

2m 11.2616.1

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**INCIDENCE, FACTEURS ET MARQUEURS DE RISQUE DES  
THROMBOSES LIÉES AUX CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX  
EN SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES.**

par

**Christel Chalmendrier**

Département de Médecine sociale et préventive

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de  
l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en Sciences Biomédicales  
Option Épidémiologie Clinique.

Novembre 1997

Christel Chalmendrier©, 1997



2011.2.15.1

W  
4  
U58  
1998  
V.064

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

INCIDENCE, FACTEURS ET MARQUEURS DE RISQUE DES  
THROMBOSES LIÉES AUX CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX  
EN SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES.

par

Christel Chalmendier

Département de Médecine sociale et préventive

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de  
l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en Sciences Biomédicales  
Option Épidémiologie Clinique.

Novembre 1997

Christel Chalmendier, 1997



UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**INCIDENCE, FACTEURS ET MARQUEURS DE RISQUE DES  
THROMBOSES LIÉES AUX CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX  
EN SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES.**

présenté par  
**Christel Chalmendrier**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

<i>Claudine Laurier</i> <del>xxx</del>	Président -rapporteur
Dr Milos Jenicek,	Directeur de recherche
Dr Michèle David	Codirectrice de recherche
<i>Josée Truelx</i> <del>xy</del>	Membre du jury
<del>xy</del>	<del>Examineur externe</del>

Mémoire accepté le :

15.05.1998

## SOMMAIRE

### *Bases du projet:*

Les cathéters veineux centraux (CVC) sont des dispositifs médicaux stériles qui permettent d'administrer les solutés médicamenteux, les solutions nutritives et les dérivés sanguins à court terme chez les patients en situation d'urgence ou à long terme chez les patients atteints de maladie chronique. Il s'agit d'un outil essentiel adapté aux techniques de soins modernes et dont l'intérêt en thérapeutique n'est plus à démontrer.

Néanmoins, l'usage croissant des CVC s'est accompagné du développement d'une pathologie iatrogène : des complications mécaniques, infectieuses et thrombotiques peuvent survenir à la pose ou lors de la maintenance du cathéter. Chez l'enfant, les CVC ont acquis la réputation d'être devenus la première cause de thromboses veineuses profondes (TVP).

Notre travail de maîtrise a consisté à étudier plus particulièrement l'incidence, les facteurs et les marqueurs de risque possibles des TVP liées aux CVC chez les enfants hospitalisés dans un service de soins intensifs. Pour cela, nous avons réalisé une étude prospective. Le moyen diagnostique utilisé fut l'échographie Doppler réalisée de façon répétée au lit du patient. Les patients éligibles étaient ceux admis dans le service de soins intensifs pédiatriques de l'Hôpital Sainte-Justine (Montréal, Québec, Canada) et dont l'état clinique nécessitait la pose d'un CVC. L'incidence a été rapportée en terme de taux (n/100 CVC) et de densité (n/1000 jours avec CVC). Une analyse multivariée a permis de déterminer le poids de chaque marqueur et facteur de risque associé.

### *Méthodes:*

Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue critique de la littérature sur ce sujet. Cette revue a essentiellement mis en évidence le fait qu'aucune étude prospective sur l'incidence et les facteurs de risque des thromboses liées aux CVC (insérés à la fois au niveau des territoires veineux cave supérieur et cave inférieur) en service de soins intensifs pédiatriques n'avait été publiée. Il nous a alors paru utile et intéressant de réaliser une telle étude.

C'est ainsi qu'a été rédigé le protocole de recherche pour le service des soins intensifs de l'Hôpital Sainte-Justine . Nous avons rédigé nous-mêmes ce protocole avec l'aide des professionnels concernés : médecin intensiviste, médecin hématologiste et médecin radiologiste.

Une fois le protocole rédigé et corrigé, nous avons accompli les procédures suivantes : la sollicitation de l'avis du comité d'éthique de l'Hôpital Sainte Justine et l'obtention d'un avis favorable, les démarches auprès de la Fondation de l'hôpital pour obtenir les fonds nécessaires à la réalisation de l'étude et l'obtention de ces fonds, la réalisation d'une étude préliminaire de faisabilité dans le service des soins intensifs sur une période de 15 jours pour entre autres vérifier la bonne adaptabilité du cahier de relevé des données, enfin, la réalisation de l'étude proprement dite avec l'inclusion des premiers patients. Notre étude s'est déroulée sur plusieurs mois. Une fois les données obtenues et analysées, un article a été écrit puis soumis au *Journal of Pediatrics*.

#### ***Résultats:***

Les principaux résultats de notre étude montrent un taux d'incidence de TVP liées aux CVC égal à 18.3% et un taux d'incidence de TVP symptomatiques égal à 7.5%. Nous avons aussi découvert que la majorité des thrombi apparaissait durant les quatre premiers jours de cathétérisation, nous avons précisé les facteurs et marqueurs de risque associés les plus importants (le cancer et le jeune âge), enfin, un suivi des patients ayant eu une thrombose a montré, chez deux patients, la persistance du thrombus un mois après le diagnostic .

Notre mémoire se présente sous trois chapitres : le chapitre I décrit le protocole d'étude tel qu'il a été soumis au comité d'éthique et à la Fondation, le chapitre II correspond à la version finale de l'article soumis au *Journal of Pediatrics*, et le chapitre III est un texte écrit dans le but de discuter des leçons à tirer de ce travail et de proposer sur quelles recherches ce projet devrait déboucher.

**Mots-clés** : Étude épidémiologique - Soins intensifs - Enfant - Cathéter - Thrombose.

---

**TABLE DES MATIÈRES**

Page de titre	
Identification du jury	
Sommaire	i
Table des Matières	iii
Liste des tableaux	iv
Liste des figures	v
Liste des abréviations	vi
Remerciements	vii

**SOMMAIRE**

<b>CHAPITRE I : Protocole</b>	<b>Page 1</b>
<b>CHAPITRE II : Article</b>	<b>Page 35</b>
<b>CHAPITRE III : Discussion et conclusion</b>	<b>Page 57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE</b>	<b>Page 62</b>

---

## LISTE DES TABLEAUX

### **Chapitre I :**

Tableau I : Tableau récapitulatif des études les plus récentes concernant la fréquence des thromboses veineuses profondes liées aux cathéters veineux centraux.

### **Chapitre II :**

Tableau I : Bivariate analysis of risk factors or markers.

Tableau II : Risk factors and markers of central venous catheter-related deep vein thrombosis detected by multivariate analysis.

## LISTE DES FIGURES

---

### Chapitre II :

Figure 1 : Incidence density of central venous catheter (CVC)-related deep vein thrombosis (DVT) during pediatric intensive care unit (PICU) stay.



---

**LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS**

---

<b>APTT :</b>	Activated partial thromboplastin time
<b>CVC :</b>	Cathéter veineux central (central venous catheter)
<b>DVT :</b>	Deep vein thrombosis
<b>EP :</b>	Embolie pulmonaire
<b>Fr :</b>	French
<b>PICU :</b>	Pediatric intensive care unit
<b>PRISM :</b>	Pediatric risk of mortality
<b>TVP :</b>	Thrombose veineuse profonde

---

**REMERCIEMENTS**

---

A ceux qui m'ont accueillie à l'Hôpital Sainte Justine et qui m'ont témoigné leur confiance :

**Dr Jacques Lacroix**

**Dr Michèle David**

**Dr Josée Dubois**

Qu'ils soient assurés de ma plus sincère reconnaissance.

Un grand Merci au **Dr Milos Jenicek** pour son enseignement et pour avoir gentiment accepté d'être président de ce mémoire,

Qu'il soit assuré de ma respectueuse considération.



# Chapitre I

## Protocole de l'étude

UNE ÉTUDE SUR  
L'INCIDENCE DES THROMBOSES  
SUR CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX  
EN RÉANIMATION PÉDIATRIQUE

par

Christel BECK, Pharm. D.  
Michèle DAVID, M.D.  
Josée DUBOIS, M.D.  
Andrée GRIGNON, MD  
Jacques LACROIX, M.D.  
Suzanne VOBECKY, MD

Départements de Pédiatrie et de Radiologie  
Hôpital Sainte-Justine  
Université de Montréal.

Projet accepté par le Comité d'éthique le 22 octobre 1996  
Les fonds ont été versés par la Fondation de l'Hôpital Sainte Justine.

Correspondance:

Christel Chalmendrier-Beck  
Hôpital Sainte-Justine  
3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec)  
H3T 1C5

---

Protocole

## PLAN

---

### 1- BASES DE L'ÉTUDE

- 1.1 Hypothèse
- 1.2 Objectifs de l'étude
- 1.3 Résumé de la méthode

### 2- REVUE DE LA LITTÉRATURE

- 2.1. Définitions
- 2.2. Physiopathologie
- 2.3. Pathogénèse
- 2.4 Clinique.
  - 2.4.1. Les formes symptomatiques.
  - 2.4.2. Les formes asymptomatiques.
  - 2.4.3 Dysfonctionnement du CVC
- 2.5. Les moyens diagnostiques
- 2.6. Les complications
- 2.7. Traitement de la thrombose constituée
- 2.8. Revue des études publiées récentes

### 3- ÉTAT DES LIEUX : le service de soins intensifs pédiatriques de l'hôpital Sainte-Justine

- 3.1 Description du service
- 3.2 Description du matériel utilisé
- 3.3 Voies d'abord préférentiellement utilisées
- 3.4 Protocole de pose des CVC
- 3.5 Protocole de maintenance des CVC
- 3.6 Utilisations des CVC

### 4- DESCRIPTIF DE L'ÉTUDE

- 4.1 Classification de l'étude
- 4.2 Stratégie de compilation des données
- 4.3 Analyse statistique :
  - 4.3.1 Incidence des TVP
  - 4.3.2 Facteurs et marqueurs de risque

### 4.3.3 Incidence des complications des TVP

## 5- MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 5.1 Sélection des patients

#### 5.1.1 Description du groupe étudié

#### 5.1.2 Taille de l'échantillon

### 5.2 Matériel

### 5.3 Les variables indépendantes : liste et définitions des marqueurs et facteurs de risque

#### 5.3.1. Variables indépendantes associées au patient

#### 5.3.2. Variables indépendantes associées au CVC

### 5.4 La variable dépendante d'intérêt principal

#### 5.4.1 Les méthodes d'évaluation

##### 5.4.1.1 Évaluation échographique

##### 5.4.1.2 Évaluation phlébographique

#### 5.4.2 Les critères diagnostiques

##### 5.4.2.1 Le Doppler est positif

##### 5.4.2.2 Le résultat du Doppler est douteux mais la phlébographie est positive

### 5.5 Autres variables dépendantes d'intérêt : le traitement et les complications de la TVP.

#### 5.5.1. Traitement de la TVP constituée

##### 5.5.1.1 Surveillance d'une bonne réponse au traitement

##### 5.5.1.2 Devenir des enfants qui ont eu une TVP

#### 5.5.2 Les complications de la TVP

### 5.6 Fin de l'étude d'un cas

### 5.7 Notification des résultats des Doppler

### 5.8 Recueil des données

## 6- PERTINENCE DE L'ÉTUDE PROPOSÉE

## 7- CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

## 8- CHRONOLOGIE DE L'ÉTUDE

**9- BUDGET ET ADMINISTRATION DES FONDS**

---

**10- BIBLIOGRAPHIE****11- ANNEXE : LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE  
CONSENTEMENT, CAHIER DE RECUEIL DES DONNÉES, RELEVÉ DES  
RÉSULTATS ÉCHOGRAPHIQUES**

## **1 - BASES DE L'ÉTUDE**

### **1.1 Hypothèse**

Les cathéters veineux centraux (CVC) sont des dispositifs médicaux stériles dont l'utilité thérapeutique en services de soins intensifs n'est plus à démontrer .

L'intérêt de ces dispositifs est malheureusement associé à des complications thrombotiques majeures : 26% des thromboses veineuses profondes (TVP) chez l'enfant sont secondaires à l'usage d'un CVC (1). En fait, il s'agit de la première cause de TVP chez l'enfant.

L'incidence réelle des TVP sur CVC n'est pas connue, car les chiffres rapportés dans la littérature varient largement de 1.2% (2) à 44% (3) ; on pense néanmoins qu'elle avoisine plutôt 15%.

Il apparaît que 90% des TVP ne sont pas diagnostiquées cliniquement (4) ; or ces TVP asymptomatiques sont aussi associées à des complications comme l'embolie pulmonaire (EP) par exemple. Le taux de mortalité associé aux TVP approche 2.2% (5), d'où l'importance d'un diagnostic fiable et rapide.

### **1.2 Objectifs de l'étude :**

L'**objectif** de notre étude est d'évaluer l'incidence des TVP sur CVC dans un service de soins intensifs pédiatriques polyvalent (médical et chirurgical) en utilisant l'échographie Doppler comme moyen diagnostique et de déterminer les facteurs (modifiables) et les marqueurs (non modifiables) de risque associés (6).

### **1.3 Résumé de la méthode**

Nous nous proposons de réaliser une étude prospective descriptive sur l'incidence des TVP sur CVC en service de soins intensifs pédiatriques. Les patients admissibles sont ceux dont l'état clinique nécessite la pose d'un CVC. L'incidence sera rapportée en terme de taux (n/100 cathéters) et de densité (n/1000 jours avec CVC). Un risque relatif et son intervalle de confiance à 95% sera établi pour déterminer le poids de chaque marqueur ou facteur de risque possible, en tenant compte des interactions entre les différents facteurs. Une régression logistique linéaire pas à pas sera faite afin de constituer une échelle clinimétrique.



régression logistique linéaire pas à pas sera faite afin de constituer une échelle clinimétrique.

## 2- REVUE DE LA LITTÉRATURE

### 2.1. Définitions

Un **cathéter veineux central** est un cathéter de longueur supérieure ou égale à 5 cm placé dans une veine jugulaire, sous-clavière ou fémorale.

Une **thrombose veineuse profonde** se définit par la présence d'un thrombus plus ou moins obstructif dans une veine centrale.

*Les critères diagnostiques de la TVP sont précisés dans la section 5.4.2.*

### 2.2. Physiopathologie

La formation d'un thrombus intravasculaire est favorisée par: (7)

- la blessure de l'endothélium vasculaire résultant d'un traumatisme local ou d'une inflammation de la paroi vasculaire
- la stase du flux sanguin
- un état d'hypercoagulabilité

On distingue 2 types de thromboses :

- un thrombus créé par une partie du manchon fibrineux resté en place à l'ablation du cathéter
- la thrombose murale dans laquelle un caillot plus ou moins obstructif se greffe au niveau du traumatisme de l'endothélium vasculaire.

L'étude de Raad (8) montre que 49% des veines cathétérisées présentent une hémorragie murale ou une thrombose, des calcifications ou encore une inflammation ou une ulcération de la paroi.

### 2.3. Pathogénèse

Certains marqueurs et facteurs de risque favorisant une TVP sur CVC ont déjà été proposés :

- le calibre de la veine cathétérisée et surtout le rapport du calibre du cathéter sur le calibre de la veine, car le cathéter ne doit pas être trop gros

pour ne pas perturber le flux sanguin et ne pas créer une stase sanguine (9, 10)

- le type de matériau constituant le cathéter : les cathéters en polyéthylène favorisent non seulement la formation du manchon de fibrine, mais en plus provoquent des traumatismes de la paroi vasculaire à cause de leur rigidité (11, 12)

- les ponctions répétées de la veine qui aggravent le traumatisme local (8)

- la colonisation du cathéter par des micro-organismes crée une inflammation localisée et favorise la formation d'un thrombus (8), la colonisation pouvant se produire lors de bactériémies transitoires

- la mauvaise position de l'extrémité du CVC dans la veine cave pourrait être un facteur de risque. En effet, si l'extrémité du CVC bute contre la paroi de la veine, l'infusât est mal dilué dans la lumière veineuse et peut avoir un effet caustique sur la paroi veineuse (10). De plus, il apparaît fondamental de positionner l'extrémité du cathéter dans le segment inférieur de la veine cave supérieure et non dans l'oreillette droite ni à la jonction oreillette - veine cave supérieure : ces positionnements favorisent non seulement la thrombose (13) mais aussi la perforation et la tamponnade cardiaques (14).

- Toute immobilisation, par exemple à cause d'une curarisation ou d'un coma profond, peut augmenter le risque de contracter une TVP.

- Il faut être vigilant quant à la fonction hémodynamique des patients car la déshydratation associée à une diminution de perfusion prédisposent au risque de thrombose (15).

## **2.4 Clinique.**

Seulement 10 à 15% des TVP ont une expression clinique typique (4).

### **2.4.1. Les formes symptomatiques.**

La présence d'une douleur, d'une tension et d'une inflammation localisée avec un œdème et la présence d'un réseau veineux collatéral voire d'une fièvre évoquent une thrombose sous-jacente (16). Quelquefois, il peut exister simplement une fièvre isolée sans signes locaux.

Les formes sont plus volontiers symptomatiques quand existent une infection, une hypercoagulabilité, un faible débit cardiaque et un carcinome (7).

#### **2.4.2. Les formes asymptomatiques.**

Elles constituent environ 90% des cas et peuvent aussi être associées à des complications graves comme l'embolie pulmonaire.

#### **2.4.3. Dysfonctionnement du CVC.**

Il faut être particulièrement vigilant quand on détecte une dysfonction du CVC (incluant l'incapacité d'infuser une solution médicamenteuse) : dans 70% des cas c'est un indicateur de la présence d'un thrombus (17).

### **2.5. Les moyens diagnostiques**

Certaines techniques radiologiques et échographiques permettent de poser le diagnostic de TVP et d'en évaluer le degré d'extension :

- la phlébographie classique ou veinographie, avec injection d'un produit de contraste iodé dans une veine périphérique, constitue la méthode de référence (Gold Standard). L'examen peut aussi se pratiquer avec injection du produit de contraste iodé à travers le cathéter. La phlébographie présente néanmoins certains inconvénients : il s'agit d'une technique invasive qui ne peut être pratiquée au lit du patient et qu'il est difficile de répéter (18). Elle est aussi contre-indiquée quand le patient présente une insuffisance rénale sévère.
- l'échographie Doppler dont la sensibilité par rapport à la phlébographie est estimée à 93% et sa spécificité à 96% (18, 19) malgré la difficulté possible de visualiser les axes veineux intra-thoraciques. Son avantage essentiel est d'être un examen non invasif, donc de très bonne tolérance et de plus, l'échographie peut être facilement pratiquée au lit du patient.

### **2.6. Les complications des TVP**

Certaines peuvent être gravissimes car dotées d'une mortalité importante (10, 20-22) :

- perte de l'accès veineux

- extension de la thrombose à la veine cave
- chylothorax
- thrombophlébite septique par surinfection du caillot
- embolie pulmonaire par migration du caillot
- décès

A long terme, le syndrome post-phlébitique survient fréquemment (1).

*Les critères diagnostiques de chacune de ces complications sont développés ultérieurement (Section 5.5.2)*

### **2.7. Traitement de la thrombose constituée**

Plusieurs traitements sont proposés en fonction de la localisation et l'extension de la thrombose (1, 23, 24) :

- fibrinolyse locale à l'aide d'urokinase
- Retrait du CVC et simple surveillance clinique
- traitement héparinique
- thrombolyse systémique : administration d'urokinase ou de streptokinase
- héparine plus antibiothérapie bactéricide en cas de thrombophlébite septique
- chirurgie avec exérèse du caillot en cas d'échec aux traitements précédents.

### **2.8. Revue des études publiées récentes**

Le tableau I de la page suivante résume les principales études réalisées pour déterminer la fréquence des complications thrombotiques sur CVC chez l'enfant.

Tableau I. Récapitulatif des récentes études concernant la fréquence des TVP sur CVC.

Études	Type d'étude	Type de CVC	Nombre de patients inclus	Type de perfusions	Durée de cathétérisation	Détection de la thrombose	Résultats
Ross <i>et al</i> (25)	Rétrospectif (Chirurgie)	ND	350 en rétrospectif, 47 en prospectif	TPN, chimiothérapie et médicaments	7 à 560 jours	échocardiographie	16 thromboses de l'oreillette droite
Goutail-Flaud <i>et al</i> (26)	Rétrospectif (ICU néonatale)	387 CVC (microcathéters, CVC de Broviac)	460 enfants et NN	monitoring, drogues et TPN	1 à 245 jours	sur signes cliniques puis prouvée par angiographie	6 cas
Berman <i>et al</i> (28)	Rétrospectif (PICU et néonatale)	CVC de polyéthylène	37 (4 jours à 17 ans)	ND	ND	échocardiographie réalisée sur indications spécifiques	37 cas, 8 enfants sont décédés suite à leur thrombose
Sellden <i>et al</i> (2)	Prospectif (oncologie pédiatrique)	158 CVC de PU	114 enfants (Age moyen : 4,5 ans)	chimiothérapie	104 jours en moyenne	sur signes cliniques	2 cas (1,2%)
Dollery <i>et al</i> (20)	Prospectif (gastroentérologie)	ND	32	TPN	2 mois à 9 ans	échocardiographie	10 embolies pulmonaires, 5 thromboses oreillette droite, 1 thrombose veine cave, 4 décès
Andrew <i>et al</i> (21)	Étude transversale (gastroentérologie)	49 CVC en silicone	12 (5 mois à 17 ans)	TPN	ND	pléthéographie	8 thromboses (16,3% des CVC)
Krafft-Jacobs <i>et al</i> (3)	Prospectif (PICU)	25 CVC en PU et 25 CVC enrobés d'héparine, tous placés en fémoral	50 enfants (Age moyen : 6,5 mois)	ND	1 à 40 jours	Doppler	13 cas (26%), 11 cas sur CVC standard, 2 cas sur CVC hépariné
Sheffler <i>et al</i> (15)	Prospectif (PICU)	56 CVC en PU posés en fémoral	54 enfants (Age moyen : 37,6 mois)	ND	9 jours en moyenne	Doppler	6 cas (10,7%), 1 cas seulement avec signes cliniques
Talbot <i>et al</i> (31)	Prospectif (PICU)	20 CVC en PU enrobés d'héparine	20 enfants	ND	ND	Doppler	7 thromboses (35%), dont 6 avec signes cliniques

CVC: cathéters veineux centraux, TVP: thrombose veineuse profonde, ND: non déterminé, PICU: pediatric intensive care unit, PU: polyurethane

Cette revue met en évidence le fait que peu d'études ont été réalisées de façon prospective dans un contexte de service de soins intensifs pédiatriques. En effet, nous n'avons relevé que 3 études prospectives (3, 15, 27) réalisées dans un tel service : au total, 126 CVC ont été étudiés. De plus, aucune de ces études ne s'est attachée à caractériser les marqueurs et facteurs de risque de TVP sur CVC.

Par ailleurs, il faut noter que le pourcentage d'incidence de TVP varie de 11 à 44% quand on utilise un cathéter non hépariné.

### **3 - ÉTAT DES LIEUX : le service des soins intensifs pédiatriques de l'hôpital Sainte -Justine :**

#### **3.1 Description du service**

Le service compte 22 lits, le nombre d'admissions annuelles était de 1200 patients en 1994; le taux d'occupation moyen est de 16.8 patients par jour ; la durée moyenne d'hospitalisation est de 4 jours.

#### **3.2 Description du matériel utilisé**

Les CVC utilisés dans le service sont : les cathéters en polyuréthane multi-lumières de la marque ARROW<sup>®</sup> (Diamètre, longueur) :

- CVC double lumière : 4 Fr x 5 cm ; 4 Fr x 8 cm ; 4 Fr x 13 cm ; 7 Fr x 16 cm, 7 Fr x 20 cm

- CVC triple lumière : 5.5 Fr x 13 cm ; 7 Fr x 20 cm.

Des cathéters de thermodilution sont aussi posés : ils sont de marque ARROW<sup>®</sup> ou BAXTER<sup>®</sup> .

La consommation moyenne annuelle de CVC est d'environ 300.

#### **3.3 Voies d'abord préférentiellement utilisées**

Ce sont les voies fémorales, suivies des voies sous-clavières puis des voies jugulaires internes.

#### **3.4 Protocole de pose des CVC**

La pose des CVC se réalise au lit du malade ; la technique utilisée est celle décrite en détail par Mathews *et al.* (29).

Une radiographie de contrôle est toujours pratiquée afin de vérifier la bonne position d'un cathéter intrathoracique.

### **3.5 Protocole de maintenance des CVC**

Le pansement au site d'insertion du cathéter est changé deux fois par semaine et à chaque fois qu'il est souillé, mouillé ou défectueux.

A ce moment-là, l'infirmière vérifie l'état de la peau et procède à un écouvillonnage local (prélèvement pour mise en culture) s'il y a présence d'une rougeur, chaleur, douleur ou écoulement. Le site d'insertion est désinfecté à l'aide d'une solution de providone-iodine.

### **3.6 Utilisations des CVC**

Ils permettent de réaliser le monitoring, l'administration des solutions de nutrition parentérale, des produits sanguins et de toutes les solutions médicamenteuses.

## **4 - DESCRIPTION DE L'ÉTUDE**

### **4.1 Classification de l'étude**

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, unicentrique et prospective.

### **4.2 Stratégie de compilation des données**

Les données seront relevées de façon quotidienne par l'assistante de recherche (Christel Beck) sur le livret d'observation individuel. Ces données seront codées et transcrites sur une base de données (Excel®), puis analysées à l'aide d'un programme statistique (SAS®).

### **4.3 Analyse statistique**

L'analyse se fera en comparant deux groupes :

- Groupe 1 : Patients avec CVC qui ne développeront pas de TVP pendant leur séjour
- Groupe 2 : Patients avec CVC qui développeront une TVP pendant leur séjour.

L'étude comporte deux volets car nous voulons déterminer :

- l'incidence des TVP liées aux CVC et
- les marqueurs et facteurs de risque.

### 4.3.1 Incidence des TVP

Nous savons que les CVC sont la première cause de TVP chez l'enfant (1), mais les chiffres d'incidence peuvent varier largement selon les études. Nous nous intéressons à l'incidence des TVP sur CVC en service de soins intensifs pédiatriques : les cathéters doivent être constitués du matériau réputé le moins thrombogène possible, c'est à dire en polyuréthane, et doivent être utilisés pour le monitoring ou l'administration de diverses drogues. La méthode de détection de la thrombose doit être adaptée à une vérification au lit du malade et doit posséder une bonne sensibilité : le diagnostic par échographie Doppler répond à ces critères.

La revue bibliographique que nous avons réalisée montre que peu d'études concernent le service de soins intensifs pédiatriques et si l'étude a été réalisée dans ce service, peu de malades ont été inclus (Voir les Sections 1.1 et 2.8).

C'est pourquoi, il nous semble nécessaire de réaliser une étude d'incidence des TVP de façon prospective incluant un grand nombre de CVC.

### 4.3.2 Marqueurs et facteurs de risque

Dans la section 2.3., nous avons déjà relevé les marqueurs et facteurs de risque possibles de TVP sur CVC. *\*\*Tous les marqueurs et facteurs de risque qui peuvent être envisagés sont décrits à la section 5.3.*

### 4.3.3 Incidence des complications des TVP

Les TVP sont une complication du cathétérisme veineux central, mais elles-mêmes peuvent aussi se compliquer. Il peut être nécessaire de prescrire un traitement anticoagulant ou thrombolytique et des antibiotiques; la chirurgie est parfois nécessaire pour l'exérèse d'un caillot trop important. Dans tous les cas, il y a allongement de la durée de séjour aux soins intensifs avec augmentation du coût de l'hospitalisation.

Tous les événements décrits plus haut seront surveillés et notifiés.



## 5 - MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 5.1 Sélection des patients

#### 5.1.1 Description du groupe étudié

Dans notre étude, l'unité de surveillance sera le cathéter plutôt que le patient, car un patient peut posséder plusieurs CVC.

#### Critères d'inclusion d'un CVC:

- CVC posé dans le service de soins intensifs pédiatriques ou posé en salle d'opération le jour même de l'admission aux soins intensifs
- CVC posé selon une approche transcutanée
- CVC posé chez un enfant d'âge  $\geq 2$  jours et  $\leq 17$  ans

#### Critères d'exclusion a priori d'un CVC :

- CVC mis en place de façon chirurgicale avec tunnelisation
- CVC servant à l'épuration extra-rénale
- CVC transthoracique placé dans l'oreillette droite ou gauche
- Cas d'obstétrique-gynécologie
- Refus de signer la lettre de consentement
- Refus du médecin traitant à collaborer

#### Critères d'exclusion a posteriori (Attrition) :

- Dossier perdu
- Dossier incomplet dans les données essentielles pour l'analyse statistique.
- Impossibilité de faire les échographies, à cause par exemple d'un pansement.

#### 5.1.2 Taille de l'échantillon

La proportion attendue de TVP dans notre étude est de 15% (Section 2.8). Les tables de Hulley (30) donnent la taille de l'échantillon nécessaire : 88 CVC ( $\alpha=5\%$ ,  $\beta=0.2$ ). Nous nous attendons à ce que le taux d'attrition ne dépasse pas 1%, ces pertes étant dues à des données manquantes ou à la perte de dossiers. Lachin (31) propose l'équation suivante pour calculer la taille d'un échantillon en tenant compte de l'attrition:  $n \text{ corrigé} = n / (1-r)^2$ .

Pour notre projet :  $n \text{ corrigé} = 88 / (1-0.01)^2 = \underline{90 \text{ CVC}}$

## **5.2 Matériel**

Il s'agit des CVC multi-lumières de la marque ARROW<sup>®</sup> ainsi que les cathéters de thermodilution de marque ARROW<sup>®</sup> ou BAXTER<sup>®</sup>.

Les Doppler seront réalisés à l'aide d'un appareil ambulancier Ultramark 5 ; ils seront faits et interprétés par Josée Dubois MD, radiologiste qui se fera remplacer au besoin par Andrée Grignon MD.

## **5.3 Les variables indépendantes : liste et définitions des marqueurs et facteurs de risque**

Après avoir réalisé une revue de la littérature sur ce sujet, nous avons pu établir une liste de facteurs ou marqueurs de risque possibles. Les variables indépendantes choisies sont les suivantes :

### **5.3.1. Variables indépendantes associées au patient**

- Score de gravité : il est évalué à l'entrée du patient dans le service de soins intensifs. Nous utiliserons le score PRISM qui est un étalon de mesure de la gravité d'un cas admis en Réanimation (32).
- Poids : Poids (en kg) du patient à l'entrée dans le service.
- Thrombose récente : TVP quelle qu'elle soit, encore présente, ou en voie de disparition. Noter si présence ou absence.
- Nombre de ponctions lors de la pose du CVC : la mise en place du cathéter a pu nécessiter une seule ponction de la veine ou plusieurs, noter le nombre.
- Bactériémie ou septicémie : présence ou absence. Il y a bactériémie ou septicémie quand il y a une hémoculture positive associée à une fièvre et/ou une hyperleucocytose ( $>15000/\text{mm}^3$ ).
- État d'hypercoagulabilité : présence ou absence. Il se définit par un taux de fibrinogène très augmenté ( $>4 \text{ g/l}$ ), ou par une hyperplaquettose ( $>450\ 000/\text{mm}^3$ ) Il peut s'agir aussi d'un déficit congénital en inhibiteurs de la coagulation (dans ce dernier cas si un tel diagnostic a déjà été porté chez le patient il sera notifié sur le livret d'observation.)
- Coagulation intravasculaire disséminée : présence ou absence. Elle est présente quand le taux de D-Dimères est  $>0.5 \text{ mg/ml}$  et le taux de fibrinogène  $<1 \text{ g/l}$ .
- Cancer : présence ou absence.

- Faible débit cardiaque : présence ou absence. Un débit cardiaque est considéré faible s'il est inférieur à 2 l/m<sup>2</sup>/mn. Il peut être directement évalué si un cathéter de thermodilution est en place, dans le cas contraire, on se basera sur l'administration de solutions inotropes type dopamine ou d'une évaluation hémodynamique par échocardiographie.
- Taux de plaquettes abaissé. Une hypoplaquettose pourrait diminuer le risque de thrombose (Taux < 150 000/mm<sup>3</sup>). Noter si présence ou absence
- Héparinisation : noter si présence ou absence, l'héparinisation (>10 U/kg/h) protégeant le patient contre la TVP.
- L'administration de plasma frais congelé ou de culots globulaires : pourrait favoriser la formation d'une TVP. Noter présence ou absence.
- Curarisation : perfusion continue de curares ou plus de 4 doses par jour. Noter si présence ou absence.
- Type d'infusat : préciser si nutrition parentérale seule ou chimiothérapie seule ou polymédication.
- Osmolarité maximale des solutions injectées (mOsm/l): noter cette valeur tous les jours.

### 5.3.2. Variables indépendantes associées au CVC

- Type de CVC : noter s'il s'agit d'un CVC simple ou multilumière, ou d'un cathéter de thermodilution.
- Dimensions du CVC : noter le diamètre.
- Position du CVC dans la lumière de la veine. La vérification radiologique de la bonne mise en place du CVC est obligatoire ; on notera si le placement est correct (veine cave supérieure ou inférieure pour un CVC ou artère pulmonaire pour un cathéter de thermodilution) ou incorrect (oreillette droite ou bien la veine jugulaire pour un cathéter placé dans une veine sous clavière).
- Dysfonctionnement du CVC : présence ou absence. Chaque jour, on notera si une infirmière a dû administrer de l'urokinase pour le désobstruer.

- Débit moyen par jour (exprimé en ml/Kg/j) : le calcul se fait en divisant la dose totale de solutés administrés en une journée par kilogramme de poids.
- Pression maximale de perfusion par jour, une augmentation de pression pouvant être un signe révélateur de TVP . Cette pression peut être relevée directement sur la pompe IVAC ou le pousse seringue.
- Infection du CVC : présence ou absence. Il y a infection du cathéter quand la culture de son extrémité donne plus de 15 colonies.
- Durée de cathétérisation dans le service : en nombre de jours de la mise en place (J0) à son ablation si celle-ci s'effectue dans le service, ou à la sortie du patient des soins intensifs si le malade change de service et garde le CVC.

#### **5.4 La variable dépendante d'intérêt principal**

##### **5.4.1. Les méthodes d'évaluation**

Actuellement pour évaluer la présence d'une TVP, l'attitude pratique clinique se base avant tout sur :

- une dysfonction du CVC qui nécessite une désobstruction à l'aide d'urokinase
- toute symptomatologie suggestive de TVP ou d'EP, incluant détresse respiratoire, douleur thoracique, décoloration bleutée, circulation collatérale, oedème du cou ou de la face ou encore autre évidence de syndrome de veine cave supérieure.

Selon le contexte clinique, le bilan diagnostique est l'échographie Doppler et la phlébographie si nécessaire.

**Notre étude ne changera pas cette attitude** : simplement le diagnostic échographique de TVP sera réalisé par le médecin radiologiste Josée Dubois qui communiquera les résultats à l'assistante de recherche Christel Beck.

##### ***5.4.1.1. Évaluation échographique :***

Soit J0 : jour de pose du CVC.

Les Doppler de la voie veineuse cathétérisée se feront (1 jour sur 2) aux jours : **J2, J4, J6 ou J7 puis 1 fois par semaine** tant que le CVC reste en place.

En outre, un Doppler doit être réalisé dans tous les cas suivants :

- Apparition de signes cliniques évidents de TVP
- Absence de reflux au niveau du CVC

#### *5.4.1.2 Évaluation phlébographique :*

Elle sera réalisée si l'échographie donne un résultat douteux. Il s'agit de l'attitude habituelle des cliniciens.

### **5.4.2. Critères diagnostiques**

#### *5.4.2.1 Le Doppler est positif :*

L'obstruction de la veine est confirmée par : la visualisation du thrombus ou la présence de signes indirects comme : l'absence de flux spontané, l'absence de phase du flux avec le rythme respiratoire, une incompressibilité de la veine et la visualisation d'un réseau veineux collatéral.

#### *5.4.2.2 Le résultat du Doppler est douteux mais la phlébographie est positive :*

La thrombose est confirmée par la visualisation du thrombus.

### **5.5 Autres variables dépendantes d'intérêt : le traitement et les complications de la TVP.**

#### **5.5.1. Traitement de la TVP constituée**

Selon l'importance et la localisation du caillot, le médecin traitant décidera :

- la surveillance du CVC laissé en place avec ou sans traitement par héparine ou urokinase
- ou le retrait du CVC avec ou sans traitement anticoagulant associé.

La désobstruction du cathéter se fait grâce à l'urokinase à la dose de 5000 U/ml: 1,5 à 3 ml / lumière du CVC. Pour une anticoagulation systémique, après un bolus intraveineux de 75 U/kg, les doses d'héparine utilisées varient de 20 à 28 U/kg/heure selon l'âge de l'enfant et ajustées selon les résultats de l'APTT.

Si un traitement thrombolytique systémique est entrepris, l'urokinase sera préférentiellement préférée à la streptokinase (en raison des risques de sensibilisation de celle-ci) : après une dose de charge de 4000

U/kg, les doses varient de 150 à 4000 U/kg/heure pour 6 heures. La thrombolyse systémique est rarement nécessaire.

#### *5.5.1.1 Surveillance d'une bonne réponse au traitement*

Elle implique une surveillance biologique (APTT, surveillance des plaquettes) et une surveillance échographique (Doppler de contrôle à la sortie du service, à la sortie de l'hôpital, et à l'arrêt du traitement anticoagulant) pour surveiller la régression ou la non évolution du caillot.

#### *5.5.1.2 Devenir des enfants qui ont eu une TVP*

Ils auront la surveillance clinique habituelle mais aux fins de l'étude nous collecterons les résultats de la visite clinique du premier mois.

### **5.5.2 Les complications de la TVP :**

On considère qu'une complication est due à une TVP si l'une des complications suivantes se produit au moment ou après l'apparition de la TVP et si cette complication est attribuée à la TVP par un comité d'experts (le médecin hématologiste, un intensiviste et la radiologiste). La complication sera attribuée à la TVP si 2 ou 3 experts sur 3 se prononcent de façon indépendante en faveur de cette association et si tous les experts peuvent se rallier à ce point de vue après discussion.

Les critères diagnostiques sont :

- Perte de l'accès veineux : impossibilité d'injecter une solution dans la veine cathétérisée et thrombosée.
- Extension de la thrombose à la veine cave : volumineux caillot sanguin obstruant partiellement ou totalement la veine cave (inférieure ou supérieure).
- Migration du caillot dans l'oreillette droite : la présence du caillot est diagnostiquée par échographie Doppler.
- Thrombophlébite septique par surinfection du caillot : il y a présence de signes d'infection généraux et/ou locaux (au point d'insertion du CVC) ; le diagnostic ne peut être vérifié que par la culture de l'extrémité du CVC retiré et/ou culture du thrombus s'il y a eu exérèse de celui-ci.

- Embolie pulmonaire par migration du caillot : migration du thrombus au niveau de l'artère pulmonaire ou de l'une de ses branches. L'embolie est diagnostiquée par scintigraphie pulmonaire. La recherche d'EP se fait seulement en cas de suspicion clinique.
- Syndrome post-phlébitique : se caractérise par un oedème au niveau du membre concerné persistant 3 mois après le diagnostic de TVP .
- Décès : attribué à une TVP. En cas de décès de cause inconnue, une autopsie est la plupart du temps demandée aux familles.

### **5.6 Fin de l'étude d'un cas**

L'étude d'un cas prend fin quand le CVC a été retiré ou bien quand un patient porteur d'un CVC quitte le service des soins intensifs avec son cathéter toujours en place.

S'il y a eu TVP, le patient est suivi ultérieurement afin de surveiller l'efficacité du traitement et l'éventuelle apparition de complications. Il s'agit du suivi normal d'un patient ayant eu un épisode thrombotique.

### **5.7 Notification des résultats des Doppler**

Chaque jour, l'assistante de recherche signalera au radiologiste les malades qui doivent subir un examen échographique des voies veineuses cathétérisées, et recueillera ensuite les feuilles de résultats .

*Voir la feuille de relevé des données radiologiques en annexe.*

### **5.8 Recueil des données**

Le recueil des données se fera sur chaque cahier d'observation et cela de façon quotidienne.

*Voir le livret d'observation en annexe.*

## **6 - PERTINENCE DE L'ÉTUDE PROPOSÉE**

Les CVC sont la première cause de TVP chez l'enfant. Ces thromboses non seulement génèrent des coûts élevés (le coût total de traitement d'une TVP est de 1394\$ US (33)) mais surtout elles sont grevées d'une morbidité importante.

Jusqu'à ce jour, aucune étude d'incidence incluant un nombre conséquent de CVC et caractérisant les marqueurs et facteurs de risque n'a été entreprise en service de soins intensifs pédiatriques, il nous semble donc pertinent de réaliser une telle étude.

## 7 - CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Ce projet de recherche n'entraîne aucun inconvénient pour les patients ; au contraire il va permettre de resserrer leur surveillance. Il a été établi que même les TVP asymptomatiques peuvent entraîner des complications : il est donc nécessaire de les diagnostiquer. Au cours de cette étude d'incidence, certaines TVP qui seraient passées inaperçues auparavant vont pouvoir être diagnostiquées. Le traitement qui s'en suivra sera individualisé selon la démarche clinique habituelle.

Nous prendrons l'avis du Comité d'éthique quant à la pertinence de signer un formulaire de consentement. Nous soumettons une lettre d'information aux parents et un formulaire de consentement qui pourront servir à cette fin si nécessaire. Cependant, nous croyons que la signature d'un formulaire de consentement n'est pas vraiment nécessaire étant donné que les démarches proposées par cette étude (ex : l'échographie Doppler) sont parfaitement inoffensives.

## 8 - CHRONOLOGIE DE L'ÉTUDE

- 1- Revue de la littérature : 1 mois
  - 2- Rédaction du protocole : 1 mois
  - 3- Rédaction et validation des cahiers d'observation : 15 jours
  - 4- Avis du comité d'éthique : 1 mois
  - 5- Déroulement de l'étude proprement dite : 4 mois environ (l'étude doit inclure 90 CVC alors qu'en moyenne 300 CVC sont posés par année dans notre service)
  - 6- Enregistrement des données et analyse : 3 mois
  - 7- Rédaction d'un rapport : 4 mois
- Durée totale : 14.5 mois**



## 9 - BUDGET ET ADMINISTRATION DES FONDS

- CVC à inclure dans l'étude : 90
  - Durée moyenne de cathétérisation : 4 jours
  - Coût d'un Doppler : 57.50\$
  - Moyenne d'examen Doppler par CVC : 2
  - Coût des examens Doppler :  $90 \times 2 \times 57.5 = 10\,350\$$
  - Vacations de l'assistante de recherche:  $12\$/h \times 3h/j \times 120j = 4\,320\$$
  - Analyse statistique et temps informatique :  $35\ \$/h \times 10\ h = 350\ \$$
- **BUDGET TOTAL : 15 020 \$**

Les fonds obtenus pour ce projet d'étude seront gérés par le Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte Justine.

---

## 10 - BIBLIOGRAPHIE :

[ Reportée à la fin du mémoire ]

# ANNEXE

LETTRE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE  
CONSENTEMENT, CAHIER DE RECUEIL DES DONNÉES  
ET RELEVÉ DES RÉSULTATS ÉCHOGRAPHIQUES

## LETTRE D'INFORMATION AUX PARENTS

### TITRE DU PROJET DE RECHERCHE

Étude prospective sur l'incidence des thromboses veineuses profondes sur cathéters veineux centraux en réanimation pédiatrique

### RESPONSABLES POUR L'ÉTUDE

Dr Michèle David  
Service d'hématologie

Christel Beck, Pharm D

Dr Josée Dubois  
Service de radiologie

Dr Jacques Lacroix  
Intensiviste

---

### 1. DESCRIPTION

Votre médecin ou le médecin de votre enfant a dû installer un cathéter dans une veine centrale de façon à administrer les traitements.

La mise en place et le maintien de ce genre de cathéter peut occasionnellement provoquer la formation d'un caillot de sang. Celui-ci peut bloquer la veine. C'est ce qu'on appelle une thrombose veineuse profonde. Afin de détecter cette complication, nous souhaitons réaliser à répétition un examen échographique de la veine appelé Doppler. Cet examen consiste à envoyer des ultrasons sur la veine. Il ne cause pas de douleur, et ne s'accompagne pas de complication. Si un caillot est identifié, votre médecin traitant décidera si un traitement ou si le retrait du cathéter est nécessaire.

Cette étude nous permettra de déceler les caillots lorsqu'ils sont présents, ainsi que de déterminer, pour l'ensemble des patients, si des moyens de prévention devront être considérés à l'avenir. Si vous ou votre enfant participez à cette étude, un examen Doppler sera réalisé un jour sur deux pendant la première semaine, puis une fois par semaine tant que le cathéter restera en place.

## **2. RISQUE POTENTIEL**

Outre l'inconvénient de l'examen, il y a pas de risque connu associé à cet examen.

## **3. ALTERNATIVE**

Si vous ou votre enfant ne désirez pas participer à cette étude, un Doppler ne sera fait que si une thrombose est soupçonnée cliniquement, ce qui est l'approche habituelle.

## **4. CONFIDENTIALITÉ**

La confidentialité sera respectée, aucune information divulguant l'identité du patient ne sera diffusée au public sans votre consentement. Pour votre information, la formule de consentement sera insérée dans le dossier du patient.

## **5. PARTICIPATION**

La participation à la recherche est toujours volontaire. Si vous choisissez de ne pas participer, vous et votre famille continueront d'avoir accès aux meilleurs traitements disponibles à l'hôpital. Si vous choisissez de participer à cette étude, vous pouvez vous retirer ou retirer votre enfant de l'étude à n'importe lequel moment. Dans ce cas, vous ou votre famille, continuerez d'avoir accès aux soins de la meilleure qualité disponible à l'hôpital.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

28

**Étude prospective sur l'incidence des thromboses veineuses profondes sur cathéters veineux centraux en réanimation pédiatrique**

Je comprends que les procédures de recherche décrites dans le formulaire d'information aux patients m'ont été expliquées et que toutes les questions que j'ai posées ont été répondues à ma satisfaction. J'ai été informé des alternatives de participation à cette étude incluant le droit de ne pas participer, et le droit de me retirer ou de retirer mon enfant de l'étude sans explication et sans compromettre la qualité des soins que mon enfant ou moi-même recevrons à cet hôpital. Également, les risques potentiels et les inconvénients de l'étude m'ont été expliqués. Je comprends également les bénéfices possibles de participer à cette étude. Les médecins impliqués dans les soins de mon enfant sont disponibles afin de répondre à mes questions concernant l'étude ainsi que le traitement, maintenant ou dans le futur. Je pourrai à tout moment demander des informations supplémentaires. On m'a assuré que les données recueillies au sujet de mon enfant ou de moi-même seront confidentielles et aucune information qui pourrait dévoiler mon identité personnelle ne sera divulguée ou publiée sans ma permission.

Je comprends, cependant, qu'il n'y a pas de remboursement possible ni compensation financière. Pour plus d'information concernant cette recherche, je peux contacter le Dr. \_\_\_\_\_, investigateur responsable de cette étude au (514) 345-4931. De plus, je peux contacter l'ombudsman à l'Hôpital Ste-Justine pour des informations regardant les droits des patients sous programme de recherche.

À la signature de ce consentement, je recevrai une copie.

\_\_\_\_\_  
Patient (si 14 ans et plus)

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Parent, gardien légal

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Numéro du dossier

\_\_\_\_\_  
Témoin

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Médecin

\_\_\_\_\_  
Date

**Responsables du programme:**

- Dr Michèle David, hématologue/oncologue, 345-4931
- Dr Jacques Lacroix, intensiviste, 345-4931
- Mme Christel Beck, Pharm D

**Approuvé**

Le Comité d'éthique

Date: 12/10/96

Signé: *[Signature]*

		Service des Soins Intensifs Pédiatriques			
		Hôpital Sainte Justine			
		INCIDENCE DES THROMBOSES SUR			
		CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX			
		CAHIER D'OBSERVATION			
		NOM (3 premières lettres) :			
		N° inclusion :			
		Entrée le =			
		0.0 Données démographiques			
		0.1 Sexe =			
		0.2 Age =			
		0.3 Poids =			
		0.4 Motif d'hospitalisation aux SIP .....			
		0.5 Cancer		Présent	Absent
		0.6 Existe-t-il une thrombose récente :		Oui	Non
					NA
		0.7 Si oui, préciser le site : .....			
		0.8 Le malade arrive d'un autre Centre Hospitalier		Oui	Non
		0.9 Le malade arrive d'un autre service		Oui	Non
		0.10 Chirurgie veine cave sup		Oui	Non
					NA
		0.11 Il a déjà eu un (des) cathéter(s)		Oui	Non
					NA
		0.12 Site du ou des CVC antérieurs		.....	
					NA
		J	DATE	F/NF	RESULTATS
		DOPPLER	J2		
			J4		
			J		
		Total KTzation aux SIP :			

1.0 Données à Jo					
1.1	Date de pose du cathéter : J0=	....			
1.2	Heure de pose du cathéter :	.....			
	1.2.1 Lieu	Salle d'op	Urgence	SIP	
1.3	Matériel posé				
	1.3.1 CVC simple lumière	...			
	1.3.2 CVC double lumière	...			
	1.3.3 CVC triple lumière	...			
	1.3.4 CVC de thermodilution	.....			
	1.3.5 PIC	...			
1.5	Diamètre	..... Fr			
1.6	Longueur	..... cm			
1.7	Voie	1.9.1 Fémorale	Droite	Gauche	
		1.9.2 Jugulaire	Droite	Gauche	
		1.9.3 Sous Clavière	Droite	Gauche	
1.8	Circonstances				
	1.7.1 Urgent	oui	non		
	1.7.2 Suspicion d'infection	oui	non		
	1.7.3 Suspicion de thrombos	oui	non		
	1.7.4. Dysfonction du CVC	oui	non		
1.9	Changement sur guide	oui	non		
1.10	Difficultés de pose	oui	non	NA	
	1.8.1 Flush d'héparine	Non	<10 UI	10 à 20 UI	
1.11	Score PRISM J0	.....			
1.12	Etat septique présent				
	1.12.1 Température >38°5 ou < 36°		Oui	Non	
	1.12.2 Globules blancs >15000/mm3		oui	Non	
	1.12.3 Foyer initial		.....		
	1.12.4 Germe identifié		Oui	Non	
	1.12.5 Antibiothérapie en cours		Oui	Non	
1.13	Troubles de la coagulation				
	1.13.1 Taux de plaquettes		Hypoplaquet	Hyperplaquet	Nor
	1.13.2 Taux de prothrombine		....		NA
	1.13.4 APTT		.....		NA
	1.13.5 Fibrinogène	....	Hypofibrinog	Hyperfibrinog	NA
	1.13.6 D-Dimères		>0.5 mcg/ml	Absents	NA
	1.13.7 Héparine >10u/Kg/h		Oui	Non	
	1.13.8 AVK		Oui	Non	
	1.13.9 Déficit congénital en inhib. coag		Oui	non	NA
1.14	Vérification radiologique de la position du CVC		Bonne	Mauvaise	NA



		2.0 Données à J.....			
2.1	Dysfonction du CVC	oui	non	NA	
	2.1.1 Urokinase nécessaire	oui	non		
2.2	Présence de signes locaux	oui	non	NA	
	2.2.1 Pansement souillé	oui	non		
	2.2.2 écouvillonnage	positif	négatif		
2.3	Perfusions (préciser si IVAC ou pousse seringue)				
	2.3.1 Volume de perfusions par jour/lumière				
	2.3.2 Vitesse de perfusion moyenne / lumière/heure				
	2.3.3 Pression max /j				
	2.3.4 Type d'infusé et osmolarité max				
2.4	Particularités				
	2.4.1 Curarisation		oui	non	
	2.4.2 Héparinisation >10UI/Kg/h		oui	non	
	2.4.2.1 Dose tot. ds capteurs.....UI				
	2.4.3 Adm. de PFC sur la voie		oui	non	
	2.4.4 Adm. de culots sur la voie		oui	non	
	2.4.5 Prélèvements au niv CVC		oui	non	nombre
2.5	Signes généraux				
	2.5.1 Température >38°5 ou <36°		oui	non	
	2.5.2 Score de Glasgow le plus bas		.....		
	2.5.3 Faible Débit cardiaque		oui	non	NA
	2.5.4 État septique		oui	non	
	2.5.5 Suspicion ILC		oui	non	
	2.5.6 Signes cliniques de thrombose		Présents	Absents	
2.6	Résultats hématologiques				
	2.6.1 Taux de plaquettes	Nor	Hypoplaquet	hyperplaquet	NA
	2.6.2 Taux de fibrinogène	.....	Hypofibrinog	Hyperfibrinog	NA
	2.6.3 D-Dimères		>0.5 mcg/ml	Absents	NA
	2.6.4 TP		.....		NA
2.7	Foyers infectieux				
	2.7.1 hémoculture (germe) : Nbre de+:			Germe:	
	2.7.2 Culture du CVC		oui	non	.....
	2.7.3 Autre prélèvement positif		.....		
2.8	Ablation du CVC				
	2.8.1 Inutile				
	2.8.2 Infection liée au CVC				
	2.8.3 Thrombose liée au CVC				
	2.8.4 Dysfonction				
2.9	Complications TVP				
	2.9.1 Type de Complications		Présentes	Absentes	
			.....		

# ETUDE THROMBOSES SUR CATHETERS VEINEUX CENTRAUX

## RECHERCHE DE THROMBOSES VEINEUSES PAR ÉCHOGRAPHIE-DOPPLER

NOM (3 premières lettres) :

N°Dossier :

DATE :

APPAREIL UTILISÉ :

SONDE UTILISÉE :

SIGNES CLINIQUES: OUI/NON

SI PREMIÈRE ÉCHOGRAPHIE, DIAMÈTRE DE LA VEINE  
CATHÉTÉRISÉE :

RESULTATS	Thrombose partielle	Thrombose complète	Extension
Jugulaire			
Sousclavière			
Fémorale			
Autres			

COMMENTAIRES :

NOM DE L'EXAMINATEUR :

-----  
Protocole

# ETUDE THROMBOSES SUR CATHETERS VEINEUX CENTRAUX

## ÉCHOGRAPHIE DOPPLER DE CONTRÔLE

## PATIENT AYANT EU UNE THROMBOSE SUR CATHÉTER ##

DATE :

NOM (3 premières lettres) : N° DOSSIER :
---

VOIE THROMBOSÉE :

LA THROMBOSE ÉTAIT : PARTIELLE - TOTALE

Appareil utilisé :

Sonde utilisée :

RÉSULTATS DU CONTRÔLE :

EXAMINATEUR

# ETUDE THROMBOSES SUR CATHETERS VEINEUX CENTRAUX

## CONTRÔLE CLINIQUE

## PATIENT AYANT EU UNE THROMBOSE SUR CATHÉTER ##

DATE :

NOM (3 premières lettres) : N° DOSSIER :
---

RÉSULTAT DE L'EXAMEN CLINIQUE :

EXISTE-IL DES COMPLICATIONS : OUI-NON

Si oui, préciser le diagnostic :

RÉSULTAT DU CONTRÔLE ÉCHOGRAPHIQUE :

LE PATIENT DEVRA-T-IL ÊTRE REVU : OUI-NON

Si oui, pourquoi ?

A QUELLE DATE :

---

Protocole

---



# Chapitre II

## Article

## LETTRE A L'ÉDITEUR

November 29, 1997

Dr William F. Balistreri  
*The Journal of Pediatrics*  
Children's Hospital Medical Center, OSB-3  
3333 Burnet Avenue  
Cincinnati, OH 45229-3039  
USA

Sir,

We are submitting a manuscript entitled "Incidence and risk factors of Catheter-related Deep Vein Thrombosis in a Pediatric Intensive Care Unit. A prospective study." by Christel Beck *et al.* for consideration by the *Journal of Pediatrics*.

No part of this work has been published previously other than in abstract form and the manuscript is not submitted concurrently to another journal.

We think this paper merits consideration for publication for many reasons. 1° Our study is the first prospective study specifically evaluating the incidence of all central venous catheter-related thromboses in a pediatric intensive care unit. 2° We report both an incidence rate and an incidence density. 3° The diagnosis of thrombosis was based on objective testing with sequential Doppler ultrasonography at the patient's bedside. 4° It is the first multivariate analysis of risk factors and markers for catheter-related thrombosis in this setting. 5° A one month follow-up of patients with thrombosis was conducted.

All undersigned authors are responsible for reported research. They have participated in the concept and design, analysis and interpretation of data, drafting and revising of the manuscript and all have approved the manuscript as submitted.

-----  
Article

We propose the following reviewers:

**Dr Maureen Andrew**  
Hamilton Civic Hospitals  
Henderson General Division  
711 Concession Street  
Hamilton, Ontario  
L8V 1C3  
Canada  
Tel: (905) 527 2299 (ext 3771)  
Fax: (905) 575 2646

**Dr Murray Pollack**  
Chairman  
Critical Care Medicine  
Children's National Medical Center  
111 Michigan Avenue NW  
Washington, DC 20010-2970  
USA  
Tel : (202) 884 2131  
Fax : (202) 884 5724

and

**Dr Patrice Bret**  
The Toronto Hospital  
Department of Medical Imaging  
Eaton North 1250  
585 University Avenue  
Toronto, Ontario  
M5G 2C4, Canada  
Tel: (416) 340 4800 (ext: 3791)

We believe this study will be of interest to a broad readership.

Yours sincerely

Christel Chalmendrier-Beck, PharmD

Josée Dubois, MD

Andrée Grignon, MD

Jacques Lacroix, MD

Michèle David, MD

-----  
Article

**Incidence and risk factors of Catheter-related Deep Vein Thrombosis  
in a Pediatric Intensive Care Unit. A prospective study.**

By

Christel Beck<sup>1</sup>, Pharm D

Josée Dubois<sup>2</sup>, MD

Andrée Grignon<sup>2</sup>, MD

Jacques Lacroix<sup>1</sup>, MD

Michèle David<sup>1</sup>, MD

<sup>1</sup>Department of Pediatrics

<sup>2</sup>Department of Radiology

Hôpital Sainte-Justine

Université de Montréal

Montréal, Québec

Canada

Supported by the Fondation de l'Hôpital Sainte-Justine.

Presented in part at the 10th Annual Congress of the European Society of  
Intensive Care Medicine. Paris, France, September 1997.

**RUNNING TITLE: Catheter-related Deep Vein Thrombosis**

Correspondence to :

Michèle David, MD

Division of Hematology-Oncology

Hôpital Sainte-Justine

3175 Chemin Côte Sainte Catherine

Montréal, Québec

H3T 1C5, Canada

Tel: (514) 345 4639

Fax: (514) 345 4884



**ABBREVIATIONS :**

CI: confidence interval

CVC: central venous catheter

DVT: deep vein thrombosis

OR: odds ratio

PICU: pediatric intensive care unit

PRISM: pediatric risk of mortality

TPN: total parenteral nutrition

US: ultrasonography

## SUMMARY

**Objective:** To estimate incidence and to characterize risk factors for central venous catheter (CVC)-related deep vein thrombosis (DVT) in a pediatric intensive care unit (PICU).

**Study design:** Consecutive children admitted to a PICU and requiring a CVC for more than 48 hours were examined by Doppler ultrasonography (Doppler US) of the catheterized vein at days 2, 4, 6 or 7 after insertion, and weekly thereafter until the CVC was pulled out. If a DVT was found, the patient had a clinical and Doppler US follow-up one month later.

**Results:** The incidence rate of CVC-related DVT was 18.3% (17/93) (95%CI= 10.2% to 25.8%). Thromboses were diagnosed within the first four days of catheter placement for 15/17 CVC-related thromboses (88.2%). Multivariate analysis showed that risk factors most predictive of CVC-related DVT were: presence of a cancer (OR=17.23, 95%CI=1.5 to 194) and young age (OR for age =0.72, 95%CI=0.54 to 0.96).

**Conclusion :** The frequency of CVC-related DVT is substantial in PICU. Risk is highest during the four days following insertion and decreases thereafter. The clinical impact, optimal prevention and therapy of these thromboses remain to be determined.

**Key Words :** Child, critical care, prospective study, intensive care unit, central venous catheter, thrombosis, venous thrombosis.

## INTRODUCTION

CVC are essential in the management of critically ill children. The use of CVC can lead to mechanical, infectious and thrombotic complications. CVC-related thromboses can be due to several factors, including endothelial damage, flow disturbance around the CVC, infusate characteristics, and catheter material (1-3). These thromboses are to be distinguished from fibrin sheath formation around the catheter and from catheter occlusion, since they represent intravascular clot formation, with the potential for significant morbidity and mortality. With their increasing use, CVC have become the first cause of DVT and pulmonary embolism in children (4, 5).

Many of CVC-related DVT occur with long term CVC use in children with cancer and/or requiring TPN. The incidence rate of DVT related to short-term use of CVC in a PICU setting, is not well characterized in the literature. We did not find any study in the English literature that prospectively evaluated the incidence of DVT related to CVC inserted in both the upper and lower venous systems in the PICU.

The purpose of this study was to prospectively determine the incidence of CVC-related DVT in the PICU, to determine the incidence density of thromboses in this setting, using sequential Doppler US, and to characterize associated risk factors.

## MATERIALS AND METHODS

**Study population :** Consecutive children 0 to 18 years old admitted to the PICU of Sainte-Justine Hospital, were eligible for the study if it was estimated by the attending intensivist that a CVC would be required for more than 48 hours. Sainte-Justine Hospital's PICU is a 22-bed multidisciplinary unit in a tertiary care pediatric university teaching hospital serving all medical and surgical specialties. This study was approved by the local ethics committee and inclusion was done after parental consent.

**Materials :** - *All inserted catheters* were polyurethane multilumen CVC (Arrow™, Arrow International, Reading, PA, USA) of 4 to 7 French size and 5 to 20 cm length. Catheters were inserted by residents, fellows, anesthetists or pediatricians using Seldinger technique at the bedside in the PICU for medical and trauma patients or in the operating room for surgical patients admitted to the PICU the same day. The anatomical site of CVC insertion was the choice of the operator. A chest X-ray was performed systematically after insertion of intrathoracic CVC. CVC were not changed routinely, but kept in place until no longer needed. Ports were flushed with a solution of heparin sodium (100 UI/ml) in normal saline every 6 hours when fluids were not given into a line.

- *Sonographic examinations* were performed by the same two experienced radiologists (JD or AG) at the bedside with a Philips unit (Sonodiagnost 800™, Irvine, CA, USA) with a linear array or sector scanner 5, 6.5, and 7.5 MHz transducer using real-time observation with gray-scale imaging,

color Doppler sonography and Doppler waveform analysis. For the upper neck veins, the patient was placed in a supine position with the head turned away from the side of the examination. All vessels of the upper and lower extremity were imaged in a transverse plane for localization and in the longitudinal plane for gray scale evaluation with compression, color Doppler interrogation and spectral analysis. Bilateral examinations were always performed.

**Methods :** - *Day 0* was the day of catheter insertion. Doppler US of central veins was performed on days 2, 4, 6 or 7 after insertion and weekly thereafter until the line was pulled out. Supplementary Doppler US examinations were performed if there were symptoms suggestive of DVT or major dysfunction of the CVC (inability to flush or to draw back blood through the CVC).

- *Diagnostic criteria of thrombosis:* The radiologist diagnosed a DVT if at least two of the following criteria were fulfilled: echogenic filling defects, non compressibility, loss of respiratory variability and vessel pulsations, no flow detected or abnormal Doppler waveforms distal to the occlusion segment. The diagnosis of DVT was considered doubtful if only one positive criteria was present.

DVT was considered symptomatic if there was at least one of the following signs or symptoms: swelling, pain, discoloration of the related limb or superior vena cava syndrome. Complications of a DVT that were considered for analysis included symptomatic pulmonary embolism documented by ventilation perfusion lung scan or angiography, secondary infection of the thrombus and death.

- *Potential risk factors and markers:* The data collected prospectively during PICU stay were demographics (age, weight, gender), presence of a

cancer, prior DVT, admission specialty (medical or surgical), PRISM score at the day of CVC insertion (Day 0), platelet count at Day 0, location of CVC insertion (operating room or PICU), site of CVC insertion (internal jugular, external jugular, subclavian, femoral), CVC size, prior CVC inserted in the same vessel and catheter duration. The following data were collected daily: muscle relaxant use, presence of positive blood culture, intravenous rate, use of hyperosmolar drugs (osmolarity > 1000 mOsm/Kg of water), administration of TPN and blood products through the CVC, blood samplings through the CVC.

CVC dysfunctions and clinical findings were also recorded daily.

- *Management*: Treatment of catheter-associated thrombosis in children is not standardized in the literature. Because of this, the therapeutic decisions (withdrawal of the catheter or not; anticoagulation or not; duration of anticoagulation), were individualized, after discussion with the attending physician.

- *Follow-up*: A follow-up with clinical examination and Doppler US control was planned one month after the diagnosis for each patient with a DVT.

**Statistical analysis**: Sample size was determined a priori (6). It was estimated that 90 CVC should be included to achieve a 95% chance of detecting a 15% incidence of catheter-related thrombosis ( $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.2$ ).

Incidence rate was defined as the number of CVC-related DVT divided by the total number of CVC included. Incidence density corresponds to be number of new cases per unit-person-time (1000 patients-days) under risk in a given time interval. In our study, incidence density was defined as the number of CVC-related DVT divided by 1,000

CVC-days. This density was calculated day by day, dividing the cumulative number of patients with CVC-related DVT on day, by the cumulative number of days with a catheter in place monitored up to that day for all patients (7).

Statistical analysis was done with the SAS Program (Released 6.11, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). A bivariate analysis of potential risk factors or markers was performed for patients with *versus* without DVT on initial catheterization, and compared using Chi-square analysis for categorical data and Wilcoxon's test for continuous data not normally distributed. Results were considered significant if the *p*-value was less than 0.05.

A multivariate analysis was realized by stepwise logistic regression, including every potential risk factor or marker with a score test inclusion criterion of  $p < 0.1$ .

OR of major risk factors are expressed with their 95% CI.

## RESULTS

From November 1996 to May 1997, 169 CVC were inserted in 150 consecutive patients in Sainte-Justine hospital's PICU; 43 patients were not eligible because of stay in PICU less than 48 hours (n=42) and age more than 18 years (n=1). Of 107 eligible patients, 31 were excluded for the following reasons: unwillingness to participate (n=12), impossibility to contact family or guardians to obtain consent (n=12), and inability to perform a Doppler US (n=7). Therefore, a total of 93 CVC inserted in 76 patients (30 female, 46 male) were included in our study. Sites of CVC insertion were internal jugular (46%), femoral (37%), subclavian (11%) and external jugular (6%).

### **Incidence :**

The overall incidence rate of CVC-related DVT was 18.3% (17/93, 95%CI= 10.2% to 25.8%). Two of four criteria were considered sufficient for the Doppler US diagnosis of DVT. In our study, eight of 17 episodes of thrombosis had all four criteria. In nine, there was no echogenic defect, but the other three criteria were present. The incidence rate of symptomatic thrombosis was 7.5% (7/93). Daily incidence density for CVC-related DVT is shown in **Figure 1**. Incidence density of CVC-related DVT increased from day 1 to day 4, and decreased thereafter. The mean incidence density for CVC-related DVT is 32.5/1,000 CVC-days.

### **Risk factors or markers for CVC-related DVT :**

Results of bivariate analysis of risk factors or markers are shown in **Table I**. (Some non significant variables are not included in the table). Groups were significantly different in regard to: patient age, weight, presence of a cancer and location of insertion.



Stepwise logistic regression analysis (**Table II**) retained 2 risk factors: presence of a cancer and young age.

**Presentation :**

There were 17 CVC-related DVT in 13 patients. Thrombi were detected by Doppler US on Day 1 (2 cases), Day 2 (6), Day 3 (4), Day 4 (3), Day 20 (1) and Day 21 (1). The sites were: external jugular (2), internal jugular (3), subclavian (4) and femoral (8). One patient had four sequential DVT (external jugular, internal jugular, femoral and subclavian), one had two (external jugular and femoral). Less than half of CVC-related thromboses were symptomatic (7/17). Symptoms appeared before doppler US became positive in one patient. In the other patients, Doppler US was positive one day before or on the same day clinical signs appeared. Six of 7 symptomatic thromboses were in the femoral veins. In 3 cases, it was impossible to decide on the presence of clinical signs because of major neck and facial oedema following neurosurgery or trauma. No patient had signs or symptoms of pulmonary embolism requiring investigation.

**Follow-up :**

One patient with an asymptomatic subclavian vein thrombosis had no specific therapeutic intervention. Four catheters were withdrawn without further therapy. Two were symptomatic. None had symptoms at one month follow-up. In one patient, Doppler US became negative after two weeks and was not repeated at one month. The other 3 patients had normal Doppler US at one month follow-up. The remaining 12 DVT occurred in 8 patients. All were treated with low molecular weight or standard heparin. Nine catheters were withdrawn. Six of these 12 DVT

were symptomatic. Three patients died of their underlying disease before their one month follow-up, of the 8 remaining evaluable patients, three were asymptomatic at one month, with normal Doppler US studies. The other two were the two patients with sequential thromboses. Both still had oedema of the leg at one month, one with positive Doppler US. The other declined the one month Doppler but had a normal Doppler US and clinical examination 3 months later.

## DISCUSSION

Both short-term and long-term CVC are associated with DVT and pulmonary embolism. CVC related DVT have been found in a large proportion of children with long-term CVC (8, 9). However, the incidence of CVC related DVT in the PICU is not well characterized.

Of 12 reports on DVT related to short-term use of CVC in the PICU published in the English literature, two are case reports of fatal pulmonary embolism and intracardiac thrombi following CVC insertion (10, 11). One study is an autopsy review, revealing thrombus and pulmonary embolism in 5 of 21 patients with CVC (12). Four studies used clinical signs and symptoms to diagnose DVT, with a reported incidence of 1 to 11% (13-16). The clinical diagnosis of DVT is known to be highly unreliable, however, and asymptomatic CVC related DVT can lead to fatal pulmonary embolism (10-12). Only one study used contrast venography, which is accepted as the gold standard for the diagnosis of upper, as well as lower extremity, DVT (17). In this study, CVC related DVT was found in 10% of internal jugular, and 27% of external jugular veins. In four studies, Doppler US was used as the diagnostic test (18-21). Incidence rates of DVT ranged from 10.7 to 34%. None of these studies evaluated CVC in both the upper and lower system, and none used sequential testing to determine an incidence density.

In our study, sequential Doppler US was used prospectively to determine both the incidence rate and incidence density of CVC related

DVT. DVT was found in 18.3% of catheterizations, with less than half being symptomatic.

Although contrast venography is the gold standard for the diagnosis of DVT, it is invasive and difficult to perform repeatedly. Doppler US has a high degree of sensitivity and specificity in adults with symptomatic lower extremity DVT (22), but a lower sensitivity in asymptomatic lower extremity DVT (23). The accuracy of Doppler US in the upper extremity has been greatly improved in recent years. In a study comparing Doppler US to venography, Bonnet *et al* (24) found a sensitivity of 93% in both symptomatic and asymptomatic adults with CVC-related DVT. A sensitivity of 94% and a specificity of 96% was reported in similar study by Koksoy *et al* (25). No comparative study has been performed in children. Inaccurate results, mainly false negative results, remain possible in both sites. Accordingly, our findings may have underestimated the true incidence of thrombosis in this setting.

Interestingly, in our study, most thrombi developed within the first four days of catheterization. This finding may have important implications in terms of prophylactic strategies in the future. DVT continue to occur, however, as long as CVC are in place, even if the incidence density decreases after four days, suggesting that CVC should be removed as soon as possible.

Multivariate analysis revealed that cancer and young age were the most significant risk factors for CVC related DVT. The OR for cancer (17.23) was the most striking. This is in agreement with previous findings (4). The significance of age may be due to the relationship of the size of the catheter to the size of the vessel. Although symptomatic DVT were more frequent in the femoral veins, statistical analysis did not retain the site of

catheterization as a risk factor for DVT (Table I). Nowak-Gottl *et al* (26) have recently shown that genetic risk factors for familial thrombophilia play an important role in catheter-related thromboembolism in children. In our study, we did not assess underlying thrombophilia systematically. Persistent swelling was present at one month follow-up in 2/10 patients, which is consistent with previous reports on DVT in children (4).

We conclude that CVC related DVT is a frequent problem in the PICU. Most DVT in this setting are asymptomatic and most develop within the first four days of catheterization. The clinical impact of these thromboses will need to be further defined, and effective surveillance and/or prophylactic strategies will need to be devised accordingly. Optimal therapy remains to be evaluated.

---

**REFERENCES**

[ Bibliographie reportée à la fin du mémoire ]

## ACKNOWLEDGEMENTS

---

We are indebted to Marie-Claude Guertin, M.Sc., for statistical analysis of the data.

**Table I** Bivariate analysis of risk factors or markers on initial catheterization.

Characteristic	With DVT n=12	Without DVT n=64	P
Age (years)	1.94±2.48	5.61±5.22	0.005
Weight (Kg)	11.63±10.40	20.56±16.02	0.033
Girl, n (%)	7 (58.3)	23 (35.9)	NS
Cancer, n (%)	3 (25) <sup>a</sup>	3 (4.7) <sup>b</sup>	0.017
Past history of DVT, n (%)	1 (8.3)	3 (4.7)	NS
Admission specialty:			NS
Medical, n (%)	7 (58.3)	20 (31.2)	
Surgical, n (%)	5 (41.7)	44 (68.8)	
PRISM score at Day 0	7.25 ± 4.33	5.89± 5.52	NS
Location of insertion :			0.036
Operating room, n (%)	4 (33.3)	42 (65.6)	
PICU, n (%)	8 (66.7)	22 (34.4)	
Site of insertion :			NS
Jugular, n (%)	3 (25)	36 (56.2)	
External Jugular, n (%)	1 (8.3)	4 (6.2)	
Subclavian, n (%)	3 (25)	6 (9.4)	
Femoral, n (%)	5 (41.7)	18 (28.1)	
CVC size			NS
4 Fr and 5 Fr, n (%)	7 (77.8)	33 (57.9)	
5.5 Fr and 7 Fr, n (%)	2 (22.2)	24 (42.1)	
TPN administration, n (%)	3 (25)	11 (17.2)	NS
CVC dysfunction, n (%)	2 (11.7)	7 (9.2)	NS
Catheter duration	6.17±6.07	4.77±4.29	NS

Data of continuous variables are expressed as mean ± SD

Note: DVT= deep vein thrombosis, NS=non significant, PRISM=pediatric risk of mortality, CVC= central venous catheter, Fr= french, PICU= pediatric intensive care unit, TPN= total parenteral nutrition.

<sup>a</sup> Central nervous system: 1; hepatoblastoma: 1; Langherans cell histiocytosis: 1

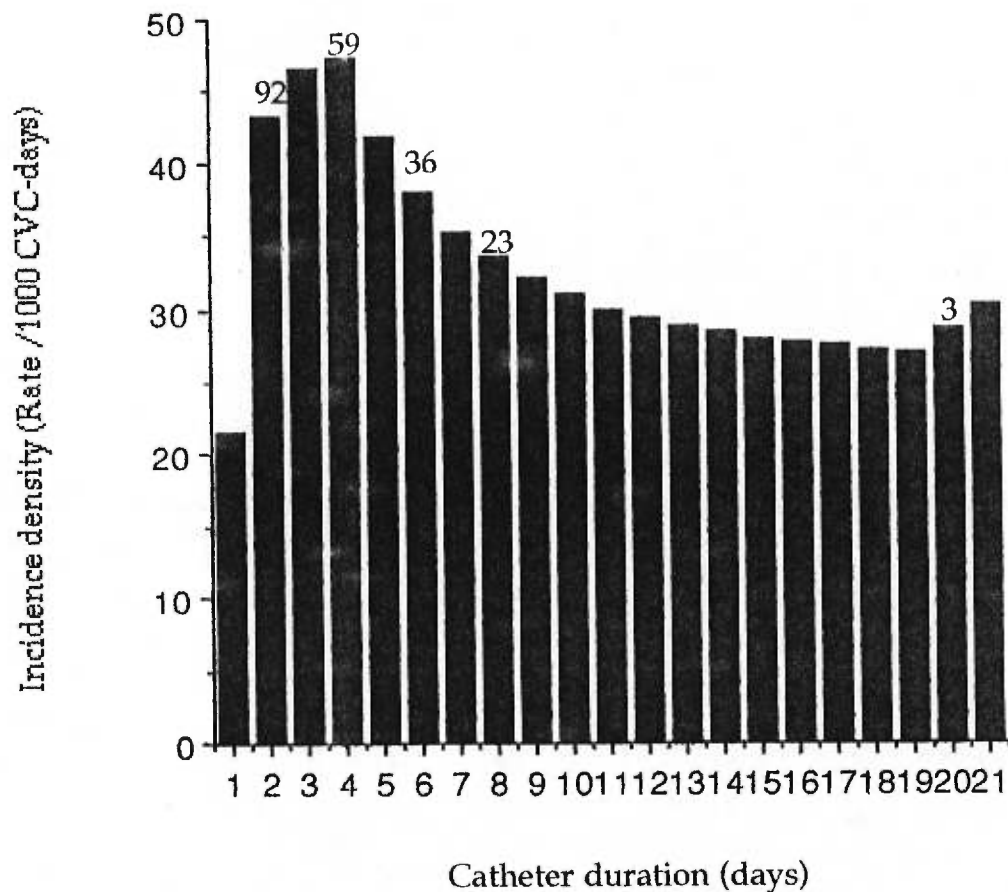
<sup>b</sup> Central nervous system: 2; lymphoblastic lymphoma: 1



**Table II.** Risk factors and markers of CVC-related DVT detected by multivariate analysis\*

<b>Risk Factor</b>	<b>Logistic regression coefficient</b>	<b>Standard Error</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Confidence Interval</b>
Cancer	2.84	1.24	17.23	1.5 - 194
Age	- 0.33	0.15	0.72	0.54 - 0.96

\* In the final discriminant function, age is quantitative (year) and cancer is coded as present (1) or absent (0).



**Figure 1:** Incidence density of central venous catheter (CVC)-related deep vein thrombosis (DVT) during pediatric intensive care unit stay. The daily probability of CVC-related DVT per 1,000 days of insertion is represented for days 1 through 21. The number over the bars represents CVC still in place at days 2, 4, 6, 8 and 20.



# Chapitre III

## Discussion et Conclusion

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Pour la première fois, une étude prospective portant sur un grand nombre de CVC rapporte en pédiatrie un taux d'incidence élevé (18,3%) de TVP liées aux CVC et une densité d'incidence plus élevée dans les quatre premiers jours de cathétérisation. Cette même étude caractérise les facteurs et marqueurs de risque les plus importants associés à ce type de thromboses, et enfin rapporte un suivi à un mois des patients ayant thrombosé.

Lors de notre recherche MEDLINE portant sur tous les articles publiés de 1985 à 1997 concernant l'incidence des thromboses liées aux cathéters en service de soins intensifs pédiatriques, nous avons retrouvé 12 études. Pour nous, l'étude d'incidence "idéale" devait regrouper plusieurs caractéristiques: être prospective, utiliser un moyen diagnostique fiable comme la phlébographie ou l'échographie Doppler, tous les sites de cathétérisation (c'est à dire les veines jugulaires, sous clavières et fémorales) devaient être concernés et enfin intégrer un nombre important de CVC. Parmi ces 12 études, une seule regroupait les caractéristiques voulues. Cependant les résultats de cette étude n'étaient publiés que sous forme de résumé de communication. De plus, ce résumé n'était pas encore publié au moment où nous terminions la rédaction du protocole. Ainsi, pour nous il s'avérait utile et important de réaliser une étude comportant toutes les qualités requises afin de mieux connaître l'incidence et les possibles facteurs et marqueurs de risque de ces thromboses dans notre service de soins intensifs.

Du point de vue épidémiologique, le devis de notre étude est une séquence de deux étapes. La première étape correspond à une étude descriptive puisque l'on détermine une incidence. La seconde étape est une étude analytique puisque l'on essaie de déterminer des facteurs et marqueurs de risque associés. En clair, notre étude se définit comme une étude épidémiologique descriptive et prospective.

La manière la plus correcte de procéder aurait été de faire deux études distinctes : une première étude descriptive dont le but aurait été de déterminer le taux d'incidence exact de thromboses puis une seconde

étude, analytique, de cohorte. Le calcul de l'effectif de la première étude est basé sur la table de Hulley (1) qui donne la taille de l'échantillon nécessaire pour une étude descriptive et prend en compte : la proportion attendue de l'évènement, l'erreur de première espèce et l'intervalle de confiance désiré. Le calcul de l'effectif de la seconde étude aurait alors été basé sur les tables de Schlesselman (2) qui prennent en compte le taux d'incidence de l'évènement (déterminé dans la première étude), la valeur cliniquement importante du risque relatif, l'erreur de première espèce et l'erreur de seconde espèce. Dans notre étude, la taille de l'échantillon a été basé sur la table de Hulley avec les valeurs retenues suivantes: taux d'incidence attendu  $P= 15\%$ ,  $\alpha= 0.05$ , et  $IC= 95\%$ . Ainsi, cette table nous indique que 90 CVC sont nécessaires. Les tables de Schlesselman nous indiquent aussi que 70 CVC sont nécessaires pour détecter un risque relatif  $\geq 3$  quand la proportion de l'évènement étudié est égale à  $15\%$ . Néanmoins, l'idéal pour l'analyse est de comparer deux groupes ayant des effectifs identiques (c'est à dire 35 *vs* 35) ce qui n'est pas le cas pour notre étude. A ce titre, l'analyse bivariée manque de puissance et certaines réserves peuvent alors être émises quant aux résultats non significatifs.

Les raisons du devis maintenant expliquées, il fallait aussi justifier le moyen diagnostique utilisé: l'échographie Doppler. En effet, pour diagnostiquer une TVP, la phlébographie est toujours considérée en 1997 comme le "gold standard". Néanmoins, la phlébographie est une méthode invasive comportant des risques et des contre-indications. De plus, elle ne peut être facilement pratiquée au lit du patient et ne peut être répétée de façon séquentielle. Du point de vue éthique, il était inconcevable de faire encourir des risques supplémentaires aux patients que l'on allait inclure dans notre étude. De plus, si l'échographie Doppler n'atteint pas la sensibilité et la spécificité de la phlébographie, ses performances sont très bonnes : les faux positifs restent exceptionnels et seuls les faux négatifs sont possibles surtout quand le thrombus est petit ou lorsque des veines collatérales se sont développées. L'échographie est non seulement sans risque pour le patient, mais en plus elle se pratique très facilement au lit du patient et peut être répétée sans problème. Il s'agissait donc de la meilleure méthode diagnostique à utiliser pour notre étude. Du point de

vue résultat, le taux d'incidence obtenu peut être sous estimé mais en aucun cas il est surestimé.

Lors de l'étude statistique, nous avons réalisé deux analyses : une première analyse bivariée puis une analyse multivariée. L'analyse bivariée a mis en évidence quatre facteurs et marqueurs de risque possible, l'analyse multivariée n'en a retenu que deux. En effet, l'analyse multivariée est une méthode qui prend en compte simultanément les effets de plusieurs variables. Elle permet de développer un modèle mathématique en contrôlant les effets simultanés de plusieurs variables pour garder l'effet indépendant de chacune. Sont retenues les variables dont la seule présence contribue à expliquer la variable dépendante. Ainsi, dans notre analyse : le cancer et le jeune âge ressortent comme facteur et marqueur de risque les plus prédictifs d'une TVP liée à un CVC.

Il nous était apparu essentiel de réaliser un suivi des patients ayant thrombosé afin de savoir si la morbidité et mortalité associées à ces TVP étaient conséquentes. Sur les treize patients qui ont été revus, deux patients présentaient encore des signes cliniques et échographiques de thrombose un mois après le diagnostic et aucun patient dans l'étude n'est décédé à cause de la TVP.

Ce travail de maîtrise fut extrêmement enrichissant, car il nous a permis de réaliser une recherche clinique de "A à Z". En effet, nous avons nous mêmes conçu l'étude, avons demandé les fonds et les avons obtenus, nous avons mis en place notre étude dans le service de soins, avons relevé les données, les avons compilées puis analysées. Enfin, nous avons rédigé la publication correspondante. Tout ceci bien sûr, avec l'aide des collaborateurs concernés, qui ont été nos guides et conseillers tout au long de l'année, et que nous tenons encore à remercier ici.

Mais ce travail n'est qu'un début. En effet, des questions se posent maintenant :

- Quel est l'impact clinique de ces thromboses ?
- Faut-il recommander une surveillance échographique systématique de tous les sites cathétérisés ?
- Faut-il traiter tous les enfants ayant thrombosé ?

- Faut-il prévenir ces thromboses par une thérapie anticoagulante systématique chez tout enfant porteur d'un CVC ou encore seulement chez les enfants présentant au moins un facteur de risque ?

Notre étude ne peut répondre à ces questions, mais souligne simplement que des essais cliniques se justifient dans l'avenir.

Que de travail intéressant ...



# Bibliographie



**BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE****Bibliographie du chapitre I**

1. David M, Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993;123(3):337-46.
2. Sellden H, Lannering B, Marky I, Nilsson K. Long-term use of central venous catheters in paediatric oncology treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:315-9.
3. Krafte-Jacobs B, Sivit C, Mejia R, Pollack M. Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995;126:50-4.
4. Di Costanzo J, Cano N, Martin J, Vadon D. Venous thrombosis during total parenteral nutrition with central venous catheters. Role of nutritive solutions. *Clin Nutr* 1982;1:201-5.
5. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children : first analysis of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
6. Jenicek M. *Epidemiology. The logic of modern medicine.* Montréal: Epimed International, 1995.
7. Wechsler R, Spirn P, Conant E, Steiner R, Needleman L. Thrombosis and infection caused by thoracic venous catheters : pathogenesis and imaging findings. *AJR* 1993;160:467-71.
8. Raad I, Luna M, Khalil S, Costerton J, Lam C, Bodey G. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994;271:1014-6.

9. Bennegard K, Curelari I, Gustavsson B, Linder L, Zachrisson B. Material thrombogenicity in central venous catheterization. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;26:112-20.
10. Horattas M, Dennis J, Fenton A, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity. Report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988;104:561-7.
11. Linder L, Curelaru I, Gustavsson B. Material thrombogenicity in central venous catheterization. *JPEN* 1984;8:399-406.
12. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq J, Otteni J. Thrombogenicity of central venous catheter: prospective study of polyethulene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol* 1984;1:361-65.
13. Moukarzel A, Azancot-Benisty A, Brun P, Vitoux C, Cezard J, Navarro J. M-mode and two-dimensional echocardiography in the routine follow-up of central venous catheters in children receiving total parenteral nutrition. *JPEN*: 1991;15:551-5.
14. Mc Gee W, Ackerman B, Rouben L, al e. Accurate placement of central venous catheter : a prospective randomized multicenter trial. *Crit Care Med* 1993;21:1118-23.
15. Shefler A, Gillis J, Lam A, O'Connell A, Schell D, Lammi A. Inferior vena cava thrombosis as a complication of femoral vein catheterisation. *Arch Dis Child* 1995;72:343-5.
16. Denny D. Placement and management of long-term central venous access catheters and ports. *AJR* 1993;161:385-93.
17. Gould J, Carloss H, Skinner W. Groshong catheter-associated subclavian venous thrombosis. *Am J Med* 1993;95:419-23.

18. Bonnet F, Lorifere J, Texier J. Evaluation of Doppler examination for diagnosis of catheter related deep thrombosis. *Intensive Care Med* 1989;15:238-40.
19. Koksoy C, Kuzu A, Kutlay J, Erden I, Ozcan H, Ergin K. The diagnostic value of colour doppler ultrasound in central venous catheter related thrombosis. *Clin Radiol* 1995;50:687-9.
20. Dollery C, Sullivan I, Bauraind O, Bull C, Milla P. Thrombosis and embolism in long-term central venous access for parenteral nutrition. *Lancet* 1994;344:1043-5.
21. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995;126:358-63.
22. Mahe V, Bonnal T, Riou J, Bernage F, Ecoffey C. Massive pulmonary embolism caused by thrombosis formed on a central catheter in a child. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:505-7.
23. Guindo J, Montagud M, Carreras F. Fibrinolytic therapy for superior vena cava and right atrial thrombosis : diagnosis and follow up with biplane trans oesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992;124:510-3.
24. Paut O, Kreitmann B, Silicani M, et al. Successful treatment of fungal right atrial thrombosis complicating central venous catheterization in a critically ill child. *Intensive Care Med* 1992;18:375-6.
25. Ross P, Ehrenkranz R, Kleiman C, Seashore J. Thrombus associated with central venous catheters in infants and children. *J Pediatr Surg* 1989;24:253-6.
26. Goutail-Flaud M, Sfez M, Berg A, et al. Central venous catheter complications in newborns and infants : a 587 case survey. *J Pediatr Surg* 1991;26:645-50.

27. Talbott G, Winters W, Bratton S, O'Rourke P. A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:288-91.
28. Berman WJ, Fripp R, Yabek S, Wernly J, Corlew S. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines. *Chest* 1991;99:963-7.
29. Mathews S, Luks Fi, Saint-Vil P, Ruest P. Abords vasculaires. In: Lacroix J, Gauthier M, Beaufils F, ed. *Urgences et Soins intensifs pédiatriques*. Paris: Doin, 1994: 21-48.
30. Hulley S, Cummings S. *Designing clinical research*, Williams and Wilkins ed., Baltimore: 1988.
31. Lachin JM. Introduction to simple size determination and power analysis for clinical trials. *Cont Clin Trial* 1981;2:93-113.
32. Pollack M, Ruttiman U, Getson P. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-6.
33. Anderson D, O'Brien B, Levine M, Roberts R, Wells P, Hirsh J. Efficacy and Cost of Low-Molecular-Weight Heparin compared with Standard Heparin for the prevention of Deep Vein Thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993;119:1105-12.

## **Bibliographie du chapitre II**

1. Chidi C, King D, Bales EJ. An ultrastructural study of the intimal injury by an indwelling umbilical catheter. *J Pediatr Surg* 1983;18:109-15.

2. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq J, Otteni J. Thrombogenicity of central venous catheter: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol* 1984;1:361-5.
3. Wakefield A, Cohen Z, Craig M, Connolley P, Jeejeebhoy K, Silverman R, et al. Thrombogenicity of Total Parenteral Nutrition solutions : I. Effect on induction of monocyte/macrophage procoagulant activity. *Gastroenterology* 1989;97:1210-9.
4. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children : first analysis of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
5. David M, Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993;123:337-46.
6. Hulley S, Cummings S. *Designing clinical research*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988.
7. Jenicek M. *Epidemiology. The logic of modern medicine*. Montréal: Epimed International, 1995.
8. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, Zlotkin S, Burrows P, Ingram J, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995;126:358-63.

9. Dollery C, Sullivan I, Bauraind O, Bull C, Milla P. Thrombosis and embolism in long-term central venous access for parenteral nutrition. *Lancet* 1994;344:1043-5.
10. Bagwell C, Marchildon M. Mural thrombi in children : potentially lethal complication of central venous hyperalimentation. *Crit Care Med* 1989;17:295-6.
11. Rockoff M, Gang D, Vacanti J. Fatal pulmonary embolism following removal of a central venous catheter. *J Ped Surg* 1984;19:307-9.
12. Derish M, Smith D, Frankel L. Venous catheter thrombus formation and pulmonary embolism in children. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:349-54.
13. Berman WJ, Fripp R, Yabek S, Wernly J, Corlew S. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines. *Chest* 1991;99:963-7.
14. Casado J, Valdivielso A, Perez L, Pozo J, Monleon M, Garcia J, et al. Subclavian vein catheterization in critically ill children : analysis of 322 cannulations. *Intensive Care Med* 1991;17:350-4.
15. Kanter R, Zimmerman J, Strauss R, Stoeckel K. Central venous catheter insertion by femoral vein : safety and effectiveness for the pediatric patient. *Pediatrics* 1986;77:842-7.

16. Stenzel J, Green T, Fuhrman B, Carlson P, Marchessault R. Percutaneous femoral venous catheterizations: A prospective study of complications. *J Pediatr* 1989;114:411-5.
17. Moore R, McNicholas K, Naidech H, Flicker S, Gallagher J. Clinically silent venous thrombosis following internal and external jugular central venous cannulation in pediatric cardiac patients. *Anesthesiology* 1985;62:640-3.
18. Krafte-Jacobs B, Sivit C, Mejia R, Pollack M. Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995;126:50-4.
19. Mc Neill M, Singh N, Moote D, Green M. Thrombosis of central venous catheters in infants and children : incidence and risk factors [Abstract]. *Crit Care Med* 1996;24:A-128.
20. Shefler A, Gillis J, Lam A, O'Connell A, Schell D, Lammi A. Inferior vena cava thrombosis as a complication of femoral vein catheterisation. *Arch Dis Child* 1995;72:343-5.
21. Talbott G, Winters W, Bratton S, O'Rourke P. A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:288-91.

22. Lensing A, Prandoni P, Brandjes D, Huisman P, Vigo M, Tomasella G, et al. Detection of deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989;320:342-5.
23. Jongbloets L, Lensing A, Koopman M, Buller H, Ten Cate J. Limitations of compression ultrasound for the detection of symptomless postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1994;343:1142-4.
24. Bonnet F, Lorifere J, Texier J. Evaluation of Doppler examination for diagnosis of catheter related deep thrombosis. *Intens Care Med* 1989;15:238-40.
25. Koksoy C, Kuzu A, Kutlay J, Erden I, Ozcan H, Ergin K. The diagnostic value of colour doppler ultrasound in central venous catheter related thrombosis. *Clin Radiol* 1995;50:687-9.
26. Nowak-Gottl U, Dubbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J, Vielhaber H. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* 1997;131:608-12.

### **Bibliographie du chapitre III**

1. Hulley S, Cummings S. *Designing clinical research*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988.
2. Schlesselman JJ. Sample size requirement in cohort and case control studies of disease. *Am J Epidemiol* 1974; 99 : 381-4.