il doit être biocompatible, non thrombogène, biostable, chimiquement inerte, déformable et non altéré par les médicaments administrés. De plus, le dispositif doit comporter le marquage CE, être le plus fin possible, flexible, radio-opaque, avec une paroi fine et porter des connectiques verrouillables de type « luer-lock » (15). Il doit également présenter une surface la plus lisse possible, car les irrégularités de surface (matériau de mauvaise qualité, caractère corrosif de certains traitements) favorisent l'adhésion des bactéries et la survenue de thromboses. La plupart des cathéters centraux disponibles sur le marché sont en polyuréthane (PUR) ou en silicone (10). De manière générale les cathéters utilisés pour la NP de court terme sont en PUR, tandis que ceux indiqués pour la NP à long terme sont majoritairement en silicone (10,12).

## 2.1.2 Nutrition parentérale à domicile

### 2.1.2.1 Généralités et organisation

Que la NP soit définitive ou transitoire, elle doit être dans tous les cas initiée à l'hôpital. Mais elle peut, dans certaines situations, lorsqu'elle est prolongée, être poursuivie à domicile dans le cadre d'un programme de NPAD pour les patients pouvant être pris en charge en dehors d'une structure de soins aigus (12). La NPAD représente alors une alternative à une hospitalisation prolongée.

En France, l'organisation de la NPAD a été initialement mise en place à travers la circulaire n° 84 B 176 du 18 décembre 1984, qui a permis notamment la création de centres agréés de NPAD. Dès lors, les établissements hospitaliers souhaitant mettre en place un programme de NPAD devaient faire une demande d'agrément auprès du Comité National de Coordination de la NPAD. La prise en charge des patients et la prescription des traitements de NP étaient réservées exclusivement aux médecins exerçant dans un centre agréé de NPAD. Le financement de l'ensemble des dépenses relatives à la NPAD (solutés nutritifs, pompes d'administration, pieds à perfusion, réfrigérateurs et autres consommables) était inclus dans la dotation globale des établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public hospitalier (16,17). L'arrêté du 16 juin 2014 portant inscription des pompes externes programmables et prestations associées pour NPAD à la sous-section 4, section 5, chapitre 1er, titre 1er de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale a été récemment publié. Dans cet arrêté figurent précisément les indications et les modalités actuelles de prise en charge de la NPAD par l'Assurance Maladie (18). Ce texte permet de cadrer davantage cette activité ainsi que les conditions de sa prise en charge, et traite de nombreux points non résolus auparavant (prise en charge des pompes, réduction de la prescription initiale à 14 jours,...).

D'une manière générale, la NPAD est réservée aux patients dont l'état médical, psychosocial et nutritionnel est considéré comme stable. Elle implique la mise en place d'une VVC et son administration s'effectue à l'aide d'une pompe à perfusion programmable avec alarme.

La prescription initiale doit être effectuée par un médecin hospitalier public ou privé pour une durée de 14 jours, renouvelable une fois. A la fin de la période initiale d'une durée maximale de 28 jours, toute nouvelle prescription doit faire l'objet au préalable d'une évaluation clinique et biologique. Si la NPAD se poursuit au-delà d'une période de 12 semaines, le prescripteur initial, s'il n'exerce pas dans un centre agréé de NPAD, doit référer son patient au centre agréé le plus proche pour assurer le suivi de sa prise en charge. Les procédures de NPAD mises en place par le prescripteur doivent alors être validées par le Comité de Liaison Alimentation et Nutrition (CLAN) de l'établissement. Une prescription de suivi est alors effectuée par un médecin du centre agréé pour une durée maximale de 12 semaines. Si la

durée prévue de la NPAD est d'emblée supérieure à 12 semaines, la prescription initiale doit être directement effectuée par un prescripteur faisant partie d'un centre agréé de NPAD. L'adaptation de la composition des mélanges nutritifs des patients de domicile nécessite un suivi régulier ; il est préconisé un suivi clinique et biologique au minimum tous les 6 mois.

Les prescriptions médicales de NPAD impliquent plusieurs ordonnances : une ordonnance pour les médicaments (mélanges nutritifs), une ordonnance pour la pompe et les DM, une ordonnance pour l'ensemble des prestations (d'installation et de suivi) et une ordonnance pour les soins infirmiers.

La prise en charge de l'ensemble des coûts engendrés par la mise en place d'une NPAD s'effectue par l'Assurance Maladie sur la base de 3 types de forfaits :

- forfait de première installation (couvrant l'installation du matériel),
- forfait hebdomadaire de suivi de NPAD avec pompe,
- forfait de fourniture des consommables et accessoires nécessaires à la NPAD sur une période de 7 jours, renouvelable à chaque période entamée de 7 jours.

Actuellement, pour être reconnu centre agréé de NPAD, un établissement doit débiter au moins cinq traitements par an de NPAD de longue durée (plus de trois mois) et doit avoir une file active de 10 patients minimum en suivi régulier après trois ans de fonctionnement. En France on compte actuellement 13 centres agréés de NPAD pour adultes et 6 centres pour enfants.

### 2.1.2.2 Les complications de la NPAD

La NPAD peut être à l'origine d'un certain nombre de complications. Ces complications regroupent d'une part les complications liées à la NP, non spécifiques à la prise en charge à domicile, et d'autre part des complications dont la survenue ou la fréquence d'apparition sont propres à la prise en charge à domicile.

#### 2.1.2.2.1 Les complications de NP non spécifiques à une prise en charge à domicile

On distingue deux catégories : les complications techniques et complications métaboliques. Les complications techniques sont soit d'ordre mécanique (secondaires à l'utilisation de cathéters, pompes, lignes et connecteurs), soit d'ordre infectieux. Les complications métaboliques sont liées aux apports de la NP (4,8) (Tableau 1).

Tableau 1 : Complications de la NP

Complications techniques
<b>Complications mécaniques immédiates (au moment de la pose)</b> Pneumothorax, hémithorax, plaies veineuses ou artérielles, malposition du cathéter, lésions nerveuses, altérations des canaux lymphatiques
<b>Complications mécaniques retardées ou secondaires</b> Occlusions de cathéters, thromboses veineuses, migrations de cathéters
<b>Complications infectieuses</b> Infections liées aux cathéters (ILC)
Complications métaboliques
<b>Excès ou carences d'apports nutritionnels (en micro et macronutriments)</b>
<b>Syndrome de renutrition</b>
<b>Complications hépatobiliaires</b> Stéatose, cholestase, fibrose hépatique, cirrhose, lithiase biliaire
<b>Complications osseuses</b> Ostéomalacie vitamino-carencielle, ostéopénie ou ostéoporose

#### 2.1.2.2.2 Les complications de la NPAD

L'ensemble des complications évoquées ci-dessus peuvent apparaître chez les patients de NPAD. Mais certaines d'entre elles surviennent plus souvent que d'autres lors d'une prise en charge à domicile. Les complications les plus fréquentes de la NPAD sont les ILC, les thromboses et les occlusions de cathéters (19,20). Comme la NPAD correspond la plupart du temps à une prise en charge au long cours, elle implique également souvent des complications d'apparition plus tardive telles que les complications hépatobiliaires et les complications osseuses (12,19).

## 2.2 Les infections liées aux cathéters

Les ILC sont l'une des complications majeures, les plus sévères et les plus fréquentes de la NPAD (19,21,22). Elles peuvent être responsables d'une augmentation de la morbidité et de mortalité chez les patients sous NP au long cours (2,23–25).

### 2.2.1 Epidémiologie des ILC en NPAD

Les ILC sont impliquées dans 20 à 50% des causes de décès liées à la NPAD (26). Leur incidence chez des patients de NPAD peut varier de 0,34 à 6 épisodes pour 1000 jours cathéters selon les études (2,22,27,28).

### 2.2.2 Etiologies des ILC

Les étiologies des ILC sont variées. On distingue :

- Les infections extraluminales, provenant de la colonisation et de la migration de microorganismes dans la lumière du cathéter à partir de l'extrémité proximale. Elles peuvent également être provoquées par la contamination du site d'insertion au moment de la pose, se manifestant alors rapidement après la pose. Les germes responsables sont principalement des germes de la flore cutanée. C'est la voie de contamination la plus fréquente des CVC de court terme ayant une durée moyenne de pose inférieure à 7-10 jours (11,29).
- Les infections d'origine endo ou intraluminale, pouvant provenir de la colonisation d'un raccord ou de la ligne veineuse, notamment lors de manipulations à risque de contamination, ou de la formation de biofilm dans la lumière du cathéter. Le biofilm se forme dans la plupart des VVC en moins de 24h (1). Cette étiologie est davantage impliquée lors de l'utilisation des CVC au long cours (29).
- Les infections d'origine hématogène, secondaires à la présence d'un foyer infectieux à distance ou à la colonisation du manchon fibrineux lors d'une bactériémie. Elles correspondent à moins de 10% des cas. Ce type d'infection est souvent exclu des critères diagnostiques d'une ILC.
- Les infections provenant de la contamination de l'infusât (11).

### 2.2.3 Les facteurs de risque des ILC

#### 2.2.3.1 Facteurs de risques liés aux patients

La pathologie sous-jacente à l'origine de la NPAD influence l'incidence des ILC chez les patients de NPAD (21,30). Certains facteurs tels que l'immunodépression et les neutropénies induites par des pathologies ou des traitements associés (ex : immunosuppresseurs, chimiothérapies,...) favorisent la survenue des ILC. Enfin, certaines comorbidités associées (ex : diabète), de par la pathologie elle-même ou par la densité de soins qu'elle requiert, peuvent augmenter le risque d'apparition d'ILC (31).

#### 2.2.3.2 Facteurs de risques liés au cathéter

Le type de cathéter utilisé ainsi que le matériau peuvent également jouer un rôle dans l'incidence des ILC. Bien que Shirovani *et al.* n'aient montré aucune différence significative entre l'utilisation de CVC ou de CCI sur la survenue d'ILC parmi 68 patients de NPAD (30), d'autres en revanche ont démontré que l'utilisation des CCI était associée à un risque significativement plus élevé de survenue d'ILC que l'utilisation de CVC tunnésés (21). De même, Beraud *et al.*, dans une étude évaluant les facteurs associés à la récurrence d'ILC chez des patients de NPAD, ont démontré que l'utilisation de CVC tunnésés à manchon permettait d'obtenir un intervalle entre deux infections significativement plus long que lors de l'utilisation de CCI (32). Concernant le matériau du cathéter, les élastomères de silicone,

davantage propices à la formation d'une gaine de fibrine, sont associés à un plus haut risque de survenue d'ILC que le PUR (33). De plus, il a été démontré que la formation de biofilm induite par *Candida albicans*, est plus aisée sur les surfaces des CVC constituées par des élastomères de silicone que par du PUR (34–36).

### 2.2.3.3 Facteurs de risque liés à la pose et à l'utilisation du cathéter

Le site d'insertion du cathéter joue également un rôle dans la survenue des ILC : les études réalisées en soins intensifs ont montré que les CVC insérés au niveau des veines fémorales et jugulaires internes sont plus propices à la colonisation et aux infections que les CVC insérés au niveau de la veine sous-clavière (37). Sur cette base, il est recommandé pour la NPAD, lors de l'insertion d'un CVC ou CCI, de privilégier la veine sous-clavière en premier lieu, puis la veine jugulaire interne en second lieu. De plus la voie sous-clavière est d'autant mieux adaptée à la NPAD puisqu'elle permet un accès facile et visible pour les patients effectuant eux-mêmes leur branchement et les soins de cathéter associés (10,12). Les conditions d'asepsie chirurgicale, la technique de pose, et l'expérience du personnel en charge de la pose, influencent également l'incidence des ILC (10,31). Enfin, la durée du cathétérisme et la durée de la NPAD (21), ainsi que la fréquence d'utilisation du cathéter augmentent le risque d'apparition d'ILC (31,38).

### 2.2.4 Les facteurs de pathogénicité

Certains microorganismes possèdent des facteurs de virulence pouvant être responsables d'une augmentation de la fréquence de survenue des ILC et d'une augmentation de la difficulté de leur prise en charge. Les microorganismes, tels que les staphylocoques à coagulase négative (SGN), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ou encore les espèces du genre *Candida* produisent des substances polymériques extracellulaires qui favorisent leur adhésion au niveau de la surface interne des cathéters et induisent par conséquent la formation d'un biofilm. Ce biofilm est alors enrichi par des cations métalliques divalents tels que le calcium, le magnésium et le fer, apportés entre autres par la NP. Cet assemblage potentialise la formation d'une enclave solide dans laquelle les autres microorganismes vont pouvoir venir s'intégrer et ainsi résister davantage aux mécanismes de défense de l'hôte (par exemple, en empêchant notamment l'accès aux leucocytes polynucléaires) et aux agents antimicrobiens. En effet les antibiotiques pénètrent plus difficilement dans la matrice du biofilm et leur action sur les microorganismes intégrés au biofilm est plus faible que celle sur les microorganismes circulants (39). Enfin, certaines espèces du genre *Candida*, en présence de fluides contenant du glucose, produisent un dépôt (« slime » dans la littérature anglophone) semblable au biofilm formé par les bactéries, ce qui explique potentiellement l'augmentation de la proportion d'ILC provoquées par des agents pathogènes fongiques chez les patients bénéficiant d'une NP (11).

## 2.3 Diagnostic d'une ILC

### 2.3.1 Signes cliniques

Il convient devant toute apparition de fièvre et/ou de frissons inexpliqués chez un patient de NPAD porteur d'une VVC de suspecter une ILC de manière systématique et jusqu'à preuve du contraire, notamment lorsque ces signes disparaissent à l'arrêt de la perfusion de la NP (40,41). Une ILC peut aussi être associée à des manifestations cliniques locales au niveau du point de ponction du cathéter (i.e. rougeur, douleur, chaleur, œdème du site et/ou du trajet sous-cutané, associé ou non à un écoulement purulent). Les autres signes cliniques pouvant correspondre à des signes d'appel sont les suivants: céphalées, myalgies, signes digestifs, et hypotension. Certaines anomalies biologiques, telles qu'une élévation de la CRP, une baisse des lymphocytes, une variation des plaquettes ou des leucocytes, une atteinte rénale ou hépatique, peuvent être liées à la survenue d'une ILC (40).

Cependant ces signes cliniques et biologiques sont peu sensibles et non spécifiques d'une ILC, et à l'exclusion du pus au point de ponction, aucun des signes cliniques ne permet d'affirmer un diagnostic d'ILC (31). Par conséquent les critères diagnostiques principaux d'ILC reposent avant tout sur l'isolement de germes.

### 2.3.2 Les méthodes de diagnostic biologique

#### 2.3.2.1 La culture de cathéter

La culture de cathéter doit être entreprise à chaque retrait de CVC ou de CCI lors d'une suspicion d'ILC (42).

##### 2.3.2.1.1 Culture qualitative en milieu liquide

Elle ne permet pas de distinguer une ILC d'une contamination ou d'une colonisation et n'est plus recommandée (10,31,42).

##### 2.3.2.1.2 Culture semi-quantitative (méthode de Maki)

Après ablation aseptique du cathéter, un segment de 5 à 7 cm de l'extrémité distale est coupé et roulé au contact d'une gélose dans une boîte de Pétri. Un dénombrement supérieur ou égal à 15 UFC permet de distinguer significativement une infection d'une contamination et d'affirmer un diagnostic d'ILC. Cette technique présente une haute sensibilité mais une faible spécificité. Elle a pour inconvénient majeur de ne pouvoir explorer que la portion extraluminale du cathéter et ne permet pas le diagnostic d'une ILC d'origine endoluminale (42–44).

### 2.3.2.1.3 Culture quantitative

Après ablation aseptique du cathéter, un segment de 5 à 6 cm de l'extrémité distale est placé dans 1 mL d'eau stérile pour libération en milieu liquide des microorganismes adhérents au cathéter par différentes techniques (vortexage, ultrasons, flush). Un ensemencement de 0,1 mL de la suspension est alors effectué sur gélose. La quantification s'effectue en nombre d'UFC/mL, après correction du facteur de dilution initiale (1/10). Le seuil de positivité, permettant la distinction d'une infection par rapport à une colonisation, s'élève à 1000 UFC/mL. Cette technique a l'avantage de présenter en plus d'une haute sensibilité (97%), une haute spécificité (88%), en permettant notamment le diagnostic d'ILC endo et extra lumbales (44,45).

La culture de cathéter (semi-quantitative et quantitative) présente l'avantage majeur de permettre un diagnostic de certitude, mais nécessite l'ablation du cathéter et ne doit pas être effectuée de manière systématique lors de la suspicion d'une ILC. Cependant on constate actuellement que ce moyen de diagnostic est à l'origine de changements abusifs de CVC dans environ 75% des cas (31).

### 2.3.2.1.4 Culture de cathéter laissé en place

Des cultures quantitatives à partir du cathéter sans retrait de ce dernier sont possibles par l'intermédiaire d'un écouvillonnage du point de ponction. L'écouvillon effectué à partir de la zone entourant le point de ponction est ensemencé sur une boîte de culture. En parallèle, une hémoculture périphérique est réalisée. Si le nombre de colonies est supérieur à 15 UFC d'un microorganisme identique à celui retrouvé dans l'hémoculture périphérique, l'ILC est avérée. Cette méthode présente une bonne valeur prédictive négative (supérieure à 90%), mais une valeur prédictive positive imparfaite. Elle est utile en cas de suspicion clinique d'infection car permet d'affirmer l'absence d'ILC, mais n'est pas adaptée pour un dépistage. Elle a également comme inconvénient de ne pas être applicable aux CCI (44,46).

## 2.3.2.2 Les hémocultures

Les autres méthodes diagnostiques ne nécessitant pas le retrait du CVC ou du CCI sont les méthodes reposant sur la comparaison de résultats de couples d'hémocultures centrales et périphériques. Dans ces méthodes, sont prélevées simultanément, et dans les mêmes conditions (mêmes flacons, même quantité de sang,...), des hémocultures aérobies et anaérobies centrales au niveau du CVC ou CCI, et des hémocultures aérobies et anaérobies périphériques.

### 2.3.2.2.1 Méthode des hémocultures quantitatives

Si la concentration bactérienne retrouvée dans les hémocultures centrales est supérieure ou égale à cinq fois la concentration bactérienne des hémocultures périphériques, un diagnostic

d'ILC peut être posé. Pour les CVC tunnésés, une concentration bactérienne des hémocultures centrales supérieure à 100 UFC/mL évoque une infection, même isolée (47,48).

#### 2.3.2.2 Méthode des hémocultures différentielles

Cette méthode est basée sur le fait qu'une hémoculture prélevée au travers d'un dispositif infecté se positive beaucoup plus rapidement qu'une hémoculture prélevée simultanément sur voie veineuse périphérique située à distance du cathéter. Il a été démontré qu'en cas d'ILC avérée l'hémoculture prélevée au niveau du cathéter central se positive au moins 120 minutes avant l'hémoculture périphérique (49). Par conséquent, si les hémocultures centrales se positivent plus de deux heures avant les hémocultures périphériques, on peut affirmer un diagnostic d'ILC (50). Cette méthode nécessite l'utilisation d'automates permettant de noter l'heure de positivation des flacons d'hémoculture en lecture optique. Elle présente une bonne sensibilité (94%) et une bonne spécificité (91%) (50).

### 2.3.3 Critères diagnostiques

#### 2.3.3.1 Critères diagnostiques généraux

La majorité des recommandations, des définitions et des critères diagnostiques d'ILC émanent de sociétés savantes d'infectiologie, de soins intensifs ou de réanimation.

#### **Point de vue français**

Le Ministère en charge de la Santé, à l'initiative du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) a publié en mai 2007 un document définissant précisément les critères permettant le diagnostic des infections liées aux soins (51). Les définitions relatives aux ILC sont résumées dans la figure 1.

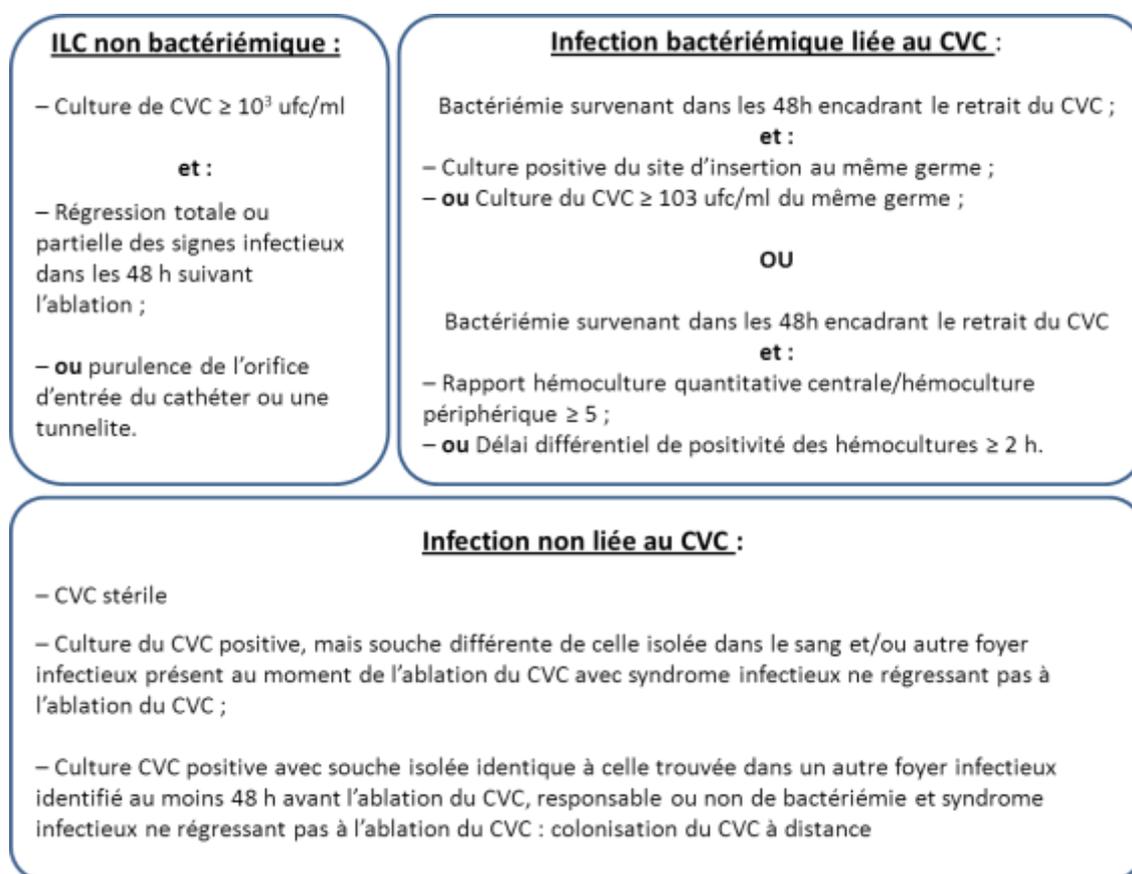
**Figure 1 : Définition d'une ILC selon les critères du CTINILS**

<p><i>Cathéters veineux centraux</i></p> <p><u>La bactériémie/fongémie liée au CVC est définie par :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• l'association d'une bactériémie/fongémie survenant dans les 48 h encadrant le retrait du CVC (ou la suspicion diagnostique d'infection de cathéter si celui-ci n'est pas retiré d'emblée)</li></ul> <p><b>Et :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• SOIT une culture positive avec le même micro-organisme sur l'un des prélèvements suivants : culture du site d'insertion ou culture du CVC <math>\geq 10^3</math> UFC/ml</li><li>• SOIT des hémocultures périphérique et centrale positives au même micro-organisme avec un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture périphérique <math>&gt; 5</math> ou un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique <math>&gt; 2</math> h, avec une positivité plus rapide pour l'hémoculture centrale.</li></ul> <p><u>En l'absence de bactériémie le diagnostic d'ILC repose sur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ILC locale :<ul style="list-style-type: none"><li>- culture de CVC <math>\geq 10^3</math> UFC/ml</li><li>- et la purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou une tunnelite,</li></ul></li><li>• ILC générale :<ul style="list-style-type: none"><li>- culture de CVC <math>\geq 10^3</math> UFC/ml</li><li>- et une régression totale ou partielle des signes infectieux généraux dans les 48 h suivant l'ablation du cathéter.</li></ul></li></ul>
---

Concernant les cathéters de longue durée (CVC et CCI) on peut lire : « L'ablation du cathéter n'étant pas toujours réalisée, le diagnostic d'ILC est souvent porté matériel en place. Dans ce cas, les méthodes de diagnostic avec cathéter en place trouvent toute leur importance : hémocultures différentielles, prélèvements locaux lorsqu'il existe une émergence cutanée. Par ailleurs, l'apparition de signes cliniques lors de l'utilisation de la ligne veineuse (branchement d'une perfusion) est hautement prédictive d'infection sur cathéter. Le délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique permet alors d'en faire le diagnostic ».

Dans la réactualisation de la douzième conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) concernant les ILC, publiée en 2002, on retrouve l'ensemble des définitions relatives aux ILC (31). Ces définitions sont résumées dans la figure 2 :

**Figure 2 : Définitions et critères diagnostiques d'une ILC selon la 12ème conférence de consensus de la SRLF de 2002**



### Point de vue américain

Les lignes directrices américaines relatives au diagnostic et à la prise en charge des ILC, publiées par l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) en 2001 et remises à jour en 2009, énoncent des recommandations relatives à l'établissement d'un diagnostic d'ILC (42). Ce document établit les critères d'un diagnostic définitif d'ILC. Ces critères sont relativement semblables à ceux évoqués dans les lignes directrices françaises, et reposent sur :

- l'isolement du même microorganisme dans au moins une hémoculture périphérique et une hémoculture centrale,
- ou sur des prélèvements d'hémocultures périphériques et centrales répondant aux critères différentiels de concentration ou de temps de positivation.

La différence majeure figurant dans les recommandations américaines par rapport aux recommandations françaises repose sur la valeur du facteur différentiel de concentration entre hémocultures centrales et périphériques, qui doit être supérieur ou égal à 3, alors que dans les recommandations françaises ce facteur doit être supérieur ou égal à 5 pour affirmer un diagnostic définitif d'ILC.

### 2.3.3.2 Cas particulier des ILC liées à la NPAD

En relation avec la NP, et plus particulièrement la NPAD, l'ESPEN a publié en 2009 des lignes directrices concernant l'utilisation des CVC en NP (10). Dans ces lignes directrices sont décrites les méthodes de choix permettant d'établir un diagnostic définitif d'ILC. Ces méthodes correspondent à celles recommandées par l'IDSA en 2001, à savoir d'une part, la culture de cathéter lors du changement ou du retrait de celui-ci, et d'autre part la comparaison des différences de concentration ou de temps de pousse des hémocultures périphériques et centrales lorsque le cathéter est laissé en place. Il est notamment précisé que la culture de cathéter ne doit pas être réalisée en routine mais uniquement lors d'une forte suspicion d'ILC. Il est également mentionné le fait que les cultures semi-quantitatives et quantitatives doivent être privilégiées à la culture qualitative. Cependant aucune valeur ou critère de positivité permettant d'établir un diagnostic de certitude n'est précisé.

En France, la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) a publié un document d'information relatif au diagnostic d'ILC en NP dans lequel figure un algorithme décisionnel pour le diagnostic positif d'une ILC (Annexe 1). Dans ce document il est également précisé les conditions indispensables dans lesquelles doivent être réalisées les hémocultures pour permettre un diagnostic de certitude. Parmi ces conditions il est mentionné l'importance de l'utilisation de flacons à hémocultures standards aérobies/anaérobies, l'importance de la simultanéité des prélèvements sur le CVC et en périphérie, et l'importance de prélever des volumes sanguins équivalents dans les flacons d'hémocultures centrales et périphériques. Une ILC est alors diagnostiquée lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

- les prélèvements sur CVC et les prélèvements périphériques présentent un différentiel de temps de pousse supérieur à 120 minutes,
- au minimum une hémoculture veineuse centrale et une hémoculture périphérique sont positives au même germe.

En conclusion, de nombreuses recommandations concernant les définitions et le diagnostic d'ILC coexistent, mais l'ensemble de ces recommandations repose sur un certain nombre de critères communs dont les principaux sont : une culture de cathéter positive ou un différentiel de concentration ou de temps de pousse défini entre un couple d'hémocultures centrales et périphériques. C'est donc sur ces critères principaux que nous avons fondé notre analyse.

## 2.4 Moyens de prévention des ILC

Les ILC peuvent engendrer de nombreuses conséquences dans la prise en charge des patients de NPAD. Au long cours, les épisodes itératifs d'ILC peuvent engendrer une diminution du capital veineux, pouvant parfois aller jusqu'à compromettre la poursuite de la NPAD et engager ainsi le pronostic vital des patients (12). Parallèlement, la prise en charge des ILC en milieu hospitalier engendre une prolongation de la durée des séjours et génère une augmentation importante des coûts d'hospitalisation et de prise en charge des patients de NPAD. Dans le but de préserver au maximum le capital veineux des patients et de limiter les coûts de prise en charge hospitalière des ILC il est donc indispensable de mettre en place des moyens de prévention efficaces. Les principaux moyens de prévention de la survenue d'ILC, en plus de ceux cités précédemment (choix du cathéter, choix de la voie veineuse d'abord) sont exposés ci-après.

### 2.4.1 Technique aseptique de pose et de manipulation du cathéter

Un des facteurs les plus élémentaires, mais primordial dans la prévention des ILC est le respect des conditions aseptiques lors de la pose et de la manipulation des CVC ou des CCI. Le respect des conditions aseptiques est favorisé par l'élaboration de protocoles et procédures standardisés relatifs à la pose et à la manipulation des VVC (10). Les lignes directrices américaines relatives à la prévention des ILC décrivent les principes généraux permettant le maintien des conditions aseptiques lors de l'insertion et des interventions sur la VVC (11). Parmi ces principes on retrouve notamment les procédures d'hygiène des mains (lavage des mains avec du savon conventionnel et de l'eau, ou en utilisant des désinfectants pour les mains à base d'alcool) à appliquer avant et après tout geste effectué sur le cathéter ou à proximité du site d'insertion. Ces recommandations préconisent également le port d'équipements de protections maximales stériles (paire de gants stériles, blouse stérile, masque et charlotte). Enfin il est également recommandé avant l'insertion d'un cathéter de nettoyer la peau du patient avec de la chlorhexidine alcoolique 0,5%. En cas de contre-indication à la chlorhexidine, un antiseptique iodé ou de l'alcool à 70% peuvent être utilisés.

## 2.4.2 Formation du personnel soignant et des patients

De manière à promouvoir les bonnes pratiques de soins il est également important de mettre en place un enseignement continu et adapté destiné à l'ensemble du personnel soignant. Cet enseignement doit porter sur les procédures de pose et de manipulations aseptiques, mais également sur le contrôle et les moyens de prévention de la survenue d'ILC. Il peut s'effectuer à l'aide de sessions périodiques de formations et d'évaluations ainsi que par l'élaboration de support papier (affiche, poster) promouvant les bonnes pratiques (52,53).

En NPAD, le patient (ou l'entourage proche du patient) est souvent acteur des soins prodigués au niveau du cathéter et ce, en particulier lors du branchement et du débranchement de la NP ou encore lors du rinçage de la ligne de perfusion. Il est donc primordial lors de l'instauration d'une NPAD, d'éduquer et de sensibiliser de manière adéquate le patient et son entourage aux mesures de manipulations aseptiques (54). Cette éducation devrait être prodiguée par l'intermédiaire d'un programme d'enseignement formel portant sur les soins de cathéter et sur les moyens de prévention et de détection des complications. L'utilisation de brochures spécifiques ou de vidéos pour l'enseignement, ainsi que l'affiliation à des organisations nationales de soutien, sont associées à une diminution du risque de survenue d'ILC (23). Dans l'étude rétrospective publiée par Santarpia *et al.* en 2002 visant à évaluer entre autre l'impact des mesures de prévention sur le taux d'ILC chez des patients de NPAD, l'incidence des ILC a été divisée par 2 (de 6,8 à 3,2 ILC/1000 jours cathéters) suite à la mise en place d'un programme intensif d'éducation des patients (21).

## 2.4.3 Utilisation de pansements du site d'insertion

Les pansements stériles du site d'insertion agissent comme première barrière à l'environnement. L'efficacité occlusive sur le site est démontrée (31). D'après les recommandations de l'ESPEN de 2009, il est préconisé d'utiliser un pansement du site d'insertion dans le cas de CVC non tunnelisés (10). Ce pansement doit être changé tous les 7 jours, ou moins en cas de dépôt d'humidité sous le pansement ou si l'intégrité du pansement n'est plus intacte. Concernant le choix du pansement du site d'insertion, il est préconisé d'utiliser un pansement transparent semi-perméable permettant une surveillance visuelle quotidienne du site (10,11,31). Cependant en cas de transpiration abondante du patient au niveau du site d'insertion, ou en présence d'un saignement ou d'un suintement, il est préférable d'utiliser un pansement de gaze stérile. Cette nécessité doit être réévaluée tous les jours et la gaze changée lorsque l'inspection du site d'insertion est nécessaire ou lorsque le pansement devient humide, desserré ou sale. Un pansement de gaze doit être remplacé par un pansement transparent le plus tôt possible (10,11). Les pansements imprégnés de chlorhexidine semblent efficaces dans la réduction de la contamination extraluminale et leur utilisation doit être prise en considération chez les patients adultes

porteurs de CVC non tunnésés et à risque d'infections élevé (10). En effet Timsit *et al.* ont montré dans un essai randomisé, contrôlé et multicentrique que l'utilisation de pansements de chlorhexidine chez près de 2000 patients adultes en soins intensifs permettait de réduire l'incidence d'ILC de 1,3 à 0,3 pour 1000 jours cathéters (55). Dans le cas de CVC tunnésés ou de CCI utilisés au long cours, les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de pansements du site d'insertion jusqu'à sa guérison. Mais aucune recommandation quant à la nécessité d'utiliser ces pansements après cicatrisation du site d'insertion n'a été formulée (11), bien que leur utilisation au long cours soit pratiquée par de nombreux centres (12).

#### 2.4.4 Utilisation de cathéters imprégnés d'antibiotiques

En théorie, l'utilisation de CVC imprégnés d'antibiotiques réduirait l'adhérence bactérienne et donc la probabilité de formation d'un biofilm sur la surface interne du cathéter, ce qui serait à l'origine d'une diminution de l'incidence des ILC. Cependant du fait de données cliniques peu étayées, notamment dans le contexte de la NPAD au long cours, l'utilisation de cathéters imprégnés d'antibiotiques n'est pas recommandée.

#### 2.4.5 Utilisation de solutions verrous

Les solutions verrous sont des solutions destinées à être instillées dans la lumière d'un cathéter, et à demeurer en place pour une période définie pendant laquelle le cathéter n'est pas utilisé. Ces solutions peuvent se composer de sérum physiologique, d'héparine, d'antibiotiques ou d'antiseptiques, et ont pour but la prévention ou le traitement des ILC.

En NPAD, ces solutions sont généralement utilisées à titre préventif, et sont laissées en place dans la lumière d'un CVC ou CCI entre deux branchements de NP. Il existe plusieurs types de solutions verrous utilisées dans la prévention des ILC chez les patients de NPAD.

Les principales solutions verrous décrites dans la littérature sont les suivantes :

- solutions verrous d'antibiotiques,
- solutions verrous d'éthanol 70%,
- solutions verrous de taurolidine.

Il existe également des solutions verrous composées d'héparine, mais qui s'avèrent inefficaces dans la prévention du risque de contamination des cathéters (10). Ces solutions ne sont donc pas recommandées dans la prévention des ILC. De plus, il a été démontré que l'héparine pourrait favoriser le développement du biofilm (56); du fait notamment de la capacité de production par le staphylocoque doré d'une protéine de liaison à l'héparine (57).

Malgré la présence de preuves dans la littérature de l'efficacité de l'utilisation de solutions verrous en prévention des ILC, il n'existe pas de consensus ou de recommandations officielles concernant le choix de la solution verrou à privilégier dans la pratique clinique et notamment chez les patients de NPAD (27).

#### 2.4.5.1 Les solutions verrous d'antibiotiques

Les antibiotiques employés comme solutions verrous peuvent être utilisés seuls ou en association, et à différentes concentrations. Les deux principales molécules utilisées sont la vancomycine et la gentamicine (52), mais d'autres antibiotiques tels que la ciprofloxacine, la minocycline, l'amikacine, la céfazoline, le céfotaxime et la ceftazidime ont été décrits dans la littérature (11). La plupart des études visant à évaluer l'efficacité des verrous d'antibiotiques dans la prévention des ILC a été réalisée chez des patients d'hémodialyse ou chez des patients d'oncologie, mais il n'existe pas ou peu de données sur l'évaluation de l'efficacité de ces verrous en NPAD (29,52). Bien que la plupart des études indiquent un effet bénéfique de ces verrous en terme de prévention des ILC (29,58–60), il est difficile de d'établir des conclusions claires, en raison de la variabilité entre les études dans le choix de l'antibiotique et de sa concentration (52). De plus, dans la majorité de ces études, l'efficacité des verrous d'antibiotiques dans la prévention des ILC a été majoritairement démontrée pour des patients neutropéniques ou à haut risque de neutropénie (61). De plus, l'utilisation de verrous d'antibiotiques exposerait à un risque plus élevé d'effets indésirables (toxicités (62), allergies (29)). Il est également fréquemment rapporté dans la littérature un risque augmenté de développement de résistances (61,63–65). Enfin, les verrous antibiotiques ont révélé une faible efficacité sur le biofilm déjà formé (39,66). Au vu de l'ensemble de ces données, les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de verrous antibiotiques dans la prévention d'ILC uniquement chez des patients présentant des risques élevés d'ILC avec antécédents d'ILC multiples, malgré la mise en œuvre des mesures de préventions recommandées (11,42). Il n'existe cependant aucune recommandation concernant le choix de la substance antibiotique offrant le meilleur rapport efficacité/tolérance dans la prévention des ILC (29,52). En règle générale, l'antibiotique doit être choisi en fonction des données épidémiologiques locales, au regard des souches responsables de bactériémies.

#### 2.4.5.2 Les solutions verrous d'éthanol

En NPAD, les solutions verrous d'éthanol ont été utilisées pour la première fois dans les années 1980, dans la prévention des occlusions de cathéters provoquées par l'accumulation de lipides provenant d'administrations répétées de mélanges de NP (67). Elles sont actuellement employées avant tout pour leurs propriétés antiseptiques dans la prévention d'ILC chez des patients porteurs de VVC au long cours.

L'éthanol est un agent désinfectant à large spectre, présentant des propriétés bactéricides et fongicides (52,68). Il dénature de manière non spécifique les protéines de la membrane cellulaire des microorganismes. Son efficacité dans la prévention des ILC chez les patients de NPAD a été largement décrite dans la littérature (28,68–76). D'une manière générale, les données de la littérature démontrent une diminution significative de l'incidence des ILC chez les patients bénéficiant de verrous d'éthanol préventifs (68,71,74). Dans la plupart des

études cette diminution est associée à une diminution du nombre de changements de cathéters (28,72). Leur utilisation dans la prévention des ILC est actuellement préconisée par l'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), au même titre que les verrous d'antibiotiques, chez des patients de NPAD présentant des épisodes d'ILC multiples malgré l'application stricte des mesures de prévention recommandées (77). Les principales données de la littérature relatives à l'efficacité des verrous d'éthanol chez des patients de NPAD sont résumées dans l'annexe 2.

D'autres études ont montré également que les verrous d'éthanol présentaient une activité efficace sur la formation du biofilm et sur le biofilm déjà formé. Cette efficacité s'explique notamment par sa capacité à diffuser au travers de la matrice de polysaccharides constitutifs du biofilm bactérien. Certaines études *in vitro* ont montré que l'éthanol était efficace dans la pénétration et dans la destruction de biofilms déjà formés lorsque la concentration en éthanol était supérieure ou égale à 30% (68,78). Cependant, *in vivo*, la plus grande efficacité de l'éthanol sur les biofilms déjà formés a été observée pour des concentrations plus élevées (70%) (12,75,79). L'éthanol 70% agit également sur la formation du biofilm en éradiquant les microorganismes tels que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Candida albicans*, pour des temps de contact compris entre 1h et 4h (80). Un autre avantage observé lors de l'utilisation de verrous d'éthanol est la non apparition de phénomènes de résistance (78). Cela peut notamment s'expliquer par le fait que, contrairement aux verrous d'antibiotiques, les verrous d'éthanol agissent de manière non spécifique vis-à-vis des protéines constitutives de la membrane des microorganismes (68).

Cependant, on constate dans l'ensemble de ces études une grande variabilité des conditions analytiques concernant d'une part la taille et les caractéristiques des populations étudiées (populations adultes et pédiatriques) mais surtout concernant le protocole d'administration des verrous d'éthanol. En effet dans ces études on relève une diversité des concentrations d'éthanol (25 ou 70%) et des volumes, ainsi qu'une variabilité des fréquences d'administration (tous les jours, 3x/semaine ou 1x/semaine) et des durées d'instillation des verrous dans la lumière des cathéters (2 à 4h,  $\geq$  4h ou encore 12h) (28,68,71,72,74). Par conséquent, bien que l'ensemble des données de la littérature semble converger vers une conclusion unanime d'une efficacité prouvée des verrous d'éthanol dans la prévention d'ILC chez des patients de NPAD, il est difficile d'établir des recommandations et des consensus clairs concernant les conditions d'utilisation optimisant leur efficacité au long cours (69,79). L'ASPEN a ainsi conclu dans ses recommandations cliniques de 2014 que pour établir les conditions d'utilisation permettant une efficacité optimale des verrous d'éthanol (concentration, nombre d'administration par semaine, et durée d'instillation) d'autres études étaient nécessaires (79).

Certaines études ont également montré que l'utilisation de verrous d'éthanol pouvait être à l'origine d'effets secondaires, représentant un inconvénient majeur à son utilisation. Les effets secondaires majoritairement retrouvés sont : de la fatigue, des maux de tête, des étourdissements, une rougeur du visage (« facial flushing »), des nausées, des vertiges et un goût d'alcool dans la bouche (69). Un phénomène de syncope a également été observé après le flush de la solution dans la circulation (81). Pieroni *et al* ont également décrit la survenue d'une irritabilité après administration des verrous (68). La plupart de ces effets seraient atténués par la diminution du volume, de la concentration, ou encore de la fréquence d'administration des solutions verrous instillées dans la lumière du cathéter (69). De plus, l'ensemble de ces effets indésirables semble sans gravité apparente et leur incidence reste faible. Mais dans certaines études, leur survenue a entraîné une discontinuité de la thérapie préventive, ce qui pourrait entraver le bénéfice de l'efficacité démontrée des verrous d'éthanol dans la prévention des ILC (81). D'autres études ont montré également que l'utilisation de verrous d'éthanol pouvait entraîner des anomalies biologiques des marqueurs hépatiques avec notamment une élévation prédominante des transaminases (69,82). Or cet effet pourrait interférer avec un diagnostic précoce de pathologies hépatiques, complications fréquentes de la NPAD et dont la prévention repose entre autre sur le suivi régulier des marqueurs hépatiques. Un autre inconvénient relatif à l'utilisation de verrous d'éthanol, rapporté dans certaines études, est l'augmentation de l'incidence des occlusions de cathéter (82). Cependant cette conclusion n'est pas vérifiée dans l'ensemble des études et reste controversée (79,81). Une dernière complication associée à l'utilisation des verrous d'éthanol, décrite dans la littérature, est la perte d'intégrité du cathéter au long cours avec altérations de sa structure, accompagnées d'un phénomène d'élution de molécules à partir des polymères constituant le cathéter (82,83). Ce phénomène a d'avantage été observé pour les cathéters en PUR (82). Aussi, dans les recommandations cliniques de l'ASPEN de 2014, la question du choix du matériau de cathéter à privilégier dans l'utilisation de verrous d'éthanol au long cours reste ouverte (79). On peut donc conclure que malgré l'efficacité démontrée des verrous d'éthanol dans la prévention des ILC chez des patients de NPAD au long cours, d'autres études sont nécessaires pour évaluer leur tolérance, et optimiser ainsi leur utilisation.

#### 2.4.5.3 Les solutions verrous de taurolidine

La taurolidine est un agent antiseptique utilisé dans la composition de solutions verrous, visant à prévenir ou à traiter les ILC chez des patients porteurs de CVC ou de CCI. Les solutions verrous de taurolidine sont des solutions prêtes à l'emploi, à usage unique, stériles, apyrogènes, conditionnées sous forme d'ampoules sécables de 3 ou 5mL. Il existe plusieurs présentations :

- Le Taurolock<sup>®</sup>, composé de Taurolidine à 1,35%, agent antimicrobien classé parmi les antiseptiques, et de citrate de sodium à 4% qui possède une activité anticoagulante par chélation du calcium.
- Le Taurolock U25000<sup>®</sup> ou Taurolock urokinase<sup>®</sup>, composé en plus de la taurolidine et du citrate, d'urokinase 25000 UI, agent thrombolytique. Il est indiqué dans prévention des occlusions de cathéter et dans l'optimisation de la destruction du biofilm.
- Le Taurolock HEP 500<sup>®</sup> ou Taurolock hépariné<sup>®</sup>, composé de taurolidine, de citrate, et d'héparine (500 UI/mL). Il présente ainsi un effet anticoagulant renforcé apporté par le citrate et l'héparine et est indiqué pour tout type de cathéters (silicone ou PUR) qui associent un risque septique et un risque thrombotique.

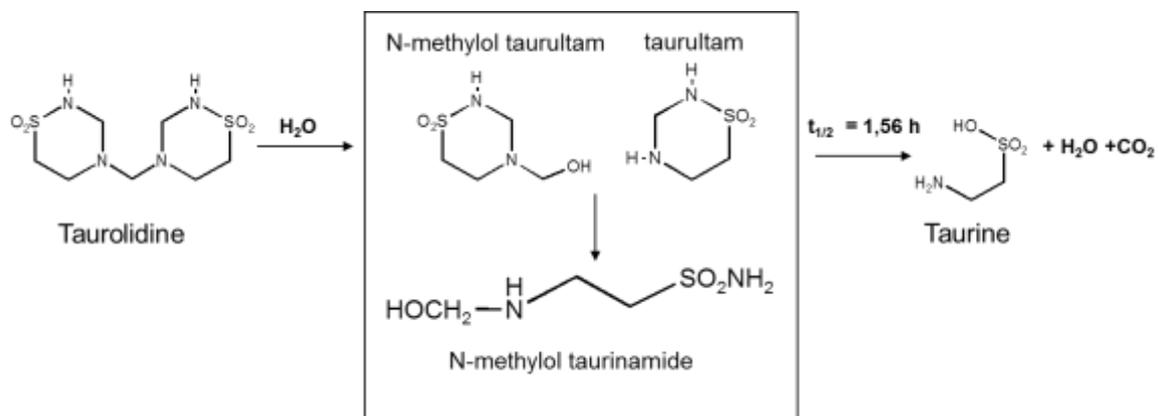
L'ensemble de ces présentations disposent d'un statut de DM avec un marquage CE. Le Taurolock<sup>®</sup> et Taurolock urokinase<sup>®</sup> font partie des DM de classe IIa, tandis que le Taurolock hépariné<sup>®</sup>, (au même titre que les solutions d'héparine employées comme verrous) appartient à la classe III.

Les solutions verrous de taurolidine présentent trois objectifs principaux :

- la prévention de la récurrence et le traitement des infections liées à une VVC par réduction de la prolifération bactérienne et fongique,
- la prévention et la réduction de la formation du biofilm,
- le maintien de la perméabilité du cathéter par prévention de la formation de thrombus.

La taurolidine agit par l'intermédiaire de son métabolite, le N-méthylol taurinamide obtenu par hydrolyse. Celui-ci agit par un transfert irréversible de son groupe méthylol sur la membrane cellulaire des bactéries et des champignons et plus particulièrement au niveau des groupements amino des sucres aminés et des résidus de lysine des glycoprotéines. Il se fixe également sur les endotoxines. Cela provoque une lyse membranaire et une inactivation des endotoxines (84) (Figure 3).

**Figure 3 : Mécanisme d'action de la taurolidine**



La taurolidine présente des propriétés bactéricides et fongicides avec un spectre d'activité large (1,85). Elle est active sur les bactéries gram positif tels que les staphylocoques (SGN, *Staphylococcus aureus* dont *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA)), et les entérocoques dont les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Elle est également active sur les bactéries gram négatif (ex : *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactéries,...) ainsi que sur les champignons (ex : *Candida albicans*,...) (86).

Les solutions verrous de taurolidine exercent également une action sur la prévention de la formation du biofilm et sur l'éradication de biofilms déjà formés (22). Tout d'abord l'association de taurolidine et de citrate, par leurs propriétés anti-adhérentes, anticoagulantes et chélatrices, entraîne une perturbation de l'adhésion des bactéries à la surface des cathéters et défavorise ainsi la formation du biofilm (87). Dans un essai prospectif randomisé contrôlé publié par Dümichen *et al.* en 2012, aucune colonisation de cathéter n'a ainsi été retrouvée chez les patients pour lesquels la taurolidine a été mise en place directement après la pose du cathéter (87). Dans une étude visant à évaluer l'effet bactéricide et fongicide de plusieurs solutions verrous de taurolidine, Olthlof *et al.* ont montré que l'ensemble des solutions contenant de la taurolidine prévenait la croissance de bactéries et de champignons (88). Enfin Allon *et al.* ont démontré l'efficacité des verrous préventifs de taurolidine dans l'éradication de biofilms déjà formés à la surface des cathéters chez des patients d'hémodialyse (1). Ces données corroborent les conclusions de l'étude *in vitro* de Shah *et al.*, menée en 2002. Dans cette étude, il a été démontré qu'une solution de 675 mg/L permettait l'éradication de plus de 99% de *Staphylococcus epidermidis*, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Enterococcus faecalis* après une mise en contact de 24h. Une concentration de taurolidine de 13500 mg/L permettait l'éradication de *Candida albicans* dans les mêmes conditions. De plus, il a également été comparé l'efficacité de solutions de taurolidine et d'héparine sur l'éradication de biofilms formés sur des disques de silicone. La solution de taurolidine a entraîné une réduction médiane de 4,8 logs, tandis que la solution d'héparine a entraîné une réduction médiane de 1,7 logs ( $P < 0,01$ ) (89).

La taurolidine a tout d'abord été utilisée comme agent antiseptique dans le traitement des péritonites et des empyèmes (90,91). Elle a ensuite été utilisée dans de nombreuses autres indications : tumeurs malignes, ostéomyélite, fasciite nécrosante, infections oro-faciales, et glioblastome (22). Actuellement elle est utilisée dans de nombreux domaines thérapeutiques tels que la dialyse, l'oncologie, l'hématologie, la réanimation, la médecine interne ou encore la pneumologie. Dans le domaine de la NP elle a été utilisée pour la première fois en 1987, après que sa tolérance et sa compatibilité avec les nutriments utilisés, y compris les émulsions lipidiques, aient été prouvées (92). Le premier cas rapportant l'utilisation de taurolidine chez un patient, en prévention des ILC, dans le domaine de la NPAD, a été publié en 1993. Il s'agissait d'un patient atteint de maladie de Crohn présentant de multiples

récidives d'ILC. Après l'utilisation de verrous de taurolidine, ce patient n'a pas présenté de nouvel épisode d'ILC pendant 12 mois jusqu'à l'arrêt des verrous où un nouvel épisode d'ILC a été décrit. Pour la première fois, l'utilisation de taurolidine a alors été recommandée chez un patient de NPAD au long cours (93).

En NP, le verrou de taurolidine est instillé dans la lumière du CVC ou du CCI entre deux branchements de poche de NP. Le volume instillé peut varier en fonction du type de VVC (i.e. 3 mL en moyenne pour un CCI, 0,5 mL pour un dispositif pédiatrique) et est déterminé de manière à remplir la totalité de chaque branche de la VVC en place. A notre connaissance il n'existe pas d'études ayant examiné le meilleur temps de contact, mais en général la pratique usuelle est de laisser le verrou de taurolidine dans la lumière des cathéters pendant 12h (22,24). Il est recommandé de réaspirer le verrou avant chaque nouvelle utilisation du dispositif. Cependant lorsque la réaspiration du verrou est impossible, l'injection est alors tolérée (94).

Comparativement à l'usage d'autres solutions verrous en NPAD, l'utilisation des verrous de taurolidine est plus récente. De ce fait, nous disposons de peu de recul, et peu de données de littérature décrivent l'efficacité et la tolérance de verrous de taurolidine dans une population adulte de NPAD au long cours. De plus, la majorité des études visant à évaluer l'efficacité de la taurolidine dans la prévention des ILC a été menée chez des patients d'hémodialyse (27). Le but de notre étude est donc de démontrer l'efficacité et la tolérance de la taurolidine employée en prévention des ILC dans le domaine de la NPAD.

## 3 MATERIEL ET METHODE

### 3.1 Hypothèse de recherche et objectifs

Notre hypothèse de recherche est que l'utilisation de verrous de TLC en prévention des ILC chez des patients adultes de NPAD dispose d'un rapport bénéfice/risque positif, dans le sens qu'il diminuerait le taux d'ILC en disposant d'une sécurité d'emploi favorable.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'instauration de verrous de TLC dans la prévention des ILC chez des patients adultes bénéficiant d'une NPAD.

Les objectifs secondaires sont :

- de connaître l'impact de l'administration préventive de verrous de TLC sur le nombre et la durée des séjours d'hospitalisation et le nombre de changements de cathéters,
- de démontrer par l'intermédiaire d'une évaluation médico-économique que l'utilisation de verrous de TLC dans la prévention des ILC chez des patients adultes de NPAD est coût-efficace.

### 3.2 Caractéristiques de l'étude

Pour cela, nous avons mis en place un suivi rétrospectif de cohorte, quantitatif, observationnel portant sur une comparaison de données de patients de NPAD avant et après mise sous verrous de TLC. Le recueil des données s'étend du 1<sup>er</sup> juillet 2009 au 1<sup>er</sup> juillet 2013.

Comme chaque patient inclus dans cette étude a une date d'instauration de NPAD et une date de mise sous verrous de TLC qui lui est propre, nous n'avons pas voulu définir une période pré et post verrous de TLC unique et applicable à l'ensemble des patients. Ainsi des périodes d'analyse propres à chaque patient ont été définies de manière à ce que la comparaison avant et après mise sous verrous de TLC soit effectuée sur des périodes identiques (même nombre de jours avant et après l'instauration des verrous au long cours). Pour chaque patient les périodes d'analyse avant et après sont centrées sur la date d'instauration des verrous de TLC du patient, et ont été définies de sorte que :

- soit la durée avant était la durée limitante (début de la mise sous NPAD)
- soit la durée après était la durée limitante (arrêt de la mise sous NPAD ; décès)

### 3.3 Population étudiée

La population étudiée est constituée de patients adultes âgés de plus de 18 ans, nécessitant l'administration de NP au long cours par l'intermédiaire d'une VVC (CVC ou CCI) et pris en charge par le centre agréé de NPAD du CHRU de Lille. Les patients dont l'administration de

NP s'effectue via une fistule artério-veineuse ont été exclus, ainsi que les patients bénéficiant d'une NP transitoire pour une durée inférieure à 3 mois. Le critère principal d'inclusion des patients dans cette étude est la mise sous verrous de TLC entre le 1<sup>er</sup> juillet 2009 et le 1<sup>er</sup> juillet 2013. Ont été exclus de l'étude les patients présentant des périodes d'analyse pré et post – TLC inférieures à 60 jours. Les patients inclus doivent avoir été suivis par l'équipe médicale du service de NPAD du CHRU de Lille, pendant toute la durée de l'étude ou depuis la date d'instauration de la NPAD si celle-ci a eu lieu au cours de l'étude. Les patients suivis par un autre centre de NPAD agréé entre le 1<sup>er</sup> juillet 2009 et le 1<sup>er</sup> juillet 2013 ont été exclus pour cause de perte de suivi. Ont également été exclus de cette étude les patients pour lesquels la durée totale des séjours d'hospitalisation était supérieure au temps passé au domicile pour cause de morbidités associées, car le profil d'exposition de ces patients ne correspond plus au profil de patients de domicile de l'étude. Enfin nous avons également exclu de cette étude les patients pour lesquels nous avons constaté une non-observance avérée à l'utilisation de verrous de TLC.

### 3.4 Protocole d'utilisation des verrous de taurolidine

Le CHRU de Lille utilise des verrous de taurolidine depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2011 dans la prévention des ILC chez des patients nécessitant l'administration de NP au long cours et pris en charge par le centre agréé de NPAD du CHRU de Lille. La solution verrou utilisée est le Taurolock hépariné<sup>®</sup>, présentée sous forme d'ampoule de 3 mL et composée de taurolidine, de citrate, et d'héparine. Le protocole mis en place prévoit qu'une solution de 3 mL de Taurolock hépariné<sup>®</sup> (volume suffisant pour remplir la lumière du cathéter) est instillée dans la lumière des CVC ou CCI puis laissée en place entre deux branchements de NP. Avant le branchement de la NP suivante le verrou est réaspiré et le cathéter est rincé avec du sérum salé.

Une autre spécialité de taurolidine, le Taurolock Urokinase<sup>®</sup>, est également utilisée au CHRU de Lille, notamment le premier jour d'une ILC ou suspicion d'ILC, ou lorsque le CVC ou le CCI est bouché ou les prélèvements rendus difficiles.

Avant l'utilisation de verrous de taurolidine, le CHRU de Lille utilisait des verrous de sérum salé, ou d'héparine. Lors d'une infection sur VVC, le verrou était interrompu, et un traitement antibiotique était instauré, suivi ou accompagné d'un verrou antibiotique pendant une durée de 28 jours (Figure 4).

Figure 4: Procédure appliquée en cas d'ILC avant l'utilisation de TLC au CHRU de Lille



Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2011, le protocole mis en place au CHRU de Lille est le suivant :

Lors d'une première infection ou suspicion d'infection, la NP est interrompue pour une durée de 48h. Les verrous quotidiens de sérum salé usuellement utilisés avant la mise sous TLC sont également suspendus. Le premier jour de l'infection un verrou de 3 mL de solution reconstituée de Taurolock Urokinase<sup>®</sup> est instillé dans la voie centrale pour une durée pouvant aller de 45 minutes minimum à 48h maximum. Un traitement antibiotique est instauré par voie périphérique pendant une durée variant de 14 à 28 jours selon l'antibiotique utilisé. Si le patient est apyrétique au bout de 48h, l'infection avérée et le germe identifié, alors le verrou de Taurolock Urokinase<sup>®</sup> peut être réaspiré. Le cathéter est alors rincé avec 10 mL de sérum salé. La NP peut être réinstaurée et des verrous de Taurolock hépariné<sup>®</sup> sont initiés pour une durée de 1 mois post-infection. Au terme de ce mois, les verrous de taurolidine sont arrêtés et les verrous de sérum salé sont réinstaurés.

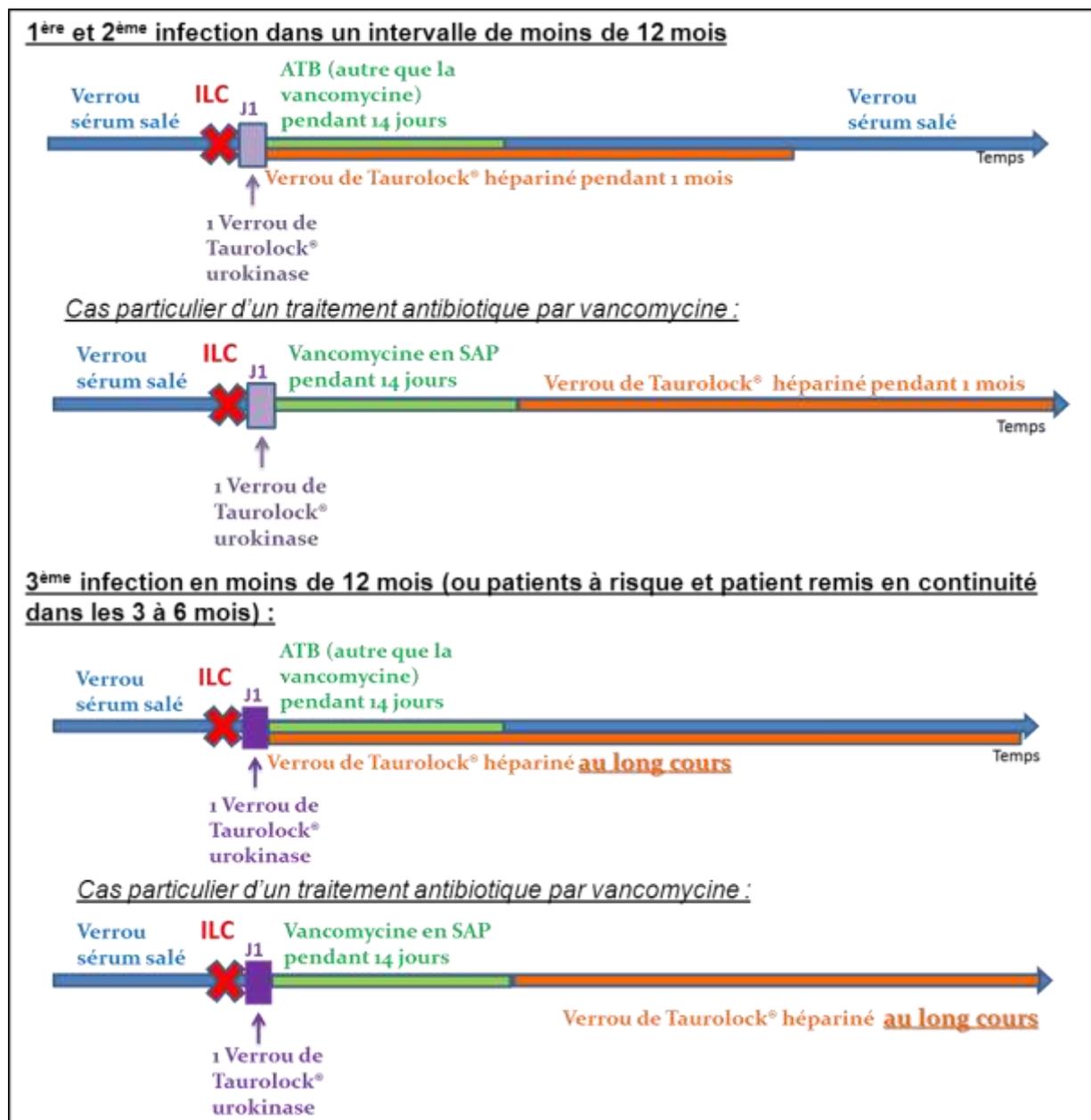
Lors d'une deuxième infection survenant dans un intervalle de moins de 12 mois suivant la première infection, la procédure est identique.

Lors de la troisième infection survenant également dans un intervalle de moins de 12 mois suivant la première infection, les verrous de taurolidine sont alors instaurés au long cours, sauf en cas d'intolérance majeure.

On peut citer quelques cas particuliers :

- Les verrous de Taurolock hépariné<sup>®</sup> sont instaurés au long cours d'emblée lors d'une première infection chez des patients dits à risque (c'est-à-dire présentant un certain nombre de comorbidités associées) ou encore lors d'une première infection chez des patients sous NPAD transitoire remis en continuité dans les 3 à 6 mois suivant le début de la NPAD.
- Lors d'un traitement antibiotique par vancomycine, le protocole est légèrement différent : Les verrous de taurolidine ne sont pas instaurés en même temps que le traitement antibiotique mais au terme de celui-ci (Figure 5).

Figure 5: Procédure appliquée en cas d'ILC depuis l'utilisation des verrous de TLC



### 3.5 Critères d'évaluation

Pour répondre à notre hypothèse de recherche et pour pouvoir évaluer la tolérance et l'efficacité des verrous de TLC nous avons défini un certain nombre de critères d'évaluation.

#### 3.5.1 Évaluation de la tolérance

Le critère principal d'évaluation de la tolérance des verrous de TLC est le nombre d'effets indésirables survenus à la suite de l'administration de ces verrous, déclarés par les patients, suite à une enquête réalisée par le biais de courriers adressés auprès d'eux, et par le personnel soignant (infirmiers, médecins).

### 3.5.2 Évaluation de l'efficacité

Concernant l'évaluation de l'efficacité, le critère d'évaluation principal est le taux d'ILC pour 1000 jours cathéters avant et après mise sous TLC. Les autres critères définis pour évaluer l'efficacité de l'utilisation de verrous de TLC incluent :

- le nombre de changements de CVC ou CCI avant et après mise sous verrous de TLC,
- le nombre de séjours d'hospitalisation avant et après mise sous TLC,
- la durée totale et durée moyenne des séjours avant et après mise sous TLC.

Nous considérons qu'il y a suspicion d'ILC dès lors qu'un patient présente des signes cliniques et symptômes de bactériémie (fièvre, frissons, hypotension, tachycardie,...) sans autre porte d'entrée ou foyer infectieux évident et connu autre que la VVC. Pour confirmer un épisode d'ILC des prélèvements biologiques sont alors effectués :

- hémocultures aérobies et anaérobies centrales prélevées sur CVC ou CCI,
- hémocultures aérobies et anaérobies périphériques,
- bilan sanguin avec Numération Formule Sanguine (NFS) et dosage de CRP,
- bilan complémentaire pour diagnostic différentiel : Biologie Urinaire (BU), Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU) et une radiographie du thorax,
- ± culture du CVC ou du CCI en cas de retrait ou de changement de celui-ci.

Dans notre étude nous avons dissocié les épisodes d'ILC en deux catégories : ILC certaines et ILC probables. Cette distinction repose essentiellement sur l'application de critères diagnostiques stricts issus de recommandations officielles (10,42). Parmi ces critères nous sommes essentiellement basés sur la comparaison des temps de positivité des hémocultures centrales et périphériques, et sur les résultats de culture de CVC ou de CCI si elle avait eu lieu.

Nous avons ainsi défini une ILC comme certaine :

- lorsque la culture du cathéter était positive,
- ou lorsque les hémocultures centrales et périphériques se positivaient au même germe, et que le délai de positivité de l'hémoculture périphérique était supérieur à deux heures par rapport à l'heure de positivité de l'hémoculture centrale.

Nous avons défini une ILC comme probable :

- lorsque les signes cliniques étaient associés à au moins une hémoculture centrale ou périphérique positive, avec l'ensemble des autres prélèvements et examens complémentaires négatifs (ECBU, radiographie de thorax, ...) permettant d'éliminer la probabilité d'un autre foyer infectieux,

- ou lorsque les hémocultures centrales et périphériques se positivaient au même germe mais que nous ne pouvions définir le délai de positivité entre les deux, et qu'éventuellement la culture du CVC ou du CCI n'a pu être réalisée.

Pour rapporter le nombre d'ILC sur 1000 jours cathéters, nous avons identifié pour chaque patient le nombre total de branchements de poches de mélanges nutritifs pour la période avant et après mise sous verrous de TLC. Pour cela nous avons relevé dans un premier temps les schémas d'administration de chaque patient, à savoir le nombre de branchements de poches de mélanges nutritifs par semaine.

Pour les autres critères d'évaluation nous avons mesuré des variables globales et des variables relatives aux ILC totales (ILC certaines ou probables) et certaines. Par exemple concernant le nombre de changements de CVC ou CCI avant et après instauration de TLC nous avons d'une part quantifié le nombre total de changements de CVC ou de CCI, quel que soit le motif du retrait (ILC, thrombose, déplacement accidentel par le patient,...), puis le nombre de changements liés à une ILC (certaine ou probable).

Nous avons effectué la même démarche d'analyse pour le nombre de séjours d'hospitalisation, pour la durée moyenne et la durée totale de ces séjours.

Au final nous avons donc défini 14 variables résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Ensemble des critères d'évaluation de l'efficacité des verrous de TLC étudiés**

Critères d'évaluation	Variables
Taux d'ILC pour 1000 jours cathéters avant et après mise sous TLC	- Taux d'ILC totales/1000 jours cathéters - Taux d'ILC certaines/1000 jours cathéters
Nombre de changements de CVC ou CCI avant et après mise sous TLC	- Nombre total de changements de cathéters - Nombre de changements de cathéters liés à une ILC (certaine ou probable) - Nombre de changements de cathéters liés à une ILC certaine
Nombre de séjours d'hospitalisation avant et après mise sous TLC	- Nombre total de séjours - Nombre de séjours liés à une ILC (probable ou certaine) - Nombre de séjours liés à une ILC certaine
Durée totale des séjours d'hospitalisation avant et après mise sous TLC (en jours)	- Durée totale des séjours - Durée totale des séjours liés à une ILC (probable ou certaine) - Durée totale des séjours liés à une ILC certaine
Durée moyenne des séjours d'hospitalisation avant et après mise sous TLC (en jours)	- Durée moyenne des séjours - Durée moyenne des séjours liés à une ILC (probable ou certaine) - Durée moyenne des séjours liés à une ILC certaine

Pour les séjours en relation avec une ILC, nous avons distingué les séjours directement concernés par une ILC (séjours liés à une ILC) des séjours dus à une conséquence directe d'une ILC (séjours secondaires à une ILC) (ex : séjours pour insuffisance rénale aigue suite à un traitement d'une ILC par vancomycine, ou encore hospitalisation pour changement de cathéters suite à une ILC). Pour le nombre total, la durée moyenne et totale des hospitalisations (en lien ou non avec une ILC) ; les séjours en hôpital de jour de MCO ont été inclus. Les hospitalisations en dehors du CHRU de Lille ont également été recherchées. Leur nombre et leur durée ont été intégrés dans les données relatives à l'évaluation de l'efficacité. Les consultations externes ont été exclues.

### 3.5.3 Évaluation coût-efficacité

L'objectif de l'étude médico-économique de l'utilisation de verrous de TLC est d'évaluer la différence des coûts engendrés par la survenue d'ILC avant et après mise sous TLC, tout en tenant compte des résultats d'efficacité avant et après instauration des verrous de TLC.

Dans les recommandations issues du guide « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) en octobre 2011, l'analyse médico-économique se base sur un ratio différentiel coût résultats (RDCR ou ICER en anglais)(95) :

$$ICER = \frac{C_{Après} - C_{Avant}}{E_{Après} - E_{Avant}}$$

(C : coût, E : résultats d'efficacité)

D'après la 11<sup>ème</sup> recommandation du guide de la HAS, « La classification des coûts retenue par la HAS repose sur la distinction entre les ressources qui entrent dans le processus de production d'une intervention (coûts directs) et les autres ressources (coûts indirects). La HAS fonde son évaluation économique sur l'analyse des coûts de production. En conséquence, seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence et intégrés dans le ratio coût-résultat ».

La 12<sup>ème</sup> recommandation du guide permet de préciser d'avantage la notion d'évaluation des coûts qui entrent dans le calcul du RDCR : « L'évaluation des coûts nécessite l'identification préalable des ressources entrant dans le processus de production, leur mesure et leur valorisation. Toutes les ressources susceptibles de varier entre les interventions comparées sont identifiées tout au long de l'horizon temporel retenu. [...] La valorisation des ressources repose autant que possible sur des coûts de production. Lorsque la valorisation par le coût de production n'est pas possible, les tarifs peuvent être utilisés »(95).

Par conséquent nous avons évalué comme critères médico-économiques un ensemble de coûts correspondant aux coûts directs médicaux et non médicaux en lien avec les ILC :

- Coûts médicaux liés aux hospitalisations pour ILC (incluant les coûts relatifs aux soins médicaux et paramédicaux, et les coûts dus aux tests diagnostiques et aux traitements inclus dans les GHM (Groupe Homogène de Malades)),
- Coûts médicaux dus aux traitements médicaux des ILC, non inclus dans le GHS (antibiotiques hors T2A),
- Coûts non médicaux liés au transport (domicile – hôpital),
- Coûts médicaux liés aux ampoules de taurolidine dispensées.

L'ensemble de ces coûts directs identifiés sont alors valorisés à l'aide de différentes nomenclatures : la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP), qui regroupe entre autres l'ensemble des actes cliniques médicaux, la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), qui regroupe l'ensemble des actes techniques réalisés par les médecins, la Liste des Produits et Prestations (LPP), relative aux médicaments, produits et prestations facturables en sus, et la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), relative au codage des actes biologiques.

Notre étude se base essentiellement sur des coûts de production regroupés en GHM définis selon l'Etude Nationale de Coûts à méthodologie Commune (ENCC).

## 3.6 Recueil des données

### 3.6.1 Données relatives à l'évaluation de la tolérance

En ce qui concerne l'évaluation de la tolérance des verrous de TLC les données ont été recueillies par l'intermédiaire d'un formulaire envoyé aux patients (Annexe 3). Ce formulaire a été adressé une première fois en septembre 2012 à l'ensemble des patients recevant ou ayant reçu dans un délai proche des poches de NP et bénéficiant ou ayant bénéficié de verrous de TLC. Le formulaire a été renvoyé une deuxième fois au courant du mois de février 2013.

Parallèlement au formulaire, le personnel soignant dont le personnel infirmier coordinateur de la NPAD du CHRU de Lille, a été interrogé pour un retour d'expérience concernant la tolérance des verrous de TLC chez leurs patients.

### 3.6.2 Données relatives à l'évaluation de l'efficacité

Les données relatives à l'évaluation de l'efficacité des verrous de TLC ont été relevées à partir de divers outils papiers et informatiques.

Nous avons dans un premier temps consulté les dossiers patients papiers disponibles au sein du service de NPAD adulte du CHRU de Lille. À partir de ces dossiers, les données ont été recueillies à l'aide d'une feuille de recueil des données par patient. Sur cette feuille de recueil des données, nous avons relevé tout d'abord l'ensemble des données

démographiques et descriptives relatives à chaque patient. Ces données démographiques incluaient l'âge, le sexe, la pathologie à l'origine de la mise en place de la NPAD, la date d'instauration et éventuellement la date d'arrêt de la NPAD, la date de mise sous verrou de TLC, les antécédents médicaux du patient, les éventuelles comorbidités et traitements chroniques associés. A également été relevé le nombre hebdomadaire de poches de mélanges nutritifs par patient, de manière à permettre le calcul du taux d'ILC pour 1000 jours cathéters.

Nous avons ensuite compté le nombre d'ILC mentionnées dans le dossier patient avant et après mise sous verrou de TLC, et relevé les dates auxquelles elles avaient eu lieu. À partir de là, nous avons recherché l'ensemble des informations relatives à chacune d'elles à savoir les germes responsables, le traitement antibiotique instauré (médicaments, posologies et durées), les éventuelles hospitalisations et changements de cathéters associés.

En complément des dossiers patients nous avons également consulté le livret papier de traçabilité de pose des CVC ou CCI du service de NPAD afin d'obtenir davantage d'informations sur les dates et motifs de changements des CVC ou CCI.

De manière à être exhaustif, nous avons complété notre recherche à l'aide de divers logiciels informatiques. Au CHRU de Lille, pour compléter les données relatives aux nombres de changements de CVC ou CCI nous avons consulté tout d'abord les données du logiciel SEDISTOCK<sup>®</sup>, logiciel de traçabilité des dispositifs médicaux. Nous avons ensuite consulté le logiciel SILLAGE DM<sup>®</sup>, logiciel d'informatisation des dossiers médicaux, où nous avons pu relever les dates et les durées de séjours, les motifs de l'ensemble des hospitalisations des patients, et d'autres informations (germes en cause, traitement antibiotique instauré, posologie et durée du traitement, présence ou non d'autres foyers infectieux, résultats d'examens complémentaires...).

Concernant les données relatives aux résultats des prélèvements biologiques nous avons tout d'abord complété notre requête à l'aide du logiciel CIRRUS<sup>®</sup>, logiciel de consultation des résultats de laboratoires. Les résultats biologiques d'un patient, disponibles sur CIRRUS<sup>®</sup> sont directement accessibles à partir de la fiche SILLAGE<sup>®</sup> du patient. Nous avons également utilisé en complément le logiciel MOLIS<sup>®</sup>, logiciel de gestion pour laboratoire de biologie médicale permettant un accès à l'ensemble des résultats des prélèvements biologiques effectués. À partir de ce logiciel nous avons notamment relevé les horaires de positivité des couples d'hémocultures centrales et périphériques disponibles ainsi que l'ensemble des résultats des examens

complémentaires. Cela nous a permis notamment de déterminer le caractère certain ou probable des ILC. Concernant les infections survenues hors du CHRU de Lille, les laboratoires d'analyse et les établissements de soins ont été interrogés afin de récupérer les données.

Enfin le Département d'Information Médicale (DIM) a extrait à partir de son logiciel d'encodage et de traitement des données, une liste de la totalité des séjours des patients inclus, avec comme informations principales pour chaque séjour les dates de sorties, les durées de séjours et le diagnostic principal encodé. Le DIM a également fourni une liste des séjours contenant parmi les diagnostics encodés au moins un diagnostic d'infection. Les libellés des diagnostics d'infections utilisés dans leur requête pour définir les séjours avec infection, sont les suivants :

- « Infection sur cathéter + isolement de bactéries à partir du KT »,
- « Infection sur cathéter + pus au site d'insertion du KT »,
- « Infection sur cathéter »,
- « Infections consécutives à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion », « Infection nosocomiale avec germe »,
- « Infection nosocomiale sans germe », « Infection et réaction inflammatoire dues à d'autres prothèses, implants et greffes cardiaques et vasculaires »,
- « Infection et réaction inflammatoire dues à d'autres prothèses, implants et greffes internes ».

L'ensemble de ces libellés correspondent à des libellés issus de la dixième révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) et à des libellés définis localement au sein de l'établissement.

Les données du DIM ont été confrontées aux données retrouvées dans les différents documents papiers et outils informatiques utilisés afin de définir de manière précise et définitive le nombre total d'hospitalisations par patient, le nombre de séjours en lien avec une ILC, la durée moyenne et totale de toutes les hospitalisations et la durée moyenne et totale des séjours en lien avec une ILC avant et après mise sous TLC.

### 3.6.3 Données relatives à l'évaluation coût-efficacité

Le recueil des données d'efficacité, décrit ci-dessus, nous a servi de base au recueil des données nécessaires à l'analyse médico-économique de l'utilisation des verrous de TLC. Tout d'abord le recueil des données relatives aux traitements antibiotiques (choix du ou des antibiotiques utilisés, posologies et durée de traitement) instaurés pour chaque ILC nous ont permis d'établir leur coût, notamment à l'aide du logiciel GEF<sup>®</sup>, logiciel de gestion économique et financière hospitalière. Le nombre de branchements de NP par semaine pour chaque patient, relevé dans le but d'établir le nombre de jours cathéters avant et après instauration des verrous de TLC, nous a permis de déterminer le nombre total d'ampoules de taurolidine dispensées et ainsi servir de base pour l'établissement des coûts relatifs à l'utilisation de taurolidine pour toute la durée de l'étude. Parallèlement à ces données, les coûts induits par le transport lors d'une hospitalisation ont été établis en évaluant notamment

les distances entre le domicile des patients et l'hôpital. Enfin le recueil du nombre de changements de cathéters, du nombre et de la durée des séjours, liés et non liés aux ILC avant et après mise sous TLC, a permis d'établir une base de données Excel<sup>®</sup> qui a alors été confiée au DIM. Cette base de données a permis le calcul des coûts médicaux et non médicaux directs et indirects relatifs aux ILC et d'effectuer une comparaison de l'ensemble des coûts avant et après instauration des verrous de TLC. Concernant les données relatives aux séjours d'hospitalisation, ont été exclus de l'analyse médico-économique les hospitalisations hors CHRU pour cause de manque de données d'encodage, nécessaires à l'analyse médico-économique, et les séjours en SSR qui sont encore majoritairement pris en charge sur la base d'une dotation globale et non d'une tarification au séjour et ne peuvent ainsi être analysés selon les mêmes modalités.

### 3.7 Traitement des données et analyse statistique

L'ensemble des données recueillies par patient ont été résumées dans un tableau de synthèse Excel<sup>®</sup> permettant une analyse globale des différentes variables étudiées. A partir de ce tableau de synthèse une analyse statistique a été réalisée. Cette analyse statistique repose sur une méthode de bootstrap non paramétrique sur séries appariées. Le seuil de significativité est de 1%, du fait des analyses statistiques multiples.

Concernant l'analyse médico-économique, sont considérées comme significatives les valeurs de différences « avant-après » pour lesquelles l'intervalle de confiance à 95% n'inclue pas le valeur de l'effet nul, à savoir la valeur « 0 ».

## 4 RESULTATS

### 4.1 Description de la population

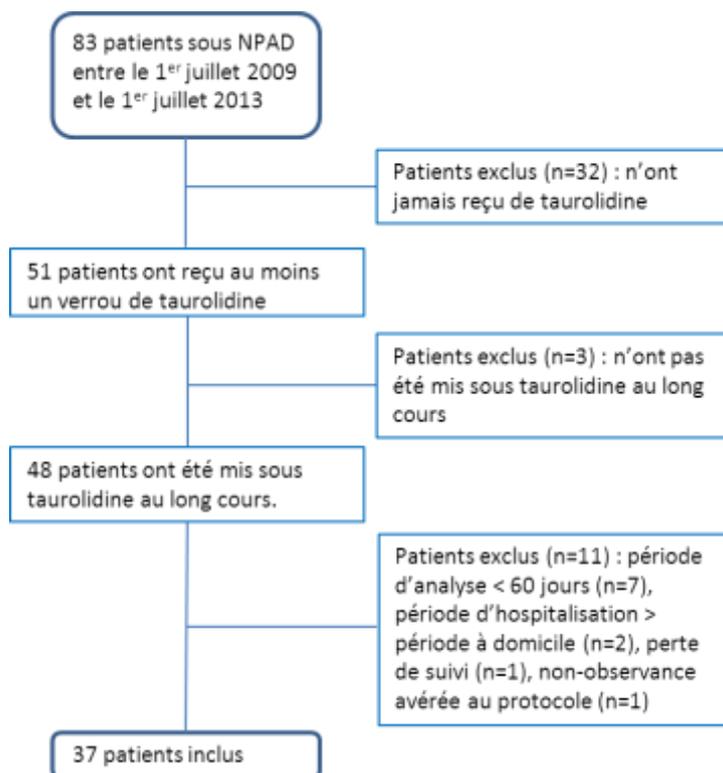
Entre le 1<sup>er</sup> juillet 2009 et le 1<sup>er</sup> juillet 2013, parmi les 83 patients suivis dans le centre de NPAD adulte du CHRU de Lille, 51 ont reçu au moins un mois de verrou de taurolidine.

Sur ces 51 patients, 48 ont bénéficié de verrous de TLC. Parmi ces 48 patients, 11 d'entre eux ont été exclus, pour les motifs suivants :

- sept patients présentaient des périodes d'analyse avant et après mise sous TLC trop courtes (inférieures à 60 jours),
- deux patients ont passé plus de temps à l'hôpital (pour cause de comorbidités associés) qu'à leur domicile pendant la période étudiée,
- un patient a été suivi par un autre centre de NPAD agréé pendant la période étudiée entraînant une perte de suivi,
- un patient, pour lequel il a été constaté une non-observance régulière à l'application des verrous de TLC.

Au final, 37 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 6).

Figure 6 : Organigramme de sélection de la population



Parmi les patients inclus on compte 68% de femmes et 32% d'hommes. L'âge des patients est compris entre 22 et 85 ans avec une moyenne d'âge à 56 ans.

La durée totale de NPAD des patients inclus dans l'étude s'étend au minimum à 142 jours, (soit moins de 1 an), et jusqu' à 7517 jours (soit 21 ans). Huit pour cent des patients inclus

(3/37) ont été mis sous NPAD depuis moins de 1 an, 57% (19/37) entre 1 et 5 ans, 19% (7/37) entre 5 et 10 ans et enfin 21% (8/37) depuis plus de 10 ans. La durée moyenne de NPAD des patients est de 1996 jours soit un peu plus de 5 ans.

La période de suivi maximale des patients inclus, est de 1462 jours, pour 9 patients (24%). La période de suivi totale minimale des patients est de 142 jours et la durée moyenne de suivi totale est de 841 jours.

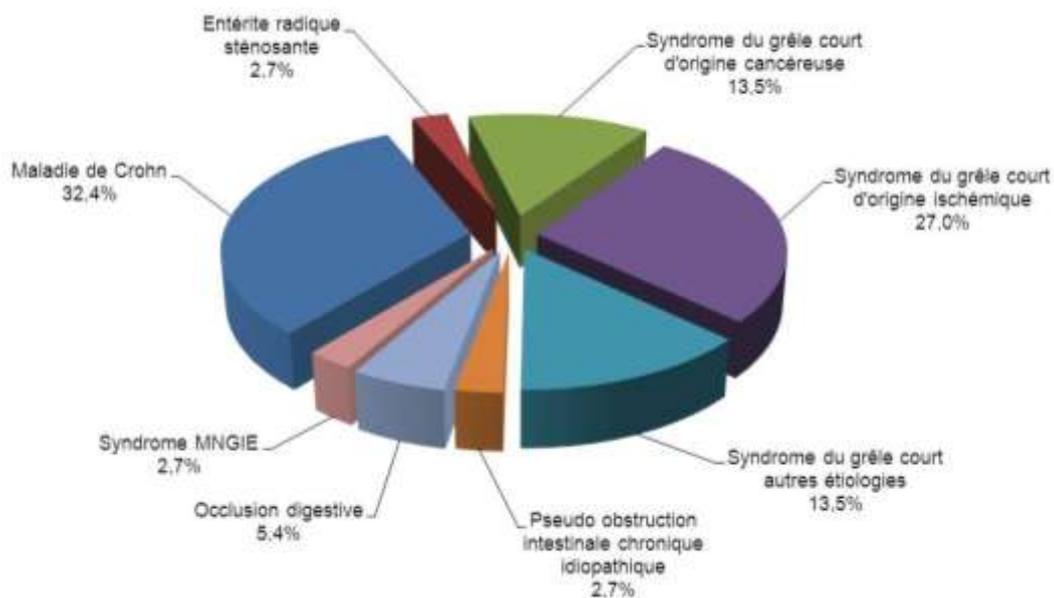
Concernant la fréquence d'administration des poches de mélanges nutritifs, on observe un minimum de 3 branchements et un maximum de 7 branchements par semaine, avec une fréquence moyenne de 5,57 branchements par semaine. L'administration de poches de mélanges nutritifs est quotidienne pour 46% des patients (17/37).

Le nombre total de branchements de poches de NP, correspondant au nombre total de jours cathéters, est de 24194 branchements, soit 12097 jours cathéters avant et 12097 jours cathéters après.

Pour l'administration de leur NP, la majorité des patients (70%) dispose d'un CVC (de type Nutricath ou Broviac) et 30% d'un CCI.

Les causes sous-jacentes à l'instauration de la NPAD au long cours chez les 37 patients étudiés sont présentées à la figure 7. La pathologie la plus fréquemment retrouvée est le SGC (54%, n=20) d'origine ischémique mésentérique (27%, n=10), cancéreuse (13,5%, n=5) ou autre (hernies, diverticuloses, perforations,...) (13,5%, n=5). La deuxième pathologie la plus fréquente, touchant 32,4% (n=12) des patients est la maladie de Crohn. Les autres pathologies retrouvées sont : l'occlusion digestive (5,4%, n=2), l'entérite radique (2,7%, n=1), la POIC (2,7%, n=1), et le syndrome « Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy » (MNGIE) (2,7%, n=1).

**Figure 7 : Pathologies en causes dans l'instauration de la NPAD au long cours**



Certains patients présentent également des comorbidités associées (cancers (5%), diabète (16%)), correspondant à des facteurs de risque d'infections et pouvant potentiellement entraîner une augmentation du nombre et de la durée des séjours. Vingt-quatre pour cent des patients (9/37) suivent un traitement associé (immunosuppresseurs (19%), anticancéreux (5%)) pouvant favoriser l'apparition d'infections.

Les caractéristiques des patients (période de suivi, nombre de jours cathéters, fréquence d'administration de la NP et des verrous de taurolidine, traitements et comorbidités associées) et les protocoles de prise en charge des patients sont comparables pour les périodes avant et après instauration des verrous de TLC.

L'ensemble des caractéristiques de la population est résumé dans le tableau 3 ci-dessous.

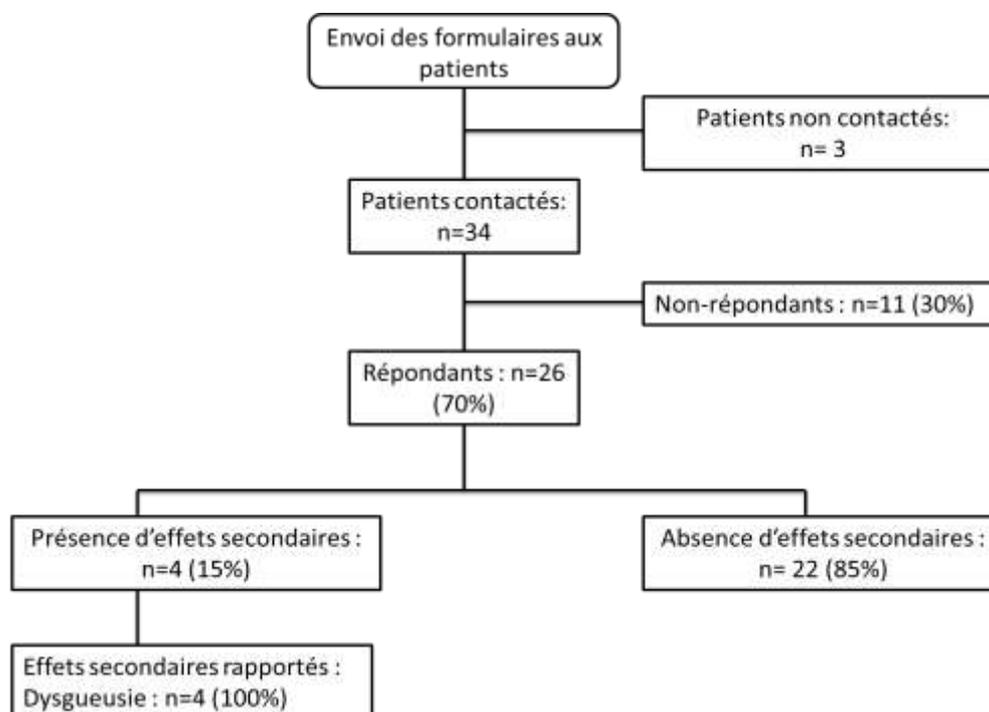
**Tableau 3 : Description de la population**

<b>Caractéristiques</b>	
<b>Sexe</b>	
Hommes	N= 12 (32%)
Femmes	N= 25 (68%)
<b>Age</b>	
Minimal	22ans
Maximal	85 ans
Moyenne	56 ans
<b>Durée totale depuis instauration de la NPAD</b>	
Minimum	142 jours (<1an)
Maximum	7517 jours (21ans)
Moyenne	1996 jours (5ans)
<b>Période d'analyse totale (pré et post TLC)</b>	
Minimale	142 jours
Maximale	1462 jours
Moyenne	841 jours
<b>Nombre de branchements par semaine</b>	
7 branchements	N= 17 (46%)
6 branchements	N= 4 (11%)
5 branchements	N= 5 (14%)
4 branchements	N= 3 (8%)
3,5 branchements	N= 4 (11%)
3 branchements	N= 4 (11%)
<b>Type de DM pour administration de la NP</b>	
CVC	N= 26 (70%)
CCI	N= 11 (30%)
<b>Nombre de jours cathéters</b>	
Avant TLC	12097 jours
Après TLC	12097 jours
Total	24194 jours
<b>Comorbidités associées</b>	
Cancer	N= 2 (5%)
Diabète	N= 6 (16%)
<b>Traitements associés favorisant le risque d'infections</b>	
Immunosuppresseurs	N= 7 (19%)
Anticancéreux	N= 2 (5%)

## 4.2 Évaluation de la tolérance

Entre le 1<sup>er</sup> juillet 2009 et le 1<sup>er</sup> juillet 2013, 34 patients inclus dans l'étude ont reçu un formulaire de signalement d'effets indésirables liés à l'utilisation de taurolidine (Annexe 3). Sur les 37 patients inclus dans l'étude, 3 patients n'ont pas pu être contactés pour cause de décès (n=2) ou de perte de suivi après arrêt de la NPAD (n=1). Le taux de réponse était de 70% (26/34). Chez 85% (22/26) des patients ayant répondu, aucun effet indésirable suite à l'administration de verrous de taurolidine n'a été signalé. En revanche, 15% (4/26) des répondants ont déclaré avoir ressenti un effet indésirable lors de l'administration des verrous de taurolidine. Le seul effet indésirable, déclaré par l'ensemble des patients, est une dysgueusie, parfois décrite comme l'apparition d'un goût métallique dans la bouche. L'ensemble de ces données sont résumées dans la figure 8.

**Figure 8 : Résumé des réponses au formulaire de signalement d'effets indésirables envoyé aux patients**



Le personnel infirmier coordinateur du service de NPAD du CHRU de Lille a également été interrogé pour retour d'expérience au sujet de la tolérance des patients à l'utilisation de verrous de taurolidine. Le premier effet indésirable rapporté correspondait à l'effet indésirable mentionné par les patients à savoir l'apparition d'une dysgueusie lors de l'administration de la solution verrou de taurolidine. Mais il semblerait que cet effet puisse être atténué par une diminution du volume de la solution verrou instillée dans la lumière des CVC et CCI des patients. Les volumes des verrous administrés ont alors été adaptés à chaque patient en fonction de l'apparition ou non d'une dysgueusie. Depuis, cet effet indésirable n'a plus été observé.

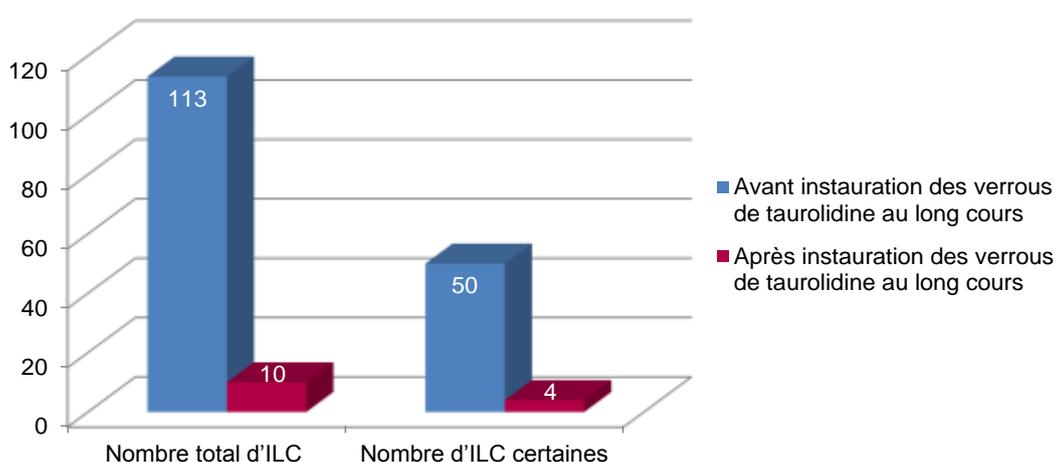
Il a été également rapporté par le personnel infirmier un deuxième inconvénient à l'utilisation de verrous de TLC : l'apparition progressive d'une résistance lors de la réaspiration du verrou. Cette difficulté à réaspirer le verrou semble spécifique aux patients sous TLC et augmente avec le nombre d'instillations de verrous de taurolidine.

## 4.3 Évaluation de l'efficacité

### 4.3.1 Nombre d'épisodes d'ILC avant et après mise sous TLC

Le nombre total d'ILC (probables et certaines) relevé pour l'ensemble des patients entre le 1<sup>er</sup> juillet 2009 et le 1<sup>er</sup> juillet 2013, est de 123 épisodes, soit 113 épisodes avant instauration des verrous de TLC et 10 épisodes après. La répartition des ILC totales et certaines, avant et après mise sous TLC est détaillée dans la figure ci-dessous (Figure 9).

**Figure 9 : Nombre et répartition des épisodes d'ILC relevés entre le 1er juillet 2009 et le 1er juillet 2013**



### 4.3.2 Taux d'ILC/1000 jours cathéters

On constate d'une manière générale une diminution significative de l'incidence des ILC totales et certaines pour 1000 jours cathéters, après instauration des verrous de TLC (Tableau 4).

**Tableau 4 : Taux d'ILC pour 1000 jours cathéters avant et après mise sous verrous de TLC**

Taux d'infections/1000 jours cathéters	Avant	Après	p
Infections totales (certaines et probables)	11,06	0,86	p < 0.0001
Infections certaines	4,48	0,43	p < 0.0001

### 4.3.3 Description des germes en causes

#### 4.3.3.1 Données générales

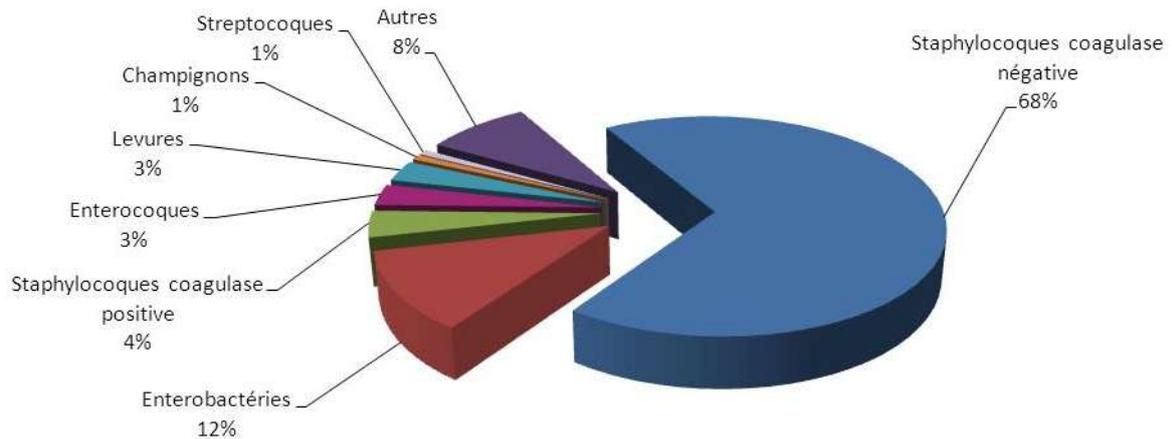
Sur les 123 épisodes d'ILC comptabilisés, 119 ont été imputés à un seul germe tandis que dans 4 épisodes plusieurs germes ont été isolés. Un total de 129 germes a été identifié (Tableau 11).

**Tableau 5 : Ensemble des germes isolés responsables des ILC entre le 1er juillet 2009 et le 1er juillet 2013**

Germes	Valeurs (n)	Pourcentages (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	65	50,39
<i>Staphylococcus hominis</i>	9	6,98
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	3,88
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	3,88
<i>Escherichia coli</i>	4	3,10
<i>Enterobacter spp</i>	3	2,33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2,33
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	2,33
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	2	1,55
<i>Acinetobacter junii</i>	2	1,55
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1,55
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1,55
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,55
<i>Micrococcus luteus</i>	2	1,55
<i>Staphylococcus sciuri</i>	2	1,55
<i>Staphylococcus xylosus</i>	2	1,55
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1	0,78
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	0,78
<i>Candida albicans</i>	1	0,78
<i>Candida glabrata</i>	1	0,78
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,78
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	0,78
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	0,78
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,78
<i>Malassezia sp</i>	1	0,78
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	1	0,78
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	0,78
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	1	0,78
<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	1	0,78
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0,78
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0,78
Cocci gram positif non identifié	1	0,78

On constate que la majorité des ILC a été causée par des bactéries gram positif (79%). Les germes responsables d'ILC de manière majoritaire sont des SGN. L'agent pathogène le plus souvent en cause est le *Staphylococcus epidermidis* (n=65; 50,39%). Les champignons/levures étaient retrouvés dans 4 % des ILC.

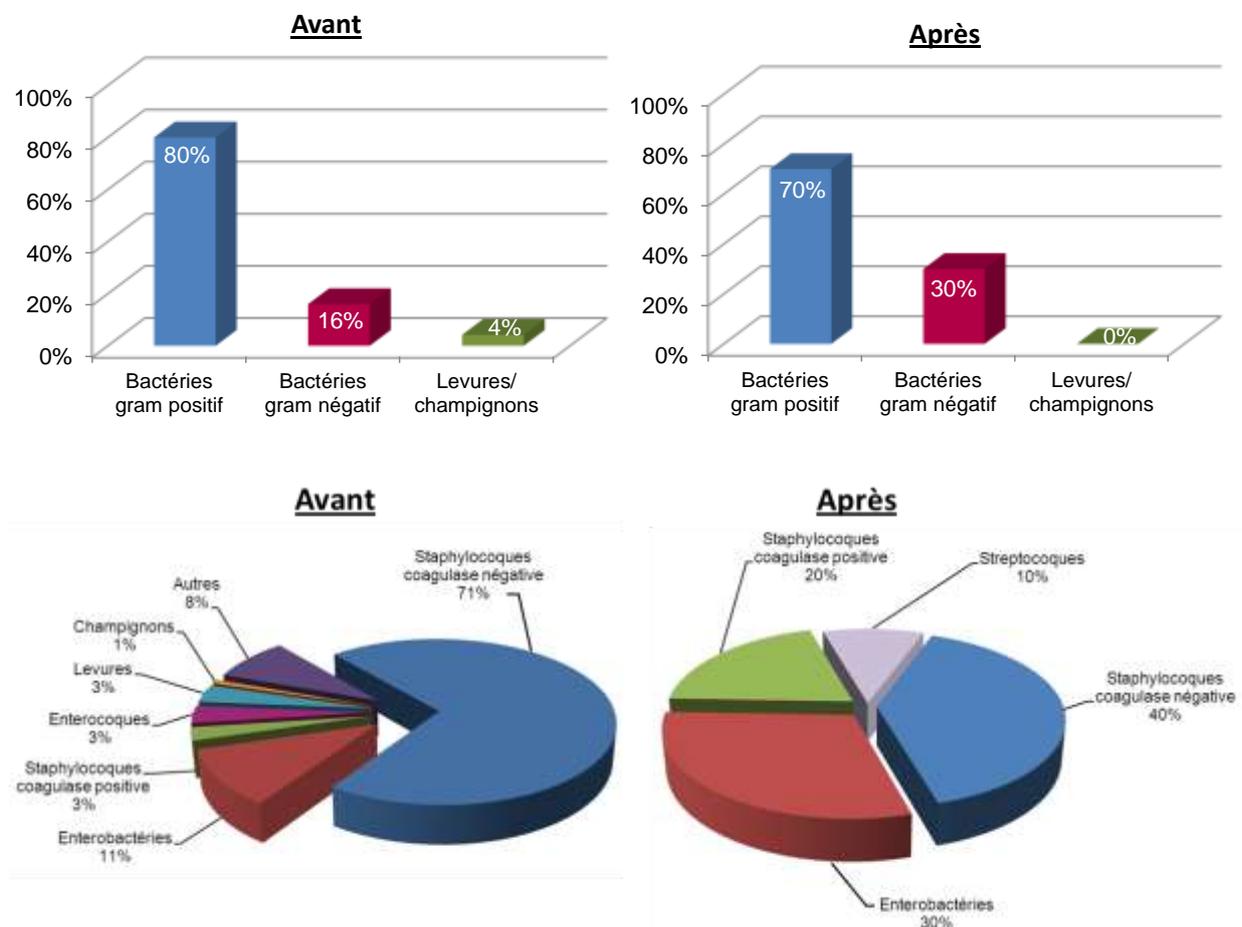
Figure 10 : Principaux germes responsables d'ILC avant et après mise sous verrou de TLC



#### 4.3.3.2 Comparaison avant et après mise sous verrous de TLC

On ne constate pas de différence majeure entre les germes responsables d'ILC avant et après l'utilisation de TLC. Dans les deux cas la majorité des ILC est causée par des bactéries gram positif et les principaux germes responsables sont des SGN. Le deuxième groupe majoritaire retrouvé avant et après mise sous TLC correspond aux entérobactéries (Figure 11).

Figure 11: Comparaison des germes responsables d'ILC avant et après mise sous verrous de TLC



#### 4.3.4 Nombre de changements de cathéters

Les résultats relatifs au nombre de changements de CVC ou CCI avant et après instauration des verrous de TLC sont présentés dans le tableau 5. D'une manière générale on constate une diminution significative du nombre de changements de cathéters après instauration des verrous de TLC.

**Tableau 6 : Nombre de changements de cathéters avant et après mise sous verrous de TLC**

Nombre de changements de cathéters	Avant	Après	p
Total	36	9	p < 0,0001
Total/1000 jours cathéters	3,31	0,59	p < 0,0001
Liés à une ILC (probable ou certaine)	25	3	p < 0,0001
Liés à une ILC (probable ou certaine)/1000 jours cathéters	2,52	0,20	p < 0,0001
Liés à une ILC certaine	14	1	p= 0,0003
Liés à une ILC certaine/1000 jours cathéters	1,26	0,07	p < 0,0001

#### 4.3.5 Nombre et durée des séjours

Les résultats relatifs au nombre et à la durée des séjours d'hospitalisation avant et après mise sous verrous de TLC sont présentés dans les tableaux 6 à 10. D'une manière générale, nous constatons une diminution du nombre et de la durée des séjours, en lien ou non avec une ILC, après instauration des verrous de TLC.

**Tableau 7 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations globales (liées et non liées à une ILC) avant et après mise sous verrous de TLC**

Hospitalisations globales	Avant	Après	p
Nombre total de séjours	183	61	p < 0,0001
Durée totale de l'ensemble des séjours (jours)	1416	573	p < 0,0001
Durée moyenne des séjours	10,8	9,41	p=0,3125

**Tableau 8 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations liées à une ILC (certaine ou probable) avant et après mise sous verrous de TLC**

Hospitalisations liées à une ILC (certaine ou probable)	Avant	Après	p
Nombre total de séjours	71	8	p< 0.0001
Durée totale de l'ensemble des séjours (jours)	677	133	p < 0.0001
Durée moyenne des séjours	8,27	3,26	p=0,0047

**Tableau 9 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations secondaires à une ILC (certaine ou probable) avant et après mise sous verrous de TLC**

Hospitalisations secondaires à une ILC (certaine ou probable)	Avant	Après	p
Nombre total de séjours	6	1	p=0,0476
Durée totale de l'ensemble des séjours (jours)	45	1	p=0,0278
Durée moyenne des séjours	1,09	0,03	p=0,0278

**Tableau 10 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations liés à une ILC certaine avant et après mise sous verrous de TLC**

Hospitalisations liées à une ILC certaine	Avant	Après	p
Nombre total de séjours	32	4	p < 0.0001
Durée totale de l'ensemble des séjours (jours)	267	77	p=0,0137
Durée moyenne des séjours	4,14	2,08	p=0,0905

**Tableau 11 : Nombre, durée moyenne et durée totale des séjours d'hospitalisations secondaires à une ILC certaine avant et après mise sous verrous de TLC**

Hospitalisations secondaires à une ILC certaine	Avant	Après	p
Nombre total de séjours	3	0	p=0404
Durée totale de l'ensemble des séjours (jours)	35	0	p=0404
Durée moyenne des séjours	0,95	0	p=0404

## 4.4 Évaluation coût-efficacité

D'une manière générale on observe que l'instauration des verrous TLC engendre des économies sur l'ensemble des coûts de prise en charge des ILC totales et certaines. Le coût des hospitalisations et des transports en lien avec les ILC certaines et totales diminue significativement après instauration des verrous de TLC. De même on observe une diminution significative du coût total de la prise en charge globale des ILC totales (avec et sans frais de transport).

### 4.4.1 Coût des hospitalisations

**Tableau 12 : Coût des hospitalisations dues aux ILC certaines**

Hospitalisations ILC certaines	Avant	Après	Différence
Liées à une ILC certaine I.C 95%	145 456€ [89 433€ ; 208 027€]	26 136€ [0 € ; 59 815€]	-119 319€ [-185 896€ ; -58 086€]
Secondaires à une ILC certaine I.C 95%	9 035 € [0 € ; 25 782 €]	0 € /	-9 035 € [-25 782 € ; 0 €]
Total (liées et secondaires) (1) I.C 95%	154 491€ [95 137€ ; 223 545€]	26 136€ [0 € ; 58 502€]	128 355€ [-199 001€ ; -65 263€]

**Tableau 13 : Coût des hospitalisations dues aux ILC totales (certaines et probables)**

Hospitalisations ILC totales	Avant	Après	Différence
Liées aux ILC totales	346 741€	53 087€	-293 654€
I.C 95%	[238 269 € ; 467 608€]	[15 857€ ; 98 495€]	[-416 394 € ; -185 730€]
Secondaires aux ILC totales	18 689€	493€	-18 196€
I.C 95%	[1 142 € ; 44 308 €]	[0 € ; 1 518 €]	[-43 828 € ; -598 €]
Total (liées et secondaires) (2)	365 430€	53 580€	-311 850€
I.C 95%	[248 954€ ; 497 127€]	[16 337€ ; 98 547€]	[-441 836€ ; -198 435€]

#### 4.4.2 Coût du transport

**Tableau 14 : Coût des transports dus aux ILC certaines**

Transport ILC certaines	Avant	Après	Différence
Total coût transport lié aux ILC certaines (3)	3 683€	310€	-3 373€
I.C 95%	[2 252€ ; 5 211€]	[0€ ; 738€]	[-4 976€ ; -1 930€]

**Tableau 15 : Coût des transports dus aux ILC totales (certaines et probables)**

Transport ILC totales	Avant	Après	Différence
Total coût transport lié aux ILC totales (4)	7 815€	840€	-6 975€
I.C 95%	[5 310€ ; 10 804€]	[193€ ; 1 724€]	[-9 934€ ; -4 590€]

#### 4.4.3 Coût des traitements antibiotiques

**Tableau 16 : Coût des traitements antibiotiques (ATB) T2A**

Traitement ATB T2A	Avant	Après	Différence
ILC certaines (5)	14 008€	2582 €	-11 426€
I.C 95%	[3 752€ ; 31 311€]	[69€ ; 6 790€]	[-29 002€ ; 277€]
ILC totales (6)	27 577€	8105 €	19 472€
I.C 95%	[13 211€ ; 48 938€]	[431€ ; 20 761€]	[-43 612€ ; 1 023€]

**Tableau 17 : Coût des traitements antibiotiques (ATB) Hors T2A**

Traitement ATB hors T2A	Avant	Après	Différence
ILC certaines (7)	2 364€	0	-2 364€
I.C 95%	[0€ ; 6 644€]	/	[-6 644€ ; 0€]
Total totales (8)	24 282€	0	-24 282€
I.C 95%	[2 364€ ; 49 852€]	/	[-49 852€ ; -2 364€]

#### 4.4.4 Coût du Taurolock®

**Tableau 18 : Coût des verrous temporaires de tauolidine**

Verrou Taurolock® (1 mois)	Avant	Après	Différence
ILC certaines (9)	1 326€	0€	-1 326
I.C 95%	[442€ ; 2 431€]	/	[-2 431€ ; -442€]
ILC totales (10)	3 782€	0€	-3 782€
I.C 95%	[2 014€ ; 5 771€]	/	[-5 771€ ; -2 014€]

**Tableau 19 : Coût des verrous de TLC**

Verrou Taurolock® au long cours	Avant	Après	Différence
Coût du Taurolock® au long cours (11)	0€	84 413€	84 413€
I.C 95%	/	[67 863€ ; 101 326€]	[67 863€ ; 101 326€]

#### 4.4.5 Coût total de la prise en charge globale des ILC totales et certaines

Pour le calcul des coûts totaux de prise en charge des ILC totales et certaines, avant et après mise sous verrous de TLC, il est important d'apporter une précision concernant le calcul des coûts de transport. Pour chaque hospitalisation, nous n'avons pas identifié précisément le type de transport utilisé (i.e. transport personnel, transport par ambulance, par Véhicule Sanitaire Léger (VSL) ou autre transport sanitaire). Ainsi pour le calcul des coûts de transport nous avons défini de manière arbitraire que l'ensemble des transports avait été effectué par VSL. Le coût des transports correspond donc à une estimation des coûts réels. De ce fait, nous avons décidé de réaliser l'analyse avec et sans coût des transports et, d'une manière générale de ne pas inclure le coût du transport dans l'estimation globale de l'économie effectuée dans la prise en charge des ILC.

##### 4.4.5.1 Calcul du coût total de la prise en charge globale des ILC totales

On observe que la mise en place des verrous de TLC engendre une économie significative de 255 501€ sur le coût total de prise en charge des ILC totales (frais de transport exclus).

**Tableau 20 : Coût total de la prise en charge des ILC totales (avec frais de transport)**

Coût des ILC totales	Avant	Après	Différence
(2)+(4)+(8)+(10)+(11)	401 309 €	138 833 €	-262 476 €
I.C 95%	[275 541€ ; 546 402€]	[95 153€ ; 189 397€]	[-399 137€ ; -148 917€]

**Tableau 21 : Coût total de la prise en charge des ILC totales (sans frais de transport)**

Coût des ILC totales	Avant	Après	Différence
(2)+(8)+(10)+(11)	393 494 €	137 993 €	-255 501 €
I.C 95%	[268 162€ ; 534 552€]	[95 059€ ; 187 164€]	[-381 934€ ; -143 288€]

#### 4.4.5.2 Calcul du coût total de la prise en charge globale des ILC certaines

On constate que l'instauration des verrous de TLC génère une économie significative de 47 632 € dans la prise en charge globale des ILC certaines (frais de transport exclus).

**Tableau 22 : Coût total de la prise en charge des ILC certaines (avec frais de transport)**

Coût des ILC certaines	Avant	Après	Différence
(1)+(3)+(7)+(9)+(11)	161 864 €	110 859 €	-51 005 €
I.C 95%	[100 775€ ; 230 119€]	[78 472€ ; 149 684€]	[-119 944 € ; 10 387 €]

**Tableau 23 : Coût total de la prise en charge des ILC certaines (sans frais de transport)**

Coût des ILC certaines	Avant	Après	Différence
(1)+(7)+(9)+(11)	158 181 €	110 549 €	-47 632 €
I.C 95%	[98 584€ ; 224 639€]	[78 018€ ; 149 507€]	[-112 619€ ; 12 966€]

#### 4.4.6 Conclusion de l'évaluation coût-efficacité

Lorsque l'on confronte les économies engendrées par l'instauration des verrous de TLC dans la prise en charge des ILC totales et certaines, aux résultats d'efficacité, on constate que dans les deux cas la stratégie de mise en place des verrous de TLC est à la fois plus efficace et moins chère que la stratégie précédente. De ce fait il n'est pas nécessaire de calculer les RDCR (ou ICER) pour démontrer que la stratégie des verrous de TLC est coût-efficace au long cours et domine strictement la stratégie précédente.

## 5 DISCUSSION

### 5.1 Forces et limites

Cette étude compare sur une même cohorte de patients (chaque patient constitue son propre contrôle), à la fois des données d'efficacité, de tolérance et des données médico-économiques. Ces données ont été recueillies sur des longues périodes d'analyse avant et après utilisation des verrous de TLC, permettant ainsi de disposer de données plus fiables, notamment concernant l'intérêt des verrous de TLC à moyen terme. À notre connaissance, il s'agit de l'étude coût-efficacité, portant sur une cohorte de patients adultes de NPAD, présentant la période d'analyse la plus longue. Une autre force de cette étude repose sur le fait que le critère d'analyse principal, à savoir le taux d'ILC certaines avant et après instauration des verrous de TLC, a été défini selon des critères diagnostiques issus de recommandations officielles émanant de plusieurs sociétés savantes (10,42).

La limite principale de cette étude est son devis rétrospectif, qui implique un risque de biais consécutifs à la présence de facteurs confondants (i.e. pathologies sous-jacentes,...). Une autre limite résulte du fait que l'ensemble des résultats repose sur l'application d'un protocole mis en place localement au sein de notre établissement. Il n'existe en effet pas de recommandations officielles concernant l'utilisation de verrous de TLC et les protocoles d'utilisation de taurolidine varient d'un établissement à l'autre. Les résultats observés sont de ce fait difficilement généralisables à l'ensemble des patients de NPAD sous TLC. Une perspective intéressante serait donc de comparer l'efficacité des différents protocoles actuellement utilisés afin de définir plus précisément les modalités d'utilisation des verrous de TLC les plus efficaces. Cela permettrait ainsi de définir des standards de pratiques, dans le but notamment de faire évoluer les recommandations actuelles concernant l'utilisation de solutions verrous dans la prévention des ILC en NPAD.

### 5.2 Tolérance des verrous de TLC

#### 5.2.1 Effets indésirables immédiats

Dans cette étude le seul effet indésirable retrouvé chez quatre patients, et rapporté par le personnel soignant interrogé, est une dysgueusie, décrite comme l'apparition d'un goût métallique dans la bouche. La dysgueusie correspond à un effet indésirable des verrous de taurolidine déjà décrit dans la littérature. En effet deux essais comparant l'impact de l'utilisation de verrous de taurolidine et d'héparine dans la prévention des ILC (87,96), ont recensé des cas de patients se plaignant d'un goût particulier dans la bouche, après recours aux verrous composés de taurolidine 1,35% et de citrate 4%. Outre ces dysgueusies, des

paresthésies péri-orales ont également été décrites dans trois essais (27,87,97), dont deux menés chez des patients adultes de NPAD (27,97).

L'apparition d'une dysgueusie et d'une paresthésie peut notamment s'expliquer par la présence de citrate, associé à la taurolidine dans la plupart des spécialités commercialisées de verrous de taurolidine. En effet ces manifestations cliniques correspondent à des effets indésirables connus du citrate, cités notamment dans la notice d'utilisation des verrous de Citralock® (98). Du fait de ses propriétés de chélateur, le citrate est responsable par complexation des ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$  d'une hypocalcémie (99) et d'une hypomagnésémie transitoire (87) qui peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une paresthésie, une sensation de goût métallique, des bouffées de chaleur et des arythmies. Le citrate a historiquement été employé seul dans la composition de solutions verrous utilisées en prévention des ILC, du fait de ses propriétés antibactériennes et anticoagulantes. Son activité bactéricide étant proportionnelle à sa concentration (100) il était utilisé à des concentrations pouvant aller jusqu'à 46,7%. En raison du décès d'un patient après l'instillation d'un verrou de citrate 46,7%, une recommandation a été émise en 2000 par la *Food et Drug Administration* (FDA) indiquant que les solutions de citrate destinées à un usage intraveineux devaient être limitées à 5 % ou moins. Actuellement la concentration maximale de citrate contenue dans les solutions verrous de taurolidine s'élève à 4%.

D'autres effets indésirables transitoires observés suite à l'instillation d'un verrou composé de taurolidine 1,35% et de citrate 4% ont été décrits dans l'étude de Dümichen *et al.* (87). Sept patients ont fait l'objet d'effets indésirables suite à l'utilisation préventive de verrous de taurolidine. Outre trois patients cités ci-dessus, ayant ressenti des dysgueusies ou des paresthésies péri-buccales, les patients ont rapporté les effets suivants : un sentiment d'inconfort dans la poitrine et le cou (n=1), des nausées (n=2), et des vomissements (n=1). Ces effets secondaires ont été responsables de l'arrêt du traitement préventif par verrous de taurolidine chez 3 patients. Cependant comme il s'agit de patients d'oncologie, les effets indésirables relevés peuvent être expliqués par de multiples facteurs notamment en relation avec le traitement par chimiothérapie. D'autant plus qu'à notre connaissance, mise à part la paresthésie péri-buccale et les dysgueusies, ces effets n'ont pas été retrouvés dans les autres études évaluant la tolérance de verrous de taurolidine chez des patients de NPAD.

Il est intéressant de constater que la majorité des études menées en NPAD, évaluant la tolérance de taurolidine seule non associée au citrate, en prévention des ILC, ne relève pas d'effets indésirables (2,25,54,101,102). Klek *et al.* ont comparé la tolérance de verrous de taurolidine seule (taurolidine 2%) et de taurolidine associée au citrate (taurolidine 1,35% + citrate 4%) après randomisation parmi 30 patients adultes de NPAD. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé dans les deux groupes (25). D'autres études évaluant la tolérance et l'efficacité des deux compositions de verrous de taurolidine sont donc nécessaires pour

établir et comparer le rapport bénéfice/risque de ces deux compositions dans la prévention des ILC chez des patients de NPAD.

Dans notre étude, nous avons observé également que la dysgueusie ressentie par les patients pouvait être atténuée voire disparaître en diminuant le volume du verrou instillé dans la lumière des cathéters. Cela laisse supposer que le volume initial du verrou était supérieur au volume réel de la lumière du cathéter, entraînant un passage de la solution dans la circulation. Il convient donc d'ajuster le volume du verrou de taurolidine à chaque cathéter. Cette méthode a également été décrite dans l'étude de Peraud *et al.*, où la diminution du volume du verrou de taurolidine de 5 à 2 mL a permis la disparition d'un prurit rebelle, survenu lors de l'utilisation à titre préventif de verrous de TLC chez deux patients adultes de NPAD (103).

### 5.2.2 Effet indésirable au long cours

Dans notre étude, le retour d'expérience du personnel soignant a permis d'identifier un autre inconvénient des verrous de TLC survenant plus tardivement, à savoir une difficulté croissante à réaspirer le verrou avant l'administration de la NP suivante. Ces données nous laissent supposer que l'utilisation de verrous de TLC pourrait entraîner une diminution de la perméabilité des cathéters, pouvant aller jusqu'à l'occlusion totale, nécessitant alors parfois un changement de cathéter.

Une des conséquences pratiques à l'impossibilité de réaspirer le verrou est son flush dans la circulation. Bien que la notice d'utilisation du TLC indique la réaspiration systématique du verrou avant l'utilisation du cathéter (94), certaines données semblent affirmer que le flush du verrou dans la circulation n'entraîne aucun effet secondaire notable. Bradshaw *et al.* mentionnent dans leur revue systématique de la littérature que si le produit ne peut être réaspiré, alors il peut être en toute sécurité flushé dans la circulation, du fait notamment de sa demi-vie courte et de son métabolisme aboutissant à la formation de métabolites non toxiques tels que la taurine, le dioxyde de carbone et l'eau (22). L'étude de Jurewitsch et Jeejeebhoy, dans laquelle le protocole utilisé prévoit le flush des verrous de taurolidine dans la circulation, ne relève aucun effet secondaire (101). Seule l'étude de Peraud *et al.* indique que la réaspiration du verrou, initialement flushé dans la circulation contribue à la disparition d'effets secondaires ressentis chez deux patients (103).

Dans notre étude nous n'avons pas relevé le nombre de thrombolyse effectuées par verrou d'urokinase, nécessaires au maintien de la perméabilité des cathéters, ni identifié le nombre de changements de cathéters spécifiquement liés à un problème d'occlusion. De ce fait nous ne pouvons pas établir, à partir des résultats de notre étude, de conclusions claires sur l'éventuelle augmentation de la fréquence d'occlusions des cathéters suite à l'utilisation des verrous de TLC.

Lorsque nous nous référons à la littérature, les données relatives à l'évaluation du risque d'occlusion de cathéter suite à l'utilisation de TLC semblent divergentes. D'une part certaines études (1,104) menées chez des patients d'hémodialyse bénéficiant de verrous préventifs de TLC, démontrent une diminution de la perméabilité des cathéters, avec une hausse du nombre de thrombolyse nécessaires au maintien de leur perméabilité. En revanche dans des études menées chez des patients recevant de la NP (2,24,102), ou chez des patients d'oncohématologie (87), il a été relevé des taux similaires d'occlusions de cathéters sous taurolidine (tauroldidine 1,35% + citrate 4%) et sous héparine.

Nous remarquons cependant que les résultats retrouvés dans la littérature comparent l'effet de verrous de taurolidine (seule ou associée au citrate) et de verrous d'héparine, sur l'incidence des occlusions de cathéters, mais n'évaluent pas l'association des deux. Il serait donc intéressant d'évaluer l'impact de l'ajout d'héparine aux solutions verrous de taurolidine dans la prévention du risque d'occlusion.

### 5.2.3 Taurolidine et émergence de résistances ?

Dans la majorité des études publiées concernant l'utilisation de taurolidine en prévention des ILC, aucune résistance microbiologique n'a été encore démontrée (2,24,86,101). Cependant, dans notre étude, comme dans d'autres études publiées (2,24,101) nous avons observé la survenue d'ILC après instauration de TLC. Cette observation laisse supposer que peut-être certains microorganismes pourraient développer une résistance à la taurolidine par une éventuelle adaptation phénotypique. Pour évaluer cette hypothèse, Olthof *et al.* ont cherché à déterminer si l'utilisation de TLC chez des patients de NPAD entraînait une sélection de microorganismes et une augmentation des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (54). Ainsi parmi les 14 patients ayant développé au moins une ILC malgré l'instauration de TLC, les CMI retrouvées pour les souches étudiées n'ont pas montré de différence par rapport aux données antérieures de la littérature (86,105). Ils en ont conclu qu'aucune adaptation de microorganismes n'avait eu lieu. Une des hypothèses pour expliquer la persistance d'épisodes d'ILC malgré la mise en place de verrous de TLC repose sur le manque de données concernant le mécanisme d'action de la taurolidine, étudié exclusivement sur un modèle d'*Escherichia Coli*. D'après leurs observations il conviendrait donc d'étudier plus en détail le mécanisme d'action sur d'autres modèles microbiologiques.

Dans notre étude, il est important de préciser que nous n'avons pas observé de différence majeure entre les germes responsables d'ILC avant et après l'utilisation de TLC. Avant l'instauration des verrous de TLC la majorité des germes responsables était des SGN (71%) avec comme espèce majoritaire les *Staphylococcus epidermidis*. Le deuxième groupe majoritaire retrouvé correspond aux entérobactéries (11%). Les proportions de souches retrouvées après instauration de verrous de TLC semblent sensiblement être les mêmes ;

parmi les germes responsables d'ILC, 40% sont des SGN (dont 30% sont des *Staphylococcus epidermidis*) et 30% des entérobactéries. Cette observation ne semble donc pas converger en faveur d'une sélection de microorganismes par la taurolidine. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour compléter ces résultats et conclure à l'absence de lien entre le risque d'émergence de résistances et l'utilisation de TLC.

En conclusion, on constate que nos données sont comparables aux données de la littérature et confirment que l'utilisation de verrous de TLC présente une bonne tolérance générale. Les effets indésirables majoritairement retrouvés, pour la plupart attribuables à l'ajout de citrate, sont des effets transitoires et sans gravité majeure. De plus, ils semblent pouvoir être atténués, dans la plupart des cas, par des modifications de modalités d'administration du verrou. Le risque d'occlusion reste controversé et nécessite la réalisation d'études complémentaires. Concernant le risque d'émergence de résistances, malgré l'absence actuelle de preuves, il convient de rester vigilant à un éventuel risque à venir.

## 5.3 Efficacité des verrous de TLC

### 5.3.1 Taux d'incidence des ILC

Les résultats de notre étude démontrent qu'en plus d'une bonne sécurité d'emploi les verrous de TLC présentent une efficacité importante dans la prévention des ILC chez les patients adultes de NPAD. On constate tout d'abord une diminution significative du taux d'incidence des ILC totales (certaines et probables) de 11,06 à 0,86 épisodes/1000 jours cathéters après instauration des verrous de TLC ( $p < 0.0001$ ). Lorsque l'on réduit notre champ d'étude aux ILC certaines, la diminution du taux d'ILC reste significative, passant de 4,48 avant, à 0,43 épisodes d'ILC /1000 jours cathéters ( $p < 0,0001$ ). Ces données sont comparables aux données de la littérature, bien que la majorité des études publiées, démontrant l'efficacité des verrous de TLC, ont été réalisées chez des patients d'hémodialyse (1,27,104,106,107). En NPAD la première étude ayant démontré l'efficacité des verrous de TLC en prévention des ILC est un cas rapporté d'un patient de NPAD pour lequel il a été observé une diminution du taux d'ILC de 8,5 à 1,5 épisodes/1000 jours cathéters après mise en place des verrous de TLC (108). Le même auteur a publié en 2005 une autre étude portant sur une cohorte de 7 patients adultes pour lesquels l'instauration des verrous de TLC a entraîné une diminution significative du taux d'incidence d'ILC de 10,8 à 0,8 épisodes/1000 jours cathéters (101). Des résultats similaires ont été rapportés par Cullis et McKee dans une étude menée chez 7 patients adultes de NPAD mis sous verrous de TLC (109). Dans cette étude, une distinction entre infections probables et certaines a été faite, comme c'est le cas dans notre étude. L'incidence moyenne des ILC certaines a diminué significativement de 5,71 à 0,43 épisodes /1000 jours cathéters. Touré *et al.* ont comparé le

taux d'ILC avant et après mise sous verrous de TLC, et ont observé également une diminution significative de 6,58 à 1,09 épisodes / 1000 jours cathéters (27).

Cependant l'ensemble de ces études correspond essentiellement à des études descriptives non randomisées portant sur de petites cohortes de patients. Bisseling *et al.* (2) ont démontré dans un essai randomisé contrôlé, chez 30 patients adultes, la supériorité d'efficacité des verrous de taurolidine dans la prévention des ILC en NPAD par rapport aux verrous d'héparine. D'une part, le taux d'ILC a diminué significativement de 2,36 à 0,19 épisodes/1000 jours cathéters dans le groupe « taurolidine ». D'autre part l'intervalle de temps sans ILC était significativement supérieur dans le groupe sous taurolidine par rapport au groupe contrôle bénéficiant de verrous d'héparine.

La majorité de ces études a été réalisée chez des patients de NPAD à risque d'ILC initialement élevé, puisque parmi les critères de mise sous verrous de TLC décrits, figurent souvent une condition initiale de fréquence minimale de survenue d'ILC sur une période donnée. C'est le cas également dans notre étude où les patients bénéficiant de verrous TLC sont avant tout des patients ayant présenté généralement plus de trois ILC en moins de 12 mois. Cela peut donc être considéré comme un biais dans l'évaluation de l'efficacité des verrous de TLC en prévention des ILC. Klek *et al.* n'ont pas montré de différence d'efficacité des verrous de taurolidine en termes de réduction des ILC chez des patients à faible risque d'ILC (taux d'incidence initial d'ILC: 0,3 à 0,4 épisodes/patient/an) comparativement au groupe contrôle. Par conséquent, à notre connaissance, aucune étude n'a démontré l'efficacité des verrous de TLC chez des patients pour lesquels le risque initial d'ILC était faible. Cela laisse supposer que peut être l'utilisation de verrous de TLC ne serait pas adaptée à l'ensemble des patients de NPAD mais davantage réservée aux patients présentant un taux initial d'ILC élevé.

Il est important de noter que la variabilité des taux d'ILC observée dans les différentes études peut être en partie due à la variabilité des définitions et des critères diagnostiques d'ILC sur lesquelles se basent les différents auteurs, rendant parfois les comparaisons de données difficiles (23). Une autre difficulté dans la comparaison des résultats provient de la variabilité des conditions d'utilisation des verrous (volume, concentration de taurolidine, ajout de citrate et/ou d'héparine, fréquence d'utilisation, et temps de mise en contact dans la lumière des cathéters). Bien que la pratique courante est d'instiller le verrou dans la lumière des cathéters pour une durée moyenne de 12 heures, aucune étude n'a évalué le temps d'instillation optimal (24). Concernant la fréquence d'administration Touré *et al.* ont montré que l'utilisation de verrous de taurolidine quotidienne (n=7) entraînait une diminution du taux d'ILC plus importante (8,61 à 0,78 épisodes/1000 jours cathéters ; p=0,001) qu'une utilisation hebdomadaire (n=8) (4,8 à 1,37épisodes/1000 jours cathéters ; p=0,02) (27).

### 5.3.2 Nombre de changements de cathéters

Dans notre étude nous avons également montré que l'utilisation des verrous de TLC entraînait une réduction du nombre de changements de cathéters. Nous avons observé une diminution significative du nombre total de changements de cathéters, quel qu'en soit le motif (3,31 vs 0,59/1000 jours cathéters ( $p < 0,0001$ )) ainsi qu'une diminution significative du nombre de changements de cathéters en lien avec les ILC totales et certaines.

A notre connaissance il existe peu d'études en NPAD dans la littérature évaluant l'impact des verrous de TLC sur le nombre de changements de cathéters. Cullis et McKee ont montré que l'instauration de verrous de TLC était responsable d'une réduction significative du taux de changements de cathéters, passant de 4,71 changements/1000 jours cathéters avant l'instauration des verrous à 0,71 changements/1000 jours cathéters après (109). Ainsi l'instauration des verrous de TLC, en réduisant le nombre de changements de cathéters, participerait à la préservation du capital veineux des patients, réduisant ainsi le risque de morbidité associé à la perte de ce dernier. Cela résulterait également en la diminution des complications observées lors de la pose de nouveaux cathéters.

### 5.3.3 Nombre et durée des séjours

Enfin, nous avons également évalué l'impact des verrous de TLC sur le nombre et la durée des séjours d'hospitalisation des patients de NPAD. D'une manière générale, qu'il s'agisse de la totalité des séjours (liés et non liés à une ILC), des séjours liés à l'ensemble des ILC (certaines et probables) ou encore des séjours uniquement liés aux ILC certaines, nous avons constaté un impact positif des verrous de taurolidine sur le nombre et la durée des séjours.

En ce qui concerne l'ensemble des séjours (liés et non liés à une ILC) ainsi que les séjours liés à l'ensemble des ILC (certaines et probables) la diminution du nombre et de la durée totale des séjours est significative. En revanche la durée moyenne des séjours avant et après ne diminue pas significativement. On en conclut que l'instauration des verrous de TLC permet de réduire le nombre total d'hospitalisations ainsi que le nombre d'hospitalisations liées à l'ensemble des ILC (certaines et probables), ce qui aboutit à une réduction de la durée d'hospitalisation totale. Cependant, la durée moyenne des séjours ne semble pas montrer de différence majeure après mise sous verrous de TLC.

Peu d'études ont évalué l'impact des verrous de TLC sur le nombre et la durée d'hospitalisations des patients de NPAD. Seules deux études se sont intéressées à l'évaluation de ces critères :

- La première étude, réalisée en pédiatrie (102), a montré une diminution de la durée totale des hospitalisations, passant d'un total de 816 jours avant l'instauration des verrous de taurolidine, à 136 jours après.

- La deuxième étude, menée chez des patients adultes de NPAD, décrit également une diminution significative du nombre total de jours d'hospitalisation pour ILC suite à la mise en place de verrous préventifs de TLC (103).

Ainsi, bien que les verrous de TLC semblent exercer un impact sur la diminution du nombre d'hospitalisations et sur la durée totale des séjours d'hospitalisation, il ne semble y avoir aucune influence significative sur la durée moyenne des séjours.

Cependant, en diminuant le nombre et la durée totale des hospitalisations, les verrous de TLC offrent d'une part aux patients une amélioration de leur qualité de vie et semblent d'autre part entraîner une diminution des coûts hospitaliers de prise en charge des ILC.

Pour démontrer cet impact financier sur la prise en charge des ILC nous avons complété notre étude par une évaluation médico-économique de l'utilisation des verrous de TLC.

## 5.4 Données médico-économiques relatives à l'utilisation des verrous de TLC

Dans notre étude nous avons montré que la mise en place de verrous de TLC engendrait des économies importantes dans la prise en charge des ILC. D'une part dans la prise en charge des ILC totales, nous constatons une économie de 255 501€, soit 65% par rapport au coût initial (frais de transport exclus). Dans la prise en charge des ILC certaines, l'économie observée s'élève à 47 632 €, soit 30% du coût initial (frais de transport exclus). Lorsque l'on confronte ces données économiques aux données d'efficacité présentées ci-dessus, nous constatons que les économies observées sont associées à une diminution significative du nombre d'épisodes d'ILC totales et certaines. Par conséquent la stratégie d'instauration des verrous d'ILC est à la fois plus efficace et moins chère que la stratégie utilisée auparavant. Nous pouvons donc conclure que la stratégie utilisant les verrous de TLC domine strictement la stratégie précédente, et est coût-efficace au long cours, et ce, malgré le coût non négligeable imputable aux ampoules de taurolidine dispensées.

Il est important de préciser que pour le calcul de l'ensemble des coûts, nous nous sommes basés sur l'Etude Nationale de Coûts à méthodologie Commune (ENCC) qui constitue un référentiel national de coûts portant sur l'activité 2011. Cela nous permet donc de nous affranchir des variabilités potentielles de coûts entre le début et la fin de notre étude et d'obtenir des résultats comparables à l'échelle nationale.

Lorsque l'on compare nos résultats aux données de la littérature on constate que nos données sont de même ordre que celles retrouvées dans les quelques études relatives à l'évaluation de l'impact économique des verrous de TLC dans la prise en charge des ILC.

Chez 13 patients d'hémodialyse, Vernon et Goddard ont mis en évidence un gain global de £1200 (soit environ 1500€) dans la prise en charge des ILC, après mise en place de verrous

de Taurolock® (106). Taylor *et al.* ont montré, également chez des patients hémodialysés, une diminution du coût total des ILC de 52 500€ à 33 300€ sur une période de suivi de six mois, soit une économie totale de 19 200€ (110). Cela correspond à une réduction du coût total initial de 37%, ce qui est comparable aux résultats de notre étude.

En NPAD, bien que de nombreuses études, ayant démontré l'efficacité des verrous de taurolidine en prévention des ILC, mentionnent un éventuel gain économique hospitalier consécutif à la diminution du taux d'ILC, peu d'entre elles, et portant notamment sur de faibles cohortes, ont réellement évalué son impact économique.

Tout d'abord, Rafferty *et al.* (111) ont démontré que l'utilisation des verrous de Taurolock® chez 16 patients de NPAD permettait une économie de £138 760 (soit environ 173 565€) pour une période d'un an. Cette économie a été calculée en prenant en compte les coûts des hospitalisations pour ILC et les coûts liés aux traitements antibiotiques, ainsi que le prix du Taurolock®, comme nous l'avons fait dans notre étude. Cette économie correspond à une réduction d'environ 38% des coûts observés avant la mise en place des verrous de Taurolock®, ce qui est comparable aux résultats obtenus pour la prise en charge des ILC certaines dans notre étude.

Ensuite dans l'étude de Péraud *et al.*, portant sur une cohorte de 8 patients, les coûts moyens des traitements, incluant les journées d'hospitalisation pour ILC et le coût des verrous de taurolidine, ont été comparés sur des périodes de durées identiques pour chaque patient, avant et après mise sous verrous de taurolidine (103). Il a été observé une diminution significative du coût moyen de 424 644€ à 4 206€ par patient et par an.

Enfin Zamvar *et al.* (102) ont également effectué une analyse médico-économique portant sur 6 patients de NPAD, reposant sur l'évaluation des coûts relatifs aux hospitalisations, aux traitements antibiotiques et à l'utilisation de Taurolock® avant et après instauration des verrous au long cours. Il a été calculé un total des dépenses de £503 196 (soit 627 010€) avant, et de £94 236 (soit 117 423€ environ) après, ce qui représente une économie globale de £408 960 (soit environ 509 586€) soit une réduction des dépenses de 81%, induite par l'instauration du Taurolock®. L'ensemble de ces données confirme donc les résultats de notre étude et corrobore le fait que l'utilisation des verrous de TLC en prévention des ILC est source d'économies majeures.

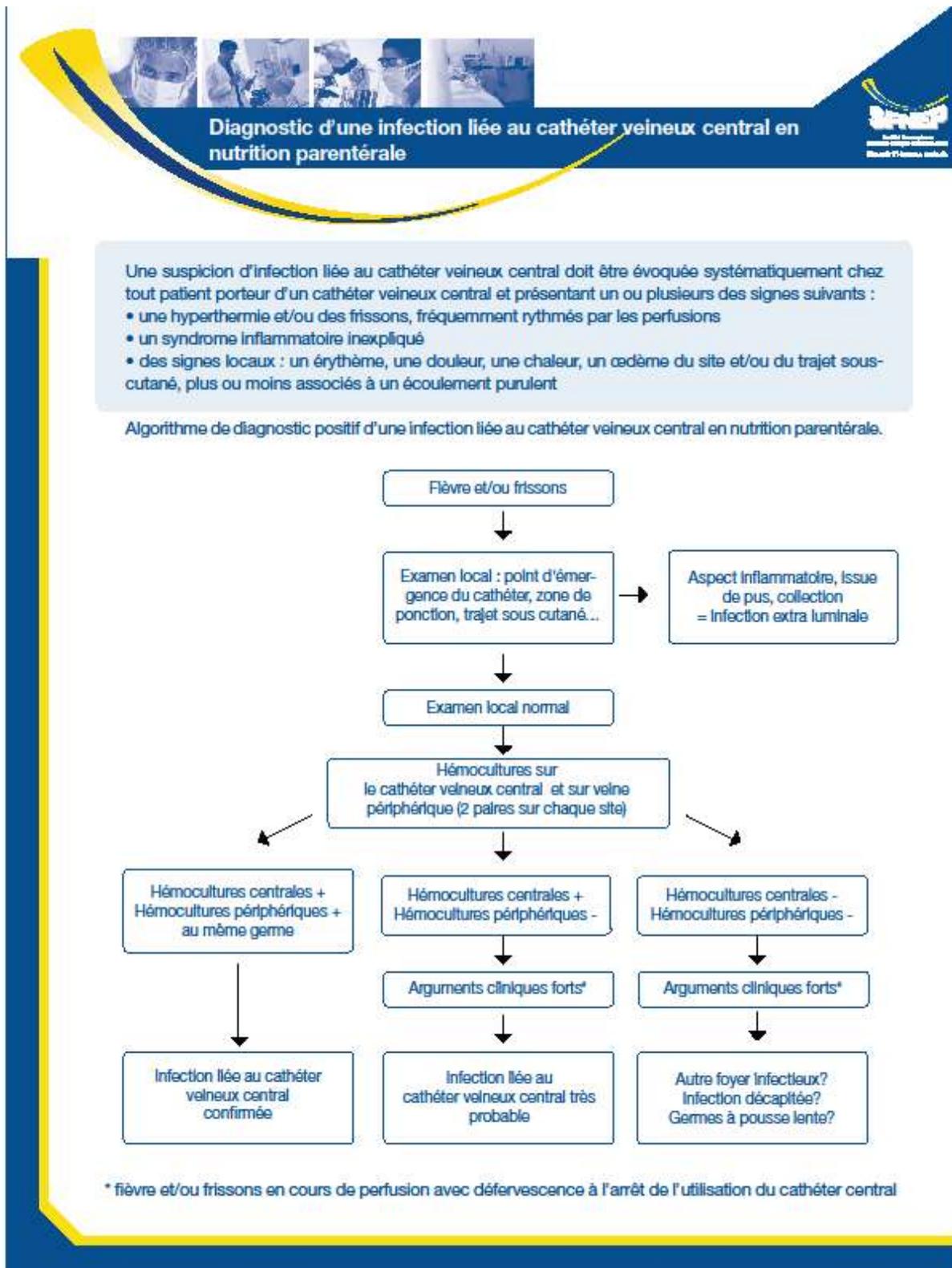
En conclusion, nous constatons donc que l'utilisation des verrous de TLC dans la prévention des ILC chez des patients de NPAD est coût-efficace. Cependant, malgré l'évolution récente des modalités de prise en charge de la NPAD et la mise en place de forfaits pour la prise en charge des DM, les verrous de taurolidine restent actuellement non remboursés et demeurent à la charge des prestataires de service, ce qui constitue encore malheureusement un obstacle à son utilisation.

## 6 CONCLUSION

Notre étude réalisée sur une période d'analyse totale de quatre ans et portant sur une cohorte de 37 patients, démontre que l'utilisation de verrous de TLC présente un rapport bénéfique/risque favorable dans la prévention des ILC chez des patients adultes de NPAD. Les verrous de TLC montrent en effet une efficacité significative dans la prévention des ILC, se traduisant par une réduction significative du taux d'incidence d'ILC totales de 11,06 à 0,86 épisodes/1000 jours cathéters et par une diminution significative du taux d'incidence des ILC certaines de 4,48 à 0,43 épisodes/1000 jours cathéters. De plus les verrous de TLC disposent d'une bonne sécurité d'emploi, le seul effet secondaire relevé dans cette étude étant une dysgueusie, atténuée notamment par une diminution du volume de verrou instillé dans la lumière des cathéters. Enfin l'évaluation médico-économique démontre que l'utilisation des verrous de TLC est coût-efficace, au sens où elle est à la fois plus efficace et moins chère, dominant ainsi strictement la stratégie employée précédemment.

Il existe cependant peu d'études permettant de comparer directement l'efficacité des verrous de TLC à celle d'autres verrous dans la prévention des ILC en NPAD. Seul un essai randomisé contrôlé (2) démontre la supériorité des verrous de taurolidine par rapport aux verrous d'héparine dans la prévention des ILC, les autres études ayant été menées majoritairement chez des patients d'hémodialyse (22). Cependant les verrous d'héparine semblent moins bien adaptés au domaine de la NPAD (12) du fait notamment de leur réaction de précipitation au contact des lipides (10). Les verrous d'éthanol ont, quant à eux, démontré une efficacité significative dans la diminution de l'incidence des ILC en NPAD malgré une tolérance plus controversée. Leur utilisation est actuellement recommandée par l'ASPEN dans la prévention des ILC pour des patients de NPAD avec antécédents d'ILC multiples malgré l'application stricte des mesures de prévention préconisées (77). Mais actuellement il n'existe à notre connaissance aucune étude comparant directement l'efficacité et la tolérance des verrous de TLC et d'éthanol. D'autres études sont donc nécessaires dans le but de comparer l'efficacité de ces deux solutions verrous afin d'établir des recommandations officielles, notamment européennes, relatives à leur utilisation en prévention des ILC dans le domaine de la NPAD.

## Annexe 1 : Diagnostic d'une ILC selon les données de la SFNEP



#### Conditions de réalisation des hémocultures

- Sur des flacons à hémocultures standards aérobies/anaérobies,
- Prélèvements simultanés sur le cathéter veineux central et en périphérie
- Prélèvements de la même quantité de sang dans les flacons en central et en périphérie,
- Au laboratoire de bactériologie, mesure du délai différentiel de positivation entre les hémocultures centrales et périphériques

#### Interprétation du résultat des hémocultures

Le diagnostic d'infection liée au cathéter veineux central repose sur l'association de :

- un différentiel de temps de pousse supérieur à 120 minutes entre le prélèvement sur le cathéter veineux central et le prélèvement en périphérie (sensibilité et spécificité de 90%)
- la positivité d'au moins une hémoculture veineuse centrale et une hémoculture périphérique au même germe.

**Annexe 2 : Principales données d'efficacité des verrous d'éthanol dans la prévention des ILC chez des patients de NPAD issues de différentes études de la littérature(69,73)**

Étude	Devis	Protocole d'utilisation des verrous d'éthanol	Population	Principaux résultats
<b>Opilla et al, 2007(28)</b>	Cohorte prospective	<u>Concentration:</u> 25% (3 mL),ou 70% (3 mL) <u>Fréquence:</u> tous les jours <u>Durée de mise en contact:</u> 2-4 heures	n=9	Réduction significative du taux d'ILC de 8.3 à 2.7 ILC/1000 jours cathéters (p=0.001), Diminution significative du nombre de changement de CVC passant de 7 à 0.3 changements/1000 jours cathéters (p<0.0001)
<b>Mouw et al 2008(76)</b>	Étude retrospective (pré-post)	<u>Concentration:</u> 70% (0.5-2 mL) <u>Fréquence:</u> tous les jours <u>Durée de mise en contact:</u> 4-14 heures	Pédiatrique, n=10	Diminution du taux d'ILC de 11,15 à 2,07 épisodes/1000 jours cathéters (pas d'évaluation statistique)
<b>Jones et al, 2010(72)</b>	Étude rétrospective	<u>Concentration:</u> 70% (volume du cathéter) <u>Fréquence:</u> 3x/semaine <u>Durée de mise en contact:</u> ≥4 heures	Pédiatrique, n=23	Diminution significative du taux d'ILC passant de 9.9/1000 jours cathéters avant à 2.1/1000 jours cathéters après (p=0 .03) Diminution du nombre de changements de CVC de 8.2 avant, à 0.0 changements/1000 jours cathéters après. (p<0.001).
<b>Wales et al. 2011(74)</b>	Étude de cohorte retrospective	<u>Concentration:</u> 70% (volume du cathéter) <u>Fréquence:</u> tous les jours <u>Durée de mise en contact:</u> ≥4 heures	Pédiatrique, n=10	Diminution de 10,2 ± 6,2 à 0,9 ± 1,8 ILC/1000 jours cathéters (p=0.005) Diminution du nombre de changement de CVC de 5,6/1000 jours cathéters à 0,3/1000 jours cathéters (p=0.038)
<b>John BK et al 2012(71)</b>	Étude retrospective (pré-post)	<u>Concentration:</u> 70% (3 mL) <u>Fréquence:</u> tous les jours <u>Durée de mise en contact:</u> 12 heures	Adulte, n=31	Diminution du taux d'ILC de 3.53 à 1.65 ILC/1000 jours cathéters (p=0.011) Diminution non significative du nombre de changements de cathéters liés à une ILC de 3,31 à 1,93/1000 jours cathéters (p=0,058)
<b>Pieroni et al. 2013(68)</b>	Étude retrospective		Pédiatrique, n=14	Réduction de 73% des ILC avec diminution du taux de 9.8 à 2.7 ILC/1000 jours cathéters (P<0.001). Diminution du nombre de changements de cathéters de 4,3à 1,0/1000 jours cathéters (p= 0,05)



## REFERENCES

---

1. Allon M. Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2003;36(12):1539-1544.
2. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2010;29(4):464-468.
3. Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Équipe Nutritionnelle Pluridisciplinaire (E.N.P). Guide de nutrition artificielle de l'adulte. Troisième édition. [Internet]. 2012 [cité 18 août 2014]. Disponible sur: [http://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2009-01/guide\\_1.pdf](http://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2009-01/guide_1.pdf)
4. Layec S, Stefanescu C, Corcos O, Amiot A, Pinget I, Messing B, et al. Les vraies indications de la nutrition parentérale. Post'U [Internet]. Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMC-HGE); 2011 [cité 26 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/les-vraies-indications-de-la-nutrition-parenterale.pdf>
5. Joly F, Corcos O, Ghandour F, Pinget I, Messing B. Insuffisance intestinale chronique: Le modèle du syndrome de grêle court, physiopathologie et traitement. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Troisième édition.* Springer Paris; 2007. p. 959-974.
6. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology.* nov 1999;117(5):1043-1050.
7. Nuzzo A, Corcos O, Joly F. Syndrome de grêle court: de la nutrition à la greffe intestinale. Post'U [Internet]. Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMC-HGE); 2014 [cité 26 juin 2014]. Disponible sur: [http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/18\\_Joly\\_1\\_600\\_v1.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/18_Joly_1_600_v1.pdf)
8. Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française. Cahiers de nutrition et de diététique. Vol. 36 [Internet]. Masson; 2001 [cité 26 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.fichier-pdf.fr/2014/01/04/cahier-de-nutrition-et-dietetique/cahier-de-nutrition-et-dietetique.pdf>
9. Dall'Osto H, Simard M, Delmont N, Mann G, Hermitte M, Cabrit R, et al. Nutrition parentérale: indications, modalités et complications. *EMC - Hépatogastro-entérologie.* juill 2005;2(3):223-248.
10. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2009;28(4):365-377.
11. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* mai 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
12. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2009;28(4):467-479.
13. Zürcher M, Tramèr MR, Walder B. Colonization and bloodstream infection with single- versus multi-lumen central venous catheters: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* juill 2004;99(1):177-182.
14. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Surveiller prévenir les infections associées aux soins. Volume XVIII - n°4 [Internet]. 2010 [cité 28 juin 2014]. Disponible sur: [file:///C:/DOCUME~1/janale00/LOCALS~1/Temp/hcspr20100518\\_survprevinfections.pdf](file:///C:/DOCUME~1/janale00/LOCALS~1/Temp/hcspr20100518_survprevinfections.pdf)
15. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Les Essentiels. Abord veineux central en réanimation. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007 [Internet]. ELSEVIER;

- 2007 [cité 3 juill 2014]. p. 445-451. Disponible sur: [http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca07/html/ca07\\_34/ca07\\_34.htm](http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca07/html/ca07_34/ca07_34.htm)
16. Haute Autorité de Santé (HAS). Nutrition parentérale à domicile : état des lieux et modalités de prise en charge [Internet]. 2008 [cité 26 juin 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/rapport\\_nutrition\\_parenterale\\_a\\_domicile\\_2008-07-31\\_14-29-41\\_874.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/rapport_nutrition_parenterale_a_domicile_2008-07-31_14-29-41_874.pdf)
  17. Reimund J-M. [Home parenteral nutrition: a continuous challenge]. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2003;27(8-9):692-696.
  18. Ministère Des Affaires Sociales Et De La Santé. Arrêté du 16 juin 2014 portant inscription des pompes externes programmables et prestations associées pour nutrition parentérale à domicile à la sous-section 4, section 5, chapitre 1 er , titre I er , et modification des prestations associées à la nutrition entérale à domicile au paragraphe 1, sous-section 2, section 5, chapitre 1 er , titre I er , de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale. *Journal Officiel, NOR*: AFSS1413972A p. 10046.
  19. Wanten G, Calder PC, Forbes A. Managing adult patients who need home parenteral nutrition. *BMJ.* 2011;342:d1447.
  20. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review of global practices. *Clin Nutr Edinb Scotl.* oct 2012;31(5):602-608.
  21. Santarpia L, Pasanisi F, Alfonsi L, Violante G, Tiseo D, De Simone G, et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr Edinb Scotl.* juin 2002;21(3):207-211.
  22. Bradshaw JH, Puntis JWL. Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2008;47(2):179-186.
  23. Dreesen M, Foulon V, Spriet I, Goossens GA, Hiele M, De Pourcq L, et al. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review. *Clin Nutr Edinb Scotl.* févr 2013;32(1):16-26.
  24. Chu H-P, Brind J, Tomar R, Hill S. Significant reduction in central venous catheter-related bloodstream infections in children on HPN after starting treatment with taurolidine line lock. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2012;55(4):403-407.
  25. Klek S, Szczepanek K, Hermanowicz A, Galas A. Taurolidine Lock in Home Parenteral Nutrition in Adults: Results From an Open-Label, Randomized, Controlled Clinical Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 6 mars 2014;
  26. Stokes MA, Irving MH. Mortality in patients on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* avr 1989;13(2):172-175.
  27. Touré A, Lauerjat M, Peraldi C, Boncompain-Gerard M, Gelas P, Barnoud D, et al. Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr Edinb Scotl.* août 2012;31(4):567-570.
  28. Opilla MT, Kirby DF, Edmond MB. Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* août 2007;31(4):302-305.
  29. Snaterse M, Rüger W, Scholte Op Reimer WJM, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hosp Infect.* mai 2010;75(1):1-11.
  30. Shirotani N, Iino T, Numata K, Kameoka S. Complications of central venous catheters in patients on home parenteral nutrition: an analysis of 68 patients over 16 years. *Surg Today.* 2006;36(5):420-424.
  31. Timsit J-F. Réactualisation de la douzième conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française (SRLF) : infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. *Réanimation.* mai 2003;12(3):258-265.

32. Béraud G, Seguy D, Alfandari S, Lenne X, Leburgue F, Faure K, et al. Factors associated with recurrence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2012;31(11):2929-2933.
33. Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD. Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit Care Med.* avr 2002;30(4):908-912.
34. Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA J Am Med Assoc.* 6 avr 1994;271(13):1014-1016.
35. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro. *Infect Immun.* mars 1994;62(3):915-921.
36. Stillman RM, Soliman F, Garcia L, Sawyer PN. Etiology of catheter-associated sepsis. Correlation with thrombogenicity. *Arch Surg Chic Ill 1960.* déc 1977;112(12):1497-1499.
37. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 20 mars 2003;348(12):1123-1133.
38. Longuet P. Prise en charge des infections sur cathéters à chambre implantable. *Réanimation.* mai 2003;12(3):214-220.
39. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 21 mai 1999;284(5418):1318-1322.
40. Laverjat M, Peraldi C, Gelas P, Chambrier C. Les manifestations des infections liées au cathéter chez les patients en nutrition parentérale à domicile. *Nutr Clin Métabolisme.* déc 2013;27(4):205-211.
41. Stefanescu C, Layec S, Corcos O, Pingenot I, Joly F. Diagnostic d'une infection liée au cathéter veineux central en nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabolisme.* juin 2011;25(2):97-99.
42. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2009;49(1):1-45.
43. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 9 juin 1977;296(23):1305-1309.
44. Touré A. Impact de la Nutrition Parentérale Associée à la Chimiothérapie Intraveineuse sur l'Incidence des Infections Liées aux Cathéters Veineux Centraux chez les Patients ayant un Cancer Digestif. [Lyon]: Université Claude Bernard Lyon 1; 2012.
45. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med.* mai 1987;147(5):873-877.
46. Raad II, Baba M, Bodey GP. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mars 1995;20(3):593-597.
47. Douard MC, Arlet G, Longuet P, Troje C, Rouveau M, Ponscarne D, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 1999;29(5):1197-1202.
48. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 1992;11(5):403-407.
49. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrède C, Leclercq B, Laplanche A, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol.* janv 1998;36(1):105-109.

50. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet*. 25 sept 1999;354(9184):1071-1077.
51. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CNITILS). Définition des Infections Associées aux Soins [Internet]. 2007 [cité 10 juill 2014]. Disponible sur: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_vcourte.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf)
52. Piper HG, Wales PW. Prevention of catheter-related blood stream infections in children with intestinal failure. *Curr Opin Gastroenterol*. janv 2013;29(1):1-6.
53. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. oct 2004;32(10):2014-2020.
54. Olthof ED, Rentenaar RJ, Rijs AJMM, Wanten GJA. Absence of microbial adaptation to taurolidine in patients on home parenteral nutrition who develop catheter related bloodstream infections and use taurolidine locks. *Clin Nutr Edinb Scotl*. août 2013;32(4):538-542.
55. Timsit J-F, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 25 mars 2009;301(12):1231-1241.
56. Mandolfo S. [Central venous catheter lock to prevent thrombosis and bacterial infection]. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol*. juin 2012;29(3):301-307.
57. Raad II, Fang X, Keutgen XM, Jiang Y, Sherertz R, Hachem R. The role of chelators in preventing biofilm formation and catheter-related bloodstream infections. *Curr Opin Infect Dis*. août 2008;21(4):385-392.
58. Kim SH, Song KI, Chang JW, Kim SB, Sung SA, Jo SK, et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int*. janv 2006;69(1):161-164.
59. Moore CL, Besarab A, Ajluni M, Soi V, Peterson EL, Johnson LE, et al. Comparative effectiveness of two catheter locking solutions to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 juill 2014;9(7):1232-1239.
60. Safdar N, Maki DG. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2006;43(4):474-484.
61. Van de Wetering MD, van Woensel JBM, Lawrie TA. Prophylactic antibiotics for preventing Gram positive infections associated with long-term central venous catheters in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD003295.
62. Niyyar VD, Lok CE. Pros and cons of catheter lock solutions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. nov 2013;22(6):669-674.
63. Venditto M, du Montcel ST, Robert J, Trystam D, Dighiero J, Hue D, et al. Effect of catheter-lock solutions on catheter-related infection and inflammatory syndrome in hemodialysis patients: heparin versus citrate 46% versus heparin/gentamicin. *Blood Purif*. 2010;29(3):268-273.
64. Dixon JJ, Steele M, Mankanjuola AD. Anti-microbial locks increase the prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic-resistant *Enterobacter*: observational retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. sept 2012;27(9):3575-3581.
65. Camins BC. Prevention and treatment of hemodialysis-related bloodstream infections. *Semin Dial*. août 2013;26(4):476-481.
66. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 14 juill 2001;358(9276):135-138.

67. Pennington CR, Pithie AD. Ethanol lock in the management of catheter occlusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* oct 1987;11(5):507-508.
68. Pieroni KP, Nespor C, Ng M, Garcia M, Hurwitz M, Berquist WE, et al. Evaluation of ethanol lock therapy in pediatric patients on long-term parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* avr 2013;28(2):226-231.
69. Tan M, Lau J, Guglielmo BJ. Ethanol locks in the prevention and treatment of catheter-related bloodstream infections. *Ann Pharmacother.* mai 2014;48(5):607-615.
70. Corrigan M, Kirby DF. Impact of a national shortage of sterile ethanol on a home parenteral nutrition practice: a case series. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* juill 2012;36(4):476-480.
71. John BK, Khan MA, Speerhas R, Rhoda K, Hamilton C, Dechicco R, et al. Ethanol lock therapy in reducing catheter-related bloodstream infections in adult home parenteral nutrition patients: results of a retrospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* sept 2012;36(5):603-610.
72. Jones BA, Hull MA, Richardson DS, Zurakowski D, Gura K, Fitzgibbons SC, et al. Efficacy of ethanol locks in reducing central venous catheter infections in pediatric patients with intestinal failure. *J Pediatr Surg.* juin 2010;45(6):1287-1293.
73. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW. Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: a meta-analysis. *Pediatrics.* févr 2012;129(2):318-329.
74. Wales PW, Kosar C, Carricato M, de Silva N, Lang K, Avitzur Y. Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience. *J Pediatr Surg.* mai 2011;46(5):951-956.
75. Metcalf SCL, Chambers ST, Pithie AD. Use of ethanol locks to prevent recurrent central line sepsis. *J Infect.* juill 2004;49(1):20-22.
76. Mouw E, Chessman K, Leshner A, Tagge E. Use of an ethanol lock to prevent catheter-related infections in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* juin 2008;43(6):1025-1029.
77. Durfee SM, Adams SC, Arthur E, Corrigan ML, Hammond K, Kovacevich DS, et al. A.S.P.E.N. Standards for Nutrition Support: Home and Alternate Site Care. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 25 juin 2014;29(4):542-555.
78. Sissons CH, Wong L, Cutress TW. Inhibition by ethanol of the growth of biofilm and dispersed microcosm dental plaques. *Arch Oral Biol.* janv 1996;41(1):27-34.
79. Wales PW, Allen N, Worthington P, George D, Compher C, the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2 avr 2014;38(5):538-557.
80. Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plastic-adherent micro-organisms. *J Hosp Infect.* juin 2006;63(2):193-196.
81. Slobbe L, Doorduijn JK, Lugtenburg PJ, El Barzouhi A, Boersma E, van Leeuwen WB, et al. Prevention of catheter-related bacteremia with a daily ethanol lock in patients with tunneled catheters: a randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2010;5(5):e10840.
82. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2 juin 2014;
83. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, Maki DG. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* août 2005;26(8):708-714.
84. Reinmüller J. [The influence of taurolidine on physiological and pathological blood coagulation and implications for its use]. *Zentralblatt Für Chir.* 1999;124 Suppl 4:13-18.

85. Sweetman SC. Martindale<sup>®</sup>: The Complete Drug Reference. 37th ed. Pharmaceutical Press; 2011.
86. Torres-Viera C, Thauvin-Eliopoulos C, Souli M, DeGirolami P, Farris MG, Wennersten CB, et al. Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2000;44(6):1720-1724.
87. Dümichen MJ, Seeger K, Lode HN, Kühl JS, Ebell W, Degenhardt P, et al. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect.* avr 2012;80(4):304-309.
88. Olthof ED, Nijland R, Güllich AF, Wanten GJA. Microbiocidal effects of various taurolidine containing catheter lock solutions. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 9 mai 2014;
89. Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, et al. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2002;46(6):1674-1679.
90. Browne MK. The treatment of peritonitis by an antiseptic - taurolin. *Pharmatherapeutica.* 1981;2(8):517-522.
91. Conlan AA, Abramor E, Delikaris P, Hurwitz SS. Taurolidine instillation as therapy for empyema thoracis. A prospective study of 50 patients. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 15 oct 1983;64(17):653-655.
92. Blenkham J.I. The antimicrobial activity of Taurolin — A possible additive for parenteral nutrition solutions. *Clin Nutr.* 1987;6:35-38.
93. Johnston DA, Phillips G, Perry M, McAlpine H, Richards J, Pennington CR. Taurolin for the prevention of parenteral nutrition related infection: antimicrobial activity and long-term use. *Clin Nutr Edinb Scotl.* déc 1993;12(6):365-368.
94. TauroPharm. Taurolock HEP 500 (TM) (Notice) [Internet]. 2011 [cité 22 juin 2014]. Disponible sur: [http://www.taurolock.com/sites/default/files/downloads/TauroLock\\_HEP500\\_43702\\_26\\_11\\_GB.pdf](http://www.taurolock.com/sites/default/files/downloads/TauroLock_HEP500_43702_26_11_GB.pdf)
95. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. 2011 [cité 26 juin 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
96. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis.* 2008;8:102.
97. Taniguchi A, Eastwood J, Davidson A, Nightingale J, Gabe SM. Effectiveness of Taurolock<sup>TM</sup> in preventing recurrent catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2009;68(OCE1).
98. Dirinco. Citralock (TM). (Notice) [Internet]. 2013 [cité 26 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.citra-lock.com/index.php/fr/science-behind/administration-instructions.html>
99. Sodemann K, Polaschegg HD, Feldmer B. Two years' experience with Dialock and CLS (a new antimicrobial lock solution). *Blood Purif.* 2001;19(2):251-254.
100. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, Van De Vondervoort FJ, ter Wee PM. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* déc 2002;17(12):2189-2195.
101. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr Edinb Scotl.* juin 2005;24(3):462-465.
102. Zamvar V., Kriel D., Sandoe J., Puntis J.W.L. Financial impact of taurolidine - citrate lock solution (Taurolock®) during long term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(Supplément 2).

103. Peraud C, Niquet J, Beau P. P187 Le verrou de taurolidine est un traitement coût-efficace pour la prévention des infections liées aux cathéters en nutrition parentérale à domicile. *Nutr Clin Métabolisme*. déc 2011;25(Supplement 2):S143.
104. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, et al. A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juin 2010;55(6):1060-1068.
105. Nösner K., Focht J. In-vitro-Wirksamkeit von Taurolidin und 9 Antibiotika gegen klinische Isolate aus chirurgischem Einsendegut sowie gegen Pilze. *Chir Gastroenterol*. 1994;10:80-89.
106. Vernon M.A., Goddard J. The targeted use of Taurolock (R) in reduction of episodes of line sepsis in the haemodialysis population. *Scott Med J*. 2006;(51):54.
107. Liu H, Liu H, Deng J, Chen L, Yuan L, Wu Y. Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks: a systematic review and meta-analysis. *Blood Purif*. 2014;37(3):179-187.
108. Jurewitsch B, Lee T, Park J, Jeejeebhoy K. Taurolidine 2% as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. août 1998;22(4):242-244.
109. Cullis PS, McKee RF. Taurolidine lock - experience from the West of Scotland. *Clin Nutr Edinb Scotl*. juin 2011;30(3):399-400; author reply 401.
110. Taylor C, Cahill J, Gerrish M, Little J. A new haemodialysis catheter-locking agent reduces infections in haemodialysis patients. *J Ren Care*. sept 2008;34(3):116-120.
111. Rafferty G.P., Nightingale J., Small M., Eastwood J., UgarteCano C., Gabe S.M. The Targeted Use of Taurolock (R) to Reduce Central Venous Catheter Sepsis in a Home Parenteral Nutrition Cohort. *Gut*. 2010;(59):A35.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2013/2014

**Nom : JANES**  
**Prénom : Alexia**

**Titre de la thèse :** Évaluation de l'efficacité, de la tolérance et des aspects économiques des verrous de taurolidine dans la prévention des infections liées aux cathéters chez des patients adultes de nutrition parentérale à domicile

**Mots-clés :** Nutrition parentérale à domicile, Infections liées aux cathéters, Prévention, solutions verrous, taurolidine.

---

**Résumé :**

Introduction : Les infections liées aux cathéters (ILC) sont les complications les plus fréquentes et les plus sévères de la nutrition parentérale à domicile (NPAD). L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'utilisation de verrous de taurolidine au long cours (TLC) dans la prévention des ILC chez des patients adultes de NPAD. Le deuxième objectif est de déterminer si cette utilisation est coût-efficace. Méthode : Un recueil rétrospectif des données relatives au nombre d'ILC, au nombre de changements de cathéters, au nombre et à la durée des séjours a été effectué entre le 1<sup>er</sup> juillet 2009 et le 1<sup>er</sup> juillet 2013. Ces données ont été comparées avant et après instauration des verrous de TLC. Les effets indésirables relatifs à l'utilisation de TLC ont été relevés. Enfin l'économie globale engendrée par l'utilisation de TLC a été estimée par comparaison des coûts de prise en charge des ILC avant et après instauration des verrous de TLC. Ces coûts de prise en charge incluent le coût des hospitalisations, le coût des traitements antibiotiques, le coût des transports et le coût des verrous. Résultats : Sur les 37 patients inclus, l'instauration des verrous de TLC a entraîné une diminution significative du taux d'ILC totales (certaines et probables) de 11,06 à 0,86 épisodes/1000 jours cathéters et une diminution significative du taux d'ILC certaines de 4,48 à 0,43 épisodes d'ILC /1000 jours cathéters. Le nombre de changements de cathéters liés aux ILC totales et aux ILC certaines a diminué significativement après instauration des verrous de TLC. On a également observé une diminution du nombre et de la durée des séjours. L'économie globale engendrée par l'instauration des verrous de TLC s'élève à 51 005€, soit une diminution de 32% par rapport au coût initial estimé de prise en charge des ILC certaines. Le seul effet indésirable retrouvé est une dysgueusie décrite par 4 patients. Conclusion : Les résultats de cette étude ont démontré que l'utilisation de verrous de TLC présentait un rapport bénéfice risque favorable et était cout-efficace dans la prévention des ILC chez des patients adultes de NPAD.

---

**Membres du jury :**

**Président : Pr Pascal ODOU** : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (PU-PH),  
Pharmacien gérant, Pharmacie CHRU LILLE

**Assesseur(s) :**

**Damien LANNON** : Pharmacien, Maitre de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (MCU-PH), Pharmacie CHRU Lille

**Pr David SEGUY** : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (PU-PH), Médecin, Service des Maladies de l'appareil digestif et Nutrition, CHRU Lille

**Sébastien NEUVILLE** : Pharmacien Hospitalier - Praticien Hospitalier (PH), Pharmacie CHRU LILLE

**Membre(s) extérieur(s) : Olivier BOURDON** : Maitre de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (MCU-PH), Pharmacien gérant, Hôpital Robert Debré