

## RAPPORTS D'EXPERTS

# Prévention de la maladie thromboembolique en réanimation : méthodes mécaniques et moyens médicamenteux ; indications et contre-indications

C.M. Samama<sup>1\*</sup>, G. Orliaguet<sup>2</sup>, F. Sztark<sup>3</sup>, D. Perrotin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France ;

<sup>2</sup> Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Necker, Paris, France ; <sup>3</sup> Département d'anesthésie-réanimation, 1, hôpital Pellegrin Tripode, Bordeaux, France ; <sup>4</sup> service de réanimation médicale, centre hospitalier universitaire de Tours, France

(Reçu le 4 mai 2001 ; accepté le 5 mai 2001)

L'épidémiologie et les modes de prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) en réanimation sont encore assez imprécis. Si l'existence du risque thromboembolique en tant que tel n'est pas discutée, sa quantification pose encore des problèmes qui retentissent sur les différents modes de prophylaxie utilisés. La littérature est pauvre. Les travaux sont le plus souvent observationnels et non randomisés, et les comparaisons rétrospectives, à l'exception de quelques études récentes. En l'absence de travaux spécifiques, les démarches préventives adoptées sont souvent calquées sur celles adoptées en médecine, en pédiatrie ou en chirurgie [1]. La complexité du patient de réanimation rend peut-être compte de cette absence de données. Les modes de prophylaxie mécanique et médicamenteuse sont décrits ici, en réanimation chirurgicale et médicale comme en pédiatrie.

## PRÉVENTION MÉCANIQUE

La prévention mécanique des thromboses pourrait précéder la prescription médicamenteuse dans la démarche du clinicien. Elle repose sur un principe tout simple : se substituer à la fonction pompe du mollet et de l'arche plantaire quand ces derniers ne fonctionnent plus ou mal en raison, par exemple, d'un alitement prolongé [2]. De nombreux dispositifs ont été proposés, allant de la simple surélévation des membres inférieurs à différents systèmes de compression (compression pneuma-

tique intermittente (CPI) de tout l'axe de jambe ou système limité à la compression de la voûte plantaire) en passant par les bas de contention graduée. Toutefois aucune de ces méthodes n'a pour l'instant atteint sa vitesse de croisière, pour plusieurs raisons :

- il est plus facile de prescrire une injection quotidienne d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) que de prendre le temps de mesurer la circonférence du mollet et la distance talon–creux poplité afin de choisir une taille de bas de contention adaptée à la corpulence du patient ;
- la contention élastique souffre d'une mauvaise image ayant pour point de départ les « bas à varices ». Par ailleurs, il n'est pas toujours facile de se repérer dans le dédale des tailles, et leur mise en place chez les vieillards, les sujets cachectiques ou obèses se révèle souvent très difficile. Le patient de réanimation se souille également facilement, les bas peuvent en pârir ;
- les bas qui atteignent le haut de la cuisse sont peu pratiques, plus facilement endommagés ou souillés que les bas-jarrets. Il est fréquent de les retrouver roulés au dessus du genou, peu efficaces, ou, pire, réalisant une espèce de garrot contre nature. L'image de ce type de prophylaxie devient alors assez peu pédagogique ;
- les dispositifs de compression pneumatique englobant l'ensemble du membre inférieur sont souvent inconfortables. Sans compter le gonflement périodique bruyant des bottes, il est parfois difficile pour le patient de supporter cette enveloppe synthétique, cause de

\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : cmsamama@invivo.edu (C.M. Samama).

transpiration et de prurit. Même si ce problème est moins réel en réanimation, en particulier chez un patient sous sédation, il est tout de même limitant ;

– l'efficacité de la prophylaxie mécanique repose sur le port prolongé des dispositifs. L'observance du personnel soignant est parfois peu satisfaisante, rendant ainsi partiellement compte des résultats mitigés en termes de réduction du taux de thromboses veineuses profondes (TVP).

Pourtant l'efficacité de ces techniques n'est plus à démontrer. Ce mode de prophylaxie est à présent recommandé seul ou en association avec une prophylaxie pharmacologique [1].

### **Surélévation des membres inférieurs et lever précoce**

Même si aucune étude n'a pu prouver l'efficacité de la surélévation modérée (15 à 20 cm de surélévation) des membres pour prévenir la TVP, il a déjà été montré qu'elle accroît la vitesse de circulation veineuse et réduit le calibre veineux [3]. La mobilisation précoce active ou passive (kinésithérapie) doit s'accompagner de mouvements respiratoires amples et répétés fréquemment quand ils sont possibles. Le lever précoce est bien sûr indispensable pour reprendre une « fonction pompe » suffisante, mais il est souvent inenvisageable en réanimation

### **Bas de contention ou contention élastique graduée**

La contention élastique est simple, non invasive et peu coûteuse. Le principe de la technique est simple : un bas préformé exerce une pression dégressive sur la jambe : 18 mmHg à la cheville, 14 mmHg au mollet, 8 mmHg sous le genou. Quand le bas remonte jusqu'à la racine de la cuisse la pression augmente à nouveau à 10 mmHg au-dessus du genou pour redescendre à 8 mmHg sous l'aine [2]. Les bas sont lavables et réutilisables. Ils doivent être mis en place le plus tôt possible. Les bas-jarrets s'arrêtant sous le genou semblent aussi efficaces que les bas remontant en haut de la cuisse. Ils sont mieux tolérés, même si 15 à 20 % des patients se déclarent réfractaires à ce type de prophylaxie [4].

Une méta-analyse incluant 11 études de prophylaxie des TVP en chirurgie générale à risque thromboembolique modéré met en évidence la réelle efficacité de cette technique prophylactique puisqu'elle réduit de 68 % (IC : 95 % ; 53–73 %) la fréquence des TVP détectées par le test au fibrinogène marqué ou la phlébographie [4]. Ces résultats sont toutefois décevants pour une revue initiale de 122 articles avec un total de 35 études randomisées. Une étude réalisée en orthopédie (risque élevé) est également incluse en plus dans cette méta-

analyse. Elle rapporte une réduction du risque de 50 %. Les trois travaux qui étudient, dans cette méta-analyse, l'impact des bas sur la réduction de l'embolie pulmonaire (EP) ne permettent pas de tirer de conclusions en raison de l'absence de diagnostic approprié, même si une tendance vers la réduction se dessine. Lors de la Conférence de consensus de l'ACCP en 1998, Clagett et al. rapportent une réduction du risque de 64 % sur un total encore plus restreint d'articles (quatre séries, méthodologie rigoureuse, mais seulement 300 patients) [5]. Le consensus européen de Londres (1997) comporte un peu plus de patients (930) et six études pour aboutir à une réduction du risque de 58 % [6]. L'association de bas à un traitement par héparine non fractionnée (HNF) à faible dose réduit le risque de 53 % (890 patients). L'ajout d'une héparinothérapie du même type à une prophylaxie par bas réduit de la même manière le risque de 57 % (611 patients). En pratique, la contention élastique peut être proposée seule pour un risque thromboembolique modéré en se substituant à l'héparinothérapie (HNF ou HBPM), ou en présence d'une contre-indication au traitement anticoagulant. En aucun cas elle ne peut être considérée comme suffisante vis-à-vis de la prophylaxie de la thrombose proximale et de l'embolie pulmonaire ainsi qu'en chirurgie carcinologique et à haut risque. Typiquement, elle n'a pas été évaluée seule en réanimation. Associée à une héparinothérapie, elle pourrait toutefois réduire encore le risque thromboembolique [7].

### **Compression pneumatique intermittente**

La compression pneumatique intermittente (CPI) a été largement évaluée [8-10]. Le procédé le plus répandu utilise une compression régulière d'environ dix secondes toutes les minutes avec une pression oscillant entre 40 mmHg (mollet) et 20 mmHg (cuisse). Cette compression accélère le flux veineux et activerait la fibrinolyse [2, 8]. Le système peut être installé dès la période préopératoire sur les mollets ou sur la longueur des jambes. Plusieurs études ont comparé la compression séquentielle (SCD, Kendall®) à d'autres appareils (compression du mollet constante, non graduée, Flowtron®) [10]. L'efficacité est comparable, même si, comme pour les bas « antithrombose », les dispositifs qui n'englobent que le mollet semblent mieux tolérés et un peu plus efficaces. Les indications propres de la CPI sont assez larges : si son emploi est recommandé chez des patients comateux (neurochirurgie ou traumatologie), il peut également être proposé chez le patient compliant et vigile, notamment en présence d'une contre-indication à l'emploi des anticoagulants [11]. Il faut savoir que son efficacité en orthopédie est moyenne, estimée à 54 % de réduction du risque par le consensus

européen (566 patients) [6]. La méta-analyse de Vanek (57 études) estime quant à elle la réduction du risque à 63 % (neurochirurgie), 69 % (orthopédie), 47 % (chirurgie à risque thromboembolique modéré), soit une moyenne de 62 % comparativement au placebo [9]. La CPI est plus efficace que la contention élastique (réduction du risque de 47 %), même si ces deux techniques sont souvent associées [5, 12]. Vanek ne montre toutefois pas de réduction significative du risque d'embolie pulmonaire en chirurgie à risque élevé. Plusieurs études comparant la CPI à l'héparine non fractionnée en chirurgie générale observent la même efficacité, même si, là non plus, il n'est pas prouvé que la compression pneumatique prévienne l'EP [9]. En pratique, cette technique est assez peu utilisée en Europe à l'exception des services de réanimation, essentiellement neurochirurgicaux. Elle est le plus souvent réservée aux contre-indications des anticoagulants.

### Compression plantaire

Un nouveau dispositif mécanique est proposé (A-V Impulse System®, Novamedix). Le principe de fonctionnement repose sur le gonflement à intervalles réguliers (toutes les 20 secondes) d'une semelle qui va provoquer l'étirement de la voûte plantaire et la chasse du sang contenu dans les plexus veineux de la plante du pied. Des enregistrements phlébographiques ont pu montrer le déplacement de la colonne de sang vers les réseaux veineux du mollet et de la cuisse. L'étirement du pied et des vaisseaux entraîne par ailleurs une libération locale de monoxyde d'azote (NO) qui majore la vasodilatation veineuse et possède des propriétés antiaigrées majeures.

Dans la chirurgie de prothèse totale de hanche (PTH), une étude comportant un diagnostic des thromboses par phlébographie unilatérale évaluée en simple ou double insu, rapporte une réduction du risque de TVP de 40 % à 5 % ( $n = 84$ , étude randomisée « *foot pump* » A-V Impulse System® contre pas de traitement) [13]. Par ailleurs, les thromboses proximales sont beaucoup moins nombreuses dans le groupe traité. Un travail effectué chez des patients opérés d'une fracture du col fémoral évalue à 23 % le taux de thromboses recherchées par le Doppler, alors que dans le groupe Impulse®, il n'existe pas de thrombose proximale [14]. Le consensus européen, en faisant la somme des études disponibles en chirurgie de la prothèse totale de hanche et du genou et en chirurgie de la fracture du col du fémur, aboutit à une réduction du risque de 83 % [6]. La méthodologie des études utilisées n'est toutefois pas toujours optimale. Une étude plus récente compare l'efficacité et la tolérance de l'énoxaparine 40 mg et de la « *foot pump* » en chirurgie de la PTH pendant une durée

de sept jours [15]. Deux cent quarante-six patients bénéficient d'une phlébographie à la fin de la période de traitement. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes vis-à-vis du taux total de TVP (énoxaparine 6,6 % contre *foot pump* 9,6 %), proximales et distales. La tolérance est logiquement meilleure dans le groupe « *foot pump* », bien que le taux d'hématomes ne diffère pas d'un groupe à l'autre. Il est observé que la *foot pump* réduit modérément l'œdème et que la fréquence des saignements mineurs est plus élevée dans le groupe traité par énoxaparine. La compression plantaire intermittente représente donc une alternative intéressante aux HBPM chez ce type de patients, chez le polytraumatisé ou lorsque l'héparine est contre-indiquée. Toutefois, une expérience négative a été récemment rapportée dans une étude suisse en chirurgie prothétique du genou [16]. Dans ce travail incluant 108 patients, le taux de thromboses évalué par phlébographie bilatérale est plus faible (26,7 % ; IC : 95 % ; 16,1–39,7 %) dans le groupe HBPM (nadroparine) que dans le groupe compression plantaire (64,6 % ; IC : 95 % ; 49,5–77,8). Le taux anormalement élevé de thromboses totales et l'absence de différence sur le taux de thromboses proximales limitent pourtant la portée de ce travail négatif pour la méthode.

En pratique, la compression plantaire n'a pas été sérieusement évaluée en réanimation. Comme la CPI, il serait logique de la réserver aux patients de réanimation (polytraumatismes par exemple) en présence d'une contre-indication aux anticoagulants. Elle est toutefois beaucoup plus commode à utiliser que la CPI.

### En pratique

Le réflexe « prévention mécanique » doit être constant. Les recommandations sont simples : la contention élastique pourrait être systématiquement installée et, pour une portion limitée de patients, une prévention médicamenteuse pourrait être associée. Par analogie, ce type de proposition a été suggéré par les fiches de recommandations pour la pratique clinique en chirurgie distribuées par l'Assistance publique–Hôpitaux de Paris, mais le chemin est encore long avant que la théorie ne soit ratrappée par la pratique [17, 18]. La CPI et la compression plantaire ont probablement un avenir limité aux patients à haut risque hémorragique et/ou en présence d'une contre-indication aux anticoagulants.

## PRÉVENTION PHARMACOLOGIQUE EN RÉANIMATION CHIRURGICALE ET TRAUMATOLOGIQUE

La MTEV est considérée comme fréquente et grave chez les patients traumatisés. Sur le plan physiopatho

logique, le traumatisme et ses conséquences réunissent tous les éléments de la classique triade de Virchow mise en cause dans la survenue des thromboses veineuses :

- la stase veineuse (aliment, immobilisation d'un membre, paralysies) ;
- les lésions directes de l'endothélium vasculaire et un probable état d'hypercoagulabilité postagressif (polytraumatisme, polytransfusion).

Une étude cas/témoin (niveau b) publiée très récemment a précisé les facteurs de risque de survenue de MTEV [19] : 625 patients ayant développé une MTEV au cours des 15 dernières années ont été appariés en âge, sexe et année de survenue à 625 autres patients hospitalisés sans MTEV ; les deux facteurs de risque les plus importants de la MTEV sont la chirurgie (odds ratio : 21,7 ; IC : 95 % ; 9,4–49,9) et un traumatisme (odds ratio : 12,7 ; IC : 95 % ; 4,1–39,7).

La recherche bibliographique montre qu'il n'existe pas de travaux spécifiques à la réanimation chirurgicale ; la population la plus étudiée en réanimation non médicale est, en fait, le patient traumatisé admis en service de réanimation en pré- ou postopératoire. Les deux situations les plus exposées à la MTEV et les plus étudiées sont le polytraumatisé, avec le plus souvent un traumatisme crânien associé, et le traumatisé médullaire.

### **Incidence de la maladie thromboembolique veineuse en réanimation traumatologique**

L'incidence de la MTEV chez le patient traumatisé reste encore mal précisée. L'analyse récente de la bibliographie par Venet et al. (niveau c) confirme que les insuffisances méthodologiques de la plupart des études rendent impossible son évaluation correcte [20]. Ceci est lié à la nature même du contexte clinique (la réanimation traumatologique et ses exigences thérapeutiques ou diagnostiques) avec, en particulier, une hétérogénéité importante des populations étudiées, des difficultés à obtenir un vrai groupe témoin, et la limitation de certains examens complémentaires chez ces patients, comme l'angiographie.

Concernant le polytraumatisé, Venet et al. ont sélectionné 12 études représentant un effectif total de 2 374 patients [21–32] ; l'incidence globale des thromboses veineuses périphériques, avec ou sans prophylaxie, était de 21 % avec des extrêmes de 1 à 62 %. Dans 68 % des cas, la thrombose était asymptomatique. L'incidence de l'embolie pulmonaire était plus difficile à estimer (environ 1 à 2 %) car, dans la majorité des études, elle n'était pas recherchée systématiquement.

La deuxième situation à risque est le traumatisme médullaire avec para- ou tétraplégie. Dans la cohorte de Geerts (niveau b) [22], 62 % (41 sur 66) des patients avec un traumatisme médullaire ont développé une

thrombose veineuse et ces lésions constituent, dans leur population de traumatisés, le facteur de risque le plus important de MTEV (odds ratio : 8,6 ; IC : 95 % ; 2,9–25,3). Waring et al. (niveau b) [33] rapportent, dans leur analyse multicentrique de 1 419 dossiers de traumatisés médullaires une incidence de thrombose veineuse, reconnue cliniquement, de 15 %, avec 5 % d'embolie pulmonaire. Chez les patients avec paraplégie complète, l'incidence de la thrombose veineuse était de 23 %.

Même si l'incidence de la MTEV en traumatologie n'est pas précisément déterminée, avec des écarts importants selon les études et la méthodologie utilisée, le polytraumatisme et les traumatismes médullaires doivent être considérés comme des situations à très haut risque de thrombose veineuse [5].

### **Prophylaxie médicamenteuse de la maladie thromboembolique veineuse en traumatologie**

La particularité essentielle de la traumatologie, en matière de prévention de la MTEV, est l'existence fréquente de contre-indications ou de limitations à l'emploi des anticoagulants :

- lésions intracrâniennes potentiellement hémorragiques ;
- lésions rachidiennes incomplètes avec hématorachis ;
- saignement non contrôlé (hématome rétropéritonéal, lésions spléniques, etc.) .
- troubles de la coagulation.

Les agents pharmacologiques utilisés dans la prévention de la MTEV en réanimation traumatologique sont l'héparine standard, en deux ou trois injections par jour, et les HPBM.

### ***La prophylaxie médicamenteuse réduit-elle l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse ?***

Très peu d'études ont comparé directement l'incidence de la MTEV chez le traumatisé avec ou sans prophylaxie médicamenteuse [21, 24, 26, 29–31] ; de plus, il s'agit d'études non randomisées (niveau b), le groupe contrôle sans prophylaxie correspondant aux patients avec une ou plusieurs contre-indications à l'héparinothérapie. L'analyse globale des résultats, effectuée par Venet et al. [20] montre que l'incidence calculable des thromboses veineuses périphériques était de 14 % chez les patients recevant une prophylaxie contre 38 % chez les polytraumatisés sans prophylaxie. Cependant, il ne s'agit pas d'une méta-analyse et les auteurs soulignent la variation importante des incidences selon les études : de 2 à 62 % sans prophylaxie et de 5 à 37 % avec prophylaxie.

Si l'on compare les deux études de Geerts et al., les auteurs ont montré que sans prophylaxie, l'incidence des thromboses veineuses profondes détectées par phlébographie était de 58 % [22], alors que dans leur deuxième série, l'incidence des thromboses veineuses était de 44 % sous héparine (5 000 UI toutes les 12 h) et de 31 % sous énoxaparine (30 mg toutes les 12 h).

Cependant, dans la seule étude de niveau a (étude prospective randomisée sur 251 patients), Knudson et al. ne montraient aucun effet significatif de la prophylaxie médicamenteuse en termes de réduction de l'incidence de la MTEV chez les traumatisés [26]. De même, la méta-analyse de Upchurch et al. qui reprenait, outre leur série personnelle, cinq études [25, 26, 31, 34, 35], ne montrait pas de diminution du risque chez les patients ayant reçu une prophylaxie par héparine standard.

#### ***Quelle prophylaxie médicamenteuse utiliser ?***

Deux études de niveau a ont comparé héparine standard et HBPM. Chez 41 traumatisés médullaires, Green et al. [36] ont comparé l'héparine (5 000 UI, trois fois par jour) et une HBPM (3 500 UI antiXa, une fois par jour) : cinq patients dans le groupe héparine standard ont développé une thrombose contre zéro dans le groupe HBPM, soit une incidence significativement plus élevée de MTEV dans le groupe héparine standard : 34,5 % (IC : 95 % ; 13,7–55,2 %) contre 0 % (IC : 95 % ; 0–14 %). Dans l'étude de Geerts et al. [23] comparant héparine standard (5 000 UI, toutes les 12 h) et énoxaparine (30 mg toutes les 12 h), 44 % des patients du groupe héparine ( $n = 136$ ) et 31 % des patients du groupe énoxaparine ( $n = 129$ ) ont développé une thrombose veineuse profonde, soit une réduction significative du risque de 30 % (IC : 95 % ; 4–50 %) avec l'HBPM, sans augmentation significative des complications hémorragiques (un patient du groupe héparine et cinq du groupe HBPM).

#### ***La prophylaxie médicamenteuse est-elle plus efficace que les moyens mécaniques ?***

Trois études ont comparé directement les deux méthodes de prophylaxie en réanimation traumatologique. Knudson et al. (niveau a) ont comparé énoxaparine (30 mg, toutes les 12 h) et compression mécanique [27] : dans le groupe HBPM ( $n = 120$ ), un patient (0,8 %) a développé une thrombose veineuse profonde, contre cinq patients (3,2 %) dans l'autre groupe ( $n = 252$ ), la différence n'était pas significative. De même, les deux autres études de la même équipe (niveau a) comparant héparine standard et prophylaxie mécanique, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux méthodes [25, 26].

### **Prophylaxie médicamenteuse de la maladie thromboembolique veineuse en réanimation chirurgicale**

Il n'existe pas de données spécifiques concernant les patients chirurgicaux admis en réanimation en postopératoire. Il semble licite d'appliquer chez ces patients les règles habituelles de prophylaxie de la MTEV après chirurgie avec l'utilisation d'HBPM ou d'héparines non fractionnées à faible dose. Les situations les plus à risques restent la chirurgie orthopédique des membres inférieurs et la chirurgie majeure chez le sujet de plus de 60 ans ou avec des antécédents de MTEV [5].

### **PRÉVENTION MÉDICAMENTEUSE EN RÉANIMATION MÉDICALE**

La prévention apparaît comme le moyen le plus approprié pour diminuer la mortalité et la morbidité liées à la MTEV chez les malades hospitalisés. En effet, la MTEV est souvent peu symptomatique et la majorité des décès survient dans les 30 minutes qui suivent l'événement clinique initial, le plus souvent avant tout diagnostic ou traitement de la MTEV. Peu d'études sont disponibles en milieu médical. Cependant, il a été démontré récemment le bien-fondé de cette attitude dans une population de malades médicaux avec des pathologies à haut risque comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire, l'infection sévère et l'inflammation chronique [37]. Ces pathologies sont souvent retrouvées chez les malades nécessitant des soins intensifs, mais les données de la littérature sont encore plus rares dans ce contexte [38]. D'autre part, les malades de soins intensifs sont souvent exposés à des complications qui sont des contre-indications à un traitement anticoagulant, comme les hémorragies digestives et surtout la thrombopénie qui est relativement fréquente et qui est associée à une mortalité élevée [39].

### **Études**

Les quelques études qui ont « photographié » la pratique d'une prévention médicamenteuse en réanimation sont rares. Cette prophylaxie semblait peu utilisée en 1994 si on se réfère à l'étude de Keane et al. [40] qui ont mené une surveillance prospective chez 161 patients dans une unité de réanimation médicale. Seulement un tiers des patients a reçu une prophylaxie (héparine non fractionnée chez la moitié d'entre eux) avec un délai moyen d'institution de  $2 \pm 48$  j. Quatre-vingt-sept pour cent des patients avaient au moins un facteur de risque de TVP et 52 % des patients plusieurs facteurs. Elle semblait beaucoup plus utilisée en 1998 dans l'étude de Ryskamp et al. [41] qui ont mené une observation

similaire dans une unité de réanimation médicochirurgicale en incluant 209 patients. La prophylaxie était utilisée chez 86 % des patients dans les 24 premières heures. Les auteurs attribuent ces bons résultats au fait qu'il s'agit d'une unité fermée disposant d'une équipe de « réanimateurs » et d'un programme éducatif centré sur la prophylaxie des TVP. Pour justifier cette attitude plus systématique et même si Goldhaber estime que les unités de soins intensifs représentent « la dernière frontière » pour la prophylaxie médicamenteuse de la MTEV, il faut néanmoins pouvoir répondre aux deux principales questions suivantes :

- Quelle est l'incidence de la MTEV en réanimation médicale ou polyvalente ?
- Quel est le rapport bénéfice-risque d'une prophylaxie médicamenteuse dans ce contexte ?

Il n'existe que six études qui ne permettent de répondre que partiellement.

Dans une étude prospective réalisée en réanimation polyvalente, portant sur 119 patients d'âge supérieur à 40 ans, Cade et al. [42] ont mesuré la prévalence des TVP à l'aide du fibrinogène marqué réalisé entre le quatrième et le dixième jours d'hospitalisation. La population a été distribuée aléatoirement en deux bras ce qui a permis de comparer en double insu de l'héparine standard (5 000 UI sc, deux fois par jour) à un placebo. L'incidence des TVP de 29 % dans le groupe contrôle était significativement diminuée dans le groupe héparine à 13 %. Dans la même étude, une méthodologie identique a été appliquée à une population de 131 patients médicaux dont 94 coronariens ne nécessitant pas la réanimation. L'incidence des TVP, de 10 % dans le groupe contrôle, n'était que de 2 % dans le groupe héparine mais avec une différence non significative.

Dans une étude prospective réalisée en réanimation médicale, portant sur 100 patients à majorité respiratoire (dont 14 transférés de chirurgie pour sevrage du respirateur), d'âge supérieur à 18 ans et hospitalisés plus de 48 h, Hirsch et al. [43] ont mesuré la prévalence des TVP à l'aide de l'échographie Doppler réalisée deux fois par semaine et une fois dans la semaine qui suivait la sortie du malade. Une TVP a été diagnostiquée chez 33 % des malades : 16 fois (48 %) une TVP proximale des membres inférieurs, 12 fois (36 %) une TVP distale, et cinq fois (15 %) une TVP des membres supérieurs chez des malades porteurs de cathéters veineux centraux. À signaler dans cette étude qu'un tiers des patients bénéficiait d'une prophylaxie par héparine ; l'incidence des TVP était de 34 % chez les patients avec prophylaxie et de 32 % chez les patients sans prophylaxie ; les auteurs attribuent cette absence de différence au fait que cette prophylaxie n'avait pas été conduite avec toute la rigueur nécessaire.

Dans une étude prospective réalisée en réanimation médicochirurgicale, portant sur 102 patients considérés à haut risque de TVP, recevant une prophylaxie par héparine non fractionnée pour 92 % d'entre eux et hospitalisés plus de quatre jours, Marik et al. [44] ont réalisé une échographie Doppler entre le quatrième et le septième jours d'hospitalisation qui était éventuellement répétée devant une suspicion clinique de TVP. Douze malades (12 %) avaient une TVP, dont huit une TVP proximale des membres inférieurs.

Dans une étude prospective réalisée en réanimation médicale mais dont l'objectif principal était l'évaluation de la positivité des D-dimères comme facteur prédictif de mortalité Shorr et al. [45] ont inclus 74 patients sans CIVD traités par héparine ou compression pneumatique intermittente. Le diagnostique de la MTEV a été assuré par échographie Doppler des membres inférieurs et scintigraphie ou angiographie pulmonaire s'il existait une suspicion clinique d'embolie pulmonaire. Dans cette étude l'incidence de la MTEV était de 10 %.

Dans une étude prospective réalisée en réanimation médicale dont l'objectif principal était d'évaluer l'intérêt des D-dimères dans le diagnostic des MTEV, Kollef et al. [46] ont inclus 239 patients à risque élevé de MTEV. Ces patients représentaient 14,5 % de la population totale hospitalisée pendant la période d'étude. La MTEV était diagnostiquée par échographie Doppler des membres inférieurs, scintigraphie, angiographie ou tomodensitométrie pulmonaire pour confirmer une suspicion clinique d'embolie pulmonaire. Dans cette étude la MTEV a été diagnostiquée chez 57 patients (23,8 %) et concernait 44 TVP, 21 embolies pulmonaire et trois TVP des membres supérieurs chez des patients porteurs de cathéters centraux.

Dans une étude prospective multicentrique réalisée en réanimation médicale, portant sur 223 patients âgés de 40 ans et ventilés plus de 48 heures pour une décompensation respiratoire aiguë sur BPCO, Fraisse et al. [47] ont mesuré l'incidence des TVP à l'aide de la phlébographie. Celle-ci a été réalisée quand l'échographie Doppler pratiquée toutes les semaines était positive, douteuse ou ininterprétable ou dès que les patients sortaient prématurément de l'étude. La population a été distribuée aléatoirement en deux groupes ce qui a permis de comparer en double insu la nadroparine (dosage ajusté au poids), administrée par voie sous-cutanée une fois par jour, à un placebo. L'analyse a été faite en intention de traiter ; 54 patients sont sortis prématurément de l'étude pour diverses raisons, mais 29 d'entre eux ont eu une phlébographie. Chez les 167 patients suivis selon le protocole préétabli, 21 n'ont pas eu de phlébographie. Chez les 165 patients étudiés par phlébographie (pas de différences entre les deux groupes), la fréquence des TVP était significativement

plus basse dans le groupe nadroparine (15,5 %) que dans le groupe placebo (28,2 %). Aucune embolie pulmonaire n'a été diagnostiquée mais un seul patient a été exploré par angiographie pulmonaire. Les complications hémorragiques (25 contre 18 %) et les thrombopénies (10 contre 7 %) n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Cette étude, qui a un double intérêt puisqu'elle porte sur une population homogène et que le diagnostic de TVP repose sur la phlébographie, a cependant une portée limitée si l'on tient compte du saupoudrage des centres ( $n = 34$ ) et du pourcentage non négligeable de patients sortis prématurément du protocole de suivi thérapeutique.

### En pratique

L'incidence évaluée par échographie Doppler des thromboses veineuses profondes chez les malades de réanimation ne recevant pas de prophylaxie est de l'ordre de 30 %. Chez les malades recevant une prophylaxie elle oscille entre 10 et 34 %. Dans les études dont on dispose, le diagnostic a été fait essentiellement par échographie et une fois seulement par phlébographie.

Deux études contrôlées ont conclu à l'intérêt de la prophylaxie médicamenteuse des TVP en réanimation. Un niveau 2 à 3 peut être donné à ces études, dont la méthodologie est soit difficilement analysable soit empreinte de critiques.

On ne dispose que d'une étude portant sur une population homogène de bronchite chroniques obstructifs ventilés.

### PARTICULARITÉS DE L'ENFANT

Depuis la première description, par Löschner en 1861 [48], d'une thrombose veineuse profonde chez un enfant de neuf ans, la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique (MTEV) de l'enfant sont devenus des préoccupations cliniques croissantes. Néanmoins, il existe actuellement très peu de travaux spécifiques sur la prévention de la MTEV chez l'enfant, et le plus souvent les recommandations pédiatriques sont extrapolées à partir d'études et de recommandations réalisées chez l'adulte.

### Moyens médicamenteux

#### *Indications de la prévention médicamenteuse*

Actuellement, les indications de prévention médicamenteuse de la MTEV chez l'enfant sont essentiellement basées sur des observations isolées et/ou extrapolées à partir des recommandations établies chez l'adulte [5]. Il est donc difficile de dégager des indications précises pour la prévention médicamenteuse de la MTEV chez l'enfant en réanimation. Il semblerait néan-

moins licite de proposer un traitement préventif médicamenteux chez les enfants à haut risque de MTEV, mais l'instauration d'un tel traitement devra toujours prendre en compte le rapport bénéfice/risque, en particulier le risque d'embolie pulmonaire comparé au risque hémorragique. En revanche, le risque de thrombopénie à l'héparine semble réduit chez l'enfant [49], et en tout cas plus faible que chez l'adulte. En cas de MTEV traitée, les complications semblent plus thrombotiques (embolie pulmonaire, récidives, maladie postphlébitique) qu'hémorragiques [50], ce qui pourrait être un argument indirect en faveur de la prévention médicamenteuse. Cependant, il n'existe peu ou pas de données dans la littérature confirmant l'efficacité d'une telle prophylaxie, ou précisant les modalités et les effets secondaires. Certains auteurs considèrent néanmoins, que l'expérience accumulée chez l'adulte avec l'utilisation préventive de l'héparine, en termes de rapport bénéfice/risque, est suffisante pour l'extrapoler à l'enfant à risque de MTEV [51]. Parmi les enfants à risque de MTEV, il est nécessaire d'individualiser ceux porteurs d'un cathéter veineux central de ceux présentant d'autres facteurs de risque de MTEV.

#### *Enfants porteurs d'un cathéter veineux central*

L'incidence des thromboses sur cathéter veineux central (CVC) est proche de 50 % chez l'enfant et de plus de 80 % chez le nouveau-né [52]. Le *Canada Childhood Thrombophilia Registry*, a colligé 224 thromboses veineuses sur CVC, représentant 60 % des thromboses veineuses répertoriées dans cette étude, soit une incidence calculée de 3,5 sur 10 000 admissions hospitalières au Canada [53]. Dans 100 % des cas, il existait un facteur associé, surtout une pathologie néoplasique (45 %) ou cardiaque (21 %). La mortalité directe était de 3,7 %, en rapport avec une embolie pulmonaire massive ou une thrombose cardiaque obstructive, et la morbidité directe était de 15,9 % [53]. Le risque de thrombose sur CVC semble également très élevé chez les enfants recevant une nutrition parentérale totale par le cathéter [54, 55]. Certains auteurs, sur la base d'études autopsiques, ont suggéré l'existence d'une relation entre la présence d'une thrombose sur CVC et la survenue d'une embolie pulmonaire [56]. D'autres, également sur la base d'études autopsiques, ont même conclu que la présence d'un CVC était un des principaux facteurs de risque d'embolie pulmonaire chez l'enfant [57]. Ces données expliquent que de nombreux auteurs recommandent d'utiliser une prophylaxie médicamenteuse sur CVC en raison du risque élevé de MTEV dans ce contexte [58-62], surtout si les enfants doivent recevoir une nutrition parentérale prolongée sur le cathéter. En revanche, les modalités de cette prophylaxie restent controversées.

Ainsi, aucune des études testant l'efficacité des flushs de solution héparinée n'a pu montrer de bénéfice sur la durée de perméabilité et la survenue de thrombose des CVC [63, 64]. Ces études présentaient des limites, notamment des différences de populations étudiées (enfants en nutrition parentérale totale ou atteints de néoplasie), de type de cathéters utilisés, de durée de cathétérisme, de solutions perfusées, et de techniques d'insertion, qui peuvent avoir résulté en un risque de thrombose sur CVC variable. Néanmoins, ces résultats sont en accord avec ceux des méta-analyses ayant montré l'inefficacité des flushs de solution héparinée pour maintenir la perméabilité des cathéters veineux périphériques [65, 66]. Ainsi, on peut considérer que les techniques de flush des CVC par une solution héparinée ne sont pas efficaces pour prévenir les thromboses sur CVC, ou en tout cas pas plus efficaces qu'un flush avec du sérum salé à 0,9 %.

En ce qui concerne l'héparinisation systématique et continue des CVC, il existe peu de données disponibles chez l'enfant. Un travail récent a évalué les complications liées à l'héparinisation systématique et continue (héparine non fractionnée 100 UI·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup> en perfusion continue) des cathéters (artériels, centraux, ombilicaux ou périphériques) en réanimation néonatale et pédiatrique [67]. Les auteurs ont ainsi évalué 104 CVC et 71 cathéters ombilicaux posés sur 130 enfants, et ont observé 0 % de thrombose et 11 % d'obstruction pour les CVC, et 0 % de thrombose et 7 % d'obstruction pour les cathéters ombilicaux. Ce travail rapporte donc des taux de thrombose sur CVC bien plus faibles que ceux habituellement observés. Certains problèmes méthodologiques limitent la fiabilité de ce travail, en particulier le fait que l'étude n'est pas contrôlée et que moins de 30 % des patients porteurs d'un cathéter ombilical ont été suivis par échographie-Doppler. Les limites de cette étude ne permettent pas d'en recommander l'utilisation systématique.

Une méta-analyse, réalisée à partir de 12 études randomisées et contrôlées, a montré que l'héparine permettait de réduire les thromboses veineuses profondes à partir des CVC (odds ratio : 0,43 ; IC : 95 % ; 0,23–0,78), la colonisation bactérienne (odds ratio : 0,18 ; IC : 95 % ; 0,06–0,6) et les bactériémies secondaires (odds ratio : 0,26 ; IC : 95 % ; 0,07–1,03) [68]. Les limites de cette méta-analyse sont qu'elle n'incluait qu'une seule étude pédiatrique, et que les protocoles d'héparinisation étaient très variables : héparine non fractionnée en flush ou en perfusion continue, HBPM par voie sous-cutanée, posologies variables, cathéters enduits d'héparine. Les auteurs concluaient que la prophylaxie par héparine était efficace, mais que les modalités d'administration restaient à préciser, même s'ils semblaient plus en faveur de l'héparine de bas poids

moléculaire en sous-cutané ou de l'utilisation de cathéters enduits d'héparine en raison d'effets secondaires moindres qu'avec l'héparine non fractionnée [68].

En ce qui concerne l'efficacité des cathéters enduits d'héparine pour prévenir la thrombose, il n'existe que très peu de données chez l'enfant. Une étude prospective, non randomisée (série consécutive), a comparé par échographie Doppler couleur l'incidence des thromboses veineuses sur cathéter veineux fémoral chez des enfants de réanimation selon qu'ils étaient porteurs d'un cathéter enduit d'héparine ( $n = 25$ ) ou non ( $n = 25$ ) [69]. Les résultats ont montré que les cathéters enduits d'héparine étaient associés à une réduction des complications thrombotiques et des hémocultures positives sur cathéter. Ces résultats préliminaires intéressants méritent d'être confirmés par des études prospectives randomisées.

Chez l'adulte, une étude randomisée a montré un bénéfice significatif de l'administration prophylactique de faible dose de warfarine (1 mg/j) pour prévenir la thrombose sur CVC [70]. Ce résultat va dans le sens de celui d'Andrew et al. [55], qui ont observé que les flushs d'héparine étaient insuffisants pour prévenir la thrombose des CVC d'enfants recevant une nutrition parentérale totale à domicile, mais que la warfarine était efficace.

Au total, les enfants, notamment les nouveau-nés, porteurs d'un cathéter veineux central semblent particulièrement exposés à la thrombose sur cathéter, surtout en cas de pathologies associées, notamment néoplasiques ou cardiaques, ou de nutrition parentérale totale prolongée. Ces patients devraient probablement bénéficier d'une prophylaxie, dont les modalités restent à déterminer. En revanche, les protocoles de prophylaxie par des techniques de flush de solution héparinée semblent inefficaces, ou du moins pas plus efficaces qu'un flush par du sérum salé à 0,9 %.

### ***Enfants présentant des facteurs de risque de maladie thromboembolique***

Les enfants porteurs d'une anomalie prédisposant à la MTEV, congénitale (thrombophilie) ou acquise, sont particulièrement exposés à la MTEV dans les situations suivantes : immobilisation prolongée [71], chirurgie majeure, traumatisme [57], surtout paraplégie traumatique [71, 72] ou traumatisme crânien avec coma [73], brûlure étendue [74] ou présence d'un cathéter veineux central [75-77].

Chez l'enfant, il semble qu'au moins trois facteurs de risque soient nécessaires à l'apparition d'une MTEV, contrairement aux adultes chez lesquels deux facteurs de risque suffisent habituellement [29, 31]. Récem

ment, des auteurs ont suggéré que le dépistage et la prophylaxie des TVP étaient inutiles chez les enfants présentant moins de deux facteurs de risque de MTEV, mais cette proposition n'a pas été validée prospectivement [75].

Une seule étude récente a évalué l'efficacité et les effets secondaires d'une prophylaxie par une HBPM (daltéparine) sur un petit groupe d'enfants [78]. Dans ce travail prospectif, 48 enfants (âges extrêmes : 31 semaines à 18 ans) ont reçu de la daltéparine, mais seulement dix à titre strictement prophylactique. Il s'agissait dans huit cas d'enfants présentant des facteurs de risque de thrombose (obésité, déficit en protéine C et carcinome) et dans deux cas d'enfants jugés à haut risque après chirurgie cardiaque. Aucun de ces patients n'a présenté de complication thromboembolique. Deux enfants sur les 48 (4 %) ont développé des saignements mineurs (épistaxis, hématome après ponction veineuse), régressifs après réduction des doses de daltéparine. Chez aucun patient, il n'a été noté de réduction des plaquettes supérieure à 50 % de la valeur initiale. Une activité plasmatique anti-Xa de 0,2–0,4 UI/mL (objectif pour la prophylaxie) a été obtenue pour une posologie moyenne de  $0,95 \pm 0,52$  mg/kg ( $95 \pm 52$  UI anti-Xa/kg). La dose nécessaire était inversement proportionnelle à l'âge, indiquant que les nouveau-nés et les nourrissons nécessitaient des doses plus élevées. Ces résultats préliminaires, obtenus sur un petit collectif en l'absence de groupe témoin, sont intéressants et suggèrent l'intérêt d'une HBPM pour la prophylaxie de la MTEV chez l'enfant. De plus, ils mettent en évidence l'effet de l'âge et du poids sur le volume de distribution et la clairance des HBPM. Mais, ils doivent être confirmés par des études randomisées et contrôlées sur de plus grands effectifs.

En l'absence de données suffisantes de la littérature, on peut proposer qu'une prophylaxie médicamenteuse soit indiquée chez les enfants présentant au moins trois facteurs de risque de MTEV. Les modalités de cette prophylaxie restent à définir, mais les HBPM pourraient être indiquées. La décision de débuter ou non une prophylaxie médicamenteuse devra toujours prendre en compte le rapport bénéfice/risque, en particulier le risque d'embolie pulmonaire comparé au risque hémorragique.

#### **Contre-indications de la prévention médicamenteuse**

Les données de la littérature ne permettent pas de dégager des contre-indications spécifiques à l'enfant. Pour chaque cas individuel, le risque de morbi-mortalité dû à la MTEV doit être mis en balance avec le risque prophylactique.

#### **Perspectives**

Des études pédiatriques sont actuellement en cours, dont deux pourraient éventuellement s'appliquer à certains sous-groupes enfants hospitalisés en réanimation :

- PROTEKT (*Prophylaxis of Thromboembolism in Kids Trial*) : traitement préventif de la MTEV chez des enfants porteurs d'un cathéter veineux central (HBPM contre traitement classique) ;
- FONTAN A : traitement préventif de la MTEV après chirurgie (aspirine contre héparine contre AVK).

Ces études ne concernent pas *stricto sensu* des enfants hospitalisés en réanimation, ou alors uniquement certains sous-groupes d'enfants (enfants en postopératoire de chirurgie, porteurs de cathéter central, etc.), et n'apporteront donc au mieux que quelques éléments de réponse. D'autres études spécifiques sur la prévention de la MTEV chez l'enfant hospitalisé en réanimation seront donc nécessaires.

#### **Moyens mécaniques**

Il n'existe pas de données spécifiques à l'enfant, même si certains auteurs ont suggéré d'utiliser les méthodes de contention chez l'enfant et l'adolescent à risque élevé de MTEV [51, 73]. Les méthodes de contention et de compression des membres inférieurs présentent probablement un intérêt chez l'enfant comme cela a été proposé chez l'adulte [2, 6, 79], sous réserve de disposer de matériel adapté à la taille et au poids de l'enfant. Des études sont nécessaires pour préciser les indications, les contre-indications et l'efficacité de ces méthodes mécaniques de prévention de la MTEV chez l'enfant.

#### **CONCLUSION**

Peu de données sont disponibles, aboutissant à beaucoup d'extrapolations. Le raisonnement par analogies doit néanmoins être utilisé le plus souvent pour avoir une idée du mode de prophylaxie envisageable au cas par cas. En réanimation, il est plus que jamais nécessaire de mettre en place de grands essais de prophylaxie qui permettront de mieux prévenir la MTEV.

#### **RÉFÉRENCES**

- 1 Thromboembolic risk factor (THRIFT) consensus group. Risk of prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992 ; 305 : 567-74.
- 2 Gosselin J, Barrelier MT, Derlon A. Méthodes physiques de prévention des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1994 ; 6 : 613-8.
- 3 Ashby EC, Ashford NS, Campbell MJ. Posture, blood velocity in common femoral vein, and prophylaxis of venous thromboembolism. *Lancet* 1995 ; 345 : 419-21.
- 4 Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Arch. Int Med* 1994 ; 154 : 67-72.

- 5 Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit J, Knudson M, Lieberman Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998 ; 114 : 531S-60S.
- 6 Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. *Intern Angiology* 1997 ; 16 : 3-38.
- 7 Patel A, Couband D, Feron JM, Signoret F. Prévention des thromboses veineuses profondes lors de la chirurgie arthroplastique de hanche par l'association héparinothérapie-bas anti-thrombose. *Presse Méd* 1988 ; 42 : 1201-3.
- 8 Jacobs DG, Piotrowski JJ, Hoppeneadt D, Salvator AE, Fareed J. Hemodynamic and fibrinolytic consequences of intermittent pneumatic compression : preliminary results. *J Trauma* 1996 ; 40 : 710-7.
- 9 Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high sleeves to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998 ; 64 : 1050-8.
- 10 Soderahl DW, Henderson SR, Hansberry KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997 ; 157 : 1774-6.
- 11 Hull RD, Raskob GE, Gent M, McLoughlin D, Julian D, Smith FC, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990 ; 263 : 2313-7.
- 12 Bounaimeaux H. Integrating pharmacologic and mechanical prophylaxis of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 931-7.
- 13 Fordyce MJF, Ling RSM. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Br]* 1992 ; 74 : 45-9.
- 14 Stranks GJ, McKenzie NA, Grover ML, Fail T. The A-V Impulse System reduces deep vein thrombosis and swelling after hemiarthroplasty for hip fracture. *J Bone Joint Surg* 1992 ; 74 suppl B : 775-8.
- 15 Warwick D, Harrisson J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low molecular weight heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone J Surg* 1998 ; 80A : 1158-66.
- 16 Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounaimeaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg* 1999 ; 81 : 654-9.
- 17 Conférence de consensus, 1991. Prophylaxie des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires postopératoires (chirurgie viscérale, gynécologique et orthopédique) AP-HP, 8 mars 1991 ; Paris. *Ann Fr Anesth Réanim* 10 : 417-21.
- 18 Comité scientifique Thrombose de l'AP-HP. Prophylaxie des thromboses veineuses postopératoires : recommandations de l'Assistance Publique - Hopitaux de Paris. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1995 ; 7 : 119-29.
- 19 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Peterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 809-15.
- 20 Venet C, Berger C, Tardy B, Viallon A, Decousus H, Bertrand JC. Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique chez le patient polytraumatisé. *Presse Méd* 2000 ; 29 : 68-75.
- 21 Burns GA, Cohn SM, Frumento RJ, Degutis LC, Hammers L. Prospective ultrasound evaluation of venous thrombosis in high-risk trauma patients. *J Trauma* 1993 ; 35 : 405-8.
- 22 Geerts WH, Code CI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1601-6.
- 23 Geerts WH, Jay RM, Code CI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 701-7.
- 24 Headrick JR Jr., Barker DE, Pate LM, Horne K, Russell WL, Burns R. The role of ultrasonography and inferior vena cava filter placement in high-risk trauma patients. *Am Surg* 1997 ; 63 : 1-8.
- 25 Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, McCrory DW. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma* 1992 ; 32 : 2-11.
- 26 Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, Atkinson K, Megerman J. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994 ; 37 : 480-7.
- 27 Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackleford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996 ; 41 : 446-59.
- 28 Kudsk KA, Fabian TC, Baum S, Gold RE, Mangiante E, Voeller G. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg* 1989 ; 158 : 515-9.
- 29 Meredith JW, Young JS, O'Neil EA, Snow DC, Hansen KJ. Femoral catheters and deep venous thrombosis : a prospective evaluation with venous duplex sonography. *J Trauma* 1993 ; 35 : 187-90.
- 30 Napolitano LM, Garlapati VS, Heard SO, Silva WE, Cutler BS, O'Neill AM, et al. Asymptomatic deep venous thrombosis in the trauma patient : is an aggressive screening protocol justified ? *J Trauma* 1995 ; 39 : 651-7.
- 31 Ruiz AJ, Hill SL, Berry RE. Heparin, deep venous thrombosis, and trauma patients. *Am J Surg* 1991 ; 162 : 159-62.
- 32 Upchurch GR Jr., Demling RH, Davies J, Gates JD, Knox JB. Efficacy of subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Am Surg* 1995 ; 61 : 749-55.
- 33 Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991 ; 29 : 8-16.
- 34 Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, Brewer NS, Hoyt DB, Mackersie RC. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg* 1990 ; 159 : 365-9.
- 35 Dennis JW, Menawat S, Von Thron J, Fallon WF Jr., Vincent GO, Laneve LM, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. *J Trauma* 1993 ; 35 : 132-8.
- 36 Green D, Lee MY, Lim AC, Chmiel JS, Vetter M, Pang T, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 571-4.
- 37 Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 793-800.
- 38 Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in the intensive care unit. *Chest* 1998 ; 113 : 5-7.
- 39 Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993 ; 104 : 143-7.
- 40 Keane MG, Ingenito EO, Goldhaber SZ. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in the medical intensive care unit. *Chest* 1994 ; 106 : 13-4.
- 41 Ryskamp RP, Trottier SJ. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in a medical-surgical ICU. *Chest* 1998 ; 113 : 162-4.
- 42 Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982 ; 10 : 448-50.
- 43 Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995 ; 274 : 335-7.
- 44 Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997 ; 111 : 661-4.
- 45 Shorr AF, Trotta RF, Alkins SA, Hanzel GS, Diehl LF. D-dimer assay predicts mortality in critically ill patients without disseminated intravascular coagulation or venous thromboembolic disease. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 207-10.
- 46 Kollef MH, Zahid M, Eisenberg PR. Predictive value of a rapid semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with

- suspected venous thromboembolic disease. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 583-4.
- 47 Fraisse F, Holzapfel L, Coulaud JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1109-14.
- 48 Loschner. Phebitis venae cruralis sinistrale, peri- et myocarditis, embolia et oedema pulmonum. *Jahrb F Kinderh* 1861 ; 4 : 66.
- 49 Ranze O, Ranze P, Magnani HN, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatric patients - a review of the literature and a new case treated with danaparoid sodium. *Eur J Pediatr* 1998 ; 158 : S130-3.
- 50 Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications in children : first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994 ; 83 : 1251-7.
- 51 Zwerdling RG, Brown J. Pulmonary embolism in children : risks and prevention. *JAMA* 1991 ; 265 : 2888.
- 52 Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis : report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 939-43.
- 53 Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children : analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications. *J Pediatr* 1998 ; 133 : 770-6.
- 54 Ross P Jr, Ehrenkranz RK, Seashore JH. Thrombus associated with central venous catheters in infants and children. *J Pediatr Surg* 1989 ; 24 : 253-6.
- 55 Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, Zlotkin S, Burrows P, Ingram J, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 358-63.
- 56 Derish MT, Smith DW, Frankel LR. Venous catheter thrombus formation and pulmonary embolism in children. *Pediatr Pulmonol* 1995 ; 20 : 349-54.
- 57 Buck JR, Connors RH, Coon WW, Weintraub WH, Wesley JR, Coran AG. Pulmonary embolism in children. *J Pediatr Surg* 1981 ; 16 : 385-91.
- 58 Camboulives J, Paut O, Fraisse A, Viard L, Jouglé T, Garcia dit Crédoz F. Prévention et traitement des thromboses chez l'enfant. In : ADARPEF, Ed. Marseille : XIXe Congrès national de l'ADARPEF ; 1999. p. 37-58.
- 59 David M, Andrew M. Venous thromboembolism complications in children. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 337-46.
- 60 Donnelly KM. Venous thromboembolic disease in the pediatric intensive care unit. *Current Opinion in Pediatrics* 1999 ; 11 : 213-7.
- 61 Petaja J, Myllynen P, Rokkanen P, Nokelainen M. Fibrinolysis and spinal injury. Relationship to post-traumatic deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand* 1989 ; 155 : 241-6.
- 62 Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1998 ; 12 : 1283-312.
- 63 Smith S, Dawson S, Hennessey R, Andrew M. Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters : is heparin necessary ? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991 ; 13 : 141-3.
- 64 Gillies H, Rogers HJ, Johnston J, Harper PG, Rudge CJ. Is repeated flushing of Hickman catheters necessary ? *BMJ* 1985 ; 290 : 1708.
- 65 Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998 ; 316 : 969-74.
- 66 Goode CJ, Titler M, Rakel B, Ones DS, Kleiber C, Small S, et al. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush : quality and cost implications. *Nursing Research* 1998 ; 40 : 324-30.
- 67 Hentschel R, Wiescholek U, von Lengerke J, Harms E, Jorch G. Coagulation-associated complications of indwelling arterial and central venous catheters during heparin prophylaxis - a prospective study. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : S126-S9.
- 68 Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998 ; 113 : 165-71.
- 69 Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, Pollack MM. Catheter-related thrombosis in critically ill children : comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 50-4.
- 70 Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 423-8.
- 71 Radecki RT, Gaeblér-Spira D. Deep vein thrombosis in the disabled pediatric population. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 ; 75 : 248-50.
- 72 McBride WJ, Gadowski GR, Keller MS, Vane DW. Pulmonary embolism in pediatric trauma patients. *J Trauma* 1994 ; 37 : 913-5.
- 73 Sobus KM, Cawley MF, Alexander MA. Pulmonary embolism in the traumatic brain injured adolescent : report of two cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 ; 75 : 362-4.
- 74 Desai MH, Linares HA, Herndon DN. Pulmonary embolism in burned children. *Burns* 1989 ; 15 : 376-80.
- 75 Rohrer MJ, Cutler BS, MacDougall E, Herrmann JB, Anderson FA Jr, Wheeler HB. A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vasc Surg* 1996 ; 24 : 46-9.
- 76 Nowak-Gottl, Dubbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood : a prospective study. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 608-12.
- 77 Rosendaal FR. Thrombosis in the young : epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 1-6.
- 78 Nohe N, Flemmer A, Rümler R, Praum M, Auberger K. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood : a report of 48 cases. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 Suppl 3 : S134-S9.
- 79 Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998 ; 64 : 1050-8.