



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Emmanuelle SERIS

le 18 mai 2009

**La prophylaxie antithrombotique veineuse chez le
patient âgé de moins de 18 ans immobilisé pour un
traumatisme du membre inférieur relevant d'un
traitement orthopédique:**

Etude des pratiques dans les services d'accueil des urgences en
Lorraine et revue de la littérature

Examineurs de la thèse:

M. Michel SCHMITT	Professeur	Président
M. Pierre JOURNEAU	Professeur	Juge
M. Denis WAHL	Professeur	Juge
Mlle Emmanuelle VINCENS	Docteur en Médecine	Juge
M. Karim LOUNIS	Docteur en Médecine	Juge

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Emmanuelle SERIS

le 18 mai 2009

**La prophylaxie antithrombotique veineuse chez le
patient âgé de moins de 18 ans immobilisé pour un
traumatisme du membre inférieur relevant d'un
traitement orthopédique:**

Etude des pratiques dans les services d'accueil des urgences en
Lorraine et revue de la littérature

Examineurs de la thèse:

M. Michel SCHMITT	Professeur	Président
M. Pierre JOURNEAU	Professeur	Juge
M. Denis WAHL	Professeur	Juge
Mlle Emmanuelle VINCENS	Docteur en Médecine	Juge
M. Karim LOUNIS	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle : **M. le Professeur François ALLA**

du 2^{ème} Cycle : **M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

du 3^{ème} Cycle : **M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

Filières professionnalisées : **M. le Professeur Christophe CHOSEROT**

Prospective : **M. le Professeur Laurent BRESLER**

FMC/EPP : **M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON

Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIOWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE,
PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et
CHIRURGIE PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur
François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno
GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER –

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Michel SCHMITT
Professeur de chirurgie infantile.
Chevalier national de l'ordre du mérite.
Officier de l'ordre des palmes académiques.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Denis WAHL

Professeur de chirurgie vasculaire et de médecine vasculaire

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de notre thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre JOURNEAU
Professeur de chirurgie infantile

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de notre thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

A Notre Juge et Directrice de Thèse

Mademoiselle le Docteur Emmanuelle VINCENS

Docteur en Médecine Générale

Vous avez eu la gentillesse de nous proposer le sujet de cette thèse.

Vous nous faites l'honneur de diriger ce travail.

Merci pour votre aide et vos conseils éclairés.

Merci pour votre confiance.

A Notre Juge

Monsieur le Docteur Karim LOUNIS

Docteur en Pédiatrie

Merci pour votre aide et vos conseils éclairés.

REMERCIEMENTS

A ma famille,

Maman & philou, papa & véro, papin, mimie, grand-mère, guigui & anne-so, vous avez toujours été là, merci d'y croire depuis si longtemps et d'être à mes côtés dans les moments difficiles, savourons ensemble la récolte de ce que je sème laborieusement depuis 10 ans.

A mes proches,

Karim pour ton soutien inconditionnel, ta précieuse confiance et ce que je lis dans tes yeux, ma pacopine mon four qui partage les très hauts et les très bas, Karo pour ta constante bienveillance à mon égard et ton cynisme délicieux, Samira qui me montre le chemin et me dit c'est possible, Alex pour ta gentillesse et ton soutien quand j'en avais tant besoin, mon Auré depuis aussi longtemps que je me souviens, et Lola petit ange, Céline, Florian et Manu pour votre affection et votre générosité, Nono et Flo pour votre présence chaleureuse en toute circonstance, Cricri parce qu'il faut oser dans la vie, Noëlle pour ta confiance depuis notre rencontre, Vali pour ta douceur, ta fantaisie et ta poésie.

Merci à Sophie Barth pour sa patience et sa générosité, à Dr Frey pour sa gentillesse et son soutien.

Merci aux équipes médicales et paramédicales de l'Hôpital Robert Pax à Sarreguemines où j'ai pu éclore et m'épanouir en tant que médecin.

Merci à vous tous car toute seule je ne peux rien, mais avec votre soutien:

«YES I CAN!»

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai par le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Sommaire

I. INTRODUCTION.....22

II. LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV).....24

A. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN PEDIATRIE 24

1. Incidence de la MTEV dans la population générale pédiatrique..... 24

2. Evolution dynamique de l'épidémiologie de la MTEV en pédiatrie 25

3. Répartition selon le sexe en pédiatrie..... 26

4. Localisation par ordre de fréquence décroissante..... 26

5. Complications de la MTEV en pédiatrie..... 27

6. Epidémiologie de la MTEV en population adulte..... 28

7. Considérations économiques 29

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MTEV 30

1. Hémostase physiologique 30

a) Hémostase primaire:..... 30

b) Cascade de la coagulation 44

c) Particularités pédiatriques des mécanismes de coagulation..... 46

2. Histoire naturelle de la MTEV..... 52

a) Etiopathogénie des thromboses veineuses..... 52

b) Phase de pré-thrombose 52

c) Phase de thrombophlébite 53

d) Phase post-thrombotique 53

e) Expression clinique de la MTEV 54

3. Facteurs de risque de MTEV: détail physiopathologique via la triade de Virchow 55

a) Facteurs étiologiques de MTEV liés au sujet 56

b) Facteurs étiologiques de MTEV correspondant à une situation à risque 61

c) particularités pédiatriques..... 64

d) Hormones sexuelles et thrombose 66

C. LA PROPHYLAXIE ANTITHROMBOTIQUE.....68

1. Les moyens de la prophylaxie antithrombotique veineuse..... 68

a) Prophylaxie mécanique 68

b) Prophylaxie pharmacologique..... 71

2. Difficultés d'adaptation des thérapeutiques antithrombotiques en pratique pédiatrique..... 86

3. cadre réglementaire régissant la prescription des médicaments antithrombotiques en pédiatrie..... 87

a) Intitulé des modalités de prescription des thérapeutiques antithrombotiques en pédiatrie 87

b) Les recommandations Nord-Américaines 88

D. RECOMMANDATIONS.....89

1. Les anticoagulants chez l'adulte..... 89

a) Indications de la prophylaxie antithrombotique et posologie chez l'adulte..... 89

b)	Indications et modalités du traitement curatif de la MTEV en médecine adulte	97
•	Indications du traitement curatif de la MTEV	97
•	Posologie du traitement curatif de la MTEV	99
2.	<i>Les anticoagulants en pédiatrie</i>	103
a)	Indications des thérapeutiques antithrombotiques en pédiatrie	103
b)	Evaluation de l'importance du risque traumatique en tant que facteur de risque thrombotique dans la population pédiatrique	109
c)	Choix de la molécule	111
d)	Particularités de l'usage des anticoagulants en pédiatrie	113
e)	Indications et modalités de la prophylaxie antithrombotique en pédiatrie	113
f)	Posologies et modalités du traitement curatif antithrombotique en pédiatrie	116
g)	Effets secondaires des traitements anticoagulants en pédiatrie	123
h)	Conduite à tenir lors du passage à la physiologie adulte	124
(1)	Les hormones sexuelles et la puberté jouent-elles un rôle?	124
(2)	L'enfance, facteur protecteur de la MTEV	124
(3)	Détermination d'une attitude pratique au service d'accueil des urgences	125
(a)	La prophylaxie antithrombotique en pédiatrie se doit d'être ciblée dans la population porteuse d'une physiologie infantile	126
(b)	Il faut déterminer un ou des critères permettant d'affirmer que la maturité du système de coagulation est atteinte.	127
III.	QUESTIONNAIRE ET RESULTATS	128
A.	PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE ET METHODOLOGIE.	128
1.	<i>Objectifs</i>	128
2.	<i>Méthodologie</i>	130
3.	<i>Détail et choix des items du questionnaire</i>	130
a)	Première partie.	130
b)	Seconde partie.	130
c)	Troisième partie.	131
d)	Choix des facteurs de risque de MTEV	131
e)	Les critères de puberté	131
f)	Le critère de l'âge	132
g)	Le critère du poids	132
h)	Le type de pathologie nécessitant l'immobilisation	132
i)	Le type d'immobilisation.	132
j)	Type de molécule prescrite	133
B.	RESULTATS DANS LA POPULATION INTERROGEE: QUELS CRITERES DE PRESCRIPTION SE DEGAGENT?	134
1.	<i>Taux de réponses obtenues</i>	134
2.	<i>Résultats</i>	135
a)	La majorité des médecins interrogés choisissent de prescrire au cas par cas une prophylaxie antithrombotique chez le patient âgé de moins de 18 ans.	135
b)	Répartition des motifs de prescription de la prophylaxie par les médecins prescripteurs occasionnels	136
c)	Evaluation de l'importance des différents facteurs de risque personnels de MTEV dans l'initiation de la prophylaxie	138

d)	Détail de la prise en compte du type de pathologie nécessitant l'immobilisation.....	139
e)	Prise en compte du type d'immobilisation	140
f)	Prise en compte de la durée d'immobilisation.....	140
g)	Critères permettant d'estimer le risque de MTEV comme identique à celui d'un adulte	141
h)	Les molécules prescrites.....	142
i)	Les notions qui se dégagent du recueil des données:.....	143
IV.	DISCUSSION.....	145
1.	<i>Critiques faites au questionnaire par les médecins interrogés.</i>	<i>145</i>
2.	<i>Indications de la prophylaxie antithrombotique chez les patients âgés de moins de 18 ans dans un contexte de traumatologie du membre inférieur.....</i>	<i>146</i>
a)	Dans la littérature.	146
b)	En pratique quotidienne.....	147
c)	Confrontation des résultats de la revue de la littérature et des conduites à tenir pratiques constatées dans les services d'urgence de Lorraine.	147
(1)	Apparition d'un facteur de risque de MTEV: le traumatisme du membre inférieur avec immobilisation (par contention rigide ou par interdiction de l'appui).	148
(2)	Facteurs de risque individuels de MTEV.....	148
(3)	La notion d'âge en question.	149
(4)	Les facteurs de risque individuels en question.	150
3.	<i>Cibler en pratique quotidienne la population candidate à la prophylaxie.</i>	<i>150</i>
4.	<i>Des populations à risque probablement sous-traitées.</i>	<i>152</i>
5.	<i>Quelle place pour la prophylaxie mécanique?</i>	<i>153</i>
6.	<i>Adaptation posologique au poids du patient pédiatrique.</i>	<i>153</i>
7.	<i>Une surveillance biologique indispensable</i>	<i>154</i>
V.	CONCLUSION.....	155
VI.	BIBLIOGRAPHIE	157
VII.	ANNEXES	176

I. Introduction

Les phénomènes thromboemboliques sont rares dans la population pédiatrique, il existe par conséquent peu de recommandations concernant leur prévention et lorsque l'indication de prophylaxie est posée, les modalités thérapeutiques sont fréquemment extrapolées à partir de celles des adultes.

Les progrès médicaux, en matière de réanimation notamment, exposent une population jeune au risque thromboembolique et ouvrent ainsi une discussion nécessaire concernant la prophylaxie antithrombotique veineuse dans la population pédiatrique.

Il existe par ailleurs des études récentes du système de coagulation qui confirment les différences entre les systèmes de coagulation adulte et pédiatrique. Il est donc indispensable d'évaluer la pharmacodynamie des thérapeutiques anticoagulantes dans la population pédiatrique afin de traiter de manière adéquate les jeunes patients relevant d'une prophylaxie antithrombotique veineuse. Ces dernières années les préoccupations de nombreux professionnels de santé convergent sur ce sujet et il existe d'ors et déjà des études et des référentiels, Nord-Américains surtout, permettant d'esquisser des conduites à tenir.

La nécessité de mettre en place des recommandations concernant les pratiques de prophylaxie antithrombotique veineuse dans la population pédiatrique est soulignée par de nombreux auteurs. Mais l'enjeu est également de déterminer des groupes à risque thrombotique veineux chez les patients âgés de moins de 18 ans, afin de leur faire bénéficier d'une prophylaxie tout en respectant un rapport bénéfice et risque favorable.

L'objet de cette thèse est d'évaluer les pratiques au sein des services d'urgence de Lorraine pour la prescription de prophylaxie antithrombotique veineuse lors d'une immobilisation du membre inférieur pour une pathologie traumatique non chirurgicale, dans une population âgée de moins de 18 ans. Un questionnaire, détaillé ci-après, permet de dégager les critères de prescription qui font autorité en pratique de manière empirique, puis

nous les comparerons aux recommandations internationales récentes avant d'esquisser des conduites à tenir documentées adaptées à cette population. L'objectif consiste à cibler les patients dont le système de coagulation est immature, ce qui les protège des phénomènes thrombotiques, et ceux dont le système de coagulation est similaire à celui des adultes, ce qui les expose au même risque thrombotique veineux. Ces deux populations ayant été définies, nous pourrons ensuite déterminer la prise en charge optimale en cas de situation à risque thrombotique veineux pour chaque patient en nous basant sur les recommandations récentes des sociétés savantes.

II. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

A. Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse en pédiatrie

1. Incidence de la MTEV dans la population générale pédiatrique.

Elle est estimée entre 0,07 et 0,14/10.000 enfants âgés de moins de 18 ans et par an.
(6) (50) (76) (93)

La MTEV représente:

5,3/10.000 admissions hospitalières. (6) (76)

0,24/10.000 admissions en néonatalogie. (6) (76)

0,51/10.000 naissances. (6) (76)

Il existe deux pics d'incidence dans la population pédiatrique:

Entre trois et douze mois. Cela est dû aux progrès de la réanimation néonatale et à l'utilisation de techniques invasives de réanimation dont la pose de voies veineuses centrales. (9) (67) (93)

A l'adolescence (entre 11 et 18 ans). (9) Ce pic d'incidence est très probablement dû à la rareté des recommandations, leur nouveauté, ainsi que leur faible diffusion auprès des professionnels de santé, concernant l'usage des molécules antithrombotiques avant 18 ans et à l'hétérogénéité des conduites à tenir concernant la prophylaxie antithrombotique chez l'adolescent. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus appliqué en pratique et diffusé auprès des cliniciens qui permette de protéger le patient âgé de moins de 18 ans mais déjà porteur d'un système de coagulation mature. (10)

2. Evolution dynamique de l'épidémiologie de la MTEV en pédiatrie

L'incidence de la MTEV chez les enfants hospitalisés se majore actuellement. (6) (67) (76)

Selon les auteurs, la fréquence de la MTEV chez les patients âgés de moins de 18 ans est de l'ordre de 0,05% à 0,1%. (10) (46) (89) Dans 98% des thromboses, au moins un facteur de risque prothrombogène est identifié. L'incidence des thromboses veineuses significatives sur le plan clinique chez les patients âgés de moins de 18 ans est de l'ordre de 0,06%. (93).

Une explication au moins partielle du phénomène en ce qui concerne les nourrissons, réside dans les progrès en réanimation pédiatrique réalisés ces dernières années pour la prise en charge des enfants gravement malades. Ces procédures invasives occasionnent des situations à risque thrombotique dans une population jusqu'ici peu exposée. En effet les progrès de la réanimation néonatale permettent d'accroître la survie des nourrissons, mais les exposent également à nombre de procédures invasives, dont la plus iatrogène est la pose de cathéters veineux centraux, directement en cause dans la genèse de thromboses. Ainsi, dans la population néonatale développant une MTEV, la presque totalité des nourrissons étaient porteurs d'un cathéter veineux central et la thrombose se situait le plus souvent dans le système cave supérieur. (93). Une pathologie congénitale de l'hémostase était présente chez 6% des nourrissons qui développaient une MTEV. (93)

La prévalence actuelle de l'obésité dans la population pédiatrique se majore et cette évolution peut également participer à l'augmentation du nombre d'enfants atteints par la MTEV. Certains auteurs montrent qu'un BMI > 30 serait responsable d'une multiplication par 2 du risque de thrombose veineuse profonde. (31) (36) (64) (72)

En effet, les patients obèses auraient des taux plus élevés de facteurs VIII et IX mais pas de modification du taux de fibrinogène. (1) (70) (75) (84)

3. Répartition selon le sexe en pédiatrie

Les études ne relèvent pas de prédominance d'un sexe par rapport à l'autre (6) (76).

4. Localisation par ordre de fréquence décroissante

Les thromboses veineuses profondes (TVP) distales sont plus fréquentes que les TVP proximales. Pour ce qui est des embolies pulmonaires isolées, elles sont très rares. (84)

Il existe un lien significatif entre la localisation de la TVP et celle du cathéter veineux central. (84) En effet, en néonatalogie, la majorité des thromboses veineuses sont imputables à un cathéter veineux central posé au niveau du système cave supérieur et les thromboses se développent préférentiellement dans ce territoire dans cette population. (93)

Chez les enfants plus âgés, les thromboses se développent majoritairement au niveau des membres inférieurs. (6) (76) (93)

5. Complications de la MTEV en pédiatrie

Le décès des suites d'une maladie thromboembolique veineuse intervient chez 2,2% des patients dans la population pédiatrique.

Cette complication existe de façon homogène dans toutes les tranches d'âge. (6) (76)

La morbidité consiste en:

- La récurrence de MTEV évaluée à 8,1%. (5) (9) (60)
- En cas de phlébite, il existe un risque d'évolution en embolie pulmonaire. (5) (9) (84)
- Le syndrome post-phlébitique évalué à 12,4%. (5) (9) (60) (84)
- Il existe un risque de séquelles post-phlébitiques telles que des oedèmes des membres inférieurs, ou des ulcères variqueux de stase. (5) (9) (84)
- Ces complications sont retrouvées plus fréquemment chez les grands enfants. (5) (6) (9) (60) (76)

6. Epidémiologie de la MTEV en population adulte

On estime à 600.000 le nombre de cas annuels de phénomènes thromboemboliques veineux aux Etats-Unis, dont 30% entraînent un décès et à 250.000 le nombre de thromboses veineuses profondes. (84)

En France, l'incidence annuelle de la maladie thromboembolique veineuse est de l'ordre de 50 à 100.000 cas soit 7 pour 10.000 patients par an, responsables de 5 à 10.000 décès. (84)

On constate une augmentation régulière de l'incidence de la MTEV depuis les années 70, à mettre en rapport avec la proportion croissante de sujets âgés. Cette tendance devrait donc se poursuivre dans les années à venir.

La maladie thromboembolique s'inscrit le plus souvent en comorbidité, c'est-à-dire qu'elle vient souvent compliquer l'évolution d'une autre pathologie ou d'un geste chirurgical. De ce fait, elle est très fréquente en milieu hospitalier. (84)

A l'hôpital, la moitié des patients présentant une embolie pulmonaire ont une espérance de vie de l'ordre d'un an, la mortalité étant liée à la pathologie initiale, ayant causé la thrombose.

La mortalité liée à une maladie thromboembolique non traitée est de l'ordre de 30% des cas.

Sur une série de 5000 autopsies systématiques effectuées au cours des années 80 à Munich dans les hôpitaux universitaires, la prévalence est de 34% pour les thromboses veineuses profondes et de 30% pour l'embolie pulmonaire. La moitié de ces embolies pulmonaires sont fatales. (84)

7. Considérations économiques

La survenue d'une phlébite multiplie par 2,5 le coût d'une hospitalisation. (84)

La comparaison du rapport coût-efficacité montre que la prophylaxie de la MTEV est économiquement justifiée en chirurgie orthopédique et générale. (84) En effet, en l'absence de prophylaxie, une thrombose veineuse profonde se développe chez plus de 20% des patients qui bénéficient d'une chirurgie importante et plus de 40% des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique importante. (36)

Chez des patients victimes de traumatisme avec un ISS>9 (annexe 2), l'évaluation du coût de la prophylaxie antithrombotique veineuse est moindre lors d'un traitement par héparine non fractionnée (HNF), comparé à un traitement par HBPM (héparine de bas poids moléculaire) (56). Il ne s'agit pas d'un cas particulier puisque le coût d'une prophylaxie par HBPM est supérieur à celui d'une prophylaxie par HNF. (23) (56) (82)

La fréquence des complications hémorragiques lors d'une prophylaxie par HBPM est supérieure à celle lors d'une prophylaxie par HNF, ceci implique un surcoût qui tend à rendre l'HNF encore plus économique. (56)

Cependant, le risque relatif de MTEV lors d'une prophylaxie par enoxaparine est inférieur au risque lors d'une prophylaxie par HNF. (23) (56) (82)

Au total, le surcoût occasionné par la prophylaxie par enoxaparine (héparine de bas poids moléculaire commercialisée sous le nom de Lovenox®) est évalué à 85\$ par patient. Cependant, la plus grande efficacité de l'enoxaparine la rend préférable sur le plan éthique et même économique lorsque l'on prend en compte le gain occasionné par les thromboses évitées par la prophylaxie par HBPM versus HNF. (82)

Par ailleurs, le nombre de complications thromboemboliques veineuses évitées par la prescription d'enoxaparine versus HNF est encore plus important chez les patients porteurs de fractures du membre inférieur que chez les patients porteurs de tous types de traumatismes.

Plusieurs études tendent à prouver que le choix de l'enoxaparine versus HNF occasionne certes un surcoût mais permet d'éviter nombre de complications thromboemboliques veineuses, en particulier lors de fracture du membre inférieur, ce qui de par les thromboses évitées est plus économique. (23) (56) (82)

B. Physiopathologie de la MTEV

1. Hémostase physiologique

a) Hémostase primaire:

L'hémostase est le processus physiologique qui permet de limiter les pertes sanguines provoquées par une effraction vasculaire, grâce à la formation rapide d'un caillot constitué de plaquettes agrégées entre elles, au cœur d'un réseau de fibrine. Cet ensemble étant aggloméré en regard de la brèche vasculaire. (21) (34)

i. L'hémostase, un phénomène adaptatif:

– Lorsque la paroi vasculaire est intègre:

Le sang reste fluide au contact de la monocouche de cellules endothéliales constitutives de l'endothélium vasculaire.

Cet endothélium est multi-tâche:

- Contrôle du tonus vasculaire
- Transport des molécules vers les tissus
- Protection contre la thrombose

(34) (75)

– **Lorsqu’une brèche est ouverte dans la paroi vasculaire:**

Au décours d’une agression traumatique ou d’autre nature, les structures sous-endothéliales mises à nu provoquent l’activation simultanée des plaquettes et des protéines de la coagulation présentes dans le sang circulant. Ce phénomène induit la formation du caillot hémostatique. (34)

Ainsi, les systèmes régulateurs de l’hémostase agissent de façon à ce que la formation du caillot hémostatique soit immédiate, localisée à la zone lésée, sans extension à distance et sans obstruction de la lumière vasculaire. (21) (34) (84)

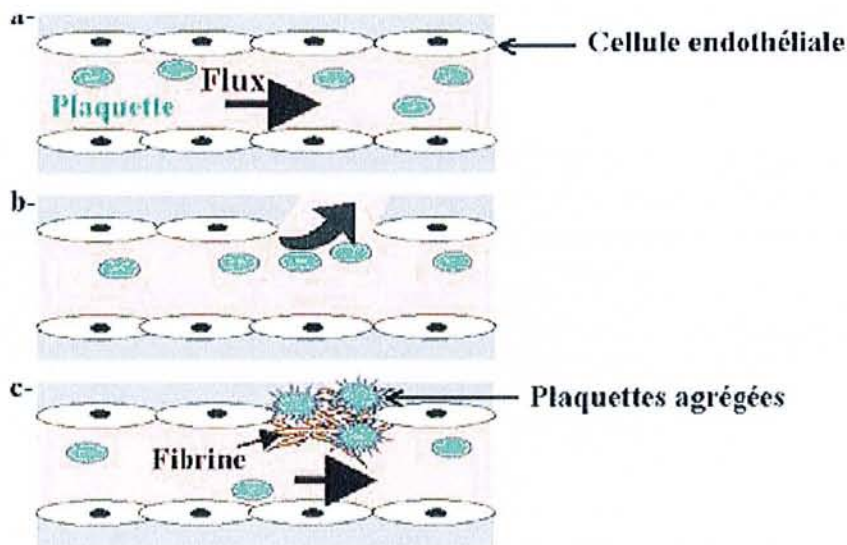


Figure 1: Formation du caillot hémostatique. (34)

ii. La thrombose est une forme dérégulée du processus hémostatique normal:

La thrombose aboutit à une occlusion plus ou moins complète de la lumière vasculaire, avec risque d’embolisation.

A l'inverse des thromboses artérielles qui surviennent sur des vaisseaux athéroscléreux, les thromboses veineuses sont le résultat combiné de la stase sanguine et de perturbations du système d'hémostase.

Ceci implique une perturbation des mécanismes physiologiques de protection contre la thrombose. (21) (34) (84)

iii. Les systèmes de coagulation physiologiques permettent d'activer le processus de coagulation selon les besoins à un moment et un endroit donnés:

– **La lésion vasculaire met à nu les structures prothrombogènes.**

Certaines molécules composant la matrice sous-endothéliale (collagènes, microfibrilles, facteur Willebrand, laminine, thrombospondine, fibronectine) ont la propriété de fixer les plaquettes à leur surface. Ce phénomène porte le nom d'adhésion plaquettaire et induit l'activation des plaquettes. (34)

Entre alors en action le facteur tissulaire, principal activateur de la coagulation. Ce dernier est une glycoprotéine membranaire située à la surface des fibroblastes inclus dans l'adventice des vaisseaux. (34)

L'adhésion et l'activation des plaquettes sont déclenchées simultanément et entrent en interaction. (21) (34)

– **Un système de coagulation en sommeil tant qu'il n'est pas nécessaire**

Les plaquettes circulantes sont anucléées mais contiennent différentes granules, dont le contenu est sécrété lors de l'activation plaquettaire, par le biais d'un système canaliculaire ouvert sur le milieu extra-cellulaire.

La membrane plaquettaire est hérissée de récepteurs fonctionnels destinés à des molécules qui ne circulent pas la plupart du temps, tel le récepteur de la thrombine, ou qui circulent sous forme inadaptée, tels le GP1b et le facteur de Willebrand.

D'autres récepteurs, tel que le récepteur au GPIIbIIIa et celui du fibrinogène sont non fonctionnels et le deviennent après activation plaquettaire.

Les récepteurs membranaires sont insérés dans une bicouche de phospholipides dont certains, procoagulants, sont séquestrés à la face interne de la membrane et de ce fait, ne peuvent pas fixer les facteurs de coagulation du sang circulant. (34) (84)

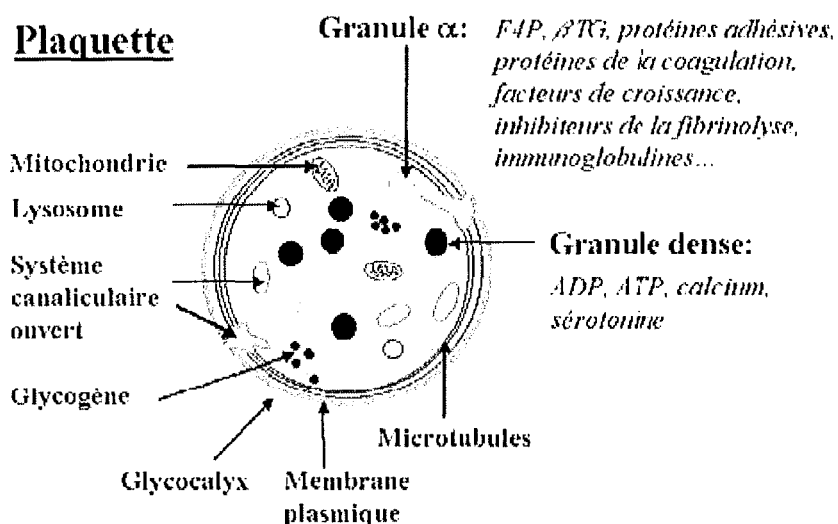


Figure 2: Les plaquettes sont porteuses des outils nécessaires à l'hémostase primaire. (34)

iv. L'adhésion plaquettaire et ses conséquences

L'adhésion des plaquettes résulte de l'interaction du facteur de Willebrand avec une protéine de la membrane plaquettaire appelée glycoprotéine Ib (GPIb). Le facteur de Willebrand présent dans le sang ne peut remplir cette fonction que s'il acquiert la conformation requise en se fixant sur la matrice du sous-endothélium vasculaire. C'est alors que les plaquettes se fixent au niveau de la lésion vasculaire. Ces dernières se fixent également au collagène et aux autres protéines adhésives du sous-endothélium. L'adhésion des plaquettes à la matrice sous-endothéliale déclenche l'activation de l'intégrine GPIIb-IIIa, qui modifie sa conformation et devient le récepteur du fibrinogène. (21) (34)

Le fibrinogène étant une protéine multimérique, il peut se fixer simultanément sur les récepteurs de deux plaquettes différentes. La fixation du fibrinogène sur le GPIIb-IIIa induit un regroupement de ces récepteurs et déclenche des signaux intracellulaires promoteurs de l'activation plaquettaire.

L'activation plaquettaire induit:

- Une hydrolyse des phospholipides membranaires conduisant à la production de thromboxane A₂
- Une contraction des microtubules accompagnée de sécrétion du contenu des granules plaquettaires, et en particulier la sécrétion d'ADP. (34)

Dans le même temps, la bicouche des phospholipides de la membrane plaquettaire se modifie et les phospholipides procoagulants (phosphatidylsérine surtout) de la face interne des plaquettes migrent à la face externe et sont alors exposés au sang circulant. Les facteurs de coagulation peuvent alors se fixer sur la membrane plaquettaire et former des complexes enzymatiques qui induiront la production de thrombine. Le thromboxane A₂ et l'ADP sont de puissants activateurs plaquettaires et induisent un recrutement de nouvelles plaquettes, permettant l'augmentation du thrombus plaquettaire. (34) (84)

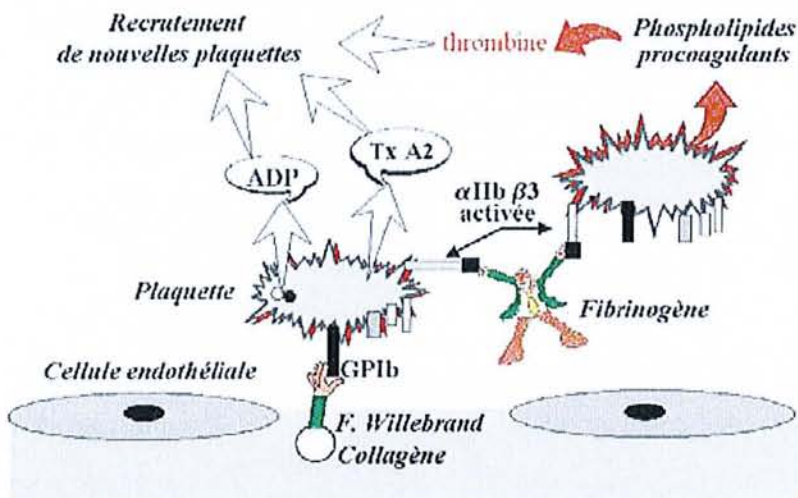


Figure 3: Activation plaquettaire et formation du clou plaquettaire. (34)

v. L'activation des facteurs de coagulation

Le fibrinogène présent dans le sang circulant est une protéine soluble, qui a la propriété de se transformer en un réseau solide: la fibrine.

Cette réaction est catalysée par la thrombine, une enzyme produite au terme d'une série de réactions enzymatiques dans lesquelles interviennent les facteurs de coagulation.

Les facteurs de coagulation sont présents dans le sang circulant sous forme de précurseurs inactifs d'enzymes protéolytiques, ou de co-facteurs également inactifs.

Ils vont être activés en cascade lorsque le sang est exposé au contact du facteur tissulaire. L'activation est la conséquence d'une protéolyse qui démasque le site actif des enzymes ou les sites de reconnaissance des co-facteurs, et libère des peptides d'activation. Les facteurs de coagulation activés sont désignés par leur nom accompagné du suffixe "a" (ex : facteur VIIa : FVIIa). (34)

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine de la membrane des fibroblastes présents dans la tunique externe des vaisseaux (adventice).

Cette distribution tissulaire permet de constituer une enveloppe hémostatique, l'initiateur de la coagulation étant présent dans le vaisseau lui-même, donc à proximité immédiate en cas de lésion, mais séparé du sang par l'intima et la media lorsque le vaisseau est intact et que l'activation de la coagulation n'est pas nécessaire.

Les réactions de la coagulation sont des réactions de surface: Une enzyme, un co-facteur et un substrat se fixent simultanément sur une membrane. (34)

Les enzymes et substrat sont des protéines vitamine-K dépendantes, qui portent dans leur région N-terminale des résidus gamma-carboxyglutamiques leur permettant de se fixer sur les phospholipides chargés négativement (ou phospholipides pro-coagulants) par l'intermédiaire d'ions calcium. (34)

Les phospholipides procoagulants sont extériorisés par les plaquettes lorsque celles-ci sont activées: l'activation de la coagulation va se faire localement, à la surface des plaquettes fixées sur la brèche vasculaire.

Les co-facteurs se fixent, d'une part sur les phospholipides, d'autre part sur l'enzyme et sur le substrat pour lesquels ils possèdent des sites de reconnaissance spécifiques.

- cet arrangement permet de concentrer localement l'enzyme et son substrat, et de les orienter de façon favorable l'un vis-à-vis de l'autre. Ceci accélère plus de 1 000 fois la réaction enzymatique.
- l'administration d'antagonistes de la vitamine K (AVK), en bloquant la formation des résidus Gla des protéines vitamine K-dépendantes, empêche la fixation sur les membranes. Les facteurs de coagulation en phase liquide n'arrivent pas à se rencontrer de façon efficace : la coagulation est très ralentie. (34)

▪ La cascade de la coagulation

Le facteur tissulaire (FT) est l'acteur essentiel de l'activation de la coagulation.

Lorsque le facteur tissulaire est exposé au contact du sang, il capte à la fois le FVII et les traces de FVIIa qui sont dans la circulation. Il en résulte une auto-activation du FVII. On retrouve ce phénomène à toutes les étapes de la cascade de la coagulation :

Chaque enzyme produite agit en amont pour amplifier sa propre formation, avec au total un important "effet boule de neige".

Les substrats du complexe facteur tissulaire-VIIa (FIX et X) viennent se fixer à proximité et sont activés.

Les FIXa et Xa forment à leur tour avec leurs cofacteurs respectifs (FVIIIa et Va) et avec leurs substrats respectifs (FX et II) des complexes enzymatiques. Ceux-ci sont assemblés sur les membranes des plaquettes activées.

Au terme de cet enchaînement de réactions, la thrombine est produite. Elle hydrolyse le fibrinogène, qui se transforme en un polymère insoluble, la fibrine.

La formation de la fibrine est elle aussi locale, dans l'environnement immédiat de l'agrégat de plaquettes qu'elle vient consolider.

La production de thrombine est renforcée par l'activation du FXI, soit par la phase dite de contact, dont l'importance physiologique ne semble pas grande, soit rétro-activement sous l'action de la thrombine.

Le FXIa active à son tour le FIX, et les deux dernières réactions conduisant à la formation de thrombine se répètent.

Cette voie consolide l'hémostase en augmentant le nombre de molécules de thrombine formées

La thrombine est une enzyme multi-fonctionnelle. Elle transforme le fibrinogène en fibrine, qui stabilise l'agrégat de plaquettes. Elle amplifie sa propre formation en activant de façon rétroactive le FVII, mais surtout les FV et VIII auxquels elle donne la capacité de former les complexes d'activation fonctionnels. Elle a aussi la capacité de stimuler pratiquement tous les types cellulaires, incluant des cellules sanguines (plaquettes et leucocytes), ainsi que des cellules vasculaires et non vasculaires.

A travers ses actions cellulaires, la thrombine participe aux événements qui suivent une lésion vasculaire : réaction inflammatoire, remodelage vasculaire et cicatrisation. (17) (21) (34) (84)

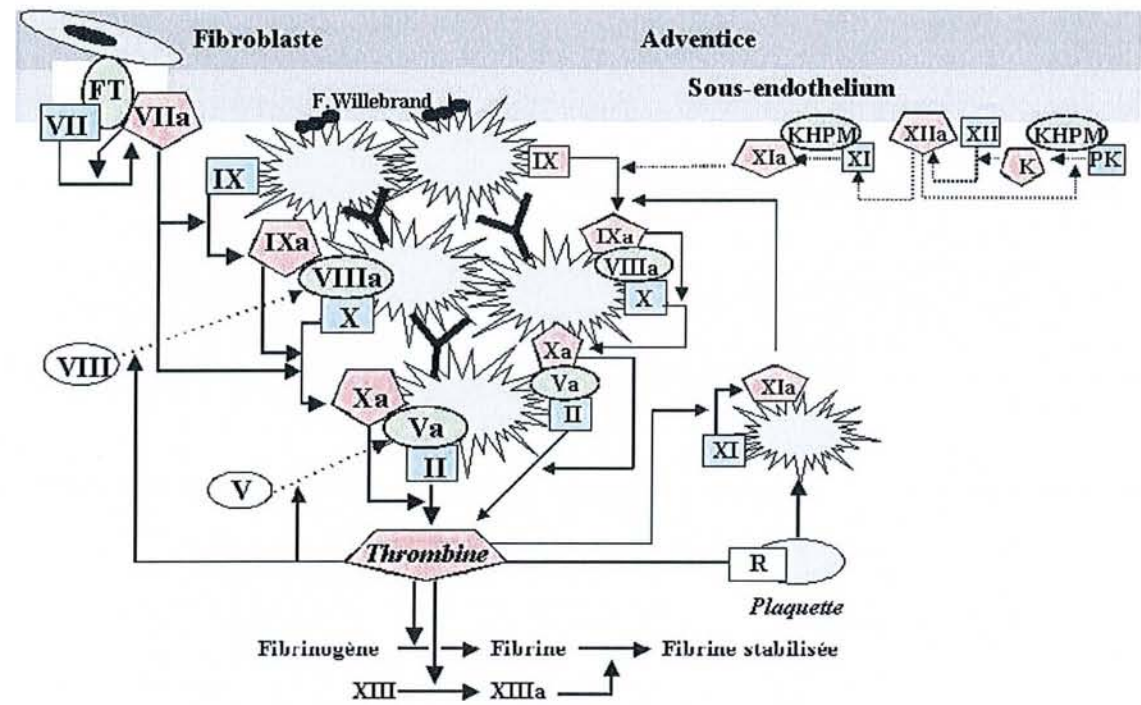


Figure 4: La cascade de la coagulation. (34)

vi. Régulation des phénomènes d'hémostase

L'endothélium joue un rôle clef dans la régulation de l'hémostase. D'une part en limitant les phénomènes décrits ci-dessus, d'autre part en produisant les protéines de la fibrinolyse, qui vont jouer un rôle essentiel dans la reperméabilisation des vaisseaux après la constitution du caillot de plaquettes et de fibrine. (34)

– **Rôle de l'endothélium dans la limitation de l'activation des plaquettes:**

L'endothélium produit trois inhibiteurs importants de l'activation plaquettaire : la prostacycline (PGI_2), le monoxyde d'azote (NO) et une ecto-adénosine diphosphatase (ecto ADPase).

La PGI_2 est produite de façon continue par la cellule endothéliale, probablement sous l'action conjointe d'agonistes physiologiques et des frottements du sang sur la paroi. Sa production augmente lorsque la stimulation de la cellule endothéliale augmente et/ou lorsque d'autres agonistes entrent en jeu (cytokines, facteurs de croissance). La PGI_2 est une molécule multifonctionnelle, qui bloque l'activation, la sécrétion, et l'agrégation des plaquettes. Elle induit la relaxation des cellules musculaires lisses et limite l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.

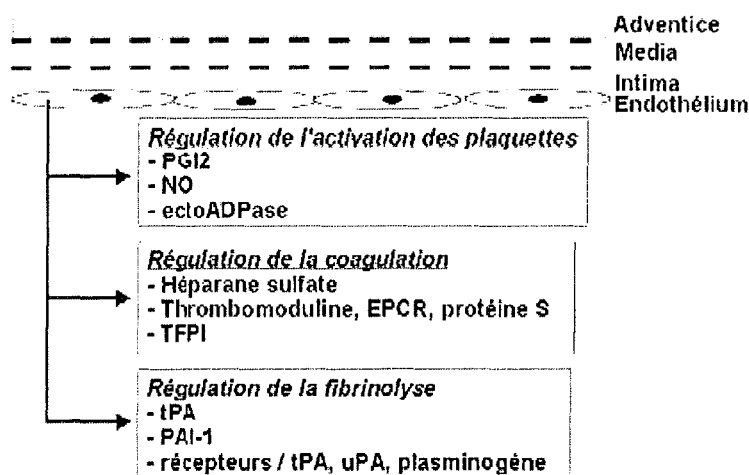


Figure 5: régulation de l'activité des plaquettes par l'endothélium vasculaire. (34)

Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine sous l'action de la NO synthase présente dans la cellule endothéliale.

Une ecto-ADPase est présente à la surface des cellules endothéliales. Elle dégrade l'ADP en AMP, limitant le recrutement de plaquettes lorsque celles-ci sont stimulées.

La vitesse de formation de ces complexes est sous la dépendance des héparane sulfates de la membrane endothéliale, qui fixent l'AT et modifient sa conformation de façon à permettre l'engagement rapide des enzymes dans le site réactif de l'inhibiteur. Tant que les FXa et IXa sont fixés sur les membranes au sein des complexes enzymatiques, ils sont protégés de l'inhibition par l'AT.

En revanche, dès qu'ils diffusent à distance, ils sont captés par les complexes héparane sulfate / AT. (34) (68)

En conséquence, l'extension de la coagulation à distance de la brèche vasculaire est limitée tandis que la cascade de réactions à la surface de l'amas plaquettaire n'est pas bloquée.

Une autre protéine appartenant à la même famille que l'AT, appelée "**second cofacteur de l'héparine**" (HCII), est un inhibiteur spécifique de la thrombine.

Son importance physiologique reste actuellement difficile à apprécier.

L'endothélium porte un récepteur membranaire, la thrombomoduline, qui régule l'activation de la protéine C par la thrombine.

Le système de la protéine C contrôle la coagulation de concert avec l'AT mais de façon très différente.

Il est activé à la demande, c'est-à-dire après l'apparition des premières molécules de thrombine.

La thrombomoduline fixe la thrombine et change sa spécificité, lui faisant perdre ses propriétés procoagulantes et gagner la capacité d'activer la protéine C.

Un second récepteur, EPCR pour « Endothelial Protein C Receptor », a été plus récemment décrit.

Il fixe la protéine C et facilite son activation en la présentant favorablement au complexe thrombine-thrombomoduline.

Dans les gros vaisseaux, la densité de l'EPCR est plus élevée que dans la microcirculation alors que c'est l'inverse pour la thrombomoduline :

Ceci suggère que l'importance du rôle respectif des deux molécules varie selon le territoire. Une fois la protéine C activée (PCa), elle inactive par protéolyse les facteurs Va et VIIIa en présence d'un cofacteur plasmatique de la PCa: la protéine S (PS).

De ce fait, les complexes enzymatiques ne peuvent plus se former et la coagulation est ainsi considérablement ralentie.

Le seul inhibiteur connu du facteur tissulaire (FT), le **TFPI** (pour «Tissue Pathway Plasma Inhibitor»), est produit par l'endothélium aussi bien que par l'hépatocyte.

Il est présent dans le plasma, les plaquettes, mais est surtout associé à la membrane endothéliale.

Comme dans le cas précédent, le TFPI intervient une fois le processus de coagulation initié, en se liant d'abord au FXa pour ensuite bloquer le complexe FVIIa-FT en formant un complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIa-FT. Le FT perd alors la capacité d'initier la coagulation.
(17) (21) (34)

– La fibrinolyse limite l'extension des caillots

La fibrinolyse est le processus qui va permettre la redissolution progressive de la fibrine formée au niveau de la brèche, empêchant l'extension du thrombus dans la lumière vasculaire. Les cellules endothéliales synthétisent l'activateur tissulaire du plasminogène (**tPA** pour «**Tissue Plasminogen Activator**») et son inhibiteur, le **PAI-1** (pour «**Plasminogen Activator Inhibitor de type 1**»).

Le tPA présent dans la circulation est inefficace car il forme rapidement un complexe avec son inhibiteur, le PAI-1.

Toutefois, lorsque la fibrine se forme, elle expose en surface des structures pour lesquelles le tPA a une affinité très élevée.

Le tPA se fixe à la fibrine plutôt qu'au PAI-1 et échappe à l'inhibition par ce dernier. Le plasminogène se fixe également sur la fibrine et est transformé en plasmine par le tPA fixé à proximité.

La fibrinolyse est donc localisée là où elle est nécessaire. La régulation du système fibrinolytique par le PAI-1 est importante à considérer. Le PAI-1 est produit par les cellules endothéliales, les hépatocytes, les mégacaryocytes et les monocytes, et est, dans le plasma, en très large excès par rapport au tPA. Son expression est stimulée par l'inflammation, les hormones et les cytokines, ce qui limite la dégradation de la fibrine dans la lumière vasculaire.
(21) (34)

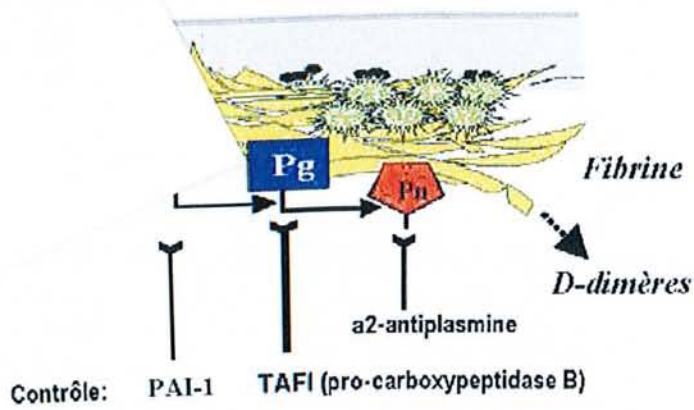


Figure 7: Le système plasminogène-plasmine, digestion de la plasmine. (34)

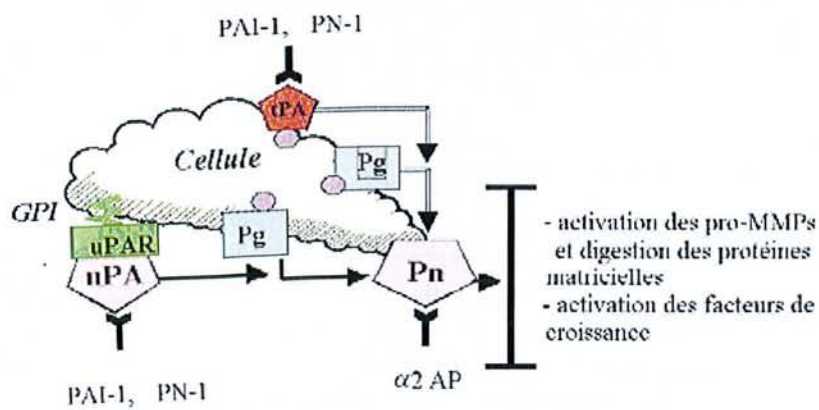


Figure 8: Le système plasminogène-plasmine. (34)

Un inhibiteur, le **TAFI** (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) fait le lien entre coagulation et fibrinolyse. C'est une pro-carboxypeptidase, qui est activée par le complexe thrombine/thrombomoduline, et dégrade alors les résidus carboxyl terminaux de la fibrine, qui ne peut plus fixer le plasminogène. Par conséquent, la génération de plasmine diminue.

L'hémostase est donc un processus localisé et autocontrôlé avec une première phase lente puis une phase d'amplification brutale, suivie d'une phase de contrôle négatif, garantissant à la fois l'obstruction rapide des brèches vasculaires et le maintien de la perméabilité des vaisseaux. (34) (84)

b) Cascade de la coagulation

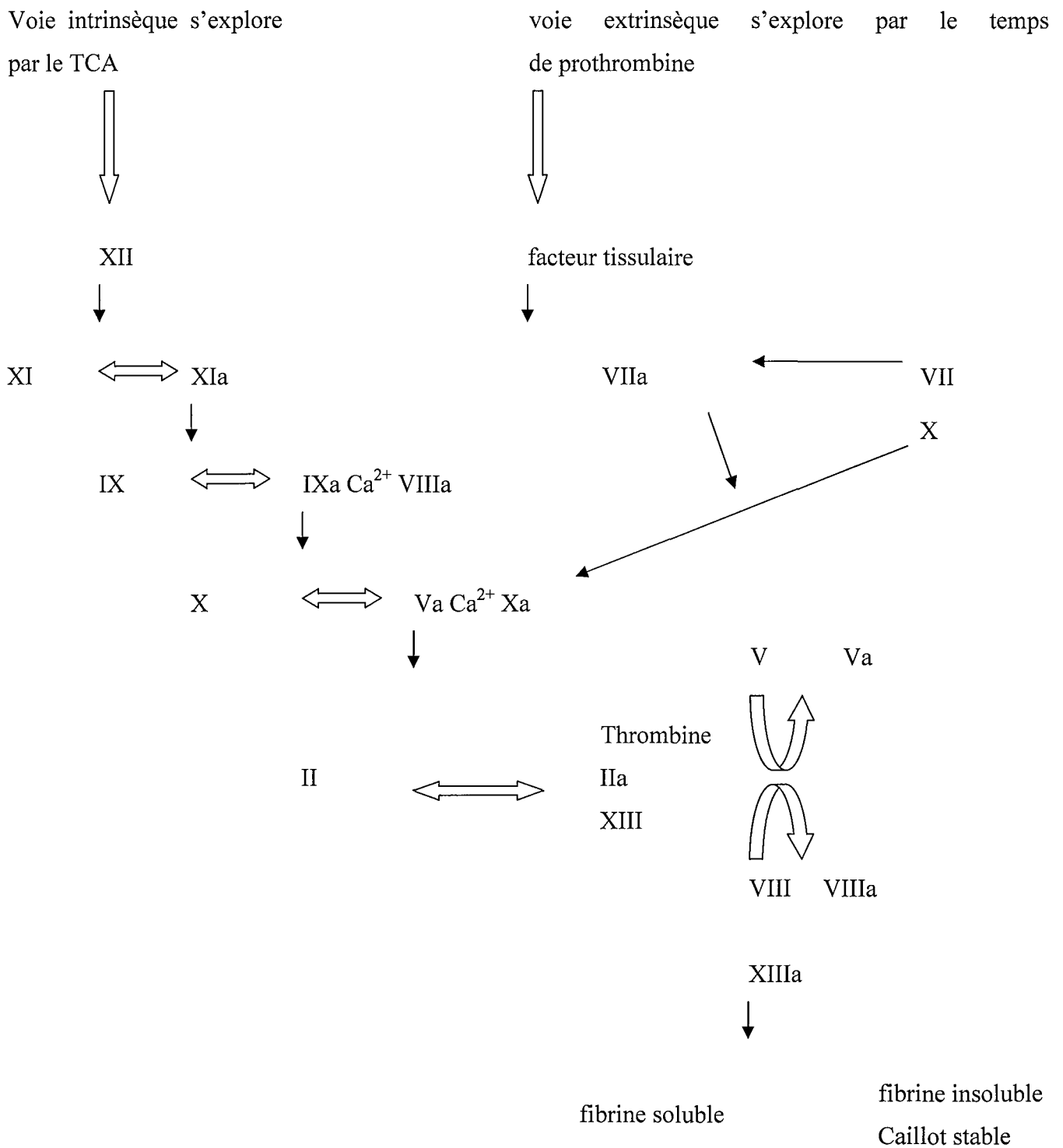


Figure 9: Cascade de la coagulation (17)

Numéro	Nom	VitamineKdépendant	Exploration
I	fibrinogène	Non	TP TCA TT
II	Prothrombine	Oui	TP TCA TT
III	Thromboplasmine tissulaire	Non	
IV	Ions calcium	Non	
V	Proaccélérine	Non	TP TCA TT
VII	Proconvertine	Oui	TP
VIII	Anti-hémophilique A	Non	TCA
IX	Anti-hémophilique B	Oui	TCA
X	Stuart	Oui	TP TCA TT
XI	Rosenthal	Non	TCA
XII	Hageman	Non	TCA
XIII	Stabilisant de fibrine	Non	Dosages enzymatiques

Tableau 1: Présentation des facteurs de coagulation. (17)

c) Particularités pédiatriques des mécanismes de coagulation

L'hémostase chez le nouveau-né et l'enfant comporte physiologiquement certaines différences avec celle de l'adulte. Il s'agit en particulier de mécanismes protecteurs vis-à-vis des phénomènes de thrombose.

Ceci explique la moindre incidence de la MTEV dans la population pédiatrique, qui est évaluée à 0,07 enfants pour 10.000 par an versus 7 adultes pour 10.000 par an. (6) (76) (84)

Paradoxalement, les enfants traités pour une pathologie initiale qui les expose au risque thrombotique (cardiopathie congénitale, prématurité, cancer) sont plus vulnérables aux complications thromboemboliques.

Les taux des facteurs hémostatiques approchent ceux des adultes à la puberté.

Les mécanismes de la coagulation chez l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par des variations biochimiques et mécaniques détaillées ci-dessous: (7) (8) (62) (63) (75)

i. Différences biochimiques

- ***La capacité de synthèse de la thrombine est diminuée chez l'enfant.*** (7) (8) (62) (63)

La concentration plasmatique en antithrombine est physiologiquement basse à la naissance. Chez le nouveau-né, la synthèse de thrombine est inférieure de 50% à celle du plasma adulte. En période néonatale, le taux plasmatique physiologique en antithrombine est aux alentours de 0,5 U/ml. Il se majore jusqu'à atteindre des valeurs adultes à l'âge de 3 mois. (62) (63)

Chez le prématuré, le taux plasmatique d'antithrombine est aux alentours de 0,2 à 0,37 U/ml à un âge gestationnel compris entre 19 et 38 semaines. (62) (63)

Voilà pourquoi le plasma pédiatrique ressemble à du plasma adulte additionné d'héparine à dose thérapeutique. Il existe une résistance du plasma aux thérapeutiques anticoagulantes chez les nourrissons. A posologie équivalente, l'aptitude du plasma à générer de la thrombine reste inférieure de 50% chez le nouveau-né, et de 25% chez l'enfant, par rapport à un plasma adulte.

Ces observations suggèrent que la posologie optimale d'héparine diffère dans la population pédiatrique et qu'elle ne devrait pas être extrapolée à partir de celle des adultes. (62) (63)

Durant l'enfance, la capacité de synthèse de la thrombine augmente, mais reste 25% inférieure aux valeurs adultes. C'est pourquoi les posologies d'héparine doivent être adaptées chez l'enfant. La capacité du plasma des nouveau-nés à générer la thrombine est inférieure à celle du plasma adulte.

La concentration plasmatique en **prothrombine** est physiologiquement basse à la naissance. En effet, chez le nouveau-né, la synthèse de thrombine est inférieure de 50% à celle du plasma adulte, et se majore jusqu'à atteindre des valeurs adultes à l'âge de 3 mois.

Voilà pourquoi le plasma pédiatrique ressemble à du plasma adulte additionné d'héparine à dose thérapeutique. (8) (9) (62) (63)

Durant l'enfance, la capacité de synthèse de la **thrombine** augmente mais reste 25% inférieur aux valeurs adultes. C'est pourquoi les posologies d'héparine doivent être adaptées chez l'enfant. (7) (8) (9) (62) (63)

- *La capacité d'inhibition de la thrombine par l'alpha macroglobuline est augmentée chez l'enfant.* (9) (54)
- *Le taux d'alpha-2 macroglobuline est augmenté chez l'enfant* (9) (54)
- *La concentration des facteurs de coagulation vitamine-k dépendants (facteurs II, VII, IX, X) est diminuée chez l'enfant.* (9)

Ces derniers atteignent des valeurs adultes vers l'âge de 6 mois, ainsi le plasma du nouveau-né se comporte comme s'il existait un anticoagulant circulant. D'autre part, les enfants recevant des AVK ont une capacité à générer la thrombine diminuée de 25% comparé au plasma adulte, et ce, pour un même INR. (7) (8) (9) (62) (63)

- *Les taux des facteurs de contact XI et XII sont diminués.* (9)
- *Le taux de plasminogène étant diminué, il modifie le système fibrinolytique.* (9)
- *Diminution des taux des inhibiteurs de la fibrinolyse* (7) (8) (9)
- *A la naissance, la concentration de protéine C est basse.*

Elle ne se majore qu'après les 6 premiers mois de vie. (9)

- *Le taux de protéine S est faible à la naissance mais son activité est similaire à celle de l'adulte.*

En effet, malgré un taux bas de protéine S à la naissance, son activité est similaire à celle des adultes car la protéine C de l'enfant est présente sous forme libre en totalité du fait de l'absence de binding protein. Rappelons ici que la protéine S est un cofacteur de la protéine C dont l'action une fois activée, est anticoagulante. (9)

- *Les interactions entre protéines S et C-activée dans le plasma du nouveau-né semblent régulées par les concentrations importantes d'alpha2 macroglobuline.*
- *Le taux de thrombomoduline est augmenté chez l'enfant.*

Les concentrations plasmatiques de thrombomoduline sont augmentées dans la petite enfance et régressent à un taux adulte vers la fin de l'adolescence. Pour mémoire, la thrombomoduline est une protéine de l'endothélium qui fixe la thrombine et favorise l'activité anticoagulante de la protéine C. (9)

ii. Différences mécaniques

Durant l'enfance et en particulier chez le nourrisson, les parois vasculaires et leurs interactions avec le plasma sont modifiées par rapport à l'adulte. (9)

Il existe des particularités pariétales au niveau des vaisseaux sanguins, dont les mécanismes restent encore peu connus. On les retrouve surtout chez le nourrisson, et globalement dans la population pédiatrique. Il en résulte des modifications des interactions entre les plaquettes et les parois vasculaires. (9)

iii. Le facteur temps

Le principal facteur évolutif concernant les modifications de composition plasmatique en facteurs de coagulation, semble être le temps. On constate en effet une évolution des taux plasmatiques en facteurs de coagulation procoagulants ou inhibiteurs en fonction des tranches d'âge, jusqu'à atteindre les taux adultes. Cette évolution au cours des années est illustrée dans les tableaux suivants. (9) (62) (63) (75)

Facteurs de coagulation Et marqueurs biologiques	1 à 5 ans	6-10 ans	11-16 ans	Adultes
INR	1(0,96-1,04)	1,01(0,91-1,11)	1,02 (0,93-1,1)	1,1 (1-1,3)
TCA	30 (24-36)	31 (26-36)	32 (26-37)	33 (27-40)
Fibrinogène g/L	2,76 (1,7-4,05)	2,79 (1,57-4)	3 (1,54-4,48)	2,78 (1,56-4)
Temps de saignement (minutes)	6 (2,5-10)	7 (2,5-13)	5 (3-8)	4 (1-7)
Facteur II U/ml	0,94 (0,71-1,16)	0,88 (0,67-1,07)	0,83 (0,61-1,04)	1,08 (0,70-1,46)
Facteur V U/ml	1,03 (0,79-1,27)	0,90 (0,63-1,11)	0,77 (0,55-0,99)	1,06 (0,62-1,5)
Facteur VII U/ml	0,82 (0,55-1,16)	0,85 (0,52-1,2)	0,83 (0,58-1,15)	1,05 (0,67-1,43)
Facteur VIII U/ml	0,9 (0,59-1,42)	0,95 (0,58-1,32)	0,92 (0,53-1,31)	0,99 (0,5-1,49)
vWF U/ml	0,82 (0,6-1,2)	0,95 (0,44-1,44)	1 (0,46-1,53)	0,92 (0,5-1,58)
Facteur IX U/ml	0,73 (0,47-1,04)	0,75 (0,63-0,89)	0,82 (0,59-1,22)	1,09 (0,55-1,63)
Facteur X U/ml	0,88 (0,58-1,16)	0,75 (0,55-1,01)	0,79 (0,5-1,17)	1,06 (0,7-1,52)
Facteur XI U/ml	0,97 (0,56-1,5)	0,86 (0,52-1,2)	0,74 (0,5-0,97)	0,97 (0,67-1,27)
Facteur XII U/ml	0,93 (0,64-1,29)	0,92 (0,6-1,4)	0,81 (0,34-1,37)	1,08 (0,52-1,64)
Facteur XIIIa U/mL	1,08 (0,72-1,43)	1,09 (0,65-1,51)	0,99 (0,57-1,4)	1,05 (0,55-1,55)
Facteur XIIIb U/mL	1,13 (0,69-1,56)	1,16 (0,77-1,54)	1,02 (0,6-1,43)	0,97 (0,57-1,37)

Tableau 2: Evolution des taux des facteurs de coagulation et de manière indirecte, des marqueurs biologiques de la coagulation en fonction du temps. (9)

Ce tableau illustre le fait que les taux de facteurs de coagulation sont diminués dans l'enfance, et leur évolution au cours du temps, semble progressive, sans à-coups à l'adolescence. (9)

Inhibiteurs de coagulation	1-5 ans	6-10 ans	11-16 ans	Adultes
Antithrombine III U/mL	1,11 (0,82-1,39)	1,11 (0,9-1,31)	1,05 (0,77-1,32)	1 (0,74-1,26)
α 2 microglobuline U/ml	1,69 (1,14-0,88)	1,69 (1,28-2,09)	1,56 (0,98-2,12)	0,86 (0,52-1,2)
α 1 antithrombine U/ml	0,93 (0,39-1,47)	1 (0,69-1,3)	1,01 (0,65-1,37)	0,93 (0,55-1,3)
Protéine C U/mL	0,66 (0,4-0,92)	0,69 (0,45-0,93)	0,83 (0,55-1,11)	0,96 (0,64-1,28)

Tableau 3: Evolution des taux des principaux facteurs inhibiteurs des mécanismes de coagulation au cours du temps. (9)

2. Histoire naturelle de la MTEV

a) Etiopathogénie des thromboses veineuses

Les facteurs à l'origine d'une thrombose veineuse profonde sont résumés par la triade de Virchow et comportent:

Des anomalies pariétales

Une hypercoagulabilité

Un phénomène de stase veineuse

Le thrombus naît généralement dans un nid valvulaire des veines surales. Néanmoins, tous les territoires veineux peuvent être le siège de thrombose (veines rénales ou mésentériques par exemple). Il est alors asymptomatique et peut le rester plusieurs jours.

Lorsque les capacités de lyse physiologique du patient sont dépassées, il y a un risque d'extension en amont et surtout en aval d'un thrombus non adhérent à la paroi, à l'origine d'un risque d'embolie pulmonaire. (84)

b) Phase de pré-thrombose

L'extension du thrombus se poursuit le long de l'axe veineux jusqu'au premier confluent veineux. Le flux de la veine adjacente limite dans un premier temps l'extension à ce niveau. La progression s'arrête alors ou bien se poursuit de confluent en confluent jusqu'à la veine cave inférieure, et au-delà. Cette phase est marquée par la fragilité du caillot susceptible de se détacher et de migrer en tant qu'embolie.

De plus, le thrombus non adhérent à la paroi ne freine que très partiellement la circulation veineuse, et à cette phase, les signes cliniques sont absents ou discrets. (84)

c) Phase de thrombophlébite

Secondairement, après 2 à 4 jours, le thrombus va adhérer à la paroi et obstruer complètement la lumière veineuse. Il provoque alors un syndrome obstructif responsable d'une hyperpression d'amont qui génère des phénomènes douloureux, de l'œdème, et le développement d'une suppléance veineuse profonde et superficielle. Le sang veineux hypertendu peut ainsi forcer des valvules fonctionnellement importantes comme les perforantes, ouvrant la voie de la suppléance superficielle, mais induisant à terme l'incontinence perforante post-thrombotique. (84)

d) Phase post-thrombotique

L'évolution se fait ensuite, en plusieurs semaines ou mois, vers une recanalisation plus ou moins complète et le développement d'une circulation veineuse collatérale confinant aux varices post-thrombotiques.

La lyse du thrombus peut s'accompagner d'une lyse des valvules qu'il englobe, et dont la perte est à l'origine de la maladie post-thrombotique ultérieure par incontinence valvulaire et incompétence de la pompe musculo-veineuse. Selon l'importance des dégâts valvulaires profonds et superficiels, il en résultera une hyperpression chronique plus ou moins élevée générant une souffrance tissulaire.

Celle-ci est marquée au niveau cutané et sous-cutané par des troubles trophiques, tels que l'angiodermite purpurique et pigmentée, l'hypodermite inflammatoire puis scléreuse et rétractile voire calcifiée, et les ulcères de jambe.

D'autres tissus sont touchés, tels que les os et articulations ce qui induit une raideur de l'articulation tibio-tarsienne, des tendons et des muscles. (84)

e) Expression clinique de la MTEV

La phase aigue de la thrombose veineuse s'accompagne de manifestations locales:

Dans la forme typique, la douleur, spontanée ou provoquée par la pression des masses musculaires ou par la dorsiflexion du pieds (signe de Homans), est présente dans 60% des cas. Son caractère imprécis fait évoquer le diagnostic.

L'œdème, s'il est présent, est ferme, ne prend pas le godet. La mesure des périmètres du membre et en particulier du mollet pourra révéler une différence de plus d'un centimètre.

Une élévation de la température cutanée et un fébricule inconstant complètent le tableau des formes typiques. (75) (84)

Les formes topographiques se manifestent par des nuances cliniques:

Les thromboses veineuses les plus fréquentes siègent au niveau des veines surales dans 40% des cas. L'existence d'un œdème du membre inférieur traduit l'atteinte proximale (tronc collecteur poplitéo-fémoro-ilio-cave).

En cas de thrombose veineuse profonde iliaque, qui prédomine à gauche, on observe un œdème débutant à la racine de la cuisse et une douleur inguinale puis le développement d'une collatéralité veineuse proximale, inguinale, et sus-pubienne. Certaines thromboses pelviennes sont marquées par des douleurs pelviennes imprécises et de petits signes urinaires de pseudo-cystite.

Parmi les formes cliniques symptomatiques, il existe des formes particulièrement sévères:

La thrombose veineuse aigüe proximale gauche, est marquée par une pseudo cruralgie gauche, un œdème brutal et une discrète cyanose de l'ensemble du membre. La palpation de la veine fémorale commune gauche volumineuse et dure est très douloureuse. Cette localisation thrombotique est favorisée par le syndrome de Cockett.

Il s'agit d'une particularité anatomique qui consiste en la compression de la veine iliaque primitive gauche par l'artère iliaque primitive droite.

La phlébite bleue, ou thrombose veineuse ischémisante, dont le caractère très obstructif, est responsable d'un arrêt circulatoire avec ischémie du membre. Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale.

Les thromboses veineuses superficielles intéressent les veines sous-cutanées et sont aisément reconnaissables cliniquement. Elles se manifestent par un petit nodule douloureux et chaud, le plus souvent sur un trajet variqueux. Le risque évolutif consiste en une extension au réseau veineux profond.

Les thromboses veineuses du membre supérieur intéressent le plus souvent la région axillo-sous-clavière. La symptomatologie est celle d'une douleur et d'un œdème localisés au moignon de l'épaule. Le risque d'embolie pulmonaire est le même que pour les thromboses veineuses intéressant les membres inférieurs. (75) (84)

3. Facteurs de risque de MTEV: détail physiopathologique via la triade de Virchow

La triade de Virchow comprend:

Un phénomène de stase sanguine s'accompagnant d'une gêne au retour veineux.

Des anomalies de la paroi veineuse.

Des modifications plasmatiques.

Ces trois facteurs de risque peuvent être plus ou moins associés dans les situations reconnues comme à risque de MTEV et détaillées ci-dessous. (13)

a) Facteurs étiologiques de MTEV liés au sujet

i. **Age:**

Le risque est progressivement croissant, surtout après 40 voire selon les auteurs 60 ans (13) (15) (31) (36) (47) (57) (92)

ii. **Tumeurs solides, hémopathies:**

Le mécanisme du risque de MTEV dans ces situations pathologiques est mixte, à la fois par stase veineuse et par l'apparition de molécules prothrombogènes plasmatiques dont celles de l'inflammation. (13) (15) (31) (36) (57) (64) (92)

iii. **Terrain variqueux associé à une phlébite** (36) (57)

iv. **Maladies inflammatoires:**

Le mécanisme du risque de MTEV dans ces pathologies est mixte puisqu'il existe à la fois des modifications pariétales des vaisseaux, et des modifications de la composition plasmatique.

Les pathologies inflammatoires les plus souvent incriminées sont les états infectieux chroniques, les entéropathies inflammatoires, et la maladie de Behçet, le Lupus Erythémateux Aigu Disséminé, la maladie de Berger. (13) (36) (92)

v. **Maladies cardiovasculaires:**

Les mécanismes de stase veineuse induits par l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, le cœur pulmonaire chronique, l'artériopathie décompensée, un moignon d'amputation, et l'insuffisance veineuse chronique, font de ces situations pathologiques, des facteurs de risque de MTEV. (2) (13) (36) (90) (92)

vi. **Compression veineuse:**

Certaines particularités anatomiques induisent des phénomènes de stase veineuse par compression. C'est le cas du syndrome de Cockett. (92)

vii. **Obésité:**

Il s'agit d'une situation à risque de MTEV, qui lorsque le BMI dépasse 30, est associée à un risque relatif multiplié par 5. (15) (31) (36) (57)

viii. **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (36)**

ix. **Anomalies de l'hémostase (déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation, thrombophilies constitutionnelles ou acquises):**

La thrombophilie est une propension à développer une maladie thromboembolique veineuse acquise (définitive ou transitoire) ou héréditaire. (14) (31) (92).

L'hémostase est un système complexe faisant intervenir les plaquettes, les cellules endothéliales vasculaires, et un réseau de protéines plasmatiques. Ce mécanisme est normalement déclenché dans le secteur extravasculaire pour colmater une blessure et arrêter l'hémorragie.

La thrombose résulte d'une activation de l'hémostase à l'intérieur du système vasculaire.

La thrombine est l'enzyme-clé de l'équilibre entre la fonction hémostatique normale et les mécanismes qui limitent la formation et l'extension des thromboses.

Générée localement et à forte concentration à la surface des plaquettes activées, la thrombine recrute d'autres plaquettes, coagule le fibrinogène, et accélère sa propre formation en activant les facteurs V et VIII.

Diluée dans le flux circulatoire, la thrombine est maintenue en dessous d'un seuil critique par plusieurs mécanismes inhibiteurs, dont l'antithrombine et le système de la protéine C.

La défaillance de ces inhibiteurs qui sont des antithrombotiques naturels, conduit à un risque thrombotique. (75)

➤ **Thrombophilies constitutionnelles**

La thrombophilie doit être suspectée lors d'événements thromboemboliques idiopathiques chez un patient jeune, lors de thromboses à répétition, devant l'apparition de thrombose sur des sites inhabituels, lors de fausses couches à répétition, ou encore en présence d'antécédents familiaux de thromboses. (31)

Le déficit en antithrombine

La transmission s'effectue sur le mode autosomique dominant, les hétérozygotes ayant des concentrations diminuées de moitié.

La prévalence du déficit en antithrombine dans la population générale est estimée entre 1/2000 et 1/5000.

La notion d'un facteur déclenchant tel que l'alitement, une chirurgie ou une grossesse est souvent à l'origine d'un accident aigu chez un sujet déficitaire et ne doit pas dispenser de l'enquête étiologique.

Une méta-analyse de 62 familles montre que la prévalence d'accidents thrombotiques cliniques chez les sujets porteurs d'un déficit en antithrombine est de 51%.

Le risque relatif de thrombose est multiplié par 30. (14) (31)

Déficits en protéine C

La protéine C inhibe physiologiquement la génération de thrombine par protéolyse de deux facteurs de la coagulation, le facteur Va et le facteur VIIIa.

La protéine C circule sous la forme d'un zymogène vitamine-K dépendant (comme les facteurs II, VII, IX, et X) qui est activé par la thrombine fixée à un récepteur présent à la surface de l'endothélium vasculaire, la thrombomoduline.

Sous cette forme, la thrombine perd ses propriétés prohémostatiques pour devenir l'activateur d'un mécanisme antithrombotique.

L'interaction de la protéine C activée avec ses substrats, les facteurs Va et VIIIa, requiert sa fixation sur un phospholipide (plaquettaire ou endothélial) et la présence d'un cofacteur protéique, la protéine S, autre protéine vitamine-k dépendante.

L'action de la protéine C activée dans le plasma est limitée par des inhibiteurs dont les principaux sont la PCI et l'alpha 1 AT.

Le risque relatif de thrombose est multiplié par 5 à 10. (9) (14) (31) (75) (84)

Déficit en protéine S

La protéine S est une glycoprotéine synthétisée par les hépatocytes, les mégacariocytes et les cellules endothéliales de la paroi vasculaires.

Dans la circulation, elle est liée à une binding protein et la protéine S libre représente 40% de la protéine S totale

Il existe deux types de déficits:

Type 1: caractérisé par une diminution de 50% de la concentration circulante

Type 2: il s'agit d'un déficit qualitatif, la concentration sérique étant normale

Le risque relatif de thrombose est multiplié par 5 à 10. (9) (14) (75) (92)

Résistance à la protéine C activée

Les bases moléculaires de cette résistance sont pour 80% d'entre elles liées à une même mutation (facteur V Leiden).

Cette mutation concerne 5% de la population générale.

Le risque relatif de thrombose pour les hétérozygotes est multiplié par 5 à 10. (9) (14) (75) (84) (92)

Dysfibrinogénémies

Le risque thrombotique dans les dysfibrinogénémies n'est pas négligeable.

Les mécanismes suivants peuvent être incriminés et sont plus ou moins imbriqués:

L'existence d'une anomalie de liaison de la thrombine au caillot de fibrine, soit par anomalie au niveau du site de liaison pour l'exosite (site de liaison de la thrombine à la fibrine), soit par anomalie de polymérisation conduisant à un petit caillot qui ne peut fixer qu'une petite quantité de thrombine.

Un mécanisme de thrombolyse défectueuse par anomalie de structuration du caillot induite par une diminution du pouvoir de la fibrine à stimuler l'activation du plasminogène. Par rigidité du caillot, incapable de suivre les déformations vasculaires provoquées par le flux sanguin. (9) (75) (84)

Mutation 20210 du gène de la prothrombine

Il s'agit d'une mutation concernant une région probablement non traduite mais régulatrice de la concentration de la prothrombine chez les sujets porteurs.

Cette mutation concerne 3% de la population générale.

Elle induit une majoration du risque relatif de thromboses multiplié par 3 à 5 pour les hétérozygotes. (9) (75) (84)

Elévation du facteur VIII coagulant

Il s'agit d'un facteur thrombophilique reconnu pour des taux supérieurs à 200 UI, à mesurer à distance de la thrombose en dehors de tout syndrome inflammatoire.

L'origine héréditaire ou acquise n'est pas encore connue. (9) (75) (84)

Hyperhomocystéinémie

Il s'agit d'une pathologie pédiatrique rare, associée à une diminution des folates érythrocytaires, et à un risque majoré de thromboses artérielles et veineuses.

Ce risque de thrombose se normalise en parallèle avec le taux d'homocystéine.

Une hyperhomocystéinémie modérée peut être due à une diminution de l'activité de la MTHFR (mutation) et à une carence en folates.

Le risque de thrombose en cas d'hyperhomocystéinémie est multiplié par 2. (9) (75) (84)

Antécédent familial de MTEV

Un antécédent familial de thrombose doit être pris en compte chez tout patient porteur de MTEV, et doit faire évoquer une thrombophilie.

➤ Thrombophilies acquises

Le syndrome des antiphospholipides (92)

Le syndrome néphrotique (9) (36) (75) 92)

Le risque de MTEV est majoré surtout si le taux d'albumine plasmatique est inférieur à 20g/L.

Antécédents personnels de MTEV (36) (92)

Grossesse et post-partum (36) (92)

Ils constituent un risque de MTEV par des mécanismes combinés de stase veineuse, production d'oestrogènes, et lésions veineuses liées au post-partum. (9) (36) (84)

b) Facteurs étiologiques de MTEV correspondant à une situation à risque

Chirurgie: Orthopédie, Arthroscopie du genou, Chirurgie abdominale lourde, Neurochirurgie. (57)

Traumatologie: Fractures, Entorses, Contusions. Le risque de MTEV est pondéré de manière identique en cas de traumatisme important de toute partie du corps, et en cas de traumatisme isolé du membre inférieur. (10) (13) (22) (27) (28) (47) (66) (76)

Obstétrique: Grossesse, Accouchement, Césarienne, Post-partum, Avortement. (36)

Immobilisation: Alitement, Paralysie, Immobilisation plâtrée, Voyages (en particulier pour les voyages long courrier en avion de plus de 5000 kilomètres, tout voyage ou situation

confinant à une immobilisation de plus de trois heures dans les 4 semaines précédant ou suivant une chirurgie). (13) (22) (27) (28) (48) (53) (66)

Présence d'une voie veineuse centrale (13) (92)

Médicaments:

Les traitements comportant des oestrogènes , tels que la contraception oestro-progestative, la stimulation ovarienne, le traitement hormonal substitutif de la ménopause, sont liés à un risque accru de MTEV. Il en va de même pour le Raloxifène, le Tamoxifène, et les traitements hormonaux du cancer de la prostate.

Les médicaments antimitotiques tels que le Nolvadex, ou la chimiothérapie induisent également un risque de MTEV.

Le mécanisme de majoration du risque thrombotique dans ces situations consiste en une augmentation de la synthèse des facteurs de coagulation et une diminution des taux sanguins d'antithrombine et de protéine S.

Le tabagisme n'est désormais plus cité isolément comme facteur de risque thrombotique veineux, mais il majore ce risque chez les patientes traitées par oestroprogestatifs.

La contraception orale devrait être interrompue 4 semaines avant une chirurgie programmée

(13) (36) (43) (53) (57) (92)

Maladies infectieuses actives (2) (36) (72) (73) (92)

Pathologie cardiaque ou pulmonaire décompensée (2) (13) (36) (64) (72) (73) (92)

Infection sévère aigue. (2) (36) (72) (73) (90) (92)

Pathologie médicale aigue (2) (13) (36) (64) (72) (73) (90) (92)

Cas particulier des patients hospitalisés:

Type de situation à risque thrombotique	Prévalence de thrombose veineuse profonde en %
Risque médical	10-20
Chirurgie générale	15-40
Chirurgie gynécologique majeure	15-40
Chirurgie urologique majeure	15-40
Neurochirurgie	15-40
Attaque	20-50
Arthroplastie de hanche ou genou	40-60
Traumatisme majeur	40-80
Traumatisme de la moelle épinière	60-80
Soins intensifs	10-80

Tableau 4: prévalence de la MTEV selon le risque, sans prophylaxie. (28)

c) particularités pédiatriques

Un ou plusieurs facteurs favorisants, acquis ou congénitaux, sont retrouvés dans plus de 95% des thromboses de l'enfant. La survenue d'une thrombose veineuse apparemment isolée impose donc la recherche de facteurs thrombogènes constitutionnels et acquis. (6) (11) (76) (93)

La recherche de facteurs thrombogènes constitutionnels doit être systématique. Elle comprend la recherche : (50)

D'une mutation Q506 du facteur V Leiden (cette recherche nécessite, comme pour toute recherche génétique, l'accord signé du patient ou, s'il est mineur, l'accord signé du ou des détenteurs de l'autorité parentale).

D'une mutation G20210 A du facteur II

Le dosage des protéines C et S

Le dosage de l'antithrombine

Le dosage de l'homocystéine

Le dosage de la lipoprotéine a

(11) (50) (92)

Certaines anomalies biologiques ou situations cliniques sont également associées à un risque accru de thrombose dans de nombreuses pathologies acquises:

Présence d'anticorps antiphospholipides et anticardiolipides

Maladies inflammatoires systémiques telles que le lupus erythémateux disséminé, les maladies inflammatoires du tube digestif, la maladie de Behçet

Le syndrome néphrotique

Les pathologies malignes

Les infections bactériennes ou virales (déficits acquis transitoires en protéines C et S d'origine auto-immune, décrits essentiellement au cours de la varicelle)

Prises médicamenteuses (pilule contraceptive à l'adolescence).(11) (50)

Certaines maladies génétiques sont également associées à un risque accru de thrombose: (50)

La drépanocytose

Certaines maladies métaboliques (homocystéinurie, déficit de la glycosylation des protéines ou CDG syndrome.

L'association à d'autres facteurs favorisant liés au contexte clinique est fréquente:

Thrombose sur cathéter central qui représente 25 à 33% des thromboses à l'âge pédiatrique (6) (9) (30) (76)

Facteurs locaux tels que l'immobilisation sous plâtre, l'alitement prolongé, une intervention chirurgicale, une infection osseuse ou ORL de voisinage, une malformation veineuse. (6) (22) (76)

Il faut donc réaliser un bilan de thrombophilie attentif en présence d'une MTEV, en particulier dans la population pédiatrique. La fréquence de la thrombophilie dans la population générale est de 5 à 10%, cependant, le risque annuel de présenter un épisode thrombotique veineux pour ces patients est de 0,26%. (31) (92)

La prévalence de la MTEV est faible en pédiatrie mais se majore en présence de facteurs de risque identifiés: (6) (9) (10) (20) (28) (30) (33) (76) (93) (94)

- ISS (injury severity score détaillé dans l'annexe 2), a fortiori pour des valeurs >24. (10) (89) (94)
- L'âge: de 3 à 12 mois. (9) (76)

le risque de MTEV avant 9 ans voire 13 ans est très négligeable, et ce même en présence de facteurs de risques, en raison de la protection physiologique de l'enfance vis-à-vis du risque thrombotique veineux(10)

- Certaines procédures invasives dont la craniotomie (10) (94), la réduction chirurgicale ou la fixation externe de fracture des membres

inférieurs (10), la neurochirurgie médullaire (94), la présence de voie veineuse centrale (10) (20) (30).

- Facteurs favorisant locaux: Immobilisation prolongée (10)
Immobilisation sous plâtre (6) (22) (76)
Infection osseuse de voisinage (6) (22)
(76)
Malformation veineuse (6) (22) (76)
- Traumatisme des membres inférieurs, fractures des os longs, du bassin, un traumatisme crânien sévère, ou de la moelle épinière, ou du thorax. (10) (20) (30) (94)
- Les situations d'hypercoagulabilité: infection sévère (30)
Pathologie hématologique (30)
Traumatisme (10) (30)
Thrombophilie (30)
Cancer ou chimiothérapie (30)

d) Hormones sexuelles et thrombose

Le lien entre hormones et phénomènes thrombotiques passionne les scientifiques depuis de nombreuses années et donne lieu à nombre d'études. Les conclusions ont varié et se sont affinées au fil des recherches.

Dans les années 80, on estime que les phénomènes thromboemboliques sont surreprésentés chez les hommes par rapport aux femmes en période d'activité hormonale et que la ménopause homogénéise cette différence. Les oestrogènes ont longtemps été considérés comme un facteur protecteur contre la maladie thromboembolique. La testostérone ne semblant pas modifier le risque de MTEV. (4) (25)

Il apparaît par ailleurs que les oestrogènes artificiels majorent le risque de développer une pathologie thromboembolique. (25). Ainsi, le risque de développer une MTEV est majoré lors de l'usage d'une contraception oestroprogestative et d'un traitement hormonal substitutif. (1) (18). Le risque de MTEV semble plus important lors de l'usage de pilules contraceptives

de deuxième génération comparé à celui constaté lors de l'usage de pilules de troisième génération. (42)

Des études récentes suspectent que même les oestrogènes endogènes pourraient exposer à un risque accru de MTEV. Les phénomènes thrombotiques sont en effet surreprésentés chez les femmes ménopausées tardivement et ayant donné naissance à plus de deux enfants. (83)

A l'heure actuelle, les données les plus récentes de la médecine concluent à une absence d'impact de la testostérone sur le risque thromboembolique. Il n'existe pas de preuve d'une augmentation du risque thromboembolique veineux sous progestatifs. L'oestrogénothérapie, qu'elle soit naturelle ou artificielle, majore le risque de thrombose veineuse en modifiant les facteurs de coagulation au niveau hépatique. Ce risque n'existerait pas lorsque les oestrogènes n'ont pas d'impact hépatique fort, c'est-à-dire lorsqu'ils sont sécrétés par l'ovaire ou administrés par voie transdermique. (42) (43) (78)

Ainsi, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée de la médecine factuelle qui permette d'affirmer un lien entre l'exposition hormonale induite par la puberté et le pic d'incidence de MTEV constaté chez les adolescents. Il serait intéressant d'étudier la différence de l'incidence de la MTEV dans un groupe d'adolescentes réglées précocement et un groupe d'adolescentes réglées tardivement. En conséquence il faut se garder d'établir un raccourci entre le pic d'incidence de MTEV constaté à l'adolescence, et l'imprégnation hormonale liée à la puberté.

L'épidémiologie de la MTEV en pédiatrie atteste également qu'il n'existerait pas d'impact du sexe de l'adolescent sur la fréquence de la MTEV (6) (76). Or garçons et filles ne bénéficient pas de la même imprégnation hormonale à l'adolescence. De là à conclure qu'il existe un autre facteur étiologique en cause dans les phénomènes thrombotiques à l'adolescence, il n'y a qu'un pas, et ce pourrait être l'âge. (4) (25) (42) (43)

C. La prophylaxie antithrombotique

1. Les moyens de la prophylaxie antithrombotique veineuse

La prévention se joue à plusieurs niveaux, elle prévient la formation du thrombus mais peut également en contrôler l'extension. (70)

Les nouveaux antithrombotiques (il s'agit du danaparoid sodium, de l'hirudine, et de l'argatroban qui feront l'objet d'un paragraphe ultérieurement) peuvent lier la thrombine libre et la thrombine liée au caillot, ont ici un intérêt théorique. (95) (96)

Enfin, la mobilisation du patient avec déambulation la plus précoce possible doit rester la première méthode de prévention de la MTEV. (70)

a) Prophylaxie mécanique

La simple surélévation des membres inférieurs de 10 à 15 degrés a déjà une efficacité en augmentant le retour veineux fémoral. (57). L'état d'hydratation doit être surveillé afin d'éviter une déshydratation. (36) (64). Les patients doivent être encouragés à se mobiliser précocement même en cas d'alitement, par des exercices mobilisant les membres inférieurs (64)

Il existe deux techniques principales:

- Une contention élastique simple graduée, non invasive et peu coûteuse. (13)
- Une compression pneumatique intermittente du mollet et de la cuisse, ou de la voûte plantaire seule. (13)

Elles ont pour objectif l'augmentation du flux veineux et ainsi la réduction de la stase sanguine. Leur efficacité est prouvée et elles n'ont que peu de contre-indications (artériopathie des membres inférieurs, lésions cutanées). (70)

La contention élastique graduée consiste en une pression circonférentielle graduelle exercée par le bas sur le membre inférieur:

18 mm Hg à la cheville

14 mm Hg à mi-mollet

8 mm Hg au creux poplité.

Lorsque le bas remonte jusqu'à la cuisse, la pression exercée est de 10 mm Hg à la partie inférieure de la cuisse, et 8 mm Hg à la racine de la cuisse.

La vélocité du flux veineux est alors majorée de 75%. (64)

L'efficacité sur la réduction des thromboses veineuses avoisine les 64% lorsque la contention est utilisée seule, 78% si elle est associée à une autre méthode prophylactique. (3)

Les récents référentiels britanniques «NICE 2007» recommandent la contention systématique chez les patients opérés. (36)

La compression pneumatique intermittente est réalisée à l'aide de manchons entourant le mollet et/ou la cuisse qui se gonflent alternativement durant 10 secondes toutes les minutes avec une pression oscillant entre 40mmHg (mollet) et 20mmHg (cuisse) ce qui accélère le retour veineux et activerait la fibrinolyse. La compression pneumatique stimulerait la fibrinolyse par augmentation des mécanismes fibrinolytiques endogènes, avec une modification du taux de plasminogène. (31) (32) (41) (55)

Le système peut être installé dès la période préopératoire sur les mollets ou sur la longueur des deux jambes. Plusieurs études ont comparé la compression séquentielle à d'autres appareils. L'efficacité est comparable, même si, comme pour les bas antithrombose, les dispositifs qui n'englobent que le mollet semblent mieux tolérés, et peut-être un peu plus efficaces.

La réduction du risque atteint 56% pour l'ensemble des thromboses et 44% pour les thromboses proximales. (36) (85)

La compression plantaire intermittente est moins efficace, mais pourrait représenter une alternative à l'héparine lorsque celle-ci est contre-indiquée, ou chez le polytraumatisé.

Les indications propres de la compression pneumatique intermittente sont larges, elle est recommandée chez les patients comateux en neurochirurgie et traumatologie, mais peut être également proposée chez le patient compliant et vigilant, notamment lors de contre-indications aux anticoagulants. (32) (36) (39)

La compression pneumatique intermittente est plus efficace que la compression élastique, et ces deux techniques sont très souvent associées. (28)

Pour tous ces systèmes de contention, l'efficacité est corrélée à la durée de port la plus longue possible sur le nycthémère.

La stimulation électrique induit des contractions musculaires qui favoriseraient le retour veineux des membres inférieurs. Cette méthode a démontré une certaine efficacité à condition d'être utilisée en association à d'autres méthodes de prophylaxie (36) (70)

La pose d'un filtre cave doit être envisagée chez les patients aux antécédents récents de chirurgie, c'est-à-dire datant de moins d'un mois et présentant une thrombose veineuse profonde avec une contre-indication aux anticoagulants. (64)

La technique anesthésique doit être prise en compte dans l'évaluation du risque thrombotique. En effet, une anesthésie régionale réduit le risque thrombotique et doit être proposée au patient dès que cela est possible. (64)

b) Prophylaxie pharmacologique

Il existe trois familles d'anticoagulants majeurs:

➤ **Les anti-vitamine K:**

Les anti-vitamine K bloquent une étape de carboxylation dans la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX, et X. (70)

Encore largement utilisés en Amérique du Nord en prophylaxie post-opératoire orthopédique, ils sont progressivement remplacés par les anticoagulants injectables (HBPM, fondaparinux), et bientôt par les nouveaux antithrombotiques oraux. Leur efficacité est contre-balançée par de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires et une majoration parfois importante du risque hémorragique. (70)

L'étude SACRE a fourni des éléments de réponse pour clarifier la place des AVK en prophylaxie antithrombotique en orthopédie. L'objectif de cette étude randomisée était de comparer au long cours (six semaines) l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie par HBPM (réviparine 4200 UI anti-Xa, soit la dose standard en orthopédie) et par AVK (acénocoumarol, dose adaptée pour un INR entre 2 et 3) débutés au troisième jour post-opératoire. Ainsi pour une efficacité équivalente à celle de l'HBPM (2,3% de thromboses cliniques), les AVK (3,3% de thromboses) induisaient trois fois plus de complications hémorragiques graves, avec un nombre non négligeable de réinterventions. (71)

Cette étude a permis de clarifier la place des AVK en prophylaxie antithrombotique. Les AVK trouvent leur indication en prophylaxie antithrombotique chez les patients porteurs d'un facteur de risque identifié non modifiable, ou lorsque la durée d'un facteur de risque transitoire est longue. (15)

➤ Héparines et fondaparinux

L'héparine

Pharmacologie

Il s'agit du plus ancien anticoagulant actif par voie veineuse, utilisé plus tard par voie sous-cutanée. L'héparine standard non fractionnée (HNF) est un polysaccharide sulfaté naturel présent dans les mastocytes et extrait industriellement de l'intestin de porc. L'héparine n'agit qu'une fois liée à l'antithrombine, anticoagulant naturel physiologique lent, devient en présence d'héparine, une molécule d'action immédiate et puissante. (57) (68)

L'héparine agit comme un agent antithrombotique en catalysant la capacité de l'antithrombine à inactiver des enzymes spécifiques de la coagulation, auxquelles la thrombine est le plus sensible. *Son action consiste donc en une activité antithrombine.*

Le poids moléculaire moyen est de 15000 daltons et cette molécule développe à part égale une activité antithrombine et anti-Xa en se fixant à l'anti thrombine pour laquelle seulement un tiers de ses molécules possède un site de fixation pentasaccharidique. Elle est éliminée par le système réticuloendothélial. Le surplus est éliminé par voie rénale. (70)

En chirurgie, elle est principalement utilisée en deux ou trois injections sous-cutanées par jour en prévention de la MTEV. (19)

Son efficacité n'est pas mise en doute mais elle est à l'heure actuelle largement supplantée par les héparines de bas poids moléculaires administrées en une ou deux injections par jour. (70)

Indications de l'héparine non fractionnée selon le Vidal

Traitement curatif:

- Des thromboses veineuses constituées et de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë.
- De l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable à la phase aiguë.
- Des embolies artérielles extracérébrales.
- De certains cas de coagulopathie.

Traitement préventif:

- Des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle.
- De la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale.

Posologie

A posologies curatives, en prévention des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, le schéma posologique est le suivant:

L'héparine sodique doit être administrée en injection continue avec une seringue électrique. On peut administrer auparavant un bolus de 50 UI/Kg par voie intraveineuse directe pour atteindre dès le début une héparinémie efficace.

La dose initiale est de 20 UI/Kg.

L'héparine calcique est administrée à la dose de 500 UI/Kg/jour, en deux ou trois injections sous-cutanées.

La dose d'héparine sera ensuite adaptée aux résultats du contrôle biologique.

Pour les coagulopathies, la dose est généralement inférieure en raison du risque hémorragique.

En traitement préventif, l'héparine calcique est administrée à la dose de 150UI/Kg/jour en deux ou trois injections sous-cutanées.

Surveillance biologique

Elle doit être au minimum quotidienne, sous forme d'un TCA. Le premier prélèvement six heures après le début du traitement. Un prélèvement doit être effectué quatre à six heures après chaque modification de dose.

Numération plaquettaire deux fois par semaine pendant trois semaines, puis une fois par semaine.

Contre-indications de l'héparine non fractionnée

Absolues:

Hypersensibilité à l'héparine

Antécédents de thrombopénie grave de type II (thrombopénie induite par l'héparine) sous HNF ou sous HBPM.

Maladies hémorragiques constitutionnelles.

Lésion organique susceptible de saigner.

Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.

Hémorragie intracérébrale.

Chez l'enfant de moins de trois ans, en raison de la présence d'alcool benzylique.

Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées pendant un traitement par héparine.

Relatives:

AVC ischémique étendu à la phase aiguë, AVC avec ou sans troubles de la conscience, AVC d'origine embolique, le délai est de 72 heures.

HTA non contrôlée.

Endocardite infectieuse aiguë.

Acide acétylsalicylique.

AINS.

Dextran.

Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

Elles remplacent quasiment totalement l' HNF dans toutes ses indications.

Les premières études avec la dalteparine sodique en thromboprophylaxie dans la chirurgie de la hanche datent des années 1987-1989. l'énoxaparine est utilisée dès 1986, la nadroparine calcique le sera en 1991. (77)

Pharmacologie

Elles sont obtenues en fragmentant par dépolymérisation chimique ou enzymatique les longues chaînes d'héparine standard. Elles sont ainsi composées de chaînes plus courtes qui conservent en moyenne une activité anti-Xa avec théoriquement une activité anti-IIa (antithrombine) plus faible. Les héparines de bas poids moléculaire possèdent une activité anti-Xa deux à six fois plus importante que l'activité antithrombine. (70) (71)

Leur poids moléculaire représente le tiers de celui de l'HNF, soit 5000 daltons. Elles sont éliminées par le rein. Leur très grande biodisponibilité après une injection sous-cutanée et leur longue durée d'action permet une injection unique en mode préventif. (70)

Elles ont fait la preuve d'un très bon niveau d'efficacité en se montrant supérieures à l'HNF pour le risque de thrombose global et de thrombose proximale et pour une meilleure prévention des embolies pulmonaires non fatales, sans cependant majorer le risque hémorragique. (2) (13) (27) (28) (29) (36) (37) (38) (53) (70) (92)

Enfin, la fréquence des thrombopénies induites est cinq à dix fois inférieure avec les HBPM. (81)

Ces molécules sont devenues la référence pour la prévention de la MTEV péri-opératoire.

Indications des HBPM selon le Vidal

Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.

Le traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë (énoxaparine uniquement) telle que l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA, l'insuffisance respiratoire aiguë, un épisode infectieux aigu, une affection rhumatologique aiguë, associée à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

La prévention du circuit de circulation extra corporelle au cours de l'hémodialyse.

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.

Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signe de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles pouvant relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. (Innohep)

Le traitement de l'angor instable et de l'infarctus à la phase aiguë sans onde Q, en association avec l'aspirine (fragmine, lovenox, fraxiparine)

Une meilleure efficacité que l'HNF pour une tolérance au moins équivalente, une simplicité d'utilisation et l'absence de surveillance biologique (hormis pour les patients cachectiques, très âgés ou insuffisants rénaux) pour l'adaptation de la posologie, rendent les HBPM très attractives. (2) (13) (27) (28) (29) (36) (37) (38) (68) (70) (71) (72) (73)

Posologies

	Risque modéré	Risque élevé
Nadroparine (fraxiparine)	0,3ml/jour (2800)	0,3ml/jour (2800 UI) Orthopédie: 0,2-0,4ml/jour (1860-3700) selon le poids en préopératoire et jusqu'à J3 puis 0,3-0,6ml/jour (2800-5600) selon le poids à partir de J4
Enoxaparine (lovenox)	20mg/jour (2000 UI)	40mg/jour (4000 UI)
Daltéparine sodique (fragmine)	2500 UI/jour	5000 UI/jour
Reviparine (clivarine)	1750 UI/jour	4200 UI/jour
Tinzaparine (innohep)	2500 UI/jour	4500 UI/jour en orthopédie

Tableau 5: les HBPM ont obtenu l'AMM en prophylaxie de la TVP (première injection réalisée 2 heures pour un risque modéré ou 12 heures pour un risque élevé avant l'intervention suivie d'une injection quotidienne débutée le soir de l'intervention) (27) (57)

Posologies curatives:

Enoxaparine 100 UI/Kg sous-cutanée deux fois par jour.

Tinzaparine sodique 175 UI/Kg en une injection sous-cutanée.

Nadroparine calcique 85 UI/Kg sous-cutanées deux fois par jour.

Dalteparine sodique 100 UI/Kg sous-cutanée deux fois par jour.

Surveillance

La surveillance biologique reconnue par l'AFSSAPS lors d'un traitement par HBPM consiste en:

Une évaluation préthérapeutique de la fonction rénale par la formule de Cockcroft, en particulier au-delà de 75 ans et lors d'un traitement curatif. En effet, l'utilisation des HBPM est contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère c'est-à-dire pour une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/minute. Elle est déconseillée à visée préventive en dessous de ce seuil.

Un dépistage de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) sous forme d'une numération plaquettaire avant l'initiation du traitement, puis dans les 24 heures qui suivent son introduction, puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement, réduite à une fois par semaine en cas de traitement de plus de 1 mois. La TIH est définie par une thrombopénie potentiellement grave susceptible de se manifester ou se compliquer par la survenue de thromboses. Elle doit être évoquée lors d'une chute du taux de plaquettes lors d'un traitement par héparine, inférieur à 100.000 plaquettes par millimètre cube ou inférieur de 30 à 50% par rapport au taux initial.

La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire aux doses préventives si la posologie est respectée. En revanche, elle peut être nécessaire aux posologies curatives en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance entre 30 et 60mL/minute), de cachexie, ou d'hémorragie inexplicée.

(92)

Contre-indications des HBPM

Pour ce qui est des interactions médicamenteuses, aucune association n'est contre-indiquée de façon absolue par l'AFSSAPS. Certaines associations majorent le risque hémorragique et sont donc déconseillées telles que l'aspirine à dose antalgique, ou les AINS par voie générale, le Dextran 40.

Certaines associations majorant le risque hémorragique nécessitent un suivi clinique voire biologique rigoureux: AVK, antiagrégants plaquettaires.

Absolues:

Hypersensibilité à l'héparine

Antécédents de thrombopénie grave de type II (thrombopénie induite par l'héparine) sous HNF ou sous HBPM.

Maladies hémorragiques constitutionnelles.

Lésion organique susceptible de saigner.

Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.

Hémorragie intracérébrale.

Chez l'enfant de moins de trois ans, en raison de la présence d'alcool benzylique.

Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées pendant un traitement par héparine.

Relatives:

AVC ischémique étendu à la phase aiguë, AVC avec ou sans troubles de la conscience, AVC d'origine embolique, le délai est de 72 heures.

HTA non contrôlée.

Endocardite infectieuse aiguë.

Acide acétylsalicylique.

AINS.

Dextran.

(92)

Le fondaparinux sodique (Arixtra®)

Pharmacologie

Il s'agit du premier inhibiteur synthétique, indirect et sélectif du facteur Xa. Obtenue par synthèse chimique et éliminant ainsi tout risque de contamination par un agent pathogène d'origine animale, il est constitué de cinq unités saccharidiques recréant la région biologique active de l'héparine. Le mode d'action du fondaparinux réside dans la courte section pentasaccharidique de la molécule d'héparine qui lui permet de se fixer à l'antithrombine, resynthétisée et débarrassée du reste de la chaîne, inutile. (70)

Une fois lié à l'antithrombine, il induit une modification de sa forme et augmente de plus de 300 fois l'activité inhibitrice naturelle de l'antithrombine sur le facteur Xa, empêchant ainsi la formation de thrombine. Le fondaparinux, ou pentasaccharide se fixe de manière réversible à l'antithrombine et développe ainsi une très puissante activité anti-Xa.

Le fondaparinux ensuite libéré est disponible pour se lier à une autre molécule d'antithrombine. L'inhibition du facteur Xa conduit ensuite à une interruption de la cascade de la coagulation en empêchant l'activation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) et à une interruption des boucles de rétro-activation déclenchées par la thrombine et/ou le facteur Xa, au cours des différentes étapes de la coagulation. (74). Il interagit ainsi avec la cascade de la coagulation et serait réutilisé à deux ou trois reprises une fois décroché de l'antithrombine. (70) Ceci induit comme pour les HBPM, une diminution de la génération de thrombine (74)

Après administration sous-cutanée, l'absorption est complète et rapide. La biodisponibilité est de 100%. La demi-vie d'élimination du fondaparinux est de l'ordre de 17 heures. Elle augmente de manière importante avec l'âge et l'altération de la fonction rénale. (57)

Le fondaparinux a été comparé à une HBPM de référence (énoxaparine) pour faire la preuve de son efficacité clinique. L'étude penthifra montre une réduction significative du nombre d'événements thromboemboliques comparés à ceux observés sous énoxaparine. (91)

Cet anti-Xa indirect est actuellement le plus puissant anticoagulant injectable disponible. Son efficacité sur la prévention de la MTEV est prouvée avec une discrète, cependant significative tendance à augmenter les complications hémorragiques.

Cette moins bonne tolérance disparaît lorsque la molécule est administrée à distance de l'intervention (plus de 6 heures).

Enfin, le fondaparinux n'induirait pas de thrombopénies

(2) (13) (27) (62) (74) (91)

Indications du fondaparinux

Traitement préventif des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (fracture de hanche, prothèse de hanche, chirurgie majeure du genou), en chirurgie abdominale chez les patients à haut risque (cancer) et chez les patients jugés à haut risque alités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque, trouble respiratoire aigu, pathologie infectieuse ou inflammatoire aiguë).

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires aiguës. (2) (13) (27) (62) (74) (91)

Posologie

Traitement préventif à la posologie de 2,5 mg/jour en sous-cutané.

Traitement curatif à la posologie de 5 mg/jour en sous-cutané si le poids est inférieur à 50 Kg, 7,5mg/jour si le poids est supérieur à 50 Kg, et 10 mg/jour si le poids est supérieur à 100 Kg.

Surveillance

Aucune

Contre-indications du fondaparinux

Hypersensibilité connue au fondaparinux ou à l'un des excipients.

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Endocardite bactérienne aiguë.

Insuffisance rénale sévère.

(2) (13) (27) (62) (74) (91)

➤ Les inhibiteurs de la thrombine

Les molécules étudiées sont le danaparoid sodium, l'hirudine, et l'argatroban.

Il existe peu d'études concernant les inhibiteurs de la thrombine en pédiatrie. L'indication retenue est la prise en charge de la TIH. (92)

Il existe un protocole d'utilisation du danaparoid sodium en pédiatrie:

La posologie initiale est de 30 unités par kilogramme intra veineux

La posologie d'entretien est de 1,2 à 2 unités par kilogramme par heure intra veineux

Le monitoring consiste en un dosage de l'activité anti-Xa immédiatement après le bolus puis toute les 4 heures jusqu'à obtention de la posologie recherchée, puis quotidiennement pour maintenir un taux entre 0,2 et 0,8 unités par mL. (62)

Les hirudines

Les hirudines recombinantes agissent comme inhibiteur spécifique de la thrombine en masquant son site actif.

L'indication retenue est l'inhibition de la coagulation chez les patients adultes atteints d'une TIH de type II, et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

La posologie est une dose initiale de 0,4mg/Kg en bolus intra-veineux lent, puis une perfusion intraveineuse continue de 0,15mg/Kg.

L'adaptation thérapeutique se fait en fonction du TCA mesuré quatre heures après le début du traitement, puis au moins une fois par jour (TCA cible entre 1,5 et 3 fois celui du témoin).

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des composants.

Grossesse

Allaitement

Ponction de gros vaisseaux ou biopsie d'organe récente, chirurgie majeure, hémorragie active, antécédents récents d'AVC ischémique ou hémorragique.

HTA sévère.

Endocardite bactérienne.

(62)

➤ Les nouveaux antithrombotiques oraux

Plusieurs molécules sont en développement et seront bientôt disponibles.

Elles se répartissent en *anti-IIa* (Dabigatran®) et *anti-Xa* (Rivaroxaban®, Apixaban®) sans pour le moment que se dégage une tendance en faveur de l'une ou l'autre de ces molécules.

(26) (35) (44) (51) (65) (96)

Le ximelagatran (Exanta) est le premier représentant d'une nouvelle classe d'agents antithrombotiques: *les inhibiteurs directs de la thrombine efficaces par voie orale*. Le composé actif du ximélatran, le mélagatran, est formé par biodégradation dans le tube digestif. Il développe une activité antithrombine directe, spécifique et réversible. (35)

Les inhibiteurs directs de la thrombine tels que l'hirudine, le ximelagatran, le dabigatran, et l'idraparinux bénéficient d'une demi-vie de 80 heures ce qui pourrait permettre une prise unique hebdomadaire. (26) (35) (44) (51) (65) (96)

En pratique, il s'avère que le ximélagatran est aussi efficace et aussi bien toléré que les HBPM en aigu et au long cours. Grâce à son mode d'administration oral, il devrait simplifier la gestion des traitements prophylactiques de la MTEV en chirurgie orthopédique. (26) (35) (51)

L'étude RECORD, menée en 2008 chez l'adulte, ouvre la voie à une prophylaxie moins pesante puisqu'elle montre l'efficacité sans majoration des effets secondaires de nouvelles molécules antithrombotiques à prise orale. (26) (44) (51) (65). Une étude récente de l'efficacité du dabigatran etexilate concernant la prophylaxie de la MTEV dans la chirurgie de prothèse du genou et de la hanche montre une efficacité similaire comparativement à

l'énoxaparine pour la prévention de la TVP et même supérieure à l'énoxaparine pour la prévention de l'embolie pulmonaire, aux doses de 150 et 220mg de dabigatran. (65)

En effet, un produit oral, sans surveillance, possède un avantage majeur comparativement aux produits injectables. Cependant, l'élimination rénale de ce produit doit conduire à la même prudence que lors de l'utilisation des HBPM chez les patients âgés ou dont la fonction rénale est altérée. (35)

Les recommandations parues dans CHEST en 2008 incitent cependant à un usage prudent des inhibiteurs directs de la thrombine. L'insuffisant rénal nécessite une diminution des posologies et un monitoring biologique permettant de dépister un éventuel surdosage. Enfin, le risque d'anaphylaxie n'autorise pas un usage répété des ces drogues. (35)

➤ Les HBPM inhalées

Il semblerait que cette galénique présente un intérêt réel en prophylaxie antithrombotique. Il s'agit en effet d'un mode d'administration non invasif, sans effet secondaire considérable même sur une administration prolongée comparativement aux autres galéniques.

Enfin, la variabilité interindividuelle semble réduite car dose-dépendante, et limitée par une inhalation contrôlée. (49) (79)

Ainsi, une étude récente parue en 2007 dans le journal de physiologie et pharmacologie suggère que le pouvoir anticoagulant de 6000 UI de certoparine est équivalent à celui de 3000 UI de certoparine sous-cutanée. (49) (79)

L'effervescence des résultats concernant les inhibiteurs directs de la thrombine occulte ce type de parution à l'heure actuelle mais la galénique inhalée reste une piste intéressante à suivre.

➤ Durée optimale de la prophylaxie

La durée optimale de la prophylaxie fait l'objet d'un débat.

Les contraintes économiques et le risque potentiel de thrombopénie induite par l'héparine pourraient inciter à préférer de courtes périodes d'administration le plus souvent inférieures à 10 jours.

Si la prévention doit être poursuivie, et un relais par AVK avait été suggéré. Ces recommandations figuraient en toutes lettres dans les Recommandations pour la Pratique Clinique de l'AP-HP en 1995 et 1998.

Plusieurs essais évaluant l'intérêt d'une prophylaxie prolongée par HBPM ont été conduits et l'étude SACRE a prouvé la majoration du risque hémorragique lors d'une prophylaxie au long cours par AVK contrairement aux HBPM. La place des AVK en prophylaxie antithrombotique veineuse est réduite aux coagulopathies au long cours. (27) (71)

➤ Surveillance durant la prophylaxie

La surveillance biologique reconnue par l'AFSSAPS lors d'un traitement par héparine consiste en:

Une évaluation pré-thérapeutique de la fonction rénale par la formule de Cockcroft, en particulier au-delà de 75 ans et lors d'un traitement curatif. En effet, l'utilisation des HBPM est contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère c'est-à-dire pour une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/minute. Elle est déconseillée à visée préventive en dessous de ce seuil.

Pour l'HNF et les HBPM, un dépistage de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) sous forme d'une numération plaquettaire avant l'initiation du traitement, puis dans les 24 heures qui suivent son introduction, puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement, réduite à une fois par semaine en cas de traitement de plus de 1 mois. La TIH est définie par une thrombopénie potentiellement grave susceptible de se manifester ou se compliquer par la survenue de thromboses. Elle doit être évoquée lors d'une chute du taux de plaquettes lors d'un traitement par héparine, inférieur à 100.000 plaquettes par millimètre cube ou inférieur de 30 à 50% par rapport au taux initial.

La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire aux doses préventives d'HBPM si la posologie est respectée. En revanche, elle peut être nécessaire aux posologies curatives en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance entre 30 et 60mL/minute), de cachexie, ou d'hémorragie inexpliquée.

(92)

Le fondaparinux ne nécessite théoriquement aucune surveillance biologique.

Les cas particuliers nécessitant une adaptation posologique sont développés dans CHEST qui détaille les recommandations parues en 2008.

Ainsi les patients obèses recevant une prophylaxie antithrombotique par HBPM nécessitent une posologie adaptée à leur poids. (37)

2. Difficultés d'adaptation des thérapeutiques antithrombotiques en pratique pédiatrique

De multiples variables expliquent les larges différences d'utilisation d'antithrombotiques en population pédiatrique comparé à la population adulte. D'une part, l'épidémiologie de la pathologie thromboembolique en pédiatrie diffère nettement de celle des adultes. D'autre part, le système hémostatique pédiatrique est une entité évolutive qui influe à la fois sur la fréquence et l'histoire naturelle de la MTEV, et sur la réponse aux agents thérapeutiques. (59) (63)

En effet, la distribution, le transport, et la clairance des traitements antithrombotiques sont âge-dépendants, et la fréquence, le type de pathologie intercurrente varient avec l'âge. (59) (63)

Il n'existe jusqu'ici pas galénique spécifique adaptée à la population pédiatrique qui permettrait un usage reproductible et adapté au poids, ce d'autant plus que la population pédiatrique est hétérogène et comporte des individus presque adultes comme des nouveau-nés nourris au sein porteurs de taux variables de vitamine K. (61) (62)

3. cadre réglementaire régissant la prescription des médicaments antithrombotiques en pédiatrie

a) Intitulé des modalités de prescription des thérapeutiques antithrombotiques en pédiatrie

Le Vidal n'apporte aucune donnée concernant l'utilisation des molécules antithrombotiques en pédiatrie.

La seule contre-indication formelle concerne l'usage de l'héparine non fractionnée avant l'âge de 3 ans.

Ces traitements ne sont donc pour la plupart, pas contre-indiqués en pédiatrie, mais seulement peu documentés en pédiatrie

Héparines de Bas Poids Moléculaire

L'énoxaparine

Elle est contre-indiquée avant l'âge de 3 ans.

Le risque hémorragique est majoré en dessous de 40 Kg,

L'utilisation chez l'enfant est déconseillée en l'absence d'études.

Dalteparine sodique

Elle n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence de données.

Le risque hémorragique est majoré avant 40 Kg.

Tinzaparine sodique

Elle n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence de données.

Le risque hémorragique est majoré avant 40 Kg

Nadroparine calcique

Elle n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence de données.

Le risque hémorragique est majoré avant 40 Kg.

Fondaparinux

Il n'est pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 17 ans.

HNF

Contre-indiquée chez l'enfant de moins de 3 ans.

b) Les recommandations Nord-Américaines

Les sociétés savantes Nord-Américaines éditent depuis 2001 des recommandations qui font référence à l'échelle internationale pour les indications des molécules antithrombotiques ainsi que les adaptations posologiques nécessaires en pédiatrie.

Il est raisonnable de se fier à ces recommandations qui se sont étoffées sous forme de plusieurs éditions (16) (37) (38) (62) (63) et constituent une référence très fiable et documentée de l'usage de ces molécules en pédiatrie.

En l'absence de contre-indication hormis pour l'HNF avant l'âge de 3 ans, le clinicien peut donc légitimement en ayant pesé le rapport bénéfice-risque pour chaque patient, prescrire des molécules antithrombotiques chez le patient âgé de moins de 18 ans en se fiant aux recommandations Nord-Américaines.

D. Recommandations

1. Les anticoagulants chez l'adulte

a) Indications de la prophylaxie antithrombotique et posologie chez l'adulte

- ***Risque médical***

L'étude MEDENOX en 1999 a permis de préciser les situations à risque médical de MTEV et ouvert la voie à d'autres études.

L'énoxaparine LOVENOX à la posologie de 40 mg une fois par jour a obtenu l'AMM pour prévenir la MTEV dans l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance respiratoire aiguë, dans les pathologies infectieuses aiguës, rhumatismales ou inflammation digestive associées à un facteur de risque intrinsèque.

Il s'agissait d'une population à risque modéré. Les facteurs de risque intrinsèques pris en compte dans MEDENOX comprenaient l'âge > 75 ans, un cancer, un antécédent thromboembolique veineux, l'obésité, les varices, un traitement hormonal (hors THS), l'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique (2) (13) (90) (92)

La nécessité de la prophylaxie antithrombotique dans des situations médicales à risque est établie depuis les études MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS. (2)

MEDENOX (The prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin)

PREVENT (Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for PREVENTion of VTE in Immobilized Patient Trial)

ARTEMIS (ARixta for ThromboEmbolism Prevention in a Medical indications Study)

Ces études ont montré une diminution significative du risque thromboembolique veineux dans une population à risque, si les patients bénéficiaient d'une prophylaxie par respectivement enoxaparine, dalteparine, fondaparinux plutôt que par placebo.

La population étudiée était constituée de patients porteurs de pathologies médicales sévères, hospitalisés pour décompensation cardiaque, ou respiratoire, une pathologie infectieuse évolutive, ou une pathologie inflammatoire aiguë. Tous étaient âgés de plus de 40 ans et alités au moins 4 jours. (2) (92)

En cas de situation à risque de MTEV dans un contexte médical, les indications et posologies sont les suivantes:

- Enoxaparine: une injection sous-cutanée de LOVENOX® 40 mg toutes les 24 heures

l'étude MEDENOX a prouvé que lorsque le risque est d'origine médical, la posologie de 20 mg est certes efficace comparée au placebo, mais insuffisante. (2) (92)

- dalteparine: une injection sous-cutanée de FRAGMINE® 2500 UI/jour.
- Fondaparinux: une injection sous-cutanée d'ARIXTRA® 2,5mg par jour.

- **Détermination des populations à risque chirurgical de MTEV, justifiant d'un traitement prophylactique:**

	Risque lié à la chirurgie	Risque lié au patient
Risque faible	I Chirurgie du membre supérieur, de l'avant-pied, de hernie discale, arthroscopie diagnostique, ablation de matériel d'ostéosynthèse Lésion ligamentaire traumatologique (extrémité distale du membre sans fracture), traumatisme du genou sans fracture	A Absence de facteur de risque thromboembolique
Risque modéré	II Plâtre du membre inférieur, fracture de l'extrémité distale des membres inférieurs (tibia, péroné, cheville, pieds) Chirurgie du rachis sans trouble neurologique (sauf hernies discales) Arthroscopie thérapeutique (sauf ménisectomie)	B Age>40 ans Terrain variqueux Contraception par oestroprogestatifs Cardiopathie décompensée Alitement péri-opératoire>4 jours Infection préopératoire généralisée ou localisée aiguë Post-partum (1mois) Obésité
Risque élevé	III Chirurgie du bassin et des membres inférieurs (hanche, fémur, genou), du rachis avec troubles neurologique Prothèse totale de hanche, de genou Polytraumatisé sans risque hémorragique	C Cancer actuel, évolutif Antécédents thromboemboliques Paralysie des membres inférieurs Syndrome myéloprolifératif Hypercoagulabilité: facteur V Leiden, déficits en protéines C et S, en antithrombine, anticoagulant circulant, anticardiolipine

Risque lié à la chirurgie	Risque lié au patient	Risque global	Prophylaxie
I	A ou B	Faible	Pas de prophylaxie médicamenteuse Prophylaxie mécanique
I	C	Modéré	HBPM ou HNF schéma à risque modéré ou fondaparinux Plus ou moins prophylaxie mécanique
II	A ou B	Modéré	Idem
II	C	Elevé	HBPM ou HNF schéma à risque élevé ou fondaparinux Et prophylaxie mécanique
III	A ou B ou C	Elevé	idem

Tableaux 6 et 7: Evaluation du risque thrombotique et indication de la prophylaxie antithrombotique veineuse selon le niveau de risque chirurgical. (15) (36) (64) (28) (57) (61)

Ces recommandations concernent la population adulte, mais faisaient également référence en pédiatrie dans l’attente d’études approfondies concernant les patients âgés de moins de 18 ans. (15) (92)

Dans le contexte d’une pathologie traumatologique, le risque de MTEV se stratifie ainsi: (47)

<i>Facteurs de risque</i>	<i>Odds ratio</i>
Age supérieur à 40 ans	2,29
Fracture du pelvis	2,93
Fracture des membres inférieurs	3,16
Traumatisme spinal avec paralysie	3,39
Traumatisme crânien	2,59
Plus de trois jours sous ventilation artificielle	10,62
Traumatisme du réseau veineux	7,93
Etat de choc à l’admission	1,95
Chirurgie majeure	4,32

Tableau 8: stratification du risque de MTEV selon la pathologie traumatique (47)

Chez le patient victime d’un traumatisme, le risque de développer une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire est qualifié de haut risque dans les situations suivantes: (58)

- Age supérieur à 40 ans
- Fracture du bassin
- Fracture des membres inférieurs surtout à partir d’un AIS (voir annexe 2) supérieur ou égal à 3
- Etat de choc
- Atteinte du rachis avec lésion médullaire
- Traumatisme crânien sévère

Dans ces situations, il est indispensable d’instaurer un traitement prophylactique par héparine s’il n’y a pas de contre-indications.

Chez le patient victime d'un traumatisme, le risque de développer une thrombose veineuse profonde est très élevé dans les situations suivantes, où le risque thrombotique se surajoute à la pathologie traumatique:

- Chirurgie majeure
- Lésion du réseau veineux
- Ventilation artificielle durant plus de trois jours
- A partir de 2 facteurs de risque élevé

La prophylaxie antithrombotique associe dans les situations à risque très élevé, un traitement par héparine à dose prophylactique, et la compression mécanique. (47)

Tout patient bénéficiant d'une intervention chirurgicale doit se voir proposer une prophylaxie mécanique adaptée à son terrain. (36) (64). Les règles de prophylaxie sont reprises dans les tableaux 6 et 7.

Les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique sont candidats à une combinaison des méthodes mécanique et pharmacologique par HBPM ou Fondaparinux. (36)

Les conseils associés à la prophylaxie antithrombotique consistent en un lever précoce, un bon état d'hydratation, et une information du patient du risque accru de MTEV en cas de voyage de plus de 3 heures dans les 4 semaines qui suivent la chirurgie. (36)

Lorsqu'un patient présente un risque élevé d'hémorragie mais nécessite une prophylaxie antithrombotique, les recommandations proposent une prophylaxie mécanique. (28)

Il est recommandé de débiter la prophylaxie médicamenteuse entre 2 heures avant et 10 heures après la chirurgie. (55)

Le délai dépend surtout du type de molécule employée et de la pathologie exposant le patient au risque thrombotique veineux.

Pour un risque en relation avec une pathologie chirurgicale orthopédique:

La prophylaxie par HBPM doit être débutée 12h avant ou 12h après la procédure chirurgicale pour un rapport bénéfice-risque optimal. Le risque hémorragique est majoré si l'injection d'HBPM est réalisée 2h avant ou 4h après la chirurgie. (13)

La prophylaxie par fondaparinux doit débuter entre la 6^{ème} et la 8^{ème} heure suivant la procédure chirurgicale. Le risque hémorragique est majoré en cas de début avant la 6^{ème} heure. (13)

La prophylaxie par HNF, danaparoïd, desirudine, ou AVK doit être débutée en post-opératoire sauf pour la desirudine à administrer en préopératoire immédiat. (13)

- ***Cas particulier du risque thromboembolique veineux en traumatologie de l'extrémité distale du membre inférieur (fracture ou lésion ligamentaire du tibia/péroné, cheville ou pieds) :***

La traumatologie de l'extrémité distale des membres inférieurs regroupe les fractures, les traumatismes ligamentaires et cartilagineux du genou et de la cheville, ainsi que la rupture du tendon d'Achille. Le risque de TVP asymptomatiques est évalué à 10 à 40%. On estime que le risque de TVP serait d'autant plus élevé que la lésion est proximale, et il semble que le risque de TVP est similaire en cas de fracture ou rupture ligamentaire.

Les facteurs de risque incriminés dans l'apparition d'une TVP au décours d'un traumatisme de l'extrémité distale du membre inférieur sont l'âge, la présence de fracture plutôt que de contusion des tissus mous, et l'obésité. Le risque thrombotique semble s'accroître à mesure que la lésion est plus proximale. (22) (28) (37) (48)

Le risque thrombotique dans le contexte de lésion des tissus mous résulte des lésions pariétales vasculaires responsables d'hypercoagulation. (58)

Le risque de MTEV est considéré pour les traumatismes du membre inférieur comme appartenant à la catégorie de «risque modéré», et serait plus important en cas de lésion fracturaire qu'en cas de lésion des parties molles.

L'entorse de cheville qui ne compromet pas la marche ou qui ne fait pas l'objet d'une immobilisation stricte, ne justifie pas de prévention de la TVP sauf pour les patients aux antécédents de thrombose ou présentant des facteurs de risque. (53)

Les sociétés savantes estiment qu'en l'absence d'études fiables, la prophylaxie antithrombotique ne doit pas être prescrite de manière systématique chez les patients porteurs de traumatisme isolé de l'extrémité distale du membre inférieur. Cependant, l'immobilisation d'un membre inférieur par toute contention rigide, notamment par un plâtre, doit être considérée comme un facteur de risque de MTEV. (27) (28) (29) (37) (64)

Le rapport bénéfice-risque doit être pesé attentivement dans chaque situation clinique et il est documenté qu'une prophylaxie est nécessaire en cas de traumatisme du membre inférieur nécessitant une immobilisation par une contention rigide ou interdisant l'appui. En effet, chez le patient âgé de plus de 18 ans, une pathologie traumatique isolée du membre inférieur ne nécessitant pas de prise en charge chirurgicale est responsable de 6,1% de TVP dont 1% sont symptomatiques. Dans cette étude, les facteurs de risque les plus puissants comprennent la contention rigide et l'interdiction de l'appui. (28) (66). Enfin, la modalité de prise en charge de la pathologie traumatique du membre inférieur, qu'elle soit orthopédique ou chirurgicale ne modifierait pas le risque thromboembolique veineux. (28)

Par conséquent, il est raisonnable de proposer systématiquement une prophylaxie antithrombotique veineuse aux patients porteurs d'un traumatisme du membre inférieur quelle que soit sa modalité de prise en charge, dès qu'une contention rigide est prescrite ou dès que la pathologie induit une interdiction de l'appui.

b) Indications et modalités du traitement curatif de la MTEV en médecine adulte

- Indications du traitement curatif de la MTEV

La MTEV doit être considérée comme une urgence thérapeutique. (16)

En présence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, le patient doit bénéficier d'un traitement initial par:

- HBPM sous cutané non monitorée, mais dont le calcul du dosage est basé sur le poids du patient.
- Ou par HNF intraveineuse ou sous-cutanée, dont la dose est calculée en fonction du poids, et monitorée biologiquement.
- Ou fondaparinux sous-cutané. (45)

Lorsque la suspicion clinique est forte, le traitement doit être débuté dans l'attente de la confirmation par les examens complémentaires. (45)

L'indication de thrombolyse en présence d'une TVP peut être posée s'il s'agit d'une TVP iliofémorale dont les symptômes durent depuis moins de 14 jours, chez un patient dont l'espérance de vie est supérieure à 1 an, et ayant un faible risque hémorragique. Utilisée dans ses indications strictes, la thrombolyse permet une réduction de la morbi-mortalité et du syndrome post thrombotique.

La thrombolyse doit être suivie:

- D'une angioplastie avec pose de stents intravasculaires.
- Et d'un traitement anticoagulant aux posologies et durée identiques aux recommandations appliquées aux patients ne bénéficiant pas de thrombolyse. (45)

Une thrombolyse systémique pourrait être utilisée afin de réduire la morbidité dans les mêmes indications. (45)

En présence d'une embolie pulmonaire confirmée, l'évaluation précoce du rapport bénéfice-risque d'une thrombolyse est souhaitable. (45). Le recours à la thrombolyse est souhaitable lors d'une thrombose iléofémorale massive induisant un risque de gangrène des membres inférieurs. (16) ou en présence d'une embolie pulmonaire avec instabilité hémodynamique. (45)

Les embolies pulmonaires non massives ne doivent pas bénéficier de thrombolyse. (45)

La thrombectomie n'est recommandée qu'en présence d'une thrombose iléofémorale massive induisant un risque de gangrène des membres inférieurs. (16)

La thrombectomie veineuse percutanée n'est pas recommandée seule mais peut dans le respect de ses indications (symptômes apparus il y a moins d'une semaine, espérance de vie supérieure à un an, faible risque hémorragique) améliorer la morbidité. (45)

L'embolectomie n'est recommandée que pour les patients critiques ne pouvant pas bénéficier de traitement anticoagulant ou pour lesquels le pronostic vital est engagé à très court terme, ne laissant pas le temps aux anticoagulants d'agir. (16)

Le filtre cave est recommandé chez les patients porteurs de contre-indication aux anticoagulants ou lors d'épisodes récidivants de MTEV malgré un traitement anticoagulant bien conduit. (16)

- Posologie du traitement curatif de la MTEV

L'héparine non fractionnée:

La posologie initiale d'HNF est d'un bolus de 5000 unités, suivi par une perfusion IV de 30000 unités sur les premières 24 heures en moyenne, soit 1300 U/heure. (45)

Ces valeurs correspondent aux posologies suivantes pour le poids d'un adulte moyen: Un bolus de 80 unités par kilogramme, suivi d'une perfusion de 18 unités par kilogramme par heure.

Des injections d'HNF itératives sont déconseillées puisqu'associées à un plus fort risque hémorragique qu'une perfusion continue. (16)

Si l'HNF sous-cutanée est choisie, la dose initiale est de 333 U/Kg suivie de 250 U/Kg 2 fois par jour. (45)

La surveillance biologique de l'efficacité du traitement par HNF est, lors d'administration sous cutanée, un TCA entre 1,5 et 2,5. Ce dernier doit être dosé 6 heures après l'injection. (45)

Lorsque l'administration se fait au pousse seringue électrique sur les 24 heures, la surveillance biologique doit permettre d'obtenir un TCA correspondant à un taux d'activité anti-Xa qui doit être entre 0,3 et 0,7 unités anti-Xa par millilitre. (45)

Les héparines de bas poids moléculaire

Le traitement par HBPM est plus aisé à manipuler et ne nécessite pour la plupart des patients pas de surveillance biologique de son efficacité puisqu'il est plus prédictible lorsqu'il est ajusté au poids.

Selon certains auteurs, il serait plus sûr que l'HNF en terme de morbidité chez les patients porteurs de MTEV. (81)

Il consiste en 2 injections sous-cutanées quotidiennes.

Si une surveillance biologique de l'efficacité du traitement par HBPM est prescrite (la surveillance n'est pas recommandée en routine), elle consiste en un dosage de l'activité anti-Xa 4 heures après l'injection d'HBPM. Le taux doit être de 0,6 à 1 unité anti-Xa par millilitre.

Lorsqu'une administration quotidienne unique est choisie, l'objectif thérapeutique est une activité anti-Xa entre 1 et 2 unités par millilitre 4 heures après l'injection. (16)

Durée du traitement selon la pathologie causale de la MTEV

Le traitement par HBPM ou HNF est de 5 à 7 jours environ ce qui équivaut au temps moyen nécessaire pour obtenir un INR efficace et stable. (16).

La durée du traitement par héparine doit être au moins de 5 jours et il n'est pas souhaitable de raccourcir ce délai. (45)

Le relais par AVK doit être débuté à J1.

L'arrêt de l'héparinothérapie est possible lorsque l'INR est stable durant 24 heures et supérieur à 2. (45) La posologie initiale conseillée est 5mg de warfarine. (16)

L'INR-cible est de 2,5, soit entre 2 et 3. Un INR de plus forte ou plus faible intensité est déconseillé par les sociétés savantes. (16)

Les patients souhaitant réduire la fréquence de la surveillance de l'INR après 3 mois, peuvent bénéficier d'un traitement à posologies réduites correspondant à un INR entre 1,5 et 1,9 avec une surveillance espacée. (45)

La déambulation précoce est désormais reconnue pour réduire le taux de complications dans la MTEV, sous réserve que les patients portent des bas de contention. (45)

La prévention du syndrome post thrombotique est assurée par le port de bas de contention le plus précoce possible, induisant une compression de 30 à 40 mmHg. Elle doit être prolongée pendant 2 ans au décours de l'épisode de MTEV. (16) (45)

- MTEV dans un contexte de facteur de risque identifié transitoire

La durée du traitement par AVK doit être de 3 mois en cas de facteur de risque thrombotique identifié et transitoire. (45)

- MTEV idiopathique:

En présence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire idiopathique, la durée initiale du traitement curatif anticoagulant est de 3 mois, et selon les résultats du bilan étiologique, l'indication de traitement à vie est discutée. (45).

L'anticoagulation à vie est indiquée pour les patients porteurs de thrombose veineuse profonde proximale ou une embolie pulmonaire idiopathiques, avec un faible risque hémorragique et en accord avec le patient.

L'anticoagulation à vie est indiquée de façon formelle pour tout patient porteur d'un second épisode de thrombose veineuse profonde idiopathique. (16) (45)

- MTEV dans un contexte de cancer

Les patients porteurs d'un cancer et ayant développé une MTEV, doivent bénéficier d'une anticoagulation durant 3 mois, relayée par un traitement par AVK ou HBPM aussi longtemps que le cancer est actif. (45)

Les patients porteurs d'un cancer doivent être traités durant 3 à 6 mois par HBPM (dalteparine 200 unités par kilogramme par 24 heures durant 1 mois, suivie de 150 unités par kilogramme par 24 heures ou tinzaparine 175 unités par kilogramme par 24 heure par jour). (45)

- MTEV dans un contexte de thrombophilie

Les patients porteurs de mutation type facteur V Leiden, 20210A de la prothrombine, un déficit en protéine C ou S, une homocystéinémie, ou des taux de facteur VIII supérieurs au 90^{ème} percentile nécessitent un traitement par AVK durant 6 à 12 mois, au décours d'un épisode de MTEV. (2) (90)

- Localisations particulières

Les patients ayant développé une phlébite superficielle suite à une perfusion nécessitent un traitement par diclofenac topique ou oral. (16)

Une phlébite superficielle idiopathique nécessite un traitement par HNF à posologie intermédiaire ou par HBPM durant 1 mois. (16) (45)

La prise en charge d'une thrombose veineuse profonde du membre supérieur doit bénéficier du même traitement que lorsqu'elle touche le membre inférieur. (45)

Les ulcères variqueux ne doivent pas bénéficier d'oxygénothérapie hyperbare, mais d'un traitement par pentoxifylline 400mg trois fois par jour, ainsi que des bas de contention. (45)

Les patients porteurs d'embolie pulmonaire non massive doivent bénéficier des mêmes recommandations en terme de posologie et durée de traitement anticoagulant. (16)

2. Les anticoagulants en pédiatrie

a) Indications des thérapeutiques antithrombotiques en pédiatrie

➤ *Indications de traitement curatif:*

- Complications thromboemboliques veineuses
- Complications thromboemboliques artérielles

(61) (62)

➤ *Indications probables de traitement curatif:*

- Infection myocardique

➤ *Indications de traitement prophylactique:*

- Prothèses valvulaires mécaniques cardiaques (61)
- Prothèses valvulaires biologiques cardiaques (61)
- Cathétérisme cardiaque (61)
- Cathéter artériel central (61)

- Patients considérés comme relevant d'une physiologie pédiatrique sur le plan de la coagulation -c'est-à-dire âgés de moins de 13 ans selon nos recherches (10)- et cumulant 2 ou plus facteurs de risque de MTEV répartis en une situation clinique exposant au risque de MTEV cumulée à l'apparition d'un facteur de risque déclencheur (10) (30) (94):

Situations cliniques prédisposant au risque thromboembolique veineux:

Un cancer, une pathologie hématologique (drépanocytose, leucémie), la chimiothérapie, une thrombophilie, une infection sévère évolutive. (6) (10) (20) (30), une malformation veineuse (6) (22) (76)

Facteurs de risques déclencheurs:

La présence d'un cathéter veineux central (6) (10) (20) (30) (94), un traumatisme induisant un ISS élevé, notamment pour des valeurs >24 (10) (30) (89) ou un score de Glasgow<9 (30) (89), un traumatisme médullaire, thoracique, crânien sévère, ou des membres inférieurs, des os longs, du bassin (10) (20) (30) (94), certaines procédures invasives dont la craniotomie (10) (94), la réduction chirurgicale ou la fixation externe de fracture des membres inférieurs (10), la neurochirurgie médullaire (94), des facteurs favorisants locaux tels qu'une immobilisation prolongée (10) ou une immobilisation sous plâtre (6) (22) (76), une infection osseuse (6) (22) (76).

➤ *Indications probables de traitement prophylactique:*

- Stents endovasculaires
- BT shunts (Blalock-Taussig shunt): cette procédure consiste à individualiser une branche de l'artère sous-clavière ou de l'artère carotide, et l'anastomoser avec l'artère pulmonaire via une prothèse vasculaire. Elle permet d'oxygéner le poumon de manière satisfaisante chez les enfants porteurs de malformation cardiaque.

- Fontan: cette procédure chirurgicale consiste à connecter l'oreillette droite et l'artère pulmonaire par un tube plus ou moins valvé. Elle concerne les enfants porteurs de malformation cardiaque.
- Cathéters veineux centraux
- Fibrillation atriale

(45) (61) (62)

➤ ***Pathologies à risque thromboembolique particulières et leur prophylaxie***

- Facteurs de risque acquis

Les enfants porteurs de *cancer* ne doivent pas recevoir de prophylaxie antithrombotique en prévention primaire. (61) (62)

Les patients porteurs de *voie veineuse centrale* ne doivent pas bénéficier de prophylaxie en prévention primaire. Lorsque celle-ci se bouche, un traitement local par urokinase ou tPA peut être proposé, au maximum à 2 reprises, et en cas d'échec, des investigations complémentaires à visée étiologique sont nécessaires. (61) (62)

Les nouveau-nés porteurs de *purpura fulminans* dû à une déficience homozygote en protéine C ou S doivent bénéficier d'anticoagulation orale avec un INR cible entre 3 et 4,5. La durée du traitement est indéfinie. (61) (62)

Chez les enfants bénéficiant d'une *chirurgie orthopédique* ou nécessitant une *immobilisation*, la prophylaxie est recommandée lorsqu'il existe une association entre d'une part un facteur de risque thrombotique important tel que des antécédents familiaux de MTEV, un antécédent personnel de MTEV, ou la présence d'une voie veineuse centrale, et d'autre

part une situation à haut risque thrombotique tel qu'une chirurgie importante, ou un traumatisme. Enfin, les adolescents doivent être considérés à haut risque comparés aux enfants. (61) (62)

La société française de chirurgie orthopédique pédiatrique recommande une prophylaxie chez la fille réglée et chez le garçon pubère en cas d'immobilisation du membre inférieur. (52)

Cette notion de puberté comme seuil à partir duquel le patient âgé de moins de 18 ans devrait bénéficier d'une prophylaxie antithrombotique veineuse identique à celle proposée à l'adulte, nécessite d'être modérée, voire remise en question.

– Thrombophilies

Les nouveau-nés porteurs de déficit homozygote en protéine C, doivent bénéficier de plasma frais 10 à 20mL/kg sur 12 heures ou de protéine C concentrée à 20 ou 60 U/kg, puis un traitement par AVK ou une transplantation hépatique. (61) (62)

Les enfants atteints de TVP, et porteurs d'anticorps antiphospholipides doivent bénéficier des mêmes recommandations que les patients sans ces anticorps. (61) (62)

– Thromboembolisme artériel

En cas de cathétérisme intracardiaque, une prophylaxie par HNF est souhaitable. Lors d'un cathétérisme cardiaque, un bolus IV d'héparine est recommandé à la posologie de 100 à 150 UI/kg. (grade 1A) , voire plus en cas de procédure de longue durée. (61) (62)

En cas de pathologie thromboembolique artérielle, les enfants et nouveau-nés doivent bénéficier d'héparinothérapie intraveineuse à dose curative.

En présence de thrombose de l'artère fémorale, 5 à 7 jours d'HNF sont recommandés. En cas de non réponse à ce traitement, la thrombolyse doit être discutée. (61) (62)

Pour les patients porteurs de cathéter artériel périphérique, un traitement local par HNF par infusion continue de 5 à 7U/ml est recommandé. (61) (62)

Maladie de Kawasaki

Les recommandations consistent en un traitement par aspirine à la posologie de 80 à 100 mg/kg/24h à visée anti-inflammatoire durant 14 jours, puis à posologie moindre 3 à 5 mg/kg/24h à visée antiagrégant plaquettaire durant 7 semaines au moins. Ce traitement doit être associé à des gammaglobulines intra veineuses à 2 g/kg jusqu'à 10 jours après la disparition des symptômes. En cas d'anévrisme coronaires, les recommandations sont de faible dose d'aspirine et AVK avec un INR cible à 2,5. (61) (62)

Les enfants et nouveau-nés porteurs de *cardiomyopathie* justifient d'un traitement par warfarine avec un INR cible entre 2 et 3 jusqu'à une transplantation cardiaque. (61) (62)

Valves mécaniques cardiaques:

Les recommandations sont un traitement par AVK avec un INR cible à 3.

Les enfants porteurs de *valve cardiaque mécanique* nécessitent une prophylaxie basée sur les recommandations en vigueur chez les adultes. Chez les enfants aux antécédents d'épisode thrombotique et porteurs de valve mécanique et de contre-indication à l'anticoagulation à dose efficace, l'ajout d'un traitement par aspirine est souhaitable. (61) (62)

Valves cardiaques biologiques: traitement basé sur les recommandations des adultes. (61) (62)

Les enfants porteurs de *stents endovasculaires* devraient bénéficier d'HNF en périopératoire. (61) (62)

Pour les enfants porteurs d'un *shunt de Blalock-Taussig* modifié, un traitement peropératoire par HNF puis aspirine à 1 à 5mg/kg/24 heures est souhaitable. (61) (62)

Les patients bénéficiant de *la procédure de Norwood* doivent bénéficier d'un traitement immédiatement au décours, qu'ils soient ou non traités par antiagrégants plaquettaires. (61) (62)

En cas de *shunt cardiopulmonaire bilatéral*, une héparinothérapie post-opératoire par HNF est souhaitable. (61) (62)

Au décours de *l'intervention de Fontans*, un traitement par aspirine est souhaité à la posologie de 1 à 5mg/kg/24 heures, ou HNF à dose thérapeutique relayée par des AVK avec un INR cible à 2,5. (61) (62)

Pour les enfants bénéficiant d'une *alimentation parentérale à domicile*, les recommandations se prononcent en faveur d'une prophylaxie systématique par AVK avec un INR cible entre 2 et 3. (61) (62)

➤ ***Une prophylaxie à court terme est recommandée dans les situations à haut risque telles que:***

- L'immobilisation
- Une chirurgie lourde
- Un traumatisme, chez les enfants porteurs de facteurs de prédisposition prothrombotiques congénitaux (62).

➤ ***Autres***

Pontage cardiopulmonaire

Hémodialyse

b) Evaluation de l'importance du risque traumatique en tant que facteur de risque thrombotique dans la population pédiatrique

Les facteurs de risque associés à la pathologie thromboembolique veineuse sont connus en population adulte et font l'objet d'une stratification du risque qui permet de déterminer une conduite à tenir pratique en terme de prophylaxie. Il serait intéressant de réaliser de telles stratifications en pédiatrie.

➤ *Pathologie traumatique et risque thromboembolique en pédiatrie*

La pathologie traumatologique représente un facteur de risque de MTEV en pédiatrie. (10) (30) (89) (93) (94)

Elle est classée par certains auteurs en troisième position dans les facteurs de risque de MTEV parmi 25 facteurs analysés. (6) (76)

Un registre Canadien de la MTEV en pédiatrie datant de 1990 établi sur une période de 30 mois et incluant 15 centres de soins, retrouve une incidence de 5,3/100.00, dont 14,6% pour lesquels le traumatisme est le seul facteur de risque. (6) (76)

La pondération du facteur de risque représenté par la pathologie traumatique en pédiatrie doit être faite par la notion de présence ou non du facteur protecteur que constitue la physiologie infantile.

En effet, même en présence de pathologie traumatique, les patients protégés par l'immaturité de leur système de coagulation sont très peu exposés au risque de MTEV. (10) (20) (89) (94)

La prophylaxie dans un contexte de pathologie traumatique ne serait pas nécessaire avant l'âge de 13 ans (10), et y surseoir est considéré comme sans danger en dehors d'un cumul avec une situation clinique antérieure à risque thrombotique (30) (89) (94)

Après 13 ans, la physiologie adulte s'installe progressivement et le risque de MTEV rejoint celui de la population adulte. (10) (20) (89) (94)

➤ *Les facteurs de risque majorant le risque thromboembolique veineux en pédiatrie.*

- ISS (injury severity score détaillé dans l'annexe 2), a fortiori pour des valeurs >24. (10) (89) (94)
- L'âge: de 3 à 12 mois. (9) (76)
 - le risque de MTEV avant 9 ans voire 13 ans est très négligeable, et ce même en présence de facteurs de risques, en raison de la protection physiologique de l'enfance vis-à-vis du risque thrombotique veineux(10)
- Certaines procédures invasives dont la craniotomie (10) (94), la réduction chirurgicale ou la fixation externe de fracture des membres inférieurs (10), la neurochirurgie médullaire (94), la présence de voie veineuse centrale (10) (20) (30).
- Facteurs favorisant locaux: Immobilisation prolongée (10)
 - Immobilisation sous plâtre (6) (22) (76)
 - Infection osseuse de voisinage (6) (22) (76)
 - Malformation veineuse (6) (22) (76)
- Traumatisme des membres inférieurs, fractures des os longs, du bassin, un traumatisme crânien sévère, ou de la moelle épinière, ou du thorax. (10) (20) (30) (94)
- Les situations d'hypercoagulabilité: infection sévère (30)
 - Pathologie hématologique (30)
 - Traumatisme (10) (30)
 - Thrombophilie (30)
 - Cancer ou chimiothérapie (30)

c) Choix de la molécule

➤ *Caractéristiques des HNF:*

- Age-dépendants
- Pharmacocinétique imprévisible
- Administration intraveineuse
- Surveillance rapprochée
- Longueur des délais d'obtention des taux voulus
- Risque hémorragique, risque de thrombopénie induite par l'héparine
- Au long cours, risque accru d'ostéoporose. (88)

➤ *Caractéristiques des anticoagulants oraux (AVK):*

Ils possèdent les mêmes caractéristiques que l'HNF.

L'INR est modifié par le régime alimentaire, et subit en particulier variations importantes lors du sevrage de l'allaitement maternel et le passage au lait maternisé. (88)

➤ *Intérêt des HBPM par rapport aux autres thérapeutiques antithrombotiques*

- Administration sous-cutanée (88)
- Surveillance moindre (16) (88)

- Efficacité et sécurité comparables aux autres thérapeutiques antithrombotiques. (88)
- Effet pharmacocinétique prédictible, ce qui limite les indications de surveillance. (16) (88)
- Faible risque d'interactions médicamenteuses. (88)
- Risque d'ostéoporose lors de l'usage prolongé plus faible qu'avec l'héparine non fractionnée. (88)
- Réduction de la durée d'hospitalisation sans majoration des effets indésirables, donc amélioration de la qualité de vie. (16)
- Réduction du coût du traitement en réduisant la durée d'hospitalisation (16)

Il existe donc un réel intérêt des héparines de bas poids moléculaire par rapport aux héparines non fractionnées (87) (88)

d) Particularités de l'usage des anticoagulants en pédiatrie

Avant d'initier un traitement anticoagulant chez l'enfant, il est nécessaire de connaître son poids en kilogrammes, son taux d'hémoglobine et de plaquettes, son INR, TCA, et sa fonction rénale. (9) (59) (61) (62)

Il faut respecter certaines conditions pour un usage optimal, en particulier éviter les injections intramusculaires et ponctions artérielles. Si une ponction artérielle se révèle nécessaire, il est souhaitable de comprimer durant 5 minutes au minimum. (9) (61)

En cas de douleur, il est souhaitable d'éviter les agents antiplaquettaires à visée antalgique.

Enfin, le risque de complication est diminué par des explications données au patient et adaptées à son âge et son niveau de compréhension. (9) (59) (61) (62)

e) Indications et modalités de la prophylaxie antithrombotique en pédiatrie

➤ *Indications de la prophylaxie en pédiatrie*

De récentes études évaluant la prophylaxie péri-opératoire pédiatrique ont permis d'émettre les recommandations suivantes (40):

- Groupe à faible risque de MTEV: mobilisation précoce, bonne hydratation (40) (61) (62)
- Groupe à risque modéré de MTEV: mesures physiques de prophylaxie (bas de contention, appareil de compression) (40) (61) (62)

- Groupe à haut risque de MTEV: mesures physiques et prophylaxie médicamenteuse par HBPM énoxaparine SC 0,5 mg /poids en kg par jour. (40) (61) (62)

De manière plus générale, les patients âgés de moins de 18 ans candidats à une prophylaxie antithrombotique sont:

Parmi les patients porteurs d'une physiologie se rapprochant de celle de l'adulte, tous ceux qui présentent un facteur de risque thromboembolique veineux justifiant d'une prophylaxie chez un adulte. (10) (20) (89) (94)

Parmi les patients porteurs de *physiologie infantile* et bénéficiant du facteur protecteur de l'enfance vis-à-vis du risque thromboembolique veineux, ceux qui cumulent plusieurs facteurs de risque thrombotique dont à la fois, *une situation clinique exposant au risque thromboembolique et un facteur de risque déclenchant* (30)

Situations cliniques prédisposant au risque thromboembolique veineux:

Un cancer, une pathologie hématologique (drépanocytose, leucémie), la chimiothérapie, une thrombophilie, une infection sévère évolutive. (6) (10) (20) (30), une malformation veineuse (6) (22) (76)

Facteurs de risques déclencheurs:

La présence d'un cathéter veineux central (6) (10) (20) (30) (94), un traumatisme induisant un ISS élevé, notamment pour des valeurs >24 (10) (30) (89) ou un score de Glasgow<9 (30) (89), un traumatisme médullaire, thoracique, crânien sévère, ou des membres inférieurs, des os longs, du bassin (10) (20) (30) (94), certaines procédures invasives dont la craniotomie (10) (94), la réduction chirurgicale ou la fixation externe de fracture des membres inférieurs (10), la neurochirurgie médullaire (94), des facteurs favorisants locaux tels qu'une immobilisation prolongée (10) ou une immobilisation sous plâtre (6) (22) (76), une infection osseuse (6) (22) (76).

➤ *Posologies antithrombotiques prophylactiques*

- Reviparine: la posologie est dépendante du poids du patient

Pour un patient pesant moins de 5 kg:

la posologie prophylactique est de 50 unités par kilogramme toutes les 12h sous-cutanée.

Pour un patient de plus de 5 kg:

la posologie prophylactique est de 30 unités par kilogramme toutes les 12h sous-cutanée. (59) (62)

- Enoxaparine: la posologie est âge et poids dépendante.

Avant l'âge de 2 mois:

la posologie prophylactique est de 0,75mg par kilogramme toutes les 12h ou 1,5mg/kg/24h en une injection sous-cutanée. (59) (62)

Après l'âge de 2 mois et jusqu'à 18 ans:

La posologie prophylactique est de 0,5 mg par kilogramme toutes les 12h, ou 1mg/kg.24h en une injection sous-cutanée. La dose initiale administrée est de 1mg/kg/12h, sans dépasser 2mg/kg/12h. (59) (62)

- Dalteparine:

La posologie prophylactique est de 92 plus ou moins 52 unités par kg par 24 heures sous-cutanée. (59) (62)

Les recommandations récentes des sociétés savantes se prononcent en faveur d'une prophylaxie guidée par:

Un taux prophylactique d'anti-Xa entre 0,1 et 0,3 unités par millilitre lorsque le patient est traité par HBPM

INR entre 1,5 et 1,9 lorsque le patient est traité par AVK. (37) (38) (62)

f) Posologies et modalités du traitement curatif antithrombotique en pédiatrie

➤ ***Héparines non fractionnées:***

Jusqu'ici extrapolées à partir des posologies des adultes, les récentes découvertes concernant les particularités pédiatriques du système hémostatique ont permis d'adapter les doses selon l'âge et le poids des patients. Dans un contexte de traitement curatif de la MTEV, la répartition, l'existence de protéines liantes, la clairance des thérapeutiques antithrombotiques sont âge-dépendants (59) (62). Les études concernant l'usage d'HNF en pédiatrie montrent une clairance plus rapide chez l'enfant du fait du large volume de distribution. C'est pourquoi la posologie d'HNF doit être majorée et cela plus l'enfant est jeune, elle est âge-dépendant: (62)

Avant l'âge d'un an : 28 UI/kg/heure par intraveineuse.

A partir de l'âge d'un an : 22/kg/heure par intraveineuse.

Enfants plus âgés dont le système de coagulation s'apparente à celui d'un adulte : 18/kg/heure par intraveineuse..

L'objectif pour l'HNF est d'obtenir des valeurs de TCA équivalentes à une activité anti-Xa entre 0,3 et 0,7 UI/ml. (59) (62)

➤ ***Héparines de bas poids moléculaire:***

La posologie des HBPM est âge-dépendante et nécessite une majoration des doses en pédiatrie. Avant l'âge de trois mois ou en dessous de cinq kilogrammes, il faut majorer de 50% les doses d'HBPM pour atteindre un taux thérapeutique, conformément aux valeurs de l'anti-Xa.

L'objectif correspond à des valeurs anti-Xa entre 0,5 et 1 UI/ml 4heures après une injection d'HBPM. (59) (62)

- Reviparine: la posologie est dépendante du poids.

Chez les patients pesant moins de 5 kg, la posologie curative est de 150 unités par kilogramme toutes les 12 heures sous-cutanées.

Chez les patients pesant plus de 5 kg, la posologie curative est de 100 unités par kilogramme toutes les 12 heures sous-cutanées. (59) (62)

- Enoxaparine: la posologie est âge dépendante.

Avant l'âge de 2 mois, la posologie curative est de 1,5 mg par kilogramme toutes les 12 heures sous-cutanée.

Après l'âge de 2 mois, la posologie curative est de 1 mg par kilogramme toutes les 12 heures sous-cutanée.

(59) (62)

- Dalteparine

Quel que soit l'âge, la posologie curative est 129 plus ou moins 43 unités par kilogramme toutes les 24 heures par voie sous-cutanée. (59) (62)

- Tinzaparine: elle est administrée par voie sous-cutanée et la posologie est dépendante de l'âge.

Entre 0 et 2 mois, la posologie curative est de 275 unités par kilogramme

Entre 2 et 12 mois, la posologie curative est de 250 unités par kilogramme

Entre 1 et 5 ans, la posologie curative est de 240 unités par kilogramme

Entre 5 et 10 ans, la posologie curative est de 200 unités par kilogramme

Entre 10 et 16 ans, la posologie curative est de 275 unités par kilogramme. (59) (62)

➤ ***Relais par antivitamines K:***

La durée initiale du traitement curatif en pédiatrie de la MTEV, est de 5 à 10 jours, relayé par des AVK. L'héparinothérapie peut être interrompue lorsque 2 INR sont obtenus dans l'intervalle cible (compris entre 2 et 3).

La posologie des AVK est poids et âge dépendant. L'adaptation des doses se fait selon l'INR: Le protocole d'adaptation posologique de l'anticoagulation orale recommandé par les sociétés savantes est détaillé dans le tableau ci-après. (59) (62)

jour	INR	Posologie de warfarine
Jour 1	Entre 1 et 1,3	0,2 mg / Kg per os
Jours 2 à 4	Entre 1,1 et 1,3	Répéter la dose administrée à J1
Jours 2 à 4	Entre 1,4 et 1,9	50 % de la dose administrée à J1
Jours 2 à 4	Entre 2 et 3	50 % de la dose administrée à J1
Jours 2 à 4	Entre 3,1 et 3,5	25 % de la dose administrée à J1
Jours 2 à 4	Supérieur à 3,5	Abstention thérapeutique jusqu'à un INR inférieur à 3,5 puis reprendre à une posologie de 20 % inférieure à celle de J1
Après J4	Entre 1,1 et 1,4	Majorer la posologie de 20 %
Après J4	Entre 1,5 et 1,9	Majorer la posologie de 10 %
Après J4	Entre 2 et 3	Ne pas modifier la posologie
Après J4	Entre 3,1 et 3,5	Diminuer la posologie de 10 %
Après J4	Supérieur à 3,5	Abstension thérapeutique jusqu'à un INR inférieur à 3,5 puis reprendre à une posologie de 20 % inférieure à celle de J1

(9) (62)

Tableau 9: Adaptation posologique des AVK en pédiatrie. (62)

➤ ***Indication du traitement curatif de la MTEV en pédiatrie:***

Chez les nouveau-nés porteurs de thrombose veineuse, les recommandations consistent en une héparinothérapie par:

- HNF (objectif de TCA équivalent à une activité anti-Xa entre 0,3 et 0,7 UI/ml)
- HBPM suivie de 10 jours à 3 mois d'héparinothérapie par HBPM. L'adaptation de la posologie doit être guidée par une activité anti-Xa dont l'objectif est entre 0,5 et 1 unité par millilitre. (62)

Chez les enfants âgés de plus de 2 mois, les recommandations consistent en:

- Une héparinothérapie par héparine non fractionnée intraveineuse, avec un objectif de TCA entre 0,35 et 0,7 unités par millilitre
- Ou par héparine de bas poids moléculaire avec une activité anti-Xa entre 0,5 et 1 unité par millilitre. (37) (38)

La durée du traitement par héparine doit être de 5 à 10 jours, sauf pour les embolies pulmonaires massives ou les thromboses veineuses étendues, où elle peut être allongée.

Le relais par AVK lorsqu'il est nécessaire est débuté à J1 et s'achève à J6 (62). Cependant, lorsque l'équilibration de l'INR est difficile après 5 à 10 jours, ou si l'enfant et la famille ne peuvent gérer en toute sécurité un traitement par AVK, la poursuite du traitement par HBPM est envisageable. (61) (62)

La surveillance est réalisée par un dosage du TCA pour l'HNF, de l'activité anti-Xa pour les HBPM à 4 heures de la première dose, puis de façon biquotidienne. (37) (38)

La durée totale de l'anti coagulation est de 3 mois avec un INR cible à 2,5 pour un premier épisode thrombotique veineux.

Si l'épisode thrombotique est idiopathique, le traitement par AVK doit être poursuivi 6 mois avec un INR cible entre 2 et 3, voire avec des alternances AVK et HBPM dont l'activité anti-Xa cible se situe entre 0,5 et 1 unité par millilitre. (61) (62)

Si l'épisode de MTEV est secondaire, l'anti coagulation doit être poursuivie 3 mois après la disparition du facteur causal. (62)

Lors d'un second épisode thrombotique chez un enfant dont le facteur de risque est résolu, l'anti coagulation doit durer 3 mois, par AVK avec un INR cible à 2,5, ou alternativement par HBPM avec une activité anti-Xa entre 0,5 et 1 U/ml. (58)

Lors d'épisodes thrombotiques veineux récurrents, les recommandations consistent en un traitement anticoagulant thérapeutique par HBPM ou HNF puis relais AVK durant 3 mois suivi d'un traitement prophylactique ou thérapeutique à vie. La posologie du traitement prophylactique par AVK doit aboutir à un INR entre 1,5 et 1,8, ou par HBPM doit aboutir à une activité anti-Xa entre 0,1 et 0,3 unités par millilitre. (61) (62)

➤ *Pathologies à risque thromboembolique particulières et leur traitement*

L'existence d'une voie veineuse centrale est la première cause de MTEV en période néonatale.

Les recommandations se prononcent en faveur d'une ablation de la voie veineuse centrale ou du cathéter intra ombilical après 3 à 5 jours d'anti coagulation, si possible. (61) (62)

Le traitement débute avec:

- Une HBPM administrée 2 fois par jour par voie sous-cutanée avec une activité anti-Xa souhaitée entre 0,5 et 1 U/ml

- Ou par une HNF durant 3 à 5 jours ajustée pour obtenir une activité anti-Xa entre 0,35 et 0,7 U/ml, et relayée par HBPM. (61).

L'anticoagulation doit être prescrite à doses curatives durant 6 semaines à 3 mois puis, en cas de persistance du facteur de risque thrombotique, par HBPM (activité anti-Xa cible entre 0,1 et 0,3 unités par millilitre) (62)

Lorsque la voie veineuse ou le cathéter ombilical doivent rester en place, les recommandations consistent en un traitement par HBPM à doses prophylactiques jusqu'à ablation du matériel. (61)

La thrombose des veines rénales est la seconde cause de MTEV en néonatalogie après la présence d'une voie veineuse centrale.

Lorsque la thrombose est unilatérale, qu'il n'existe pas de lésion du parenchyme rénal, le traitement consiste en une héparinothérapie par HNF ou HBPM à doses curatives durant 3 mois. (61)

En cas de thrombose veineuse rénale unilatérale étendue à la veine cave inférieure, un traitement par HNF ou HBPM à posologie curative durant 3 mois est recommandé. (61)

En cas de thrombose veineuse rénale bilatérale, les recommandations consistent en une anti coagulation par HNF concomitante d'une thrombolyse médicamenteuse et suivies d'anti coagulation à doses curatives par HNF ou HBPM. (61)

Chez les patients de plus de 10 kg, ayant une contre-indication au traitement anticoagulant, un filtre cave temporaire peut être posé. (61)

g) Effets secondaires des traitements anticoagulants en pédiatrie

Complications hémorragiques:

Une seule étude signale à ce jour des complications hémorragiques en pédiatrie au cours d'un traitement pour MTEV et évalue le risque à 1,5% (62).

Le risque hémorragique en cas de traitement par AVK chez l'enfant est évalué à 0,5% par patient par an. (59)

Autres complications des traitements par héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire:

De rares cas d'ostéoporose ont été rapportés, qui tous apparaissaient dans un contexte de traitement par corticoïdes associé. (59)

La thrombopénie induite par l'héparine semble plus fréquente dans la population pédiatrique hospitalisée en unité de soins intensifs (2,3%) par rapport à celle prise en charge en secteur conventionnel. (59 (80))

Les pics de fréquence de TIH en pédiatrie concordent avec les pics de fréquence de MTEV, c'est-à-dire les enfants âgés de moins d'un an, et les adolescents. (59) (80)

Les TIH de type 2 représentent une complication sérieuse du traitement par héparine en pédiatrie qu'elle soit délivrée à posologie prophylactique ou curative, ce risque doit être pris en compte dans la détermination du rapport coût-bénéfice du traitement par héparine. (80)

Un unique cas d'alopécie réversible est décrit sous traitement par enoxaparine. (59)

h) Conduite à tenir lors du passage à la physiologie adulte

Le risque thromboembolique grandit avec l'âge de l'enfant.

On estime que l'enfance est une protection contre ce risque.

Il est par conséquent indispensable d'établir quel(s) critère(s) permettrait de positionner le patient dans une situation de risque infantile qui le protège des phénomènes thromboemboliques veineux, ou dans une situation de risque identique à celui d'un adulte.

(1) Les hormones sexuelles et la puberté jouent-elles un rôle?

Des études récentes établissent qu'avant l'âge de 9 ans (89) voire 13 ans (10), le risque de thrombose est quasi nul et que la prophylaxie en cas de traumatisme ne devrait pas être prescrite de manière systématique. Il est plausible qu'avant 13 ans, aucune prophylaxie n'est nécessaire car le risque thromboembolique est négligeable dans cette tranche d'âge. (6) (10) (89) (93) (94)

Peut-on dissocier maturation du système de coagulation et puberté pour fixer un âge charnière où toute prophylaxie serait inutile? :(10)

Les données dont nous disposons actuellement permettent de supposer l'absence d'impact des stéroïdes sexuels féminins et masculins endogènes sur le risque thromboembolique veineux. (42) (43) (78)

Il semble donc raisonnable de penser que la puberté n'a pas ou peu d'impact sur le risque de MTEV, et de se concentrer sur la détermination de la population à risque de MTEV chez les patients âgés de moins de 18 ans.

(2) L'enfance, facteur protecteur de la MTEV

L'incidence de la MTEV est très faible dans la population pédiatrique.

Dans la population pédiatrique victime de traumatisme, elle est estimée à moins de 0,1% en 2005 (46) (89) voire 0,06% chez les patients âgés de 0 à 17 ans selon le Registre de traumatologie de l'hôpital universitaire de Stony Brook .

La prophylaxie antithrombotique ne serait pas nécessaire avant l'âge de 13 ans, sauf en cas de cumul des facteurs de risque thromboemboliques veineux coexistant avec une situation à risque thromboembolique. (10) (30)

Elle ne devient nécessaire qu'en présence de facteurs de risque importants et multiples tels qu'une immobilisation prolongée, un ISS>24, AIS>2, un score de Glasgow<8, une chirurgie prolongée, un déficit neurologique, une fracture du bassin, des os longs, un traumatisme sévère thoracique, crânien, abdominal, ou médullaire, un séjour en soins intensifs>3 jours, ou la présence d'une voie veineuse centrale.

Cumulé(s) avec une situation clinique prédisposant le patient au risque thromboembolique veineux, telle qu'une pathologie respiratoire, oncologique, hématologique, une thrombophilie, des antécédents personnels ou familiaux de MTEV, ou infectieuse sévère active, un BMI>30, (6) (9) (10) (20) (30) (33) (76) (89) (93) (94)

(3) Détermination d'une attitude pratique au service d'accueil des urgences

Il semble cependant nécessaire de pondérer ces données.

La très faible proportion de MTEV chez l'enfant est à corrélérer avec le faible taux de comorbidités en pédiatrie d'une part, et le facteur protecteur que constitue l'immaturation du système de coagulation.

Ceci implique que *l'on ne peut prescrire une prophylaxie antithrombotique de manière systématique en pédiatrie*. (59) (60) (61) (62)

Cependant, même s'ils sont peu nombreux, les enfants porteurs de facteurs de risque de pathologie thromboembolique, sont exposés à un risque de MTEV qui ne peut être nié. Ces enfants certes peu nombreux doivent être détectés et bénéficier d'un traitement prophylactique. (10) (61) (62) (93) (94)

Il y a donc deux enjeux majeurs dans la définition de la population pédiatrique nécessitant une prophylaxie antithrombotique veineuse:

(a) La prophylaxie antithrombotique en pédiatrie se doit d'être ciblée dans la population porteuse d'une physiologie infantile

Il est nécessaire de préciser les modalités de la prophylaxie antithromboembolique de manière ciblée et sélective chez les enfants dont la maturation du système de coagulation n'est pas achevée, afin de ne pas exposer au risque iatrogène des patients ne nécessitant pas de prophylaxie.

Ce qui selon nos recherches désigne les enfants âgés de moins de 13 ans. (10) cumulant une situation clinique qui les prédispose au risque de MTEV et un ou plusieurs facteurs de risque déclenchant:

Situations cliniques prédisposant au risque thromboembolique veineux:

Un cancer, une pathologie hématologique (drépanocytose, leucémie), la chimiothérapie, une thrombophilie, une infection sévère évolutive. (6) (10) (20) (30), une malformation veineuse (6) (22) (76)

Facteurs de risques déclencheurs:

La présence d'un cathéter veineux central (6) (10) (20) (30) (94), un traumatisme induisant un ISS élevé, notamment pour des valeurs >24 (10) (30) (89) ou un score de Glasgow <9 (30) (89), un traumatisme médullaire, thoracique, crânien sévère, ou des membres inférieurs, des os longs, du bassin (10) (20) (30) (94), certaines procédures invasives dont la craniotomie (10) (94), la réduction chirurgicale ou la fixation externe de fracture des membres inférieurs (10), la neurochirurgie médullaire (94), des facteurs favorisants locaux tels qu'une immobilisation prolongée (10) ou une immobilisation sous plâtre (6) (22) (76), une infection osseuse (6) (22) (76).

(b) Il faut déterminer un ou des critères permettant d'affirmer que la maturité du système de coagulation est atteinte.

Le patient est alors exposé le patient à un risque thromboembolique identique à celui d'un adulte et nécessite une prise en charge du risque de MTEV dans les mêmes indications que les adultes.

L'âge semble être un critère majeur puisque les taux plasmatiques des facteurs de coagulation se modifient avec l'âge qui avance. (9)

Il faudrait déterminer un âge-seuil avant lequel on pourrait classer les patients pédiatriques dans la catégorie des patients protégés par l'immaturité de leur système de coagulation et après lequel ils seraient considérés comme des adultes.

Il semble qu'avant l'âge de 13 ans, l'immaturité du système de coagulation soit certaine. (10)

Cependant, peut-on se permettre de parler en âge chronologique ou devrait-on déterminer un âge physiologique de maturité individuelle?

Et dans ce cas, quel indice nous permettrait de classer les patients?

Il serait intéressant d'étudier la fréquence de la MTEV en fonction de l'âge physiologique via par exemple l'âge osseux par l'évaluation du stade de Risser. Ceci nous permettrait peut-être de définir un âge osseux avant lequel les patients sont protégés par l'immaturité de leur système de coagulation.

Il serait utile pour répondre à cette question, d'étudier l'évolution du taux des facteurs de coagulation d'une part, le taux de MTEV d'autre part, en fonction de l'âge chronologique et en parallèle en fonction de critères d'âges physiologique (l'âge osseux par exemple).

III. QUESTIONNAIRE ET RESULTATS

A. Présentation du questionnaire et méthodologie.

Ce questionnaire a été élaboré conformément aux règles statistiques afin d'éviter des erreurs d'interprétations. Il est détaillé dans l'annexe 1.

1. Objectifs.

La prescription de prophylaxie antithrombotique chez les patients âgés de moins de 18 ans fait débat dans les services où le clinicien est confronté à des situations où elle peut se justifier.

Il semble exister quelques règles de prescription récurrentes dans la communauté médicale, telles que la prescription de prophylaxie chez un patient exposé au risque thrombotique veineux lorsqu'il est pubère ou lorsqu'il a plus de 15 ans, ou encore lorsqu'il est en surpoids.

Cependant leur utilisation dépend de l'expérience du clinicien, et de son impression générale devant le patient. En outre, chacun fait référence à une règle de prescription qui lui est propre et qu'il a appris à manipuler.

Les motifs qui poussent les médecins à prescrire ou non une prophylaxie antithrombotique veineuse chez le patient âgé de moins de 18 ans semblent variables et empiriques pour la plupart.

La littérature médicale jusqu'ici peu fournie dans ce domaine, n'apportait pas de réponse claire, laissant chacun avec son expérience individuelle et ses habitudes de prescription.

Il nous a donc semblé intéressant d'explorer les motifs de prescription des médecins dans une situation clinique qui justifie une prophylaxie chez le patient âgé de plus de 18 ans et à laquelle les cliniciens sont fréquemment confrontés chez des patients mineurs, afin de dégager les critères les plus représentés.

L'objectif est de relever les critères les plus représentés en pratique, qui permettent au clinicien de décider ou non, la prescription d'une prophylaxie antithrombotique chez le patient âgé de moins de 18 ans, dans un contexte de pathologie traumatique du membre inférieur non chirurgical.

La population interrogée est celle des médecins urgentistes du secteur public de Lorraine.

Ce sont en effet les médecins urgentistes qui initient la prophylaxie antithrombotique de la plupart des pathologies traumatiques non chirurgicales du membre inférieur.

Seuls ont été interrogés les médecins thésés et travaillant dans le secteur public, ce qui à l'échelle de la Lorraine, représente 214 personnes.

Il s'agissait pour la plupart de médecins exerçant en tant que médecins urgentistes dans des services d'accueil des urgences d'hôpitaux publics, à l'exception des médecins des urgences pédiatriques du CHU de Nancy dont l'activité est exclusivement pédiatrique, d'un pédiatre, d'un chirurgien orthopédiste et d'un chirurgien viscéral.

L'accès à leurs noms et leurs coordonnées n'a pas été aisé. La DRASS refusant de les fournir sans une demande manuscrite et la réunion d'une commission trimestrielle, nous avons contacté chaque hôpital public comportant un service d'accueil des urgences et demandé les noms des médecins urgentistes afin de leur envoyer un courrier personnalisé.

Les médecins ont été avertis du caractère anonyme de la saisie des données, mais de la nécessité de réaliser des questionnaires personnalisés afin de faciliter leur recueil.

Nous avons choisi initialement d'envoyer par mail les questionnaires, mais les médecins contactés ont unanimement préféré le support papier.

L'envoi du questionnaire par courrier assorti d'une enveloppe pré-timbrée et pré-remplie.

Le choix de contacter les services d'urgence de toute la région traduit un souci d'objectivité.

Il aurait été réducteur de se limiter aux services d'urgences pédiatriques spécifiques pour obtenir une vision globale des pratiques. En effet, si les urgences chirurgicales

pédiatriques bénéficient d'un réseau d'urgences pédiatriques spécialisé dans les CHU, en périphérie, elles sont prises en charges dans des services d'urgences polyvalentes. Les praticiens interrogés travaillent donc aussi bien au CHU de Nancy que dans des services d'urgence périphériques polyvalents.

2. Méthodologie

L'élaboration du questionnaire, la réalisation du masque de saisie des données, la saisie des données via le logiciel épidata, et l'analyse statistique ont été réalisés avec l'aide de Madame le Docteur Thilly, du service d'épidémiologie et d'évaluation clinique du CHU de Nancy.

3. Détail et choix des items du questionnaire.

Par souci de cohérence statistique, le questionnaire est scindé en trois parties:

a) Première partie.

La première partie concerne les réponses des praticiens qui prescrivent systématiquement une prophylaxie, avec des questions permettant de détailler la prescription, notamment le type de molécule choisie, sa posologie, son éventuelle surveillance biologique et sa fréquence.

Certains médecins ayant répondu dans la première partie du questionnaire, mais détaillé une prise en charge correspondant à des prescriptions non systématiques, leurs réponses ont été comptabilisées comme appartenant à la troisième partie du questionnaire.

b) Seconde partie.

La seconde partie correspond aux praticiens qui ne prescrivent jamais de prophylaxie antithrombotique dans cette indication chez les patients âgés de moins de 18 ans. Cette

situation est peu fréquente en pratique mais correspond à la stricte application du Vidal, puisque les Héparines ne sont pas recommandées dans cette indication en pédiatrie.

c) Troisième partie.

La troisième partie détaille les critères les plus susceptibles d'être utilisés par le clinicien qui prescrit au cas par cas une prophylaxie dans cette indication avant 18 ans.

d) Choix des facteurs de risque de MTEV.

Les items choisis lors de l'élaboration du questionnaire sont inspirés des facteurs de risque de MTEV décrits par la Société Française d'Anesthésie Réanimation, ainsi que par la Société Française d'Orthopédie Pédiatrique. (13) (52)

Il s'agit des antécédents de MTEV, du terrain variqueux, de cancer, de syndrome myéloprolifératif, de maladie inflammatoire digestive, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance respiratoire, d'antécédent personnel de thrombophilie, d'antécédent familial de thrombophilie, de syndrome néphrotique, de surpoids, d'obésité, de contraception orale, de tabagisme, de l'âge, de la puberté.

e) Les critères de puberté.

Il semblait important de détailler les critères de puberté afin de cibler ceux qui sont le plus souvent utilisés en pratique.

La distinction entre critères de puberté centrale et périphérique est faite à visée chronologique car la puberté évolue sur plusieurs années. C'est pourquoi nous avons proposé deux catégories de critères pubertaires (puberté centrale et périphérique) correspondant à des stades pubertaires distincts sur le plan chronologique.

f) Le critère de l'âge.

L'incidence de la pathologie thromboembolique veineuse est très faible dans la population pédiatrique. Certains auteurs considèrent que la prescription de prophylaxie antithrombotique n'est pas nécessaire avant l'âge de 13 ans en routine. (10)

La question a été posée aux médecins urgentistes afin de déterminer si le critère de l'âge était pris en compte isolément ou associé aux autres critères proposés.

g) Le critère du poids.

La nuance entre la notion de poids et de BMI est faite volontairement.

En effet, certains cliniciens ne prescrivent de prophylaxie qu'à partir d'un certain poids en valeur absolue, correspondant à un poids considéré comme adulte, et les autorisant en quelque sorte à contourner l'AMM qui ne recommande la prescription d'Héparines que chez l'adulte.

La notion de surpoids voire d'obésité est reflétée par le BMI et correspond à un facteur de risque de MTEV distinct et reconnu par la SFAR. (13)

h) Le type de pathologie nécessitant l'immobilisation.

Certaines atteintes seraient plus pourvoyeuses de phénomènes thrombotiques veineux.

Une fracture du membre inférieur exposerait à un risque similaire à une lésion ligamentaire, mais supérieur au risque thrombotique veineux en cas de contusion seule des tissus mous. (22) (28)

Pour cette raison, il nous a semblé intéressant de l'intégrer au questionnaire afin de déterminer si la nuance était utile en pratique.

i) Le type d'immobilisation.

Les sociétés savantes estiment qu'en l'absence d'études fiables, la prophylaxie antithrombotique ne devrait pas être prescrite de manière systématique chez les patients porteurs de traumatisme isolé de l'extrémité distale du membre inférieur mais que l'immobilisation d'un membre inférieur notamment par une contention rigide ou lorsque

l'appui est interdit, doit être considérée comme un authentique facteur de risque de MTEV, justifiant d'une prophylaxie. (10) (20) (36) (66) (94)

La question était donc posée aux médecins interrogés afin de déterminer quelles sont les pratiques chez le patient de moins de 18 ans, dans ce contexte de flou des recommandations jusque très récemment.

j) Type de molécule prescrite.

Le questionnaire permet également un tour d'horizon des pratiques de prescription. Il existe en effet plusieurs type d'Héparines et il semblait intéressant de déterminer lesquelles sont le plus souvent prescrites, à quelle posologie et si une surveillance biologique est envisagée.

B. Résultats dans la population interrogée: quels critères de prescription se dégagent?

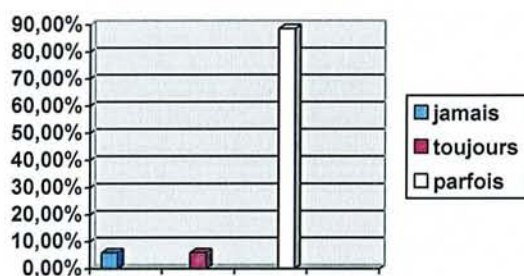
1. Taux de réponses obtenues.

Au total, 214 questionnaires ont été distribués aux médecins Lorrains travaillant dans des services d'urgence pédiatrique ou d'urgence polyvalente. Ces médecins sont des médecins urgentistes pour la plupart, à l'exception d'un pédiatre, un chirurgien orthopédiste et un chirurgien viscéral

120 médecins ont transmis leur réponse, soit 56% des médecins interrogés.

2. Résultats

a) La majorité des médecins interrogés choisissent de prescrire au cas par cas une prophylaxie antithrombotique chez le patient âgé de moins de 18 ans.



Graphique 1: répartition des modes de prescription des urgentistes Lorrains en terme de prophylaxie antithrombotique veineuse chez le patient de moins de 18 ans, porteur d'un traumatisme non chirurgical du membre inférieur:

Les réponses «jamais» et «toujours» représentent 5,8% des réponses chacune, et «parfois» représente 88,4% des réponses.

Une grande majorité de médecins choisissent donc de prescrire une prophylaxie au cas par cas, malgré l'absence de recommandations précises dans ce domaine et l'absence de recommandation pour les molécules prescrites dans cette indication.

b) Répartition des motifs de prescription de la prophylaxie par les médecins prescripteurs occasionnels

				FR personnels			
				oui		non	
				Type d'immobilisation		Type d'immobilisation	
				oui	non	oui	non
Type de pathologie	Oui	Durée	Oui	26,4% (n=28)	4,7% (n=5)	2,8% (n=3)	
			Non	24,5% (n=26)	2,8% (n=3)		
	Non	Durée	Oui	10,4% (n=11)			
			Non	15,1% (n=16)	11,3% (n=12)	0,9% (n=1)	0,9% (n=1)

Graphique 2: Critères d'initiation d'une prophylaxie antithrombotique veineuse chez le patient âgé de moins de 18 ans porteur d'un traumatisme non chirurgical du membre inférieur.

La complexité de la problématique s'illustre par le nombre de données entrant en ligne de compte pour le choix d'une prophylaxie.

En effet, 26,4% des médecins interrogés prennent en compte les facteurs de risque personnels, le type d'immobilisation, sa durée, et le type de pathologie.

Le type d'immobilisation est pris en compte par 81,1% des prescripteurs.

Le type de pathologie est pris en compte par 62,3% des prescripteurs.

La durée d'immobilisation est prise en compte par 44,3% des prescripteurs.

Les facteurs de risque personnels et le type d'immobilisation font donc l'unanimité des médecins interrogés pour initier ou non une prophylaxie antithrombotique veineuse chez le patient mineur.

Les médecins ne tenant pas compte des facteurs de risque personnels de MTEV, soit 2,8% des médecins ayant répondu au questionnaire, prennent en compte systématiquement le type d'immobilisation et le type de pathologie dans leur décision de prescrire ou non une prophylaxie.

Les médecins tenant compte des facteurs de risque personnels de MTEV, tiennent compte pour la plupart, du type d'immobilisation.
Seuls 4,7% n'en tiennent pas compte.

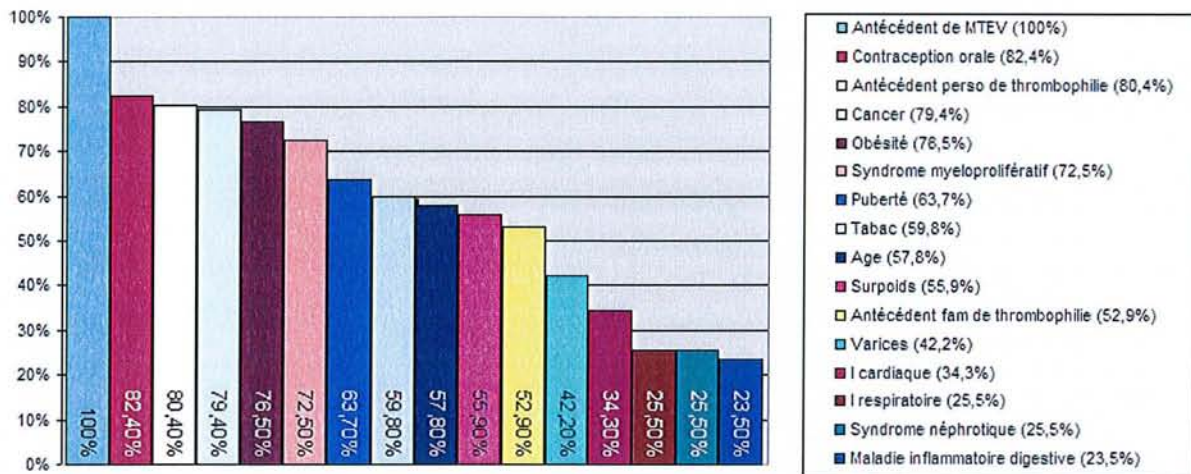
Les médecins prenant en compte les facteurs de risque personnels de MTEV ainsi que le type d'immobilisation, le type de pathologie et la durée d'immobilisation représentent 26,4% des médecins interrogés.

Les médecins tenant compte des facteurs de risque personnels, du type d'immobilisation, et du type de pathologie, mais pas de la durée d'immobilisation, représentent 24,5% des médecins ayant répondu au questionnaire.

Les médecins ne tenant pas compte du type de pathologie sont minoritaires et tiennent compte pour leur grande majorité, des facteurs de risque personnels.
11,3% des médecins ayant répondu au questionnaire tiennent compte des facteurs de risque personnels uniquement.

10,4% des médecins ayant répondu au questionnaire tiennent compte des facteurs de risque personnels, du type d'immobilisation, et de la durée d'immobilisation.

c) Evaluation de l'importance des différents facteurs de risque personnels de MTEV dans l'initiation de la prophylaxie



Graphique 3: Pondération de l'importance des facteurs de risque de MTEV pour la prescription d'une prophylaxie antithrombotique chez le patient âgé de moins de 18 ans porteur d'un traumatisme du membre inférieur non chirurgical.

Les facteurs prédisposant à la MTEV les plus représentés pour poser l'indication d'une prophylaxie antithrombotique chez le patient de moins de 18 ans, sont les antécédents de MTEV (100%), une contraception orale (82,4%), un antécédent personnel de thrombophilie (80,4%) et le cancer ((79,4%).

La puberté (63,7%) reste un critère important mais ne fait pas l'unanimité. Les critères les plus représentés sont les règles et la présence d'une pilosité pubienne.

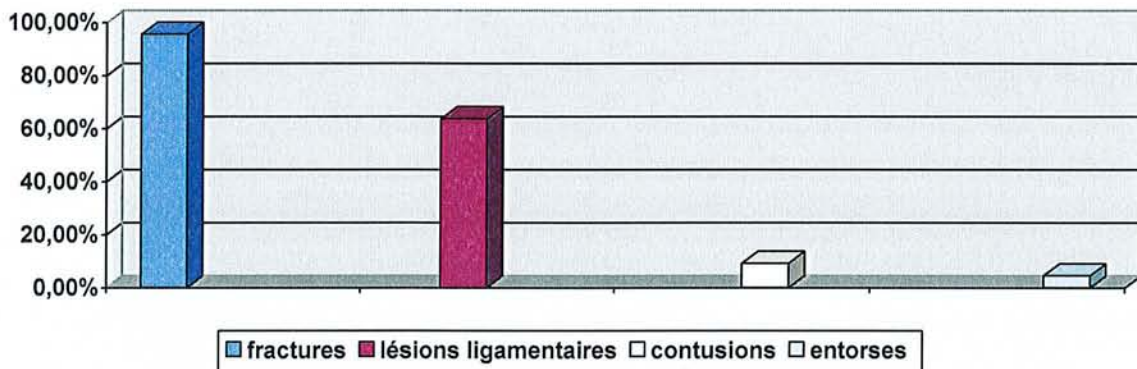
Le tabagisme, est pris en compte individuellement par 59,8% des médecins prescripteurs

Le poids est pris en compte par 62,3% des médecins prescripteurs, avec un poids moyen à partir duquel ils estiment la prophylaxie justifiée de 53,3kg.

Le BMI est pris en compte par 88,7% des médecins prescripteurs.

L'âge est pris en compte par 36,8% des médecins prescripteurs, avec un âge seuil moyen de 13,9 ans chez la fille, et 14,8 ans chez le garçon.

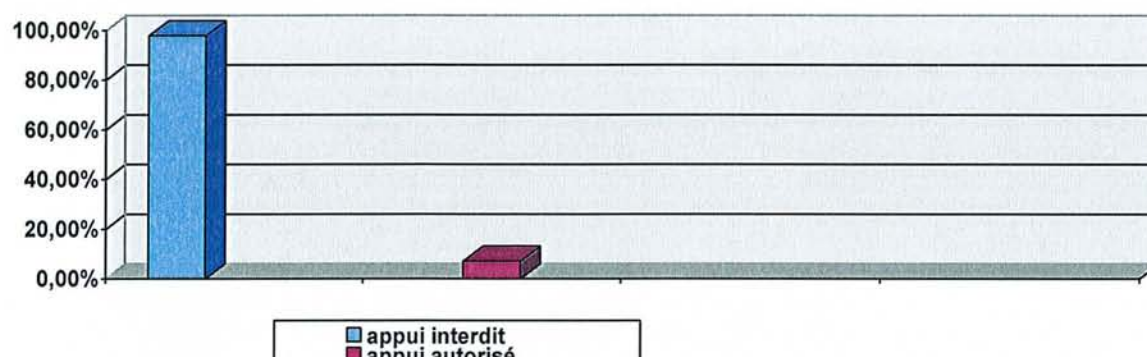
d) Détail de la prise en compte du type de pathologie nécessitant l'immobilisation



Graphique 4: type de pathologie motivant l'immobilisation et importance dans la prise de décision d'initier une prophylaxie antithrombotique.

Les fractures (95,5%) et les lésions ligamentaires (63,6%) étant très pourvoyeuses d'immobilisation stricte, il semble logique qu'elles soient surreprésentées dans ce graphique. Les entorses (4,5%) bénéficient le plus souvent d'une immobilisation souple permettant l'appui, lorsqu'il n'y a pas de lésion ligamentaire sous-jacente, ceci explique leur faible pondération dans la prise de décision d'introduction de la prophylaxie.

e) Prise en compte du type d'immobilisation



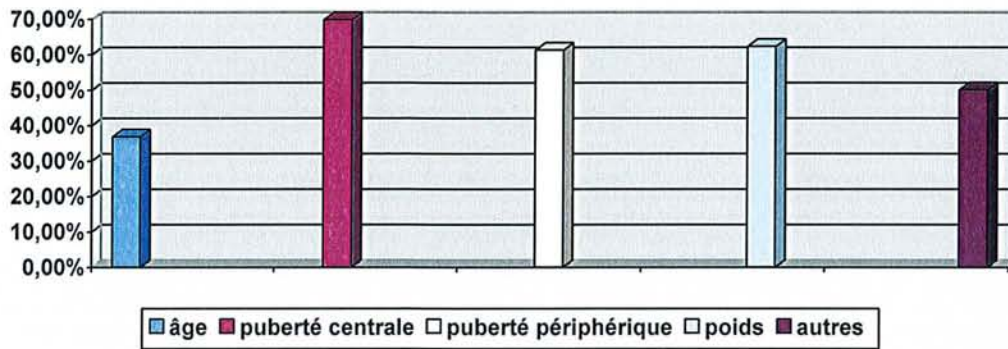
Graphique 5: importance du type d'immobilisation dans la prescription de la prophylaxie antithrombotique

L'interdiction de l'appui représente un critère majeur de risque de MTEV puisqu'elle empêche la chasse veineuse de la semelle plantaire. Elle est donc logiquement un motif d'initiation de la prophylaxie pour 97,7% des cliniciens interrogés, contrairement à l'autorisation de l'appui qui ne motive le prescripteur que dans 7% des cas.

f) Prise en compte de la durée d'immobilisation

La formulation de cette question ayant été interprétée différemment de ce qui était prévu, les chiffres ne peuvent être pris en compte dans l'absolu. Cependant, on constate que les médecins interrogés prescrivent pour un tiers d'entre eux la prophylaxie dès deux jours d'immobilisation, et pour la moitié d'entre eux seulement à partir de 10 à 15 jours d'immobilisation.

g) Critères permettant d'estimer le risque de MTEV comme identique à celui d'un adulte



Graphique 6: critères permettant d'estimer le système de coagulation mature, selon les médecins interrogés.

La puberté est l'argument le plus fort pour décider le clinicien à introduire une prophylaxie (centrale 69,8%, périphérique 61,3%). *Le poids* (62,3%) est également un facteur prépondérant en tant que valeur absolue. Il ne s'agit pas ici de la notion de surpoids, mais d'un poids à partir duquel le clinicien estime qu'il peut prescrire une prophylaxie.

13,2% des médecins prennent en compte le poids, les critères de puberté centrale et périphérique, et l'âge dans leur décision de prescrire une prophylaxie. Il s'agit en effet d'une problématique intégrant de multiples facteurs décisionnels cumulatifs, aboutissant à une évaluation empirique du risque estimé de MTEV.

Dans les critères cités spontanément par les cliniciens interrogés, le *BMI* est le plus représenté (88,7%).

Le *poids moyen* à partir duquel les médecins interrogés prescrivent une prophylaxie est 53,3 kilogrammes plus ou moins 8,7.

Pour les médecins interrogés qui prennent en compte *l'âge* dans leurs critères décisionnels, la moyenne d'âge permettant d'estimer le risque de MTEV identique à celui d'un adulte est:

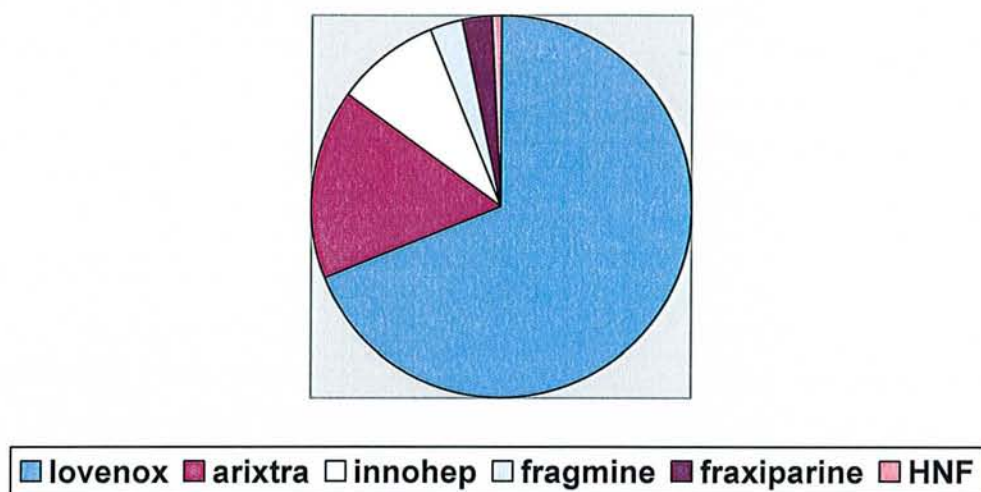
Chez la fille de 13,9 ans plus ou moins 1,5 ans

Chez le garçon de 14,8 ans plus ou moins 1,1 an

Ces chiffres sont concordants avec l'idée selon laquelle la puberté serait un argument de choix dans la prescription de la prophylaxie.

Les critères de puberté les plus fréquemment pris en compte pour estimer le risque de MTEV identique à celui d'un adulte sont les règles puis les seins adultes chez la fille, la mue de la voix chez le garçon, et la pilosité pubienne chez les deux.

h) Les molécules prescrites



La molécule la plus largement prescrite est l'enoxaparine (75,5%), suivie du fondaparinux (17,6%).

La posologie la plus prescrite est le dosage préventif fort identique à celui de l'adulte.

86,8% des médecins interrogés réalisent une surveillance biologique du traitement prophylactique initié. L'explication réside au moins en partie dans l'absence de nécessité de surveillance sous fondaparinux.

Les médecins prescripteurs systématiques initient une prophylaxie par Lovenox® dans 85,7% des cas, avec une surveillance de la numération plaquettaire pour tous, réalisée deux fois par semaine pour 71% d'entre eux. La durée de prescription varie entre 10 et 21 jours selon les praticiens.

La fréquence du dosage des plaquettes est conforme aux recommandations adultes, c'est-à-dire deux fois par semaine, pour 48,9% des praticiens de l'étude. 16,7% d'entre eux réalise une surveillance une fois par semaine.

i) Les notions qui se dégagent du recueil des données:

➤ Hétérogénéité des motifs de prescription de la prophylaxie de la MTEV avant 18 ans, ce qui reflète l'absence de consensus médical sur ce sujet:

– Facteurs de risque intrinsèques:

Les facteurs pris en compte par ordre de fréquence décroissante sont les antécédents de MTEV, la contraception orale (qui est bien reconnue comme pourvoyeuse de MTEV par action sur la coagulation via le foie), les antécédents personnels de thrombophilie, le cancer, la puberté, le tabagisme, et l'âge à seulement 57,8%.

– Situation à risque de MTEV:

Fracture ou lésion ligamentaire nécessitant une immobilisation avec interdiction de l'appui.

➤ Prescriptions de molécules non recommandées dans cette tranche d'âge fréquentes.

Elles reflètent le sentiment des cliniciens que certains patients de moins de 18 ans nécessitent une prophylaxie, mais qu'ils se retrouvent confrontés à l'absence de recommandations d'experts. Les posologies prescrites sont calquées sur celle des adultes.

➤ Non-conformité aux règles de surveillance des héparines dans un nombre non négligeable de situations.

En effet, la durée de prescription ainsi que la fréquence des contrôles du taux de plaquette n'est pas uniforme dans la population interrogée.

Or ces éléments font l'objet de recommandations établies chez l'adulte, avec une nécessité de contrôle du taux de plaquettes deux fois par semaine les premières trois semaines de

prophylaxie puis une fois par semaine, et la durée de la prophylaxie est la même que celle de l'immobilisation.

Cette discordance nécessite un ajustement des pratiques dans la population pédiatrique afin que les patients bénéficient d'une durée de protection et d'une surveillance optimales.

IV. DISCUSSION

1. Critiques faites au questionnaire par les médecins interrogés.

Les critiques faites au questionnaire par les médecins interrogés concernent surtout le détail des critères de puberté centrale et périphérique.

Il est en effet peu réaliste de mesurer le volume ovarien ou testiculaire avant d'initier un traitement prophylactique de la MTEV pour une pathologie orthopédique.

Cependant ce détail se voulait polémique car la puberté centrale et la puberté périphérique sont distantes de deux ans pour un même individu, et ne désignent donc pas les mêmes patients. Or en pratique, lorsque le critère de puberté est retenu comme significatif pour initier la prophylaxie (comme c'est le cas pour une majorité des urgentistes interrogés), la question de quelle étape de la puberté expose au risque thrombotique reste non résolue.

Une autre critique concerne la forme et en particulier l'anonymat des données recueillies.

En effet, lors de la distribution des questionnaires, ils portaient en en-tête le nom des médecins auxquels ils étaient destinés.

Cette précaution permettait une plus grande rigueur dans la distribution puisque nombre des questionnaires n'étaient pas remis en main propre à leur destinataire. Ils ont été codés secondairement et bien sûr exploités anonymement.

2. Indications de la prophylaxie antithrombotique chez les patients âgés de moins de 18 ans dans un contexte de traumatologie du membre inférieur.

a) Dans la littérature.

Les recommandations internationales se prononcent en faveur d'une prophylaxie antithrombotique *chez l'enfant* en cas d'association entre:

L'apparition d'un facteur de risque thromboembolique veineux d'une part:

La pathologie traumatologique non chirurgicale du membre inférieur associe deux mécanismes prothrombogènes de la triade de Virchow. D'une part l'immobilisation, en cas d'appui interdit, qui induit une stase veineuse. D'autre part, la contusion des tissus mous qui induit un état d'hypercoagulation local, et ce, encore plus en cas de fracture. (6) (13) (52) (57) (66) (94)

La pathologie traumatique du membre inférieur constitue un facteur de risque de MTEV indiscutable lorsque sa prise en charge implique une interdiction de l'appui ou une contention rigide. (10) (20) (22) (27) (28) (66)

Associée à une situation clinique à risque de MTEV d'autre part:

Un cancer, une pathologie hématologique (drépanocytose, leucémie), la chimiothérapie, une thrombophilie, une infection sévère évolutive. (6) (10) (20) (30), une malformation veineuse (6) (22) (76)

Reste à déterminer l'âge seuil à partir duquel les patients âgés de moins de 18 ans présentent le même risque de MTEV que les adultes, c'est-à-dire, à partir de quel âge ils ne bénéficient plus du facteur protecteur de l'enfance.

Les études citées précédemment permettent d'avancer l'âge de 13 ans comme seuil en dessous duquel le facteur protecteur de l'enfance protège les patients du risque thrombotique. (10) (30)

Les patients âgés de moins de 13 ans et porteurs d'une pathologie traumatique du membre inférieur avec interdiction de l'appui ou contention rigide, ne devraient être traités que lorsqu'ils présentent une situation clinique sous-jacente qui les prédisposent à la MTEV

Après 13 ans, les patients devraient être assimilés aux adultes, quel que soit leur stade pubertaire, et bénéficier d'une prophylaxie dans le contexte de pathologie traumatique non chirurgicale du membre inférieur lorsqu'une contention rigide est prescrite ou lorsque l'appui est interdit. (22) (48) (53) (57) (64) (66)

b) En pratique quotidienne.

Les résultats obtenus en interrogeant les médecins urgentistes de Lorraine montrent une grande hétérogénéité des critères de prescription de la prophylaxie antithrombotique veineuse chez le patient âgé de moins de 18 ans et porteur d'un traumatisme non chirurgical du membre inférieur.

Les facteurs faisant l'unanimité sont les facteurs de risque individuels, le type d'immobilisation, et la puberté.

Les autres critères se répartissent de façon variable et ne peuvent être considérés comme participant à la décision de prescrire une prophylaxie de manière systématique en pratique.

c) Confrontation des résultats de la revue de la littérature et des conduites à tenir pratiques constatées dans les services d'urgence de Lorraine.

Des études récentes et de bonne fiabilité scientifique tant sur le sérieux de leur élaboration que sur la crédibilité des équipes de recherche de renommée internationale et faisant autorité dans le domaine de la thrombose, permettent d'envisager une remise en question des habitudes de prescription de la prophylaxie antithrombotique chez le patient âgé de moins de 18 ans porteur d'un traumatisme non chirurgical du membre inférieur. (10) (30) (60) (61) (62)

Les critères à prendre en compte sont les suivants:

(1) Apparition d'un facteur de risque de MTEV: le traumatisme du membre inférieur avec immobilisation (par contention rigide ou par interdiction de l'appui).

L'apparition de ce facteur de risque thrombotique veineux est à l'origine de la décision de prescription de la prophylaxie.

Les prescripteurs interrogés tiennent compte, pour une grande majorité d'entre eux, de l'interdiction de l'appui, et n'initient de prophylaxie que si l'appui est interdit.

Ce critère est concordant avec les données de la littérature concernant le risque de MTEV en cas de traumatisme du membre inférieur traité par contention rigide ou interdisant l'appui à visée antalgique le plus souvent. (20) (22) (48) (53) (66)

Les subtilités détaillant le caractère plus ou moins thrombogène des atteintes des tissus mous (contusion), des ligaments (entorse), et des os (fracture) ne peuvent être considérés comme des critères de décision thérapeutique. (94)

Toute pathologie traumatique du membre inférieur sera considérée comme prothrombogène mais pour qu'un traumatisme du membre inférieur justifie d'une prophylaxie de la MTEV, il faut nécessairement qu'il induise une interdiction de l'appui ou qu'il nécessite une contention rigide. (22) (48) (53) (62) (66) (94)

(2) Facteurs de risque individuels de MTEV.

En pratique quotidienne, les médecins urgentistes interrogés estiment à l'unanimité que la présence de facteurs de risque individuels de MTEV est un critère majeur à prendre en compte pour initier une prophylaxie.

La revue de la littérature met également les facteurs de risque individuels de MTEV au premier plan de la décision thérapeutique. (9) (10) (13) (30) (62)

La prise en compte des facteurs de risque individuels est essentielle à la décision d'instaurer ou non une prophylaxie antithrombotique dans cette situation mais devrait être interprétée en fonction du stade de maturation du système de coagulation.

Or les études sur lesquelles nous avons basé la revue de la littérature permettent de postuler sur l'immaturité du système de coagulation avant l'âge de 13 ans. (10)

Il faudrait par conséquent distinguer deux types de prise en charge:

- Celle des patients âgés de moins de 13 ans et protégés par l'immaturité de leur système de coagulation.

Ces patients, exposés à une situation à risque thrombotique veineux (traumatisme du membre inférieur avec interdiction de l'appui par exemple) nécessitent une prophylaxie de la MTEV uniquement lorsqu'ils présentent un état pathologique qui les prédispose au risque de MTEV: Un cancer, une pathologie hématologique (drépanocytose, leucémie), la chimiothérapie, une thrombophilie, une infection sévère évolutive. (6) (10) (20) (30), une malformation veineuse (6) (10) (22) (30) (61) (62) (76) (93) (94)

- Celle des patients âgés de plus de 13 ans qui doivent être considérés comme exposés au risque thromboembolique veineux au même titre que les adultes. Ils justifient donc d'une prophylaxie antithrombotique veineuse systématique s'ils sont exposés à une situation à risque thrombotique veineux (traumatisme du membre inférieur avec interdiction de l'appui ou contention rigide). (10) (30) (53)

(3) La notion d'âge en question.

Ces conclusions doivent cependant être pondérées par la notion d'âge biologique et d'âge chronologique.

Il faudrait étudier l'évolution des taux des facteurs de coagulation et des marqueurs biologiques de la coagulation en fonction du temps et les rapporter à l'âge biologique (maturation osseuse) et à l'âge chronologique afin de déterminer s'ils sont influencés par le temps ou s'ils dépendent de l'évolution individuelle des enfants.

C'est uniquement en possession de ces données que l'on pourrait déterminer avec certitude s'il existe un âge chronologique seuil ou un âge physiologique, biologique à partir duquel le facteur protecteur de l'enfance vis-à-vis du risque de MTEV disparaît.

Enfin, l'âge seuil sous lequel la protection de l'enfance est effective, devrait être confirmé voire modifié par des études complémentaires définissant d'autres tranches d'âge et permettant d'évaluer l'âge maximum en dessous duquel le risque thrombotique est négligeable.

(4) Les facteurs de risque individuels en question.

Les facteurs de risque individuels de thrombose veineuse proposés dans le questionnaire ont été extrapolés à partir de ceux des adultes. (13)

Les particularités pédiatriques prédisposant aux phénomènes thrombotiques sont la présence de matériel invasif vasculaire, la thrombophilie, les maladies inflammatoires, la drépanocytose, le syndrome néphrotique, la contraception orale chez l'adolescente. (5) (6) (9) (11) (50) (62) (69) (76) (93) (94)

Il serait nécessaire dans un second temps de joindre à cette réflexion une évaluation des thromboses survenues dans un contexte d'immobilisation du membre inférieur avec appui interdit pour un traumatisme non chirurgical chez les patients âgés de moins de 18 ans, et de mettre en évidence les facteurs prédisposants les plus fréquemment retrouvés.

3. Cibler en pratique quotidienne la population candidate à la prophylaxie.

Les patients âgés de plus de 13 ans devraient, selon nos recherches, bénéficier de manière systématique d'une prophylaxie antithrombotique veineuse en cas de traumatisme du membre inférieur non chirurgical interdisant l'appui. (10)

Les patients âgés de moins de 13 ans, en cas d'immobilisation stricte du membre inférieur par contention rigide ou interdiction de l'appui, doivent bénéficier d'un interrogatoire policier afin de cibler et chiffrer les facteurs de risque individuels les prédisposant à la MTEV, pour détecter les patients susceptibles de développer une pathologie thrombotique.

La recherche des facteurs de risque individuels se simplifie aisément afin d'être réalisable en pratique quotidienne. Les questions suivantes posées au patient et/ou à sa famille permettent de quantifier les facteurs de risque individuels rapidement:

La question *«existe-t-il des antécédents familiaux ou personnels de pathologie thromboembolique veineuse?»* permet d'éliminer une anomalie connue de l'hémostase (déficit en antithrombine, en protéines C et S, une résistance à la protéine C activée, une dysfibrinogémie, une mutation du facteur V Leiden, une hyperhomocystéinémie, un syndrome des antiphospholipides)

Les questions *«le patient bénéficie-t-il d'un traitement de fond, d'un suivi auprès d'un médecin spécialiste?»* et *«quels sont ses antécédents pathologiques médicaux?»* permettent d'éliminer une pathologie chronique prothrombogène connue (syndrome néphrotique, hémopathie, cancer, maladie inflammatoire systémique telle que MICI et Behçet, une drépanocytose.).

Pour les jeunes filles *«la patiente bénéficie-t-elle d'une contraception par oestroprogestatifs?»* associée en cas de réponse positive à *«la patiente fume-t-elle?»*

Le calcul du BMI est également indispensable à l'évaluation des facteurs de risque de MTEV.

A l'issue de cet interrogatoire court mais exhaustif, une prophylaxie serait prescrite uniquement lorsque le patient cumule deux ou plus facteurs de risque de MTEV, consistant en une situation clinique à risque de MTEV et l'apparition d'un facteur de risque reconnu tel que l'immobilisation du membre inférieur pour une pathologie traumatique non chirurgicale. (10) (30) (62)

4. Des populations à risque probablement sous-traitées.

Le manque d'études réalisées sur le sujet ne permet de se prononcer que d'un point de vue théorique; cependant il est probable que certains groupes de patients soient sous-traités.

Les patients considérés comme présentant un risque thrombotique veineux identique à celui des adultes (c'est-à-dire âgés de plus de 13 ans selon notre méta-analyse) mais de faible BMI, devraient bénéficier de la prophylaxie antithrombotique au même titre que les patients normo-pondéraux. (10) (30) (62)

En effet, le poids intervient en tant que facteur de risque individuel de MTEV lorsqu'il est supérieur à 30, mais il n'existe pas de preuve qu'il soit un facteur protecteur lorsqu'il est faible. (61) (62) (63)

Il n'est donc pas nécessaire de restreindre l'indication de prophylaxie chez les patients maigres du fait de leur maigreur s'ils sont candidats par ailleurs à la prophylaxie.

Les patients âgés de 13 à 18 ans mais non encore pubères devraient selon nos conclusions bénéficier d'une prophylaxie s'ils présentent une situation clinique à risque thrombotique veineux. (10) (30) (62)

Toutes sortes de situations pratiques, surtout si les facteurs de risque de MTEV se cumulent, peuvent se présenter et justifier d'une prophylaxie antithrombotique veineuse en cas de traumatisme du membre inférieur interdisant l'appui ou nécessitant une contention rigide, voici quelques exemples pratiques:

Une jeune fille âgée de moins de treize ans mais bénéficiant d'une contraception orale et ayant un BMI>30.

Un garçon âgé de moins de 13 ans, de BMI>30, et porteur d'un syndrome néphrotique.

Une jeune fille âgée de moins de 13 ans, aux antécédents de thrombophilie et fumeuse.

Un garçon âgé de moins de 13 ans, drépanocytaire et de BMI>30.

Une jeune fille âgée de moins de 13 ans, porteuse d'une maladie de Crohn et sous contraception orale.

5. Quelle place pour la prophylaxie mécanique?

La prophylaxie mécanique n'est pas utilisée en pratique courante pédiatrique en traumatologie du membre inférieur nécessitant une immobilisation.

Or elle trouve sa place avec une efficacité jugée significative en prophylaxie antithrombotique par ailleurs.

Ce constat nécessite un approfondissement et pourrait donner lieu à une évaluation dans la situation particulière de la traumatologie de l'extrémité distale du membre inférieur (hors immobilisation plâtrée).

6. Adaptation posologique au poids du patient pédiatrique.

Nous ne développerons que l'énoxaparine car l'adaptation posologique de la daltéparine est très variable (92 plus ou moins 52 UI/kg/24h sous-cutanées), et la tinzaparine n'est citée qu'en usage curatif dans nos sources. (61)

Le poids devrait être pris en compte lors de la prescription de la prophylaxie antithrombotique afin d'adapter la posologie d'énoxaparine chez les patients de poids inférieur à 40kg.

A partir de 40kg, les posologies de prophylaxie adultes sont atteintes et seuls les patients de poids plus faible justifient donc d'une adaptation posologique. (37) (38) (61) (62) (63)

Selon les sociétés savantes, la posologie d'énoxaparine permettant d'obtenir une activité anti-Xa comprise entre 0,1 et 0,3 unités par ml chez le patient d'âge entre 2 mois et 18 ans, est de 1mg/kg/24h par voie sous-cutanée. Or 1 mg d'énoxaparine correspond à un volume de 0,01 ml. Ainsi, un patient âgé de moins de 18 ans nécessite une injection quotidienne d'énoxaparine (37) (38):

1000 unités anti-Xa/0,1mL s'il pèse 10 kg (37) (62) (63)

2000 unités anti-Xa/0,2mL s'il pèse 20 kg (37) (62) (63)

4000 unités anti-Xa/0,4mL s'il pèse 40 kg ou plus. (37) (62) (63)

Cela pose un problème d'adaptation des posologies pour les poids plus faibles et nécessiterait un élargissement de la palette des galéniques. Il faudrait également étendre les indications des héparines avant 18 ans, pour répondre aux indications théoriques de prophylaxie antithrombotique dans cette tranche d'âge.

La prophylaxie par fondaparinux réalisée par nombre de praticiens dans la population interrogée, pose la question de la sécurité des patients.

Il serait judicieux de préconiser la prudence concernant l'usage de cette molécule relativement nouvelle, hors AMM, dans la population pédiatrique, à fortiori en l'absence de recommandations en terme d'adaptation thérapeutique.

7. Une surveillance biologique indispensable

Chez le patient âgé de moins de 18 ans encore plus que chez l'adulte, il est indispensable de réaliser scrupuleusement une surveillance biologique, incluant avant la première injection d'héparine, une évaluation de la fonction rénale en cas d'examen clinique évocateur ou d'antécédent de néphropathie, le taux de plaquettes initial, et éliminant une anémie.

Selon l'âge de l'enfant (plus il est jeune, plus une pathologie de la coagulation peut être passée inaperçue), il faudra pister les antécédents familiaux et personnels de trouble de la coagulation clinique ou documenté.

Un bilan explorant l'hémostase peut être justifié.

Ensuite, un suivi bihebdomadaire du taux de plaquettes est nécessaire. Les recommandations de CHEST permettent de se passer d'un suivi de l'activité anti-Xa. (37) (62) (63)

V. CONCLUSION

L'objet de cette thèse était de déterminer des critères simples qui pourraient conduire le clinicien à prescrire une prophylaxie de la MTEV chez le patient âgé de moins de 18 ans dans une situation à risque, telle que l'immobilisation d'un membre inférieur pour une pathologie traumatique de prise en charge orthopédique.

La méthode employée consistait en une confrontation entre les usages des cliniciens et une synthèse de la littérature, afin d'esquisser une conduite à tenir documentée.

L'analyse des pratiques dans les services d'urgence en Lorraine a montré une grande hétérogénéité des motifs de prescriptions, ainsi que la place importante accordée au stade pubertaire du patient.

Or la notion d'âge seuil à partir duquel le système de coagulation est mature, donc à partir duquel le patient est exposé à un risque de MTEV identique à celui de l'adulte, semble plus important à prendre en compte dans la décision thérapeutique, que le climat hormonal de la puberté, qui n'influencerait pas significativement le risque thromboembolique veineux.

Selon nos recherches, il semble raisonnable de considérer le patient âgé de moins de 13 ans comme immature sur le plan de son système de coagulation, ce qui le protège des phénomènes thromboemboliques veineux.

La prescription d'une prophylaxie antithrombotique avant l'âge de 13 ans serait nécessaire en présence de l'apparition d'un facteur de risque exposant au risque de MTEV un patient présentant une situation clinique à risque de MTEV, à fortiori en cas de cumul des facteurs de risque.

La prescription d'héparine doit alors être adaptée à l'âge et/ou au poids du patient selon la molécule choisie.

Sur le plan pharmacologique, les HBPM semblent moins pourvoyeuses de iatrogénie que l'HNF en pédiatrie.

La surveillance est calquée sur les recommandations chez l'adulte.

Elle consiste en un dosage bihebdomadaire des plaquettes et doit être prolongée tant que l'interdiction de l'appui est maintenue.

A partir de l'âge de 13 ans, le patient devrait être considéré comme mature sur le plan du système de coagulation, et bénéficier des mêmes critères de prescription de prophylaxie de la MTEV qu'un adulte.

La principale conclusion de cette revue de la littérature est de remettre en cause la puberté en tant que critère de décision de prescription d'une prophylaxie de la MTEV, et de suggérer le caractère déterminant de l'âge du patient. Cette notion d'âge mérite d'être discutée et précisée afin de déterminer un âge-seuil chronologique ou physiologique à partir duquel le facteur protecteur de l'enfance vis-à-vis de la MTEV disparaît. Il serait intéressant de confirmer ces conclusions par une étude des facteurs de risque de MTEV retrouvés chez les patients de moins de 18 ans qui ont présenté une maladie thromboembolique veineuse.

VI. Bibliographie

1

Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR.

Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use.

Thromb Haemost 2003; 89: p.493-498.

2

Agno W., MD, Turpie A.

Clinical Trials of Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Medical Patients.

Clinical Cornerstone. 2005; vol 7[num 4]: p.16-22.

3

Amaragiri SV, Lees TA.

Elastic compression stocking for prevention of deep vein thrombosis.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art.number: CD001484.

DOI: 10.1002/14651858.CD001484.

4

Amos S, Odake K, Ambrus C, Ambrus JL.

Effects of sex hormones on the serum-induced thrombosis phenomenon.

Roswell park memorial institute and state university of New-York, Buffalo.

Communicated by P Weiss.

Medical Science:1968 november 7, vol 62, p.150-154.

5

Andrew. M, David.M.

Venous thromboembolic complications in children.

J. Pediatr 1993;123: p.337-346.

6

Andrew M,David M,Adams M,Ali K,Anderson R,Barnad D,Bernstein M,Brisson L,Cairney B,DeSai D,et al.

Venous thromboembolic complications in Children: first analyses of the Canadian Registry of VTE.

Blood.1994Mar 1;83 (5): p.1251-1257.

7

Andrew M, Mitchell L, Vegh P, Ofosu F.

Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin.

Thromb Haemost 1994; 72: p.836-842.

8

Andrew M, Schmidt B, Mitchel L, Paes B, Ofosu F.

Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin.

Thromb Haemost 1990; 63: p.27-30.

9

Arceci R, Hann I, Smith O, Chalmers E A, Williams M D, Thomas A, Bauman M, Massicotte.

Pediatric hematology

Third edition 2006; p.624-642; and p.672-690.

10

Azu M, McCormack J, Scriven R, Brebbia J, Shapiro M, Lee T, MD.

Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary?

The journal of trauma, injury, infection, and critical care 2005; vol 59 (6): p.1345-1349.

11

Bader B, Proulle V, Pariente D, Dreyfus M, Dommergues JP.

Thromboses veineuses de l'enfant, journées parisiennes de pédiatrie 2000.

Flammarion médecine-sciences Paris 2000: p.161-168.

12

Baker SP et al.

The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care.

Journal of trauma, 1974; 14: p.187-196.

13

Barré A, Benamou D, Blanloeil Y, Calmels P, Carbonne B, Carpentier P, Carsin H, Coloby P, Diehl JL, Janvier G, Laversin S, Rosencher N, Samama M, Schved JF, Valleron AJ, Vielpeau. Recommandations pour la pratique clinique.

Société Française d'Anesthésie et Réanimation: Texte court 2005.

Site internet de la SFAR: www.sfar.org

14

Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH.

Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.

Nature, 1994; 369, 64.

15

Blann A D, Lip G.

Venous thromboembolism clinical revue.

Haemostasis, thrombosis and vascular biology unit, University Department of Medicine, City Hospital, Birmingham.

BMJ 2006;332:215-219 bmj.332.7535.215

DOI: 10.1136/

16

Buller H R, MD, Chair, Agnelli G, MD, Hull R, MBBS, MSc, FCCP, Hyers T, MD, FCCP, Prins H, MD and Raskob, PhD.

Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh conference on antithrombotic therapy.

CHEST 2004; 126: p.401s-428s.

17

Calcagno F, Lefevre J, Pr Camoin-Jau.

Pharmacie-mémoire, fiches de synthèse illustrées.

Hématologie conforme au programme de l'internat de pharmacie 2005.

Editions Vernazobres-grego 2005; pages 127-180.

18

Chasan-Taber L, Stampfer MJ.

Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease.

Ann Intern Med 1998; 128: p.467-477.

19

Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R.

Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomised trials in general, orthopaedic, and urologic surgery.

N Engl J Med 1988;318: p.1162-1173.

20

Cyr C, Michon B, Pettersen G, David M, Brossard J.

Venous thromboembolism after severe injury in children.

Acta Haematologica 2006;115: p.198-200.

DOI: 10.1159/0000900935

21

Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W.

The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation.

Biochemistry 1991, 30, 10363-10370.

22

Decramer A, Lowyck H, Demuyneck M

Parameters influencing thromboprophylaxis management of a lower leg trauma treated with a plaster cast/splint

Acta Orthop. Belg. 2008 oct; 74(5): 672-677

23

Devlin JW, Petitta A, Shepard AD, Obeid FN.

Cost-effectiveness of enoxaparin versus low-dose heparin for prophylaxis against venous thrombosis after major trauma.

Pharmacotherapy. 1998;18(6): p.1335-42.

24

Dupont-Zacot médecin conseil CMU Ile de France.

Etude des prescriptions des héparines de bas poids moléculaires pour la prévention du risque thromboembolique veineux.

Rapport d'étude novembre 1999.

Adresseinternet:www.rsi.fr/publications/santé/études_canam_gestion_du_risque_et_prevention/pdf/heparines.pdf

25

Emms H, Lewis G.

Sex and hormonal influence on platelet sensitivity and coagulation in the rat.

Br J Pharmac 1985;86: p.557-563.

26

Eriksson B, Borris LC, Friedman RJ.

RECORD 1 study group.

Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after hip arthroplasty.

N Engl J Med 2008; 358: p.2765-2775.

27

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW.

Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice Guidelines, eight edition.

Chest 2008, jun; 133 (6 suppl): p.381s-453s.

28

Geerts WH, MD, FCCP, Graham F, Pineo F, MD, Colwell WC, Ray J, MD, MSc.

Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy.

Chest 2004; 126: p.311s-337s and p.338s-400s.

29

Geerts WH, Heit JA, Clagett GP

Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Prevention of venous thromboembolism.

CHEST 2001;119 (suppl) : p.132S-175S.

30

Gerotziafas GT, unit of biologic haematology, Robert Debré Hospital, Paris.

Risk factors for venous thromboembolism in children.

Int Angiol 2004; 23(3): p.195-205.

31

Goldhaber SZ.

DVT prevention: What is happening in the real world?

Seminar in thrombosis and hemostasis 2003; vol 29: p.23-32 Sup1.

DOI: 10.1055/s-2003-45414

32

Gosselin J, Barrelier MT, Derlon A.

Méthodes physiques de prévention des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs.

Sang Thrombose Vaisseaux 1994;6:p.613-618.

33

Grandas O, Klar M, Goldman M, Filston H.

Deep venous thrombosis in the pediatric trauma population: an unusual event, report of three cases.

Am Surg; 2000; 66: p.273-276.

34

Guillin MC

Bases moléculaires de l'hémostase , interactions sang-vaisseaux.

Cours d'enseignement secondaire du 23 octobre 2008, programme d'enseignement de l'UE8 intitulée «Physiologie cardiovasculaire et de l'hémostase».

Université Paris VII année 2008-2009.

Département d'hématologie et Immunologie, Hopital Bichat, Paris.

Adresse internet: <http://www.u-psud.fr/masters.nsf/masters.html>

35

Gustafsson D

Oral direct thrombin inhibitors in clinical development.

J Intern Med 2003;254: p.322-323.

36

Hill J, Treasure T.

Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance.

BMJ 2007;334: p.1053-1054.

DOI: 10.1136/bmj.39174.678032.AD

37

Hirsh J, Guyatt G, Albers W G, Schunemann H J, Harrington R.

Executive summary: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines(eight edition).

Chest 2008; 133: p.71-109.

DOI 10.1378/chest.08-0693

38

Hirsh J, Raschke R.

Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic therapy.

CHEST 2004;126(suppl3): p.188S-203S.

39

Hull RD, Raskob GE, Gent M, McLoughlin D, Julian D, Smith FC, Dale NI.

Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep venous thrombosis after total hip replacement.

JAMA 1990;263: p.2313-2317.

40

Jackson PC, Morgan JM, Anesthetic department, Sheffield Children's NHS Trust, Western Bank, Sheffield, UK.

Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management.

Pediatr Anaesth. 2008 Jun; 18(6): p.478-87.

41

Jacob DG, Piotrowski JJ, Hoppenstead D, Salvator AE, Fareed J.

Hemodynamic and fibrinolytic consequences of pneumatic compression: preliminary results.

J Trauma 1996;40: p.710-717.

42

Jamin C.

Hormones et thrombose: THM et contraception chez la femme.

XXIVème Journées de formation médicale continue en gynécologie obstétrique et pédiatrie:2009; p.11-16.

43

Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS.

Risk of venous thromboembolism among users of third-generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis.

BMJ 2000; 321: p.1190-1195.

44

Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE.

RECORD 2 investigators.

Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparine for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty, a double-blind, randomised controlled trial.

Lancet 2008; 372, p.31-39

45

Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob G, Comerota A.

Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines 8th edition.

Chest 2008; 133: p.454-545.

DOI 10.1378/chest.08-0658

46

Kelsey LJ, Fry DM, Vanderkolk WE

Thrombosis risk in the trauma patient. Prevention and treatment.

Haematol Oncol Clin North Am 2000; 14: p.417-430.

47

Knudson M, MD, FACS, Danagra G, MD, Khaw L, BA, Morabito D, RN, MPH, and Speetzen L, BA.

Thromboembolism after trauma.

Annals of surgery 2004;240: p.490-498.

48

Koch HJ, Schmi-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H.

Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilization of the leg.

Lancet 1995 Aug 19;346 (8973): p.459-61.

49

Kohler D.

Aerosolized heparin.

J Aerosol Med 1994;7: p.307-314.

50

Lachambre G, Proulle V, Bader B, Dreyfus M.

Thromboses veineuses de l'enfant: les pièges diagnostiques.

Misdiagnosis of venous thrombosis in childhood.

Archives de pédiatrie 2005, 12; p.180-182

DOI: 10.1016/j.arcped.2004.11.009

51

Lassen MR, Agendo W, Borris L.

RECORD 3 investigators.

Rivarobaxan versus enoxaparine for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty.

N Engl J Med 2008; 358: p.2776-2786.

52

Lefevre Y, Jouve JL, Bollini G.

Enseignement interactif de traumatologie pédiatrique.

Société Française d'Orthopédie Pédiatrique.

Adresse internet: www.sofop.org

53

Leuret A, Sommereisen JP, Philippe JM, Le Gall C, Le Goff S, Atain-Kouadio P, Fougeras O, Stempfle S, Picault L.

Actualisation 2004 de la conférence de consensus: l'entorse de cheville au service d'urgence.
5^{ème} conférence de consensus Roanne le 28 avril 1995; p.1-17.

54

Ling X, Delorme M.

Alpha-2 macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surface.

Pediatr Res 1995; 37: p.373-378.

55

Liu LT, Ma BT.

Prophylaxis against venous thromboembolism in orthopaedic surgery.

Chin J Traumatol. 2006; 9(4): p.249-256.

56

Lynd L D, Goeree R, Crowther M A, O'Brien B J.

A probabilistic cost-effectiveness analysis of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prophylaxis of deep-vein thrombosis following major trauma.

Canadian society for clinical pharmacology.

Can J Clin Pharmacol 2007 vol 14(2): p.e215-e226.

57

Masquelet A C.

Chirurgie orthopédique: principes et généralités.

Techniques chirurgicales orthopédie-traumatologie de l'adulte.

Masson 2004; p.338-349.

58

Menaker J, Stein D, MPH, Scalea T.

Incidence of early pulmonary embolism after injury.

The journal of trauma, injury, and infection (2007);63: p.620-624.

DOI: 10.1097/TA.0b013e331812f60aa

59

Monagle P.

Anticoagulation in the young.

Heart 2004; 90; p.808-812.

DOI: 10.1136/hrt.2003.024299

60

Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Davis M, Desai S, Scully MF, Halton M, Israel S, Jardine L, Leaker M, McCusker P, Silva M, Wu J, Anderson R, Andrew M, Massicotte MP.

Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry.

Pediatric Research 2000, vol 46 and 47, numéro 6: p.763-766.

61

Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Mochelson A.

Antithrombotic therapy in neonates and children : American College of Chest Physicians.

Evidence-based clinical practice guidelines 8th edition.

CHEST 2008; 133: p.887-968.

62

Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson A.

Antithrombotic therapy in children: the seventh ACCP conference on antithrombotic and antithrombolytic therapy.

CHEST the cardiopulmonary and critical care journal 2004; 126: p.645-687

DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.645s

63

P. Monagle, Alan D. Michelson, Edward Bovill and Maureen Andrew.

Antithrombotic therapy in children.

CHEST 2001;119; p.344-370.

DOI: 10.1378/chest.119.1_suppl.344s

64

Nice guidelines 2007.

Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism in patients undergoing surgery.

Nice clinical guideline April 2007, 46, p.1-25.

Editorial paru dans BMJ 19 may 2007 volume 334; p.1053-1054

65

Patel A, MD, Jalandhara P, MD, Patel A, MD, Fulambakar A, MD.

Role of dabigatran in prevention of venous thromboembolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery: a meta-analysis.

CHEST 2008; 134; 59001S.

66

Riou B, and al.

Maladie thromboembolique veineuse et traumatologie: l'étude urgence.

Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with non surgical isolated lower limb injuries

American Journal of emergency medicine 2007 (25) p.502-508.

67

Rohrer M, Cutler B, Macdouglass E.

A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalised children.

J Vasc Surg, 1996; 24: p.46-49.

68

Rosenberg RG, Bauer KA.

The heparin anti-thrombin system: a natural anti-coagulant mechanism.

In Colman RW, Hirsch J, Marder V.

Hemostasis and Thrombosis: basic principles and clinical practice.

3rd ed. Philadelphia, PA, JB Lippincott, 1994: p.837-860.

69

Rosendaan FR.

Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis.

Thromb Haemost 1997;78: p.1-6.

70

Samama C, Albaladejo P.

Physiopathologie et prévention de la maladie thromboembolique veineuse post-opératoire.

Sang Thrombose et Vaisseaux 2008;volume 20;numéro 3: p.138-143.

71

Samama CHM, Vray M, Barre J, Fiessinger JN, Rosencher N, Lecompte T, Potron G, Hull R, Desmichels D.

For the SACRE study: long term venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low molecular weight heparin with oral anticoagulant.

Arch Int Med 2002;162: p.2191-2196.

72

Samama MM.

An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study.

Arch Intern Med 2000; 160: p.3415-3420.

73

Samama MM.

Prevention de la maladie thromboembolique veineuse après chirurgie orthopédique majeure: état des lieux et place d'un inhibiteur synthétique et spécifique du facteur Xa.

Rev Chir Orthop 2003;89: p.712-724.

74

Samama MM, Gerotziakas GT.

Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux).

Thromb Haemost 2003;109: p.1-11.

75

Sampol J, Arnoux D, Bouteiller B.

Manuel d'hémostase.

Collection option bio, éditeur Elsevier, 1995, p.390-400.

76

Sandoval A, MD, Sheehan MP, MD, Stonerock CE, MD, Shafique S, MD, FJ Rescorla, MD, and Dalsing MC, MD, Indianapolis, Ind.

Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk.

J Vasc Surg. 2008 Apr; 47(4): p.837-43. Epub 2008 Mar 4.

77

Sarret M, Kher A, Toulemonde F.

Low molecular weight heparin therapy. An evaluation of clinical trials evidence.

Editions Marcel Dekker, Inc. 1999.

78

Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al.

Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk.

Lancet, 2003; 362; p.428-432.

79

Scheuch G, Brand P, Meyer T, Herpich C, Mullinger B, Brom J, Weidinger G, Kohlhauf M, Haussinger K, Spannagl M, Schramm W, Siekmeier R.

Anticoagulative effects of the inhaled low molecular weight heparin certoparin in healthy subjects.

Journal of physiology and pharmacology 2007;58, Suppl 5, p.603-614.

Adresse internet: www.jpp.frakow.pl

80

Severin T, Sutor AH.

Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics.

Semin Thromb Hemost. 2001 jun; 27(3): p.293-299.

81

Sevilla Saez-Benito P, Tejawani D, Atla P, Kyoung K; Schiller L, Blum S, Fuentes G.

Venous thromboembolism: comparison of treatment modalities and outcome in an inner city teaching hospital.

CHEST 2008; 134: 59002S.

82

Shorr AF, Ramage AS.

Enoxaparin for thromboprophylaxis after major trauma: potential cost implications.

Crit care med 2001;29(9): p.1839-40.

83

Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E, Wahl D, Conard J, Meyer G, Emmerich J, Barrellier MT, Giraud A, Scarabin PY.

Indicators of lifetime endogenous oestrogen exposure and risk of venous thromboembolism.
Journal of thrombosis and haemostasis, 2006 4: p.71-76.

84

Simonneau.

Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Collection: d'anesthésiologie et de réanimation.

Editeur: Masson 2002.

85

Soderdahl 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: p.1774-1776.

86

Sors H, Safran D, Stern M, Reynaud P, Bons J, Even P.

An analysis of the diagnostic methods for acute pulmonary embolism.

Intensive care med 1984;10: p.81-83.

87

Sutor AH.

Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood.

Semin Thromb Haemost 1997;23: p.237-246.

88

Sutor AH, Chan AK, Massicotte P.

Low-molecular-weight heparin in pediatric patients.

Semin Thromb Hemost. 2004 Feb; 30 Suppl 1: p.31-39.

89

Truitt A, Sorrels D, Halvorson E, Starring J, Kurkchubasche A, Tracy T, Lucks F.

Pulmonary embolism: which pediatric trauma patients are at risk?

Journal of pediatric surgery (2005): 40, p.124-127.

90

Turpie A.

Thrombosis prophylaxis in acutely ill medical patients: insights from the Prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial.

Am J Cardiol 2000; 86(suppl): p.48M-52M.

91

Turpie A, Bauer K, Eriksson B, Lassen M.

Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major surgery: a meta-analysis of 4 randomised double-blind studies.

Arch Intern Med 2002; 162: p.1833-1840.

92

Le «Veines Artères Lymphatiques Microcirculation»

Livre de poche de Médecine Vasculaire sous l'égide du Collège des enseignants de Médecine Vasculaire.

Edition 2004, p. 156-212.

93

Van Ommens CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HAS, Peters M.

Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands.

J Pediatr 2001; 139: p.676-81.

94

Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, Mackenzie E, Rivara FP.

Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma.

J Trauma, 2002 may; 52(5): p.922-927.

95

Weitz J.

Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target?

J Thromb Haemost 2007;5(suppl 1): p.65-67.

96

Weitz JI, Bates SM.

New anticoagulants.

J Thromb Haemostas 2005;3: p.1843-1853.

97

Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al.

Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management.

Lancet 1997; 350: p.1795-1798.

VII. Annexes

Annexe 1: le questionnaire

QUESTIONNAIRE

Initiez-vous un traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients de moins de 18 ans dans un contexte de traumatisme du membre inférieur non chirurgical nécessitant une immobilisation?

☐ Dans tous les cas

Quelle spécialité?

A quelle posologie?

Quels examens de surveillance biologique prescrivez-vous?

A quelle fréquence?

Durée du traitement?

Commentaire:

☐ Jamais

Commentaire:

☐ Parfois

Si vous avez coché «Parfois» veuillez s'il vous plaît remplir le reste du questionnaire, sinon merci de me renvoyer cette page complétée

A remplir si vous avez coché la case «Parfois»

Quels critères vous conduisent à prescrire une prophylaxie anti-thrombotique veineuse chez le patient de moins de 18 ans immobilisé du membre inférieur pour une pathologie traumatique non chirurgicale?

(Plusieurs réponses sont possibles)

Ce tableau concerne les réponses 1 à 4, merci de cocher les cases qui vous semblent pertinentes

	OUI	NON	
Facteurs de risque personnels			Si oui, veuillez remplir le paragraphe N° 1
Type de pathologie nécessitant l'immobilisation			Si oui, veuillez remplir le paragraphe N° 2
Type d'immobilisation (avec ou sans appui)			Si oui, veuillez remplir le paragraphe N° 3
Durée prévisible de l'immobilisation			Si oui, veuillez remplir le paragraphe N° 4

1. Facteurs de risque personnels

- | | |
|---|--------------------------|
| Antécédent de MTEV | ☐ |
| Varices | ☐ |
| Cancers | ☐ |
| Syndrome myéloprolifératif | ☐ |
| Maladie inflammatoire digestive | ☐ |
| Insuffisance cardiaque | ☐ |
| Insuffisance respiratoire | ☐ |
| Antécédents personnels de thrombophilie | ☐ |
| Antécédents familiaux de thrombophilie | ☐ |

- Syndrome néphrotique ☐
- Surpoids ☐
- Obésité ☐
- Contraception orale ☐
- Tabac ☐
- Age ☐
- Puberté ☐

Autre:.....

2. Type de pathologies nécessitant l'immobilisation:

- ☐ Contusion de la peau et des tissus mous
- ☐ Lésions ligamentaires
- ☐ Fractures
- ☐ Autre:

3. quels types d'immobilisations conditionnent votre décision pour initier un traitement?:

- ☐ Appui autorisé
- ☐ Appui interdit
- ☐ Autre:

4. durée prévisible de l'immobilisation:

a partir de quelle durée minimale d'immobilisation estimez-vous utile d'initier un prophylaxie?

5. Quel(s) critère(s) vous permettent d'estimer le risque de MTEV chez le patient de moins de 18 ans identique au risque chez l'adulte

- Critère d'âge : ☐ oui ☐ non

Si oui:

- à partir de quel âge chez la fille:
- à partir de quel âge chez le garçon:

- Critères cliniques de puberté centrale: ☐ oui ☐ non

Si oui:

- ☐ Volume testiculaire > 25 mm
☐ Volume testiculaire > 45mm
☐ Bourgeon mammaire
☐ Seins adultes
☐ Règles

☐ Autres, précisez:

.....

- Critères cliniques de puberté périphérique: ☐ oui ☐ non

Si oui, précisez lesquels:

- ☐ Pilosité axillaire
☐ Pilosité pubienne
☐ Mue de la voix chez le garçon
☐ Pic de croissance pubertaire

☐ Autres, précisez:

.....

- Critère de poids: ☐ oui ☐ non

Si oui, à partir de quel poids?

- Autres critères: ☐ oui ☐ non

Si oui, précisez:

.....

6. lorsque vous initiez un traitement prophylactique:

- quelle spécialité prescrivez-vous?

.....

- A quelle posologie?

.....

- Instaurez-vous une surveillance biologique? ☐ oui ☐ non

Si oui, la ou laquelle(s)?:

7. commentaire libre:

Annexe 2

L'AIS (abbreviated injury score) est un score anatomique utilisé pour évaluer la sévérité d'un traumatisme. (12)

<i>Traumatisme</i>	<i>Score AIS</i>
1	Mineur
2	Modéré
3	Sérieux
4	Sévère
5	Critique
6	Létal

Un indice discriminant: l'ISS (12)

Il s'agit d'un score anatomique utile chez les patients polytraumatisés. Chaque traumatisme est coté à l'aide du score AIS et situé dans une des régions anatomiques suivantes:

La tête

Le thorax

L'abdomen

Les membres

Le pelvis

L'extérieur

Le calcul de l'ISS se fait par cumul des AIS obtenus pour chacune de ces six régions.

Il est coté entre 0 et 75.

L'ISS vaut automatiquement 75 si un seul des AIS est coté 6. (12).

La valeur de l'ISS peut être utilisée pour stratifier le risque thromboembolique en pédiatrie.

VU

NANCY, le 19 mars 2009

Le Président de Thèse

A.

B. Professeur M. SCHMITT

NANCY, le 20 avril 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 23 avril 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est rare dans la population pédiatrique, mais il existe un pic d'incidence à l'adolescence attribuable au moins pour partie au passage à la physiologie adulte, exposant le jeune patient à un risque de MTEV superposable à celui des adultes. Les recommandations internationales se prononcent en faveur d'une prophylaxie antithrombotique chez l'enfant, en cas d'association entre un facteur de risque thromboembolique veineux, et une situation clinique à risque de MTEV. Nos sources situent le moment du passage à la physiologie adulte à l'âge de 13 ans, cependant il est probable que la notion d'âge biologique soit plus importante à prendre en compte que celle d'âge chronologique. Ainsi, les patients âgés de moins de 13 ans et porteurs d'une pathologie traumatique du membre inférieur avec interdiction de l'appui ou contention rigide, ne devraient être traités que lorsqu'ils présentent une situation clinique sous-jacente qui les prédisposent à la MTEV. Après 13 ans, les patients devraient être assimilés aux adultes, quel que soit leur stade pubertaire et bénéficier d'une prophylaxie. Récemment, des recommandations internationales ont été publiées, qui définissent les modalités de prescription de la prophylaxie antithrombotique veineuse en pédiatrie. Le poids devrait être pris en compte lors de la prescription de la prophylaxie antithrombotique afin d'adapter la posologie d'énoxaparine chez les patients de poids inférieur à 40kg. A partir de 40kg, les posologies de prophylaxie adultes sont atteintes. Ces données permettent d'esquisser une conduite à tenir pratique, et nécessitent néanmoins des études complémentaires en particulier concernant la définition de l'âge de la perte du facteur protecteur de l'enfance vis-à-vis du risque thromboembolique veineux.

TITRE EN ANGLAIS: Means of antithrombotic prophylaxis in pediatric patients with low extremity trauma

THESE: MEDECINE GENERALE-ANNEE 2009

MOTS CLES: Prophylaxie antithrombotique veineuse/ Thrombose veineuse et pédiatrie/ Hormones sexuelles et thrombose veineuse/ Puberté et thrombose/ Traumatologie du membre inférieur et thrombose.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre les Nancy Cedex