

## Évaluation du nomogramme d'ajustement de l'héparine non fractionnée intraveineuse de l'Hôpital Laval

Julie Pellerin, Isabelle Taillon, Pierre-Maxime Bélanger, Julie Méthot

### Résumé

**Objectifs :** L'héparine non fractionnée intraveineuse fait partie de l'arsenal thérapeutique de l'Hôpital Laval, un centre tertiaire en cardiologie et en pneumologie. Les objectifs visaient à décrire les caractéristiques liées à l'utilisation du nomogramme d'héparine intraveineuse et à évaluer les paramètres liés à l'anticoagulation, notamment le laps de temps pour atteindre le premier temps de céphaline activée thérapeutique.

**Méthodologie :** Cette étude rétrospective, effectuée en 2004, inclut les patients ayant reçu de l'héparine intraveineuse selon le nomogramme d'ajustement pendant un minimum de 48 heures. L'outil de collecte de données a fait l'objet d'un test préalable, et les données ont été colligées à partir des dossiers médicaux des sujets admissibles sur une période d'un an.

**Résultats :** Des 352 dossiers médicaux consultés, 85 sujets ont été inclus dans l'étude. Soixante-neuf pour-cent (69 %) des patients atteignaient un premier temps de céphaline activée thérapeutique en moins de 24 heures. Toutefois, 22 % des dossiers de patients n'avaient obtenu aucune mesure du temps de céphaline activée 6 heures après le début de la perfusion, tel que le prévoit le nomogramme. Le débit moyen de perfusion au premier temps de céphaline activée thérapeutique était de  $992 \pm 253$  (unités/heure). Vingt-trois (23) des 34 patients ayant présenté des saignements ont subi un pontage aorto-coronarien avant leur sortie de l'hôpital, un facteur confondant important.

**Conclusion :** De façon générale, le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse permet d'accéder à une anticoagulation adéquate dans des délais acceptables. Une prise de conscience de l'importance d'assurer un suivi adéquat des patients sous nomogramme d'héparine intraveineuse et une mise en lumière de la nécessité d'effectuer la mesure du temps de céphaline activée figurent parmi les conclusions de cette étude.

**Mots-clés :** Héparine non fractionnée, nomogramme, temps de céphaline activée

### Introduction

L'anticoagulation est une modalité de traitement importante de plusieurs pathologies impliquant des phé-

nomènes thrombotiques. Depuis plusieurs années déjà, des patients souffrant de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires, de syndromes coronariens aigus et d'autres pathologies diverses sont placés sous l'effet d'anticoagulants appelés à réduire les conséquences néfastes liées à la formation d'un thrombus<sup>1,2</sup>. L'héparine non fractionnée, administrée par voie intraveineuse (nommée héparine intraveineuse dans l'article afin d'alléger le texte), et les héparines de faible poids moléculaire, administrées par voie sous-cutanée, sont les molécules actuellement les plus utilisées pour parvenir à cette anticoagulation, et cela, malgré l'arrivée de nouvelles molécules<sup>1,2</sup>. L'héparine intraveineuse est un mélange de glycosaminoglycans imposants et hétérogènes exerçant son action anticoagulante principalement par sa liaison à l'antithrombine III. Le complexe ainsi formé inactive les facteurs IIa (aussi appelés thrombine), Xa, IXa, XIa et XIIa, qui sont des éléments majeurs de la cascade de coagulation<sup>1,2</sup>. Le monitoring de l'héparine intraveineuse se fait en général par l'analyse du temps de céphaline activée (TCA), un paramètre variant selon les effets inhibiteurs de l'héparine intraveineuse sur les facteurs IIa (principalement), Xa et IXa<sup>1</sup>. Bien qu'imparfait dans sa corrélation avec l'action de l'héparine intraveineuse, le TCA demeure le paramètre de monitoring le plus utilisé étant donné le faible coût et la grande disponibilité de son analyse en laboratoire<sup>3</sup>. Par ailleurs, la plus grande partie de l'héparine intraveineuse est métabolisée au ni-

*Julie Pellerin, M.Sc., B.C.P.S., était résidente à l'Hôpital Laval au moment de la réalisation du projet de recherche dans le cadre de son programme de maîtrise en pharmacie d'hôpital. Elle est actuellement pharmacienne clinicienne au département de pharmacie de l'University of Alberta Hospital à Edmonton en Alberta*

*Isabelle Taillon, M.Sc., est pharmacienne clinicienne à l'Hôpital Laval et professeure de clinique à la faculté de pharmacie de l'Université Laval*

*Pierre-Maxime Bélanger, B.Pharm., Ph.D., était professeur à la faculté de pharmacie de l'Université Laval au moment de la réalisation du projet*

*Julie Méthot, B.Pharm., Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval, professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et effectue actuellement un stage post-doctoral au Centre de médecine génique communautaire de l'Université de Montréal affilié au CSSS de Chicoutimi*

veau hépatique, mais une petite partie de l'héparine ainsi que ses principaux métabolites sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine<sup>4</sup>.

Au cours des années, la grande variabilité entre les régimes d'héparine intraveineuse prescrits empiriquement par les médecins et les risques encourus à la suite d'une anticoagulation insuffisante ou trop importante ont amené la création de plusieurs nomogrammes d'administration de l'héparine intraveineuse. Certains de ces nomogrammes impliquent un dosage fixe alors que d'autres proposent un dosage ajusté selon le poids réel du patient. L'efficacité de l'héparine intraveineuse est mesurée par la mesure du TCA. L'écart thérapeutique du TCA est établi afin de correspondre à un TCA entre 1,5 et 2,5 fois la valeur normale sans anticoagulothérapie<sup>1,2</sup>. Une valeur d'activité anti-Xa de 0,3 à 0,7 unités/ml correspond à cet intervalle, ce qui permet de déterminer qu'à l'Hôpital Laval, l'écart thérapeutique du TCA se situe entre 50 et 80 secondes<sup>1,2</sup>. On doit viser cet écart thérapeutique afin de diminuer les risques de thromboses associés à un TCA sous-thérapeutique, ou le risque de saignements associés à un TCA sur-thérapeutique. Comme la demi-vie de l'héparine intraveineuse est d'environ 1,5 heures, on mesure habituellement le premier TCA six heures après le début du traitement à l'héparine intraveineuse afin d'obtenir une mesure lorsque l'état d'équilibre de l'héparine intraveineuse est atteint<sup>4</sup>. Par la suite, d'autres mesures du TCA sont faites empiriquement par le médecin ou selon des critères précisés dans un nomogramme.

À l'Hôpital Laval, le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse, décrit à la figure 1, est le fruit d'une consultation de quatre experts du domaine (cardiologue, interniste, pneumologue, hématologue). Cependant, bien qu'il soit largement utilisé, ce nomogramme n'avait jamais été évalué depuis son implantation avant la réalisation du présent projet. Cette recherche a permis de dresser un portrait lié à l'utilisation de ce nomogramme et s'inscrit dans la lignée de plusieurs autres études ayant aussi évalué les paramètres de l'anticoagulation liés à l'héparine intraveineuse<sup>5-16</sup>.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les paramètres cliniques et d'anticoagulation liés à l'utilisation du nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse de l'Hôpital Laval sur une période d'un an. Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- Décrire les caractéristiques cliniques des patients ayant utilisé le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse et inclus dans l'étude.
- Estimer le temps moyen d'atteinte d'un premier TCA thérapeutique.
- Estimer la durée de traitement à l'héparine intraveineuse pendant laquelle le TCA est thérapeutique.

- Déterminer le nombre d'ajustements moyens nécessaire avant l'atteinte un premier TCA thérapeutique.
- Déterminer le débit moyen de perfusion d'héparine intraveineuse lors de l'atteinte du premier TCA thérapeutique.
- Déterminer la fréquence des complications (saignements majeurs/mineurs et événements thromboemboliques) survenant en cours de traitement à l'héparine intraveineuse.

Les objectifs complémentaires visaient la divulgation des résultats et la formulation de recommandations.

## Méthodologie

Cette étude descriptive longitudinale a été réalisée de façon rétrospective en 2004 à partir de dossiers médicaux. La liste de ces dossiers a été établie selon les données du logiciel de la pharmacie de l'Hôpital Laval et incluait tous les patients ayant reçu de l'héparine intraveineuse pendant au moins 48 heures au cours de l'année précédant la collecte de données. Une autorisation de la Direction des services professionnels de l'Hôpital Laval a été obtenue préalablement afin de permettre la consultation des dossiers médicaux. Le formulaire de collecte de données a été créé spécifiquement pour l'étude et a fait l'objet d'un test préalable sur les dix premiers sujets inclus dans l'étude. Ce prétest a amené certaines modifications au formulaire. Les données recueillies concernaient des paramètres démographiques ou cliniques, des caractéristiques du traitement à l'héparine intraveineuse, des paramètres d'évaluation de l'anticoagulation et des paramètres d'évaluation des complications liées à l'anticoagulation.

La population étudiée était composée d'hommes et de femmes ayant entamé une héparinothérapie intraveineuse à l'Hôpital Laval selon le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse de ce même hôpital. Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu un thrombolytique durant l'héparinothérapie ou dans la semaine précédente, s'ils avaient reçu de l'héparine intraveineuse ou une héparine de faible poids moléculaire dans les 48 heures précédant l'utilisation du nomogramme, s'ils avaient reçu de l'héparine selon tout autre nomogramme que celui évalué dans cette étude ou s'ils avaient été admis à l'Hôpital Laval dans un contexte de saignement important (ex. hémorragie digestive haute).

Pour cette étude, on a utilisé la classification des saignements établie lors de l'étude TIMI IIIB<sup>27</sup>. Les saignements majeurs seront donc définis comme étant tout saignement intracrânien, péricardique avec tamponnade ou ayant causé une chute d'au moins 50 g/l de l'hémoglobine. Les saignements mineurs seront définis comme étant tout signe d'hématurie, d'hémoptysie ou d'hématémèse, ou toute chute de 30 à 50 g/l de l'hémoglobine.

**Figure I : Nomogramme de l'héparine non fractionnée intraveineuse de l'Hôpital Laval**

**PROTOCOLE HÉPARINE INTRAVEINEUSE**

Ce protocole s'applique à l'ensemble des patients devant recevoir de l'héparine SAUF ceux ayant une procédure d'hémodynamie et ceux recevant de la thrombolyse.

L'objectif thérapeutique est un temps de céphaline (TCA) situé entre **50 et 80 secondes**.

Donner un **BOLUS** initial d'héparine de 5 000 unités IV sauf dans les cas d'accident vasculaire cérébral ou d'ischémie cérébrale transitoire, où il est préférable de ne pas administrer ce bolus. Lorsque le médecin ne désire l'administration d'aucun bolus durant tout le traitement à l'héparine, il doit le spécifier sur l'ordonnance.

N'administrer **AUCUN BOLUS** si l'héparine a été interrompue depuis moins de 4 heures. Reprendre alors l'héparine au même débit qu'auparavant.

Commencer une **PERFUSION** d'héparine 20 000 unités dans 500 ml D5 % (40 unités/ml)

- 25 ml/h si patient pèse moins de 80 kg (1 000 unités/heure).
- 32 ml/h si patient pèse 80-100 kg (1 280 unités/heure).
- 35 ml/h si patient pèse plus de 100 kg (1 400 unités/heure).
- Recommencer au débit antérieur si l'héparine a été interrompue depuis moins de 48 h et si le TCA était entre 50 et 80 secondes avec ce débit.

**Obtenir un TCA 6 heures après le début** de la perfusion puis selon le nomogramme. TCA STAT dans les cas de saignement. N.B. Pour être valide, le prélèvement doit être fait dans un tube (avec un bouchon bleu) rempli au trois quarts.

**Formule sanguine complète** le jour du début de l'administration de l'héparine, 3 jours plus tard et 1 fois par semaine par la suite si le traitement se poursuit.

**NOMOGRAMME POUR LA PERFUSION D'HÉPARINE**

TCA	Bolus (unités)	Arrêt de la perfusion (minutes)	Ajustement de la perfusion (ml/h)		TCA suivant (après l'ajustement de débit)
			Simple concentration (40 unités/ml)	Double concentration (80 unités/ml)	
< 30	5 000	0	+2	+1	6 h
30 – 39,9	2 500	0	+2	+1	6 h
40-40,9	0	0	+2	+1	6 h
50-80	0	0	0	0	lendemain matin*
80,1-89,9	0	0	-2	-1	lendemain matin*
90-109,9	0	30	-2	-1	6 h
110-129,9	0	60	-3	-2	6 h
130-149,9	0	60	-4	-2	6 h
>150	0	60	-6	-3	6 h

\* Si le TCA est fait entre 3 h et 6 h du matin, le refaire 6 h plus tard  
 Si saignement, **AVISER LE MÉDECIN immédiatement**  
 Si TCA > 150 DEUX FOIS DE SUITE, **AVISER LE MÉDECIN**  
 Si TCA < 50 TROIS FOIS DE SUITE, **AVISER LE MÉDECIN**

Toutes les unités de sang transfusées au patient seront comptabilisées et compteront chacune pour une chute de 10 g/l de l'hémoglobine. L'événement thromboembolique correspond à tout événement d'origine thromboembolique survenu à la suite de l'instauration du traitement à l'héparine intraveineuse. Il comprend notamment la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et l'accident vasculaire cérébral.

**Description statistique**

Toutes les données quantitatives continues (âge, poids, etc.) ont été colligées de manière à pouvoir être présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Les données qualitatives, comme le sexe, sont quant à elles décrites sous forme de proportion. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 8.0. Une première analyse

consistait à décrire les caractéristiques liées à l'anticoagulation. Une seconde analyse stratifiait la population afin de pouvoir comparer les résultats obtenus par différents sous-groupes, par exemple les différentes classes de poids. Ces analyses ont été réalisées à titre exploratoire, compte tenu de la faible taille de l'échantillon et de la puissance limitée qui en découle. La signification statistique a été établie avec le test exact de Fisher, le test du chi carré et l'ajustement pour comparaisons multiples de Tukey-Kramer. Une valeur  $p \leq 0,05$  a été considérée comme significative.

**Résultats**

Au cours de cette étude, 352 dossiers médicaux ont été consultés, mais seulement 85 sujets correspondaient

aux critères d'inclusion. Les principales caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude ainsi que les caractéristiques liées au traitement à l'héparine intraveineuse sont résumées au tableau I. Soixante et un pourcent (61 %) des sujets étaient des hommes, et les deux principales indications pour l'utilisation de l'héparine intraveineuse étaient le syndrome coronarien aigu et la fibrillation ou flutter auriculaire. Afin d'atteindre un TCA thérapeutique, en moyenne 18 heures et 1,5 ajustement ont été nécessaires. Les patients avaient un TCA thérapeutique durant plus des deux tiers du temps pendant lequel ils ont reçu l'héparine intraveineuse. Bien que l'inscription de la mesure du TCA ait été prévue au protocole, dix-neuf dossiers de patients (22 %) ne comportaient pas cette mesure six heures après le début de l'héparinothérapie intraveineuse. Par ailleurs, pour l'ensemble des patients, le TCA réalisé était thérapeutique chez 22 % des

patients, sous-thérapeutique chez 13 % et sur-thérapeutique chez 43 % d'entre eux. Le débit moyen de perfusion au premier TCA thérapeutique était de 992 unités par heure et correspondait à un débit de 13 unités/kg/heure.

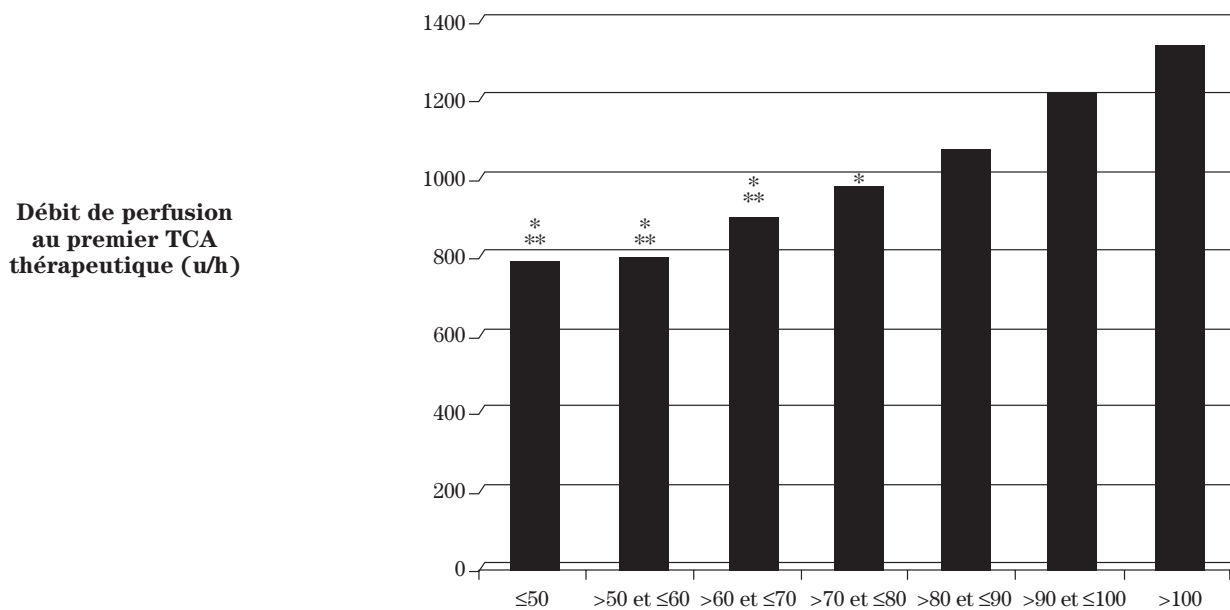
De plus, une corrélation du débit moyen de perfusion au moment du premier TCA thérapeutique avec le poids réel a pu être identifiée (Figure 2). Les patients de poids plus faible avaient un débit moyen de perfusion inférieur en comparaison avec les sous-groupes de patients ayant un poids plus élevé. Plusieurs comparaisons atteignent le seuil de signification statistique, comme le présente la figure 2. À titre d'exemple, le débit moyen de perfusion était d'environ 800 unités/heure et de 1 300 unités/heure respectivement pour les patients de 50 kg ou moins et ceux de plus de 100 kg ( $p = 0,0003$ ). Ces résultats sont exploratoires compte tenu que chaque sous-groupe compte un nombre limité de patients.

**Tableau I :** *Caractéristiques des sujets et du traitement à l'héparine intraveineuse*

<b>Caractéristiques des sujets</b>	
Nombre de sujets inclus	85
Sexe masculin <sup>1</sup>	52 (61 %)
Âge moyen (années) <sup>2</sup>	67 ± 12
Poids réel moyen (kg) <sup>2</sup>	75 ± 17
Poids idéal moyen (kg) <sup>2</sup>	61 ± 11
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>	27 ± 6
Clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min <sup>1</sup>	15 (18 %)
Insuffisance cardiaque <sup>1</sup>	2 (2 %)
<b>Indications de l'héparine intraveineuse</b>	
Syndrome coronarien aigu <sup>1</sup>	37 (44 %)
Fibrillation auriculaire / flutter auriculaire <sup>1</sup>	25 (29 %)
Indications multiples <sup>1</sup>	
Fibrillation / flutter auriculaire + remplacement de valve aortique / mitrale (n = 4)	
Fibrillation / flutter auriculaire + syndrome coronarien aigu (n = 4)	
Syndrome coronarien aigu + remplacement de valve aortique / mitrale (n = 2)	10 (12 %)
Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire <sup>1</sup>	7 (8 %)
Accident vasculaire cérébral / ischémie cérébrale transitoire <sup>1</sup>	3 (4 %)
Remplacement de valve aortique / mitrale <sup>1</sup>	1 (1 %)
Néoplasie ou autre indication <sup>1</sup>	2 (2 %)
<b>Caractéristiques du traitement à l'héparine intraveineuse</b>	
Bolus initial de 5 000 unités reçu <sup>1</sup>	65 (77 %)
Temps moyen d'atteinte du premier TCA thérapeutique (heures) <sup>2</sup>	18 ± 12
Proportion de patients atteignant un premier TCA thérapeutique en moins de 24 heures <sup>1</sup>	59 (69 %)
Durée moyenne du traitement à l'héparine intraveineuse (heures) <sup>2</sup>	126 ± 83
Pourcentage moyen de temps de traitement à l'héparine intraveineuse avec un TCA thérapeutique (%) <sup>2</sup>	65 ± 23
Nombre moyen d'ajustements de débit de perfusion avant le premier TCA thérapeutique <sup>2</sup>	1,5 ± 1,3
Débit moyen de perfusion au premier TCA thérapeutique (unités/heure) <sup>2</sup>	992 ± 253
Débit moyen de perfusion au premier TCA thérapeutique par kg de poids réel (unités/kg/heure) <sup>2</sup>	13 ± 3
<b>COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT À L'HÉPARINE INTRAVEINEUSE</b>	
Tous saignements confondus <sup>1</sup>	34 (40 %)
o Sujets ayant subi un pontage aorto-coronarien (10/34 soit 29 % des sujets avec saignement)	
o Saignements catégorisés comme étant mineurs (23/34 soit 67 % des sujets avec saignement)	
Événements thromboemboliques <sup>1</sup>	

1- n(%); 2- moyenne ± écart-type; TCA : temps de céphaline activée

**Figure 2.** Débit de la perfusion de l'héparine intraveineuse au premier TCA thérapeutique en fonction du poids réel



\*;  $p \leq 0,009$  en comparaison du groupe de patients ayant un poids  $> 100$  kg

\*\* :  $p \leq 0,001$  en comparaison du groupe de patients ayant un poids  $> 90$  kg et  $\leq 100$  kg

Légende : u/h : unités/heure; kg : kilogrammes

### Complications liées à l'héparine intraveineuse

Au total, 34 patients (40 %) ont présenté un saignement entre le début de leur traitement à l'héparine intraveineuse et leur sortie de l'hôpital. Toutefois, pour 23 de ces patients (67 %), les saignements présentés étaient catégorisés comme mineurs. Ceux ayant présenté un saignement mineur/majeur avaient un poids réel de  $71 \text{ kg} \pm 15$  alors que ceux n'ayant pas présenté de saignements avaient un poids de  $78 \text{ kg} \pm 17$ , tendance non statistiquement significative. Seuls deux patients (2 %) ont présenté un événement thromboembolique pendant leur hospitalisation après le début du traitement à l'héparine intraveineuse (Tableau I). Bien que leur TCA au moment de l'événement thromboembolique n'ait pas été disponible, aucun de ces deux patients n'avait un TCA sous-thérapeutique 6 heures après le début de l'administration de l'héparine intraveineuse. Ils avaient un poids moyen d'environ 70 kg.

### Discussion

Les résultats obtenus laissent entendre que le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse de l'Hôpital Laval permet d'accéder à une anticoagulation adéquate dans des délais acceptables. En effet, 69 % des patients atteignent un premier TCA thérapeutique en moins de 24 heures lorsqu'ils sont traités avec le nomogramme étudié. Le débit de perfusion au premier TCA thérapeutique est une variable importante dans l'évaluation d'un nomogramme, car il facilite la comparaison avec les nomogrammes cités dans la littérature médicale. Les différents nomogrammes décrits dans la littérature scientifique comportent, comme le nôtre, une stratification selon le poids. Certains stratifient également selon

l'âge, car cette variable peut influencer le débit de perfusion nécessaire pour obtenir un premier TCA thérapeutique<sup>6,17-19</sup>. Il faut mentionner qu'il existe de nombreux nomogrammes d'ajustement de l'héparine intraveineuse qui ont été étudiés à ce jour et qu'aucune étude n'a été faite sur un nomogramme en tout point semblable à celui étudié ici.<sup>5-16</sup> Cette situation rend plus complexes les comparaisons des résultats des différentes études avec ceux présentés dans ce projet de recherche.

Les résultats liés à l'efficacité du nomogramme sont comparables à ceux des autres nomogrammes étudiés basés sur le poids réel du patient. En effet, le laps de temps pour atteindre un premier TCA thérapeutique est de  $18 \pm 12$  heures dans notre étude. Le laps de temps pour atteindre le premier TCA thérapeutique dans ces études se situe entre 13 et 26 heures ; seulement trois études atteignent un premier TCA thérapeutique plus rapidement que le nomogramme évalué dans ce projet de recherche<sup>6,8,10,20-24</sup>. En outre, pour ce qui est du pourcentage de patients ayant obtenu un premier TCA thérapeutique dans les 6 heures et dans les 24 heures après le début de l'administration de l'héparinothérapie, le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse de l'Hôpital Laval occupe une position centrale lorsqu'on le compare aux autres nomogrammes. En fait, trois nomogrammes sur cinq et trois nomogrammes sur sept, selon la littérature médicale, obtiennent un pourcentage d'atteinte du TCA inférieur au nomogramme de l'Hôpital Laval, soit à 6 heures et à 24 heures, respectivement. Ces pourcentages se situent entre 5 et 33 % à 6 heures et entre 50 et 79 % à 24 heures<sup>12,13,15,16,25,26</sup>. Quant aux ajustements de perfusion nécessaires avant l'atteinte du premier TCA thérapeutique, le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse de l'Hôpital Laval

atteint un nombre légèrement plus élevé d'ajustements nécessaires comparé à l'étude de Brown et collaborateurs, la seule autre étude ayant mesuré ce paramètre dans la littérature scientifique (1,5 ajustement vs 1 ajustement, respectivement)<sup>23</sup>. Cependant, il faut mentionner que, dans l'étude de Brown et collaborateurs, ce paramètre semble avoir été arrondi à l'unité près, ce qui peut fausser la comparaison en faveur de leur étude.

Lorsque sont comparés les débits moyens de perfusion au moment du premier TCA thérapeutique, le débit moyen obtenu avec le nomogramme de l'Hôpital Laval semble un peu plus bas que celui obtenu dans l'étude de Gunnarsson et collaborateurs ( $992 \pm 253$  unités/heure vs  $1056 \pm 280$  unités/heure)<sup>5</sup>. Cependant, lorsque sont comparés les débits moyens de perfusion par kilogramme de poids réel au moment du premier TCA thérapeutique dans les deux mêmes études, des débits identiques sont obtenus ( $13 \pm 3$  unités/kg/heure vs  $13 \pm 3$  unités/kg/heure)<sup>5</sup>.

Quant aux complications liées à l'administration d'héparine intraveineuse, deux catégories sont prédominantes, soit les saignements, liés à une anticoagulation trop importante, et les événements thromboemboliques, liés à une anticoagulation insuffisante. Au cours de notre étude, un total de 34 patients (40 %) ont présenté un saignement. Il faut cependant tenir compte du biais de confusion majeur apporté par le grand nombre de ces patients ayant subi un pontage aorto-coronarien après le début de la perfusion d'héparine intraveineuse, puisque 63 % des saignements majeurs sont survenus dans un contexte de pontage aorto-coronarien. Si on exclut les patients ayant subi un pontage aorto-coronarien du total des patients ayant présenté un saignement majeur, on obtient une prévalence de saignements majeurs de 7 % et une prévalence de saignement, tous saignements confondus, de 28 %. Lorsque ces données sont comparées aux autres études retrouvées dans la littérature médicale, la variation des définitions données aux concepts de saignements mineurs et majeurs limite de beaucoup les comparaisons. Cependant, il est possible de comparer la prévalence de saignement en général pour l'ensemble des patients dans les différentes études. Dans la littérature scientifique, la prévalence de saignements se situe entre moins de 2 % et 11 %, alors que, dans notre étude, elle se situe à 40 % tous saignements confondus et à 28 % si on exclut tous les patients ayant subi un ou plusieurs pontages aorto-coronariens en cours d'hospitalisation<sup>6,8,13,23,27</sup>. Un autre facteur confondant quant à l'imputation des saignements au traitement à l'héparine intraveineuse est la nécessité, pour certains patients, de subir une intervention coronarienne percutanée. Ce type d'intervention implique un risque accru de saignement, entre autres attribuable à la procédure elle-même et à la médication anticoagulante qui s'y rattache (clopidogrel, acide acétylsalicylique). Bien que le nombre de sujets ayant subi une intervention coronarienne percutanée ne soit pas rapporté dans l'étude, il n'est certainement pas négligeable, compte tenu que le syndrome coronarien aigu était l'indication la plus fréquente d'anticoagulation avec l'héparine intraveineuse. Il est bien connu que, parmi les traitements du syndrome coronarien aigu, dont fait partie l'infarctus du myocarde, se trouve l'intervention coronarienne percu-

tanée. D'autre part, les patients ayant saigné avaient tendance à avoir un poids inférieur comparativement à ceux n'ayant pas saigné. Une taille d'échantillon plus grande pourrait nous permettre de vérifier si la survenue de saignements peut s'expliquer en partie par le fait que tous les patients pesant moins de 80 kg recevaient le même débit initial de perfusion, soit 1 000 unités/heure, contrairement à d'autres études, où le débit initial est ajusté plus finement en fonction du poids du patient.

Pour ce qui est de la survenue d'événements thromboemboliques à la suite du début de la thérapie à l'héparine intraveineuse, le nomogramme d'ajustement de l'Hôpital Laval est comparable aux autres nomogrammes étudiés (2 % vs 0 à 5 %)<sup>6,10,13,27</sup>. Un TCA sous-thérapeutique durant le traitement à l'héparine intraveineuse ne semble pas être une explication plausible de l'apparition d'un événement thromboembolique chez ces deux patients. En effet, ces derniers avaient un TCA thérapeutique 6 heures et 24 heures après le début de l'administration de l'héparine intraveineuse. Chez ces deux patients, le TCA est demeuré thérapeutique pendant 75 à 80 % du temps que le traitement à l'héparine intraveineuse était en cours. De plus, ils n'avaient pas un poids très élevé, ce qui aurait pu être un facteur contribuant à un l'obtention d'un TCA sous-thérapeutique expliquant la survenue d'un événement thromboembolique.

À la suite des résultats de cette étude, certaines recommandations ont été proposées. Premièrement, on pourrait envisager de créer des sous-classes de poids dans la catégorie des patients pesant moins de 80 kilogrammes. Comme il a été mentionné plus haut, ces patients disposent actuellement d'un seul débit de perfusion initial, ce qui peut expliquer une partie des saignements rapportés dans cette étude. Toutefois, cette proposition devrait faire l'objet d'une analyse plus approfondie sur un plus grand nombre de sujets de manière à tenir compte de la présence de variables confondantes, comme l'intervention coronarienne percutanée. Deuxièmement, le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse de l'Hôpital Laval demande un suivi rigoureux afin que l'on puisse optimiser l'atteinte rapide et le maintien d'un TCA thérapeutique. Cependant, le TCA de 22 % des patients n'avait pas été mesuré 6 heures après le début de la thérapie à l'héparine intraveineuse, tel que le prévoit le nomogramme. Cette faiblesse démontre la nécessité d'en informer le personnel infirmier afin de lui faire prendre conscience de l'importance de suivre rigoureusement les indications du nomogramme dans le but d'optimiser la thérapie du patient.

Notre étude présente des limites pouvant altérer la validité interne et restreindre la validité externe de ses résultats. Tout d'abord, puisque l'étude se base sur une analyse rétrospective des dossiers médicaux, la collecte de données a été limitée par le contenu des dossiers médicaux, et il se peut que certaines informations pertinentes aient manqué à ce niveau. Ensuite, puisque le nomogramme d'ajustement de l'héparine intraveineuse de l'Hôpital Laval est unique, il est difficile de généraliser les résultats de l'étude à une population autre que les patients recevant de l'héparine intraveineuse dans ce même hôpital.

En conclusion, l'efficacité du nomogramme de l'héparine intraveineuse de l'Hôpital Laval est comparable aux autres nomogrammes étudiés dans la littérature médicale. En effet, il permet d'atteindre une anticoagulation adéquate dans des délais acceptables. La survenue de saignements après le début de l'administration de l'héparinothérapie semble plus élevée que ce que l'on retrouve dans la littérature, mais les pontages aorto-coronariens objectivés et les interventions coronariennes percutanées avancés comme facteurs confondants semblent expliquer en partie cet écart avec les résultats publiés dans la littérature médicale. Une prise de conscience de l'importance d'assurer un suivi adéquat et de respecter le nomogramme (c.-à-d. d'effectuer la mesure du TCA aux moments opportuns) d'héparine intraveineuse s'en est suivi afin de favoriser un traitement à la fois efficace et sécuritaire. La démarche s'applique aussi à l'administration d'héparines de bas poids moléculaires, qui sont largement utilisées actuellement, dont le suivi des antiXa est assuré par le pharmacien tant à l'étage que par le service de distribution.

## Remerciements

Merci à M. Serge Simard, biostatisticien à l'Hôpital Laval, pour son soutien dans l'analyse statistique des données. Julie Méthot reçoit une bourse de recherche des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour son stage postdoctoral.

Pour toute correspondance :  
Isabelle Taillon  
Département de pharmacie  
Hôpital Laval  
2725, chemin Sainte-Foy  
Québec (Québec) G1V 4G5  
Téléphone : 418 656-4590  
Télécopieur : 418 656-4656  
Courriel : isabelle.taillon@ssss.gouv.qc.ca

## Références

- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants : American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:141S-59S.
- Wittkowsky AK. Thrombosis. Dans: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. *Applied therapeutics: The clinical use of drugs*. 7e éd. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 14.1-14.33.
- Rosborough TK. Monitoring unfractionated heparin therapy with antifactor Xa activity results in fewer monitoring tests and dosage changes than monitoring with the activated partial thromboplastin time. *Pharmacother* 1999;19:760-6.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook*. 17e éd. Hudson (OH): Lexi-comp; 2008. 1938 p.
- Gunnarsson PS, Sawyer WT, Montague D, Williams ML, Dupuis RE, Caiola SM. Appropriate use of heparin: empiric vs nomogram-based dosing. *Arch Intern Med* 1995;155:526-32.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
- Linke LC, Katthagen BD. Weight-based heparin dosing is more effective in the treatment of postoperative deep vein thrombosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:208-11.
- Shalansky KF, Fitzgerald JM, Sunderji R, Traboulay SJ, O'Malley B, McCarron BI et coll. Comparison of a weight-based heparin nomogram with traditional heparin dosing to achieve therapeutic anticoagulation. *Pharmacother* 1996;16:1076-84.
- De Groot MR, Büller HR, Ten Cate JW, Van Marwijk Kooy M. Use of a heparin nomogram for treatment of patients with venous thromboembolism in a community hospital. *Thromb Haemost* 1998;80:70-3.
- Raschke RA, Gollhare Bea, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;156:1645-9.
- Zimmermann AT, Jeffries WS, McElroy H, Horowitz JD. Utility of a weight-based heparin nomogram for patients with acute coronary syndromes. *Intern Med J* 2003;33:18-25.

- Hochman JS, Wali AU, Gavrilu D, Sim MJ, Malhotra S, Palazzo AM et coll. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:313-8.
- Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, Borzak S, Held AC, Spencer F et coll. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. *Am Heart J* 1999;137:59-71.
- Folstad J, Caron MF, Nguyen I, White CM. Assessment of weight-based versus standard dosing of heparin in patients with unstable angina. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:283-6.
- Lackie CL, Luzier AB, Donovan JA, Feras HI, Forrest A. Weight-based heparin dosing: Clinical response and resource utilization. *Clin Ther* 1998;20:699-710.
- Pinder T, Daughtry W, Shah Z, Vailoces TO. A weight-based heparin protocol for improved anticoagulation in a coronary care unit. *JCOM* 1999;6:27-33.
- Cipolle RJ, Seifert RD, Neilan BA, Xaske DE, Haus E. Heparin kinetics: Variables related to disposition and dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:387-93.
- White RH, Zhou H, Woo L, Mungall D. Effect of weight, sex, age, clinical diagnosis, and thromboplastin reagent on steady-state intravenous heparin requirements. *Arch Intern Med* 1997;157:2468-72.
- Rosborough TK. In unfractionated heparin dosing, the combination of patient age and estimated plasma volume predicts initial antifactor Xa activity better than patient weight alone. *Pharmacother* 1998;18:1217-23.
- Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, Roberts R, Siguenza M. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:333-7.
- Spruill WJ, Wade WE, Huckaby G, Leslie RB. Achievement of anticoagulation by using a weight-based heparin dosing protocol for obese and nonobese patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:2143-6.
- Schlicht JR, Sunycz L, Weber RJ, Tabas GH, Smith RE. Reevaluation of a weight-based heparin dosing nomogram: is institution-specific modification necessary? *Ann Pharmacother* 1997;31:1454-9.
- Brown G, Dodek P. An evaluation of empiric vs nomogram-based dosing of heparin in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25:1534-8.
- Toth C, Voll C. Validation of a weight-based nomogram for the use of intravenous heparin in transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2002;33:670-4.
- Hassan WM, Flaker GC, Feutz C. Improved anticoagulation with weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes : a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:245-9.
- Paradiso-Hardy FL, Cheung B, Geerts WH. Evaluation of an intravenous heparin nomogram in a coronary care unit. *Can J Cardiol* 1996;12:808-8.
- Bernardi E, Piccioli A, Oliboni G, Zuin R, Girolami A, Prandoni P. Nomograms for the administration of unfractionated heparin in the initial treatment of acute thromboembolism

## Abstract

**Objective:** Unfractionated intravenous heparin is part of the therapeutic arsenal of the Hôpital Laval, a tertiary care cardiology and respiratory centre. The objectives were to describe certain characteristics related to the use of the intravenous heparin protocol, specifically the delay to achieve a therapeutic activated partial thromboplastin time.

**Methods:** This retrospective study was done in 2004 and included patients who had received intravenous heparin according to the dosage adjustment protocol for a minimum of 48 hours. Using a data collection tool that had been previously tested, data were collected using the medical records of eligible patients for a period of one year.

**Results:** Of the 352 medical records consulted, 85 patients were selected for inclusion in the study. Sixty-nine percent of patients achieved a first therapeutic aPTT in less than 24 hours. However, 22% of patient medical charts did not show an aPTT measurement 6 hours after the start of the infusion, as was specified in the protocol. The average infusion rate at the first therapeutic aPTT was  $992 \pm 253$  (units/hour). Of the 34 patients that had bleeding, 23 had a coronary artery bypass graft prior to being discharged, an important confounding factor.

**Conclusion:** The protocol for the adjustment of intravenous heparin generally allows for anticoagulation within an acceptable delay. The importance of adequately monitoring patients on the intravenous heparin protocol and the necessity of aPTT measurement are among the conclusions of this study.

**Key words:** unfractionated heparin, protocol, activated partial thromboplastin time