

Université de Montréal

Étude de la densité d'incidence des thromboses veineuses profondes associées
aux cathéters veineux centraux installés par voie périphérique

par
Josée Dubois, M.D.

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 maîtrise
en sciences biomédicales
option recherche clinique biomédicale

Décembre 2005

©Josée Dubois, 2005



U)

4

USA

2006

v. 104

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Étude de la densité d'incidence des thromboses veineuses profondes associées
aux cathéters veineux centraux installés par voie périphérique

présenté par :
Josée Dubois, M.D.

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Eric Therasse, M.D.
président-rapporteur

Jacques Lacroix, M.D.
directeur de recherche

Georges Étienne Rivard, M.D.
membre du jury

RÉSUMÉ

Objectifs

Déterminer la densité d'incidence des thromboses veineuses profondes sur voie veineuse centrale à entrée périphérique chez l'enfant.

Méthodologie

Étude épidémiologique descriptive prospective d'une cohorte de 214 patients consécutifs adressés au service de radiologie pour installation d'une voie veineuse centrale à entrée périphérique. Les critères d'inclusion étaient: patient âgé de 0 à 18 ans, poids supérieur à 2,5 kg, voie veineuse centrale à entrée périphérique installée avec succès au membre supérieur. Tous les cathéters centraux à entrée périphérique ont été installés par les mêmes 3 experts (JD, FR, LG) sous fluoroscopie. L'objectif primaire était la détection de thrombose veineuse profonde, mais nous avons regardé la gaine de fibrine sur cathéter. La gaine de fibrine était définie par la présence d'une opacification linéaire le long du trajet du cathéter. Le diagnostic de thrombose était défini comme étant une obstruction complète de la veine sur le trajet du cathéter central. Tous les patients ont eu un suivi clinique, échographique et phlébographique. Une surveillance clinique et des échographies systématiques ont été faites aux jours 0, 2, 7, 14, 21 et 28 (± 1 jour), après 1 mois, et au retrait du cathéter afin de détecter la présence de thrombose. Une phlébographie était réalisée lors de l'insertion du cathéter central à entrée périphérique et lors de son retrait.

Résultats

Deux cent quatorze enfants (101 filles, 113 garçons) ont été inclus dans l'étude. Une gaine de fibrine a été observée chez 20 patients avec une incidence de 93,5 par 1,000 patients et une densité d'incidence à 4,00 par 1,000 jours-catheters. Vingt patients ont présenté une thrombose partielle ou complète avec une incidence évaluée à 93,5 par 1,000 patients et une densité d'incidence à 3,85 par 1,000 jours-catheters.

Conclusion

La densité d'incidence de thromboses associées aux cathéters centraux à entrée périphérique est faible. La majorité des patients sont asymptomatiques. L'impact clinique et les recommandations potentielles sur les indications de l'imagerie dans le suivi restent à évaluer.

MOTS CLÉS : Enfant, échographie, phlébographie

ABSTRACT

Purpose

To determine the incidence density of deep venous thromboses (DVT) associated with peripherally inserted central catheters (PICC) lines.

Materials and Methods

We conducted an epidemiological prospective study of 214 consecutive patients referred to the Department of Radiology of a university-affiliated hospital for peripheral insertion of a central venous catheter. The inclusion criteria were: patients aged 0-18 years, weight over 2.5 kg and PICC line successfully inserted in the arm. All PICC lines were inserted by the same experts (JD, FR, LG) under fluoroscopy. The primary outcome under investigation was DVT, but we also checked for fibrin sheath at catheter tip. Fibrin sheath was defined as the presence of a rail opacification along the catheter track. The diagnosis of thrombosis was defined as complete obstruction of the vein where the PICC line was inserted. All patients had clinical, ultrasonographic, and phlebographic follow-up.

Clinical and ultrasound examinations were systematically performed on day 0, 2, 4, 7, 14, 21 and 28 (± 1 day), 1 month later, and/or at withdrawal of the catheter. A phlebography was performed at insertion and at withdrawal of the PICC line in all patients. Another phlebography was performed before withdrawal when the diagnosis of thrombosis was suspected, but remained uncertain after a Doppler ultrasound study.

Results

The study population available for analysis included a total of 214 PICC lines inserted in 214 children (101 females, 113 males). Fibrin sheath was observed in 20 patients (incidence: 93.5/1,000 patients; incidence density: 4.0/1,000 catheter-days). Twenty patients presented either a partial or complete deep thrombosis; the incidence was 93.5 per 1,000 patients and the incidence density was 3.85 per 1,000 catheter-days.

Conclusion

The incidence density of PICC-related DVT is low when the catheter is inserted by experts. Most thromboses were asymptomatic. The clinical impact of PICC-related DVT and what is the optimal follow-up of PICC lines by imaging techniques remains to be determined.

Keywords: Child, ultrasound, phlebography, PICC lines

TABLE DES MATIÈRES

<i>Le projet de recherche</i>	1
Sommaire	2
Rôle du chercheur principal et des co-chercheurs	4
Introduction	7
Hypothèse	8
Objectifs de l'étude	8
Résumé de la méthode	8
Revue de la littérature	8
Descriptif de l'étude	16
Collecte des données	19
Recueil des données	25
Analyse statistique	25
Pertinence de l'étude proposée	29
Considérations éthiques	30
Bibliographie	31
<i>L'article soumis pour publication</i>	35
Abstract	36
Introduction	37
Materials and methods	37
Results	43
Discussion and conclusion	46
Acknowledgement	52
References	53
Captions for illustrations	65
<i>Discussion et conclusion</i>	75
<i>Curriculum vitae</i>	77

LISTE DES TABLEAUX

Le projet de recherche

Tableau 1. Principales études sur les complications des voies veineuses centrales à entrée périphérique	15
Tableau 2. Complications thrombotiques des voies veineuses centrales (excluant les voies veineuses centrales à entrée périphérique)	16
Tableau 3. Définition des infections nosocomiales	20
Tableau 4. Conditions cliniques connues comme étant associées aux coagulations intravasculaires disséminées	22

L'article

Table 1. Univariate Outcome Variables: Thrombosis	58
Table 2. Univariate Outcome Variables: Fibrin Sheath	62

LISTE DES FIGURES

L'article

- Figure 1 66
Thromboses and fibrin sheath plotted against the length (days) of catheter dwell time.
- Figure 2 67
Incidence density of thrombosis and of fibrin sheath plotted against the length (days) of catheter dwell time.
- Figure 3
18 y.o. boy with Hodgkin disease. Prior to day 28 of PICC use, neither fibrin sheath nor lumen occlusion was observed at ultrasonography.
- a) Ultrasonography at 28 days showed fibrin attached to the catheter. 68
- b) Spectral analysis displayed a normal flow in the left subclavian vein (arrow on PICC line). 69
- c) and d) 14 days after later, an ultrasonography was performed (c). 70
Complete thrombosis of the left subclavian vein was demonstrated on spectral Doppler (d). 71
- e) Phlebography confirmed the diagnosis of complete obstruction of the subclavian vein with opacification of collateral veins. 72
- Figure 4
42 y.o. girl with leukemia.
- a) Routine ultrasonography showed fibrin sheath around the catheter with a normal spectral analysis within the subclavian vein. 73
- b) Phlebography was performed at withdrawal of the PICC. Contrast was tracking along the pericatheter fibrin sheath. 74

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CI	Confidence interval
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CVC	Central venous catheters
CVCP	Cathéter veineux central installé par voie périphérique
DVT	Deep vein thrombosis
Échographie 2D	Échographie bidimensionnelle
Fr	French
FRSQ	Fonds de la recherche en santé du Québec
G	Gauge
OR	Odds ratio (rapport de cotes)
PICC	Peripherally inserted central catheter
PT	Prothrombine
SD	Standard deviation
US	Ultrasound

LE PROJET DE RECHERCHE

ÉTUDE DE LA DENSITÉ D'INCIDENCE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES ASSOCIÉES AUX CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX INSTALLÉS PAR VOIE PÉRIPHÉRIQUE

**Josée Dubois, M.D., Françoise Rypens, M.D.,
Laurent Garel, M.D., Michèle David, M.D.,
France Gauvin, M.D., Jacques Lacroix, M.D.**

SOMMAIRE

Les cathéters veineux centraux installés par voie périphérique (CVCP) sont des dispositifs médicaux stériles qui peuvent être utilisés à court ou long terme, à l'hôpital ou à domicile. Ces cathéters permettent d'administrer: les solutés, l'hyperlimentation parentérale, les dérivées sanguins, les antibiotiques et la chimiothérapie. Les cathéters veineux centraux installés par voie périphérique permettent un accès veineux fiable dont l'intérêt thérapeutique a été bien démontré.

De nombreuses études publiées, dont plusieurs étaient rétrospectives, ont fait état de la possibilité de pathologie iatrogène reliée à l'utilisation des CVCP. Les principales complications rapportées sont mécaniques, infectieuses et thrombotiques.

Notre travail de maîtrise a consisté en la réalisation d'une étude prospective sur la densité d'incidence des thromboses veineuses profondes associées au CVCP. Les patients éligibles étaient ceux suivis à l'Hôpital Ste-Justine et dont l'état clinique nécessitait la pose de ce type de cathéter. L'incidence de thrombose a été rapportée en termes de nombre de thromboses/1,000 patients et la densité en termes de nombre de thromboses/1,000 jours-cathéter. Une étude multivariée a permis de déterminer l'influence des différents marqueurs et facteurs de risque associés.

Une revue exhaustive de la littérature sur le sujet a été faite au préalable. Au meilleur de notre connaissance, aucune étude prospective avec un suivi rapproché et utilisant l'échographie 2D et Doppler pour la détection des thromboses veineuses profondes n'a été rapportée dans la littérature. De plus, l'utilisation de la phlébographie comme moyen de vérification de la thrombose post-exérèse n'a jamais fait l'objet d'une étude. Considérant qu'en pédiatrie la thrombose veineuse profonde peut être cliniquement asymptomatique, il nous a semblé intéressant de réaliser cette étude.

La rédaction du protocole a été réalisée par le chercheur principal en collaboration avec les co-chercheurs impliqués dans le projet (radiologues, intensiviste-pédiatre, hématologue, consultant en biostatistique).

Une fois le protocole rédigé et corrigé, nous avons soumis notre projet au Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Ste-Justine et déposé une demande de subvention auprès du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) afin d'obtenir les fonds nécessaires à la réalisation de l'étude. En avril 2004, le FRSQ nous accordait une subvention de 60,016 \$ pour la première année, avec possibilité de renouvellement pour une seconde année. Nous avons donc obtenu une subvention totale de 120,032 \$. Notre projet a reçu l'approbation du Comité d'éthique de l'Hôpital Ste-Justine le 18 mai 2004 et l'étude a débuté le 28 juin 2004. Le recrutement de patients s'est terminé le 4 novembre 2005.

Les différentes données cliniques et radiologiques ont été entrées dans une base de données. Toutes les études échographiques et phlébographiques ont été révisées. Dans les cas de discordance entre la revue rétrospective de l'imagerie et le rapport au dossier, une réévaluation à l'aveugle par 2 radiologues indépendants a été réalisée. En cas de discordance entre ces 2 radiologues, un 3^e radiologue était impliqué dans la décision finale. Une fois les données finalisées et analysées, un article scientifique a été rédigé et soumis à *Radiology* (revue scientifique médicale dont les articles sont révisés par un comité de pairs avant d'être acceptés pour publication).

Notre étude a démontré un taux d'incidence de thrombose profonde reliée au CVCP de 93,5/1,000 patients et une densité d'incidence de 3,85/1,000 cathéter-jours.

Les facteurs de risque suivants ont été analysés : âge, sexe, poids, conditions médicales sous-jacentes, présence de bactériémie, septicémie, et les facteurs de risque reliés aux cathéters. Seule la mutation 20210A-facteur a été retenue avec un $p = 0.039$, OR = 7.08, CI 1.11-45.15.

RÔLE DU CHERCHEUR PRINCIPAL ET DES CO-CHERCHEURS

Les chercheurs du projet sont les docteurs Josée Dubois, Françoise Rypens, Laurent Garel, Michèle David, France Gauvin et Jacques Lacroix.

Le docteur *Josée Dubois* est le chercheur principal du projet de recherche. C'est une radiologue qui s'intéresse aux applications de l'épidémiologie clinique à la radiologie pédiatrique. Elle étudie la relation possible entre cathéter intravasculaire et thrombose depuis déjà quelques années. Elle connaît tous les détails de la littérature portant sur la valeur diagnostique vis-à-vis des thromboses des différentes méthodes radiologiques disponibles. Elle a rédigé le formulaire d'enregistrement des données pour chacun des patients ainsi que plusieurs autres documents requis pour compléter le projet (ex.: définitions, guide de bonnes pratiques, formulaires de dépistage des cas ou "screening log", etc.). Elle a elle-même préparé les documents requis pour soumettre ce projet au Comité d'éthique du Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine et au Fonds de la recherche en santé du Québec. Son apport fut aussi majeur pendant la réalisation du projet de recherche puisqu'elle faisait partie de l'équipe de radiologistes qui avaient la responsabilité d'installer les voies veineuses centrales à entrée périphérique, puis de détecter et de confirmer le diagnostic de la variable dépendante principale du projet, soit les thromboses. Elle participait au comité d'attestation du diagnostic. Elle était responsable de vérifier la bonne marche du projet et la qualité de l'entrée des données dans la base de données. Elle était aussi responsable de guider les assistants de recherche qui collaboreraient au projet. Elle menait l'analyse des données et elle était responsable de rédiger le rapport de recherche. C'est aussi le docteur Dubois qui veillait au bon usage du financement reçu et qui a rédigé les rapports financiers avec l'aide du Service des finances de l'Hôpital Ste-Justine.

Le docteur *Françoise Rypens* est une collègue radiologue du docteur Dubois. Elle est une experte en échographie, modalité qui était l'instrument diagnostique principal du

projet de recherche. Elle est expérimentée quant à l'installation des voies veineuses à entrée périphérique. Son apport fut majeur pendant la réalisation du projet de recherche puisqu'elle partageait la responsabilité d'installer les voies veineuses, puis de détecter et de confirmer le diagnostic de thrombose. Elle était membre du Comité d'attestation du diagnostic et a contribué à la rédaction du rapport de recherche.

Le docteur **Laurent Garel** est un collègue radiologue du docteur Dubois. Il est un expert en échographie, modalité qui était l'instrument diagnostique principal du projet de recherche. Il a aussi, tout comme le docteur Dubois, une vaste expérience quant à l'installation des voies veineuses à entrée périphérique. Il a largement contribué à la rédaction du protocole. Son apport fut majeur pendant la réalisation du projet de recherche puisqu'il partageait la responsabilité d'installer les voies veineuses, puis de détecter et de confirmer le diagnostic de thrombose. Il était d'ailleurs membre du Comité d'attestation du diagnostic. Il a contribué à la rédaction du rapport de recherche.

Le docteur **Michèle David** et le docteur Dubois collaborent à des recherches sur les thromboses depuis de nombreuses années. Le docteur David a été l'auteur ou le collaborateur principal d'une portion importante des articles scientifiques publiés au cours des dernières années portant sur l'incidence, les facteurs de risque et l'impact clinique des thromboses en pédiatrie. Elle connaît en détail la littérature portant sur les thromboses en pédiatrie. C'est une hématologue qui a aussi une formation en épidémiologie clinique (McMaster University). Sa contribution à la rédaction du protocole de recherche fut donc majeure, notamment quant à la définition des facteurs de risque d'ordre hématologique. Son apport a été aussi majeur pendant la réalisation du projet puisqu'elle faisait partie du Comité d'attestation du diagnostic. Elle était responsable des tests en coagulation qui ont été faits au cours de l'étude. Elle a participé à l'analyse des données et à la rédaction du rapport de recherche.

Le docteur **France Gauvin** est une pédiatre intensiviste avec une formation en épidémiologie clinique. Elle s'intéresse en particulier aux complications associées à l'usage de produits sanguins, y compris les thromboses, et aux infections nosocomiales, y

compris les infections associées à des cathéters qui constituaient une des variables dépendantes secondaires importantes du projet de recherche. Elle a aussi une expertise en validation de tests et en statistiques. Toutes ses connaissances furent fort utiles pendant la rédaction du protocole. Le docteur Gauvin a contribué à la rédaction du protocole, du formulaire d'enregistrement des données pour chacun des patients, ainsi que du formulaire qui a été utilisé pour confirmer ou infirmer le diagnostic. C'est elle d'ailleurs qui présidait le Comité d'attestation du diagnostic et qui a rédigé le rapport des conclusions de ce comité au docteur Dubois. Elle a contribué à l'analyse des données et à la rédaction du rapport de recherche.

Le docteur **Jacques Lacroix** est un pédiatre intensiviste avec une formation en épidémiologie clinique. Il s'intéresse lui aussi aux produits sanguins, aux thromboses et aux infections nosocomiales depuis de nombreuses années. Il a l'habitude de mener à terme des projets de recherche clinique appliquée de grande envergure. Il a contribué à la rédactions du protocole de recherche et de nombreuses annexes (ex.: définitions, guide de bonnes pratiques, formulaires de dépistage des cas, formulaire d'attestation, etc.). Il a contribué à l'analyse des données et à la rédaction du rapport de recherche.

INTRODUCTION

Les thromboses veineuses profondes constituent une complication fréquente des voies veineuses centrales. Des études sur l'incidence des thromboses veineuses avec les cathéters centraux ont été réalisées en utilisant comme test diagnostique soit l'échographie Doppler ou la phlébographie.¹⁻⁸ La fréquence des thromboses veineuses profondes sur voie veineuse centrale a ainsi été évaluée entre 11 et 50% dont 30 à 86% étaient asymptomatiques chez les enfants. Cependant, ces résultats sont difficilement extrapolables puisque ces études portaient sur des cathéters à entrée centrale dont la majorité avaient été posés sur une veine fémorale. Ceci n'est pas le cas des voies veineuses centrales à entrée périphérique qui sont généralement installées dans le réseau veineux des membres supérieurs et qui sont les plus utilisées en pédiatrie présentement.

La fréquente absence de signes cliniques liés à l'apparition de collatérales serait sans importance si les thromboses veineuses profondes asymptomatiques n'exposaient pas entre autres au risque d'embolie pulmonaire. En raison de cette complication parfois létale, certains auteurs pensent que dans quelques groupes à risque (nutrition parentérale prolongée, cancer sous-jacent) une anticoagulation préventive devrait être envisagée.⁹⁻¹³

Depuis une dizaine d'années, les voies veineuses centrales à entrée périphérique (communément appelées "PICC lines") sont très fréquemment employées en pédiatrie. Elles sont surtout indiquées pour les accès veineux difficiles, l'antibiothérapie intraveineuse à domicile, l'administration de chimiothérapie et la nutrition parentérale. De plus, leur installation est moins coûteuse et leurs complications létales précoces sont réputées plus rares que celles des voies veineuses centrales posées chirurgicalement.

Quelques études sur les complications des voies veineuses centrales à entrée périphérique ont été publiées.¹⁴⁻²³ Dans la plupart des cas, les thromboses veineuses profondes n'ont été recherchées que par l'examen clinique, et les auteurs ont ainsi évalué l'incidence des thromboses veineuses profondes symptomatiques entre 0 et 4%.

L'incidence réelle des thromboses veineuses profondes sur voie veineuse centrale à entrée périphérique et de leurs complications n'est donc pas connue. Le risque de thrombose pourrait s'avérer plus grand en pédiatrie étant donné la taille réduite des veines chez les enfants. Or, de la précocité du diagnostic et du traitement des thromboses veineuses profondes, dépend la prévention de leurs complications.

HYPOTHÈSE

Nous émettons l'hypothèse que les voies veineuses centrales à entrée périphérique sont une cause significative de thrombose veineuse profonde chez les enfants.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Objectif primaire

Déterminer la densité d'incidence des thromboses veineuses profondes sur voie veineuse centrale à entrée périphérique chez l'enfant.

Objectifs secondaires

Déterminer les différents facteurs de risque pouvant être responsables des thromboses tels le poids de l'enfant, la taille des veines, la durée d'insertion, les antécédents de thrombose, le type de maladie, les agents de perfusion, l'infection et les anomalies biologiques sous-jacentes prédisposant aux thromboses (thrombophilies).

RÉSUMÉ DE LA MÉTHODE

Étude épidémiologique prospective de la densité d'incidence des thromboses veineuses profondes sur voie veineuse centrale à entrée périphérique chez des enfants adressés consécutivement au service de radiologie de l'Hôpital Ste-Justine pour installation d'une voie veineuse centrale à entrée périphérique.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Définition

Une **voie veineuse centrale à entrée périphérique** est un cathéter veineux central placé par voie percutanée sous guidance radiologique dans une veine périphérique des membres supérieurs ou inférieurs.

Une **thrombose veineuse profonde** se définit par la présence d'un thrombus obstructif ou partiellement obstructif dans une veine profonde. Ces thromboses profondes sont situées dans les veines axillaires, sous-clavières, jugulaires, innominées, cave supérieure, et/ou oreillette droite, veines fémorales, veines iliaques, veine cave inférieure.

Une **gaine de fibrine** est définie comme étant du matériel échogène adhérent au cathéter.

Une **embolie pulmonaire** est l'obstruction d'une artère pulmonaire consécutive à la migration d'un thrombus, lequel peut être ou ne pas être identifiable à l'imagerie.

Physiopathologie

La formation d'un thrombus intravasculaire est favorisée par 3 principaux facteurs incriminés dès 1856 par Virchow:²⁴

- la **blessure de l'endothélium** vasculaire par un traumatisme local ou une inflammation pariétale. L'étude expérimentale de Raad²⁵ a montré que 49% des veines cathétérisées présentent une hémorragie murale ou une thrombose, des calcifications, ou encore une inflammation ou une ulcération de la paroi;
- la **stase sanguine** secondaire au cathéter qui crée une occlusion partielle ou complète ou un bas débit cardiaque;
- l'**hypercoagulabilité** pouvant être due à des anomalies biologiques congénitales ou acquises collectivement appelées thrombophilies.

On peut distinguer 2 principaux types de thrombose veineuse profonde selon leur topographie initiale:³⁰

- les thromboses apparues au niveau du traumatisme endothélial créé par la ponction veineuse périphérique: les thromboses superficielles peuvent secondairement s'étendre aux veines profondes (i.e. **thrombose veineuse superficielle première**);
- les thromboses apparues au niveau du traumatisme pariétal situé en regard de l'extrémité du cathéter (i.e. **thrombose veineuse profonde première**). Ce traumatisme a probablement une origine mixte: mécanique (traumatisme direct du cathéter sur l'endothélium ou indirect par la pression exercée par les perfusions) et chimique (nature des solutés perfusés).

Pathogenèse

Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés dans la formation de thrombose veineuse profonde sur voie veineuse centrale.

Facteurs de risque de thrombose veineuse, quel que soit son site initial

- LA TECHNIQUE ET LE MATÉRIEL. Le calibre des veines cathétérisées et surtout le rapport du **calibre du cathéter** sur celui de ces veines: la stase sanguine serait favorisée par un rapport trop proche de 1.^{19,29} Certaines équipes considérant comme majeur ce facteur de risque posent chez les enfants des cathéters de plus petit diamètre. Cependant, aucune étude n'a été conçue pour étudier le risque de thrombose relié au calibre du cathéter utilisé.
- LE TYPE DE REVÊTEMENT DU CATHÉTER. Les cathéters en polyuréthane ont un revêtement qui a montré une thrombogénicité comparable à celle du silicone, respectivement 17% et 20%, et bien inférieure à celle du polyéthylène (70%) aujourd'hui abandonné.³¹

- Une étude sur 77 patients a démontré que des facteurs prothrombotiques étaient présents chez 23% des patients cancéreux et l'incidence de thrombose calculée sur cathéter était de 14%.²⁷
- L'INFECTION ASSOCIÉE.⁶ La colonisation du cathéter par des micro-organismes crée une inflammation locale qui favorise la formation du thrombus.²⁵
L'infection complique les cathéters centraux à entrée périphérique dans 0,8% à 42% des cas. Aucune relation directe entre l'infection et le risque de thrombose n'a encore été démontrée.
- LA DURÉE DU CATHÉTER. Selon Smith et al.²¹ les complications des cathéters centraux à entrée périphérique surviennent en moyenne au 20^e jour chez les adultes. Cette étude rapporte un taux de 35% de complications, dont 12% de thromboses sur une série de 197 cathéters. Selon une étude réalisée à l'Hôpital Ste-Justine et portant sur 93 patients,¹ il a été démontré qu'en unité de soins intensifs pédiatrique ces thromboses veineuses profondes ont une incidence plus élevée dans les 4 premiers jours de cathétérisme veineux central, soit 15 des 17 thromboses rapportées dans l'étude.

Chez les enfants, le poids corporel peut être un facteur de risque particulier qui a été évoqué mais dont la relation directe n'a pas été étudiée.^{6,8,32}

Facteur de risque de thrombose veineuse superficielle première

- Les **ponctions répétées** de la veine lors de la pose du cathéter aggravent le traumatisme local.^{8,25}

Facteurs de risque de thrombose veineuse profonde première

- La position de l'extrémité du cathéter: veine innominée ou sous-clavière.³⁰
- La nature et l'**osmolarité** des solutés perfusés par le cathéter. C'est ainsi, par exemple, que les solutions contenant des intralipides ont un effet protecteur,³⁸

alors que les solutions hyperosmolaires sont thrombogènes. Une osmolarité élevée a été rapportée comme induisant jusqu'à 44,4% de thrombophlébite.

Clinique

Les formes symptomatiques

Une thrombose profonde peut se manifester par les symptômes suivants:

- la **circulation collatérale superficielle**^{5,10}
- la **turgescence jugulaire**³
- le **syndrome cave supérieur**, parfois intermittent^{10,28}
- l'**œdème** du membre cathétérisé,^{8,28} la douleur, les signes inflammatoires
- la **fièvre**
- les **signes d'une complication** (ex.: embolie pulmonaire)

Dysfonction ou obstruction du cathéter

L'occlusion du cathéter, dépistée lors de l'incapacité à perfuser un soluté et/ou devant l'absence de reflux à l'aspiration, est selon certains auteurs très évocatrice de thrombose.^{8,10,28,33}

Les formes asymptomatiques

Les études prospectives avec dépistage systématique par échographie Doppler ou phlébographie de thrombose veineuse profonde sur voie veineuse centrale ont montré que 30 à 86% des thromboses sont asymptomatiques en pédiatrie.^{1,5-7}

Critères diagnostiques

MOYENS DIAGNOSTIQUES DE DÉTECTION DE THROMBOSE

LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE. Elle est peu sensible et peu spécifique. Néanmoins, un élargissement de la veine cave supérieure, un épanchement pleural récent ou des collatérales dilatées (crosse de l'azygos ou de l'artère intercostale gauche) peuvent être un signe d'appel chez un patient sans signe clinique.²⁴

LA PHLÉBOGRAPHIE. C'est la référence diagnostique ("gold standard"), mais elle comporte plusieurs inconvénients. Elle ne peut être réalisée au lit du patient, elle expose aux radiations ionisantes et elle nécessite une injection de produit de contraste iodé (risque d'allergie et d'insuffisance rénale).

Critère diagnostique: La phlébographie démontre un défaut de remplissage à l'intérieur de la veine avec la présence, particulièrement lorsque le thrombus remplit complètement la lumière, de veines collatérales.

L'ÉCHOGRAPHIE DOPPLER. Chez les adultes, sa sensibilité et sa spécificité dans le dépistage des thromboses veineuses profondes de l'extrémité supérieure sont élevées, respectivement 96% et 93%,³⁴ en comparaison avec la phlébographie. Aucune étude prospective chez l'enfant comparant l'échographie Doppler à la phlébographie n'a néanmoins été réalisée. Le nombre de thromboses dépistées par l'échographie Doppler pourrait être inférieur à la réalité.

Critères diagnostiques: Les critères échographiques de thrombose sont la visualisation du thrombus, la non compressibilité du vaisseau, l'absence de flux, la disparition des variations respiratoires du flux veineux et la visualisation de collatérales.³⁴

L'ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE. L'angiographie pulmonaire est le "gold standard" pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire.

Critère diagnostique: Cette technique est requise seulement si les autres moyens diagnostiques sont non concluants (scintigraphie de ventilation/perfusion et une échographie des membres inférieurs négative).³⁹ Le critère diagnostique de l'angiographie pulmonaire est un défaut endoluminal partiel ou complet de la lumière vasculaire.

Les complications des thromboses veineuses profondes

Certaines sont très graves. Deux études ont tenté d'évaluer leur effet sur la mortalité chez les enfants. Dans l'étude rétrospective de Berman et al. portant sur 37 thromboses

veineuses profondes, 8 (22%) étaient considérées comme directement responsables de la mort du patient.³⁵ Dans l'étude prospective réalisée entre 1990 et 1992 dans 15 centres pédiatriques canadiens, cette mortalité était évaluée à 2.2%.⁹

COMPLICATIONS À COURT TERME

- Embolie pulmonaire
- Trouble du rythme cardiaque
- Perte de l'accès veineux
- Thrombophlébite septique par surinfection du caillot
- Infections
- Hydrocéphalie: rarissime³⁶
- Chylothorax: rarissime³⁷
- Décès

COMPLICATION À LONG TERME

- Syndrome postphlébotique
- Perforation cardiaque
- Perforation veineuse
- Perte d'accès veineux

Revue des études publiées récemment

Les études sur les voies veineuses centrales à entrée périphérique (Tableau 1) se sont intéressées aux complications infectieuses beaucoup plus qu'aux complications thrombotiques.

En effet, seule l'étude de Valk¹⁴ comportait une échographie Doppler systématique lors du retrait de la voie veineuse centrale à entrée périphérique, mais sa technique n'a pas été précisée: recherchait-on une thrombose veineuse profonde ou seulement une thrombose superficielle? Quels critères échographiques de thrombose avaient été choisis? Dans cette étude, une thrombose cave supérieure a échappé au diagnostic échographique

(diagnostic angiographique 2 jours plus tard). Au total, on peut déduire de ces études que chez l'enfant, le taux de thrombose causée par un cathéter veineux central à entrée périphérique varie de 1% à 4%. Nous nous attendons à observer au moins le même taux, sinon un taux plus élevé dans notre étude.

Le nombre peu élevé de thromboses diagnostiquées dans ces études n'a pas permis de bien déterminer les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde.

Tableau 1: Principales études sur les complications des voies veineuses centrales à entrée périphérique

	Type d'étude	Nombre de VVCEP	Age ou poids au moment de la pose	TVP Nombre (%)
Dolcourt 1982 ¹⁹	prospective	17	0,7-3,5 kg	0
Durand 1986 ¹⁶	prospective	53	0,6-4,5 kg	0
Shulman 1986 ¹⁸	prospective	29	0,6-3,5kg	0
Goutail-Flaud 1991 ¹⁵	rétrospective	501	1-6kg	5 (1%)
Valk 1995 ¹⁴	prospective	130	0,5-4kg	5 (4%)
Loughran 1995 ²⁰	rétrospective	322	6-94 ans	1 (<1%)
Crowley 1997 ²²	prospective	486	0-18 ans	2 (<1%)
Dubois 1997 ¹⁷	prospective	276	0-18 ans	1 (<1%)
Smith 1998 ²¹	rétrospective	555	adultes	14 (2,5%)

VVCEP = voie veineuse centrale à entrée périphérique

TVP = thrombose veineuse profonde

Le Tableau 2 résume les principales études prospectives avec dépistage radiologique systématique (par échographie Doppler ou phlébographie) des thromboses veineuses profondes sur voie veineuse centrale à entrée non périphérique. L'incidence des thromboses veineuses profondes y est évaluée entre 11 et 50%. Ces études suggèrent que les cathéters veineux centraux à entrée centrale sont plus gros que les cathéters centraux à entrée périphérique, ce qui pourrait expliquer un taux plus élevé de thrombose.

Tableau 2: Complications thrombotiques des voies veineuses centrales (excluant les voies veineuses centrales à entrée périphérique)

	Type d'étude	Age (ans)	Type de VVC	Nombre de VVC	Détection de la thrombose	TVP Nombre (%)	Absence de signes cliniques
Valerio 1981 ⁴	prospective	Adultes	SC	22	Phlébographie	6 (33%)	5 (83%)
Bozetti 1983 ²	prospective	Adultes	SC	52	Phlébographie	15 (29%)	100%
Lokich 1983 ³	rétro et prospective	Adultes	SC	53	Phlébographie	22 (40%)	7 (32%)
Krafte-Jacobs 1995 ⁶	prospective	0-8	F	50	Doppler	13 (26%)	4 (31%)
Shefler 1995 ⁷	prospective	0-16	F	56	Doppler	6 (11%)	5 (83%)
Talbott 1995 ⁸	prospective	0-21	F	20	Doppler	7 (35%)	6 (86%)
Beck 1998 ¹	prospective	0-18	D	93	Doppler	17 (18%)	10 (59%)
Glaser 2001 ⁵	prospective	2-18	NP	24	Phlébographie	12 (50%)	9 (75%)

VVC = voie veineuse centrale

TVP = thrombose veineuse centrale

F = fémorale, SC = sous-clavière, D = divers (sous-clavière, jugulaire externe, fémorale, jugulaire),

NP = non précisé

DESCRIPTIF DE L'ÉTUDE

Classification de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive prospective d'une cohorte de patients consécutifs.

Patients, matériel et méthode

Sélection des patients

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ. Tout patient âgé de 0 à 18 ans, dont le poids est supérieur à 2,5 kg, dont la condition nécessite une voie veineuse centrale à entrée périphérique qui sera installée au service de radiologie de l'Hôpital Sainte Justine.

CRITÈRES D'INCLUSION. Tout patient éligible pour lequel un cathéter central à entrée périphérique a été mis en place avec succès. Point d'entrée périphérique au membre supérieur seulement. Voie veineuse centrale à entrée périphérique simple lumière.

N.B.: La pose d'un deuxième cathéter à entrée périphérique chez un même patient ne sera pas un critère d'exclusion, mais seules les données relatives au premier cathéter seront considérées dans l'étude.

CRITÈRES D'EXCLUSION A PRIORI

- Patient >18 ans
- Allergie au produit de contraste iodé
- Patient suivi en externe qui ne peut se conformer au protocole de suivi
- Refus de signer le formulaire de consentement
- Refus du médecin traitant de participer
- Échec d'insertion du cathéter

CRITÈRES D'EXCLUSION A POSTERIORI

- Dossier égaré
- Dossier incomplet au point d'empêcher toute analyse sur la densité d'incidence

Description du service

La phlébographie et la pose des cathéters veineux centraux à entrée périphérique seront réalisées dans la salle d'angiographie du département d'imagerie médicale de l'Hôpital Ste-Justine. Ces procédures seront réalisées par l'un des trois radiologues expérimentés suivants: Josée Dubois, Laurent Garel, Françoise Rypens.

La technique a été instaurée et développée en 1995 à l'Hôpital Ste-Justine. Plus de 650 cathéters sont installés annuellement dans le service de radiologie par ces trois radiologues.

Le retrait du cathéter et la phlébographie seront réalisés dans la même salle d'angiographie par ces mêmes radiologues.

Les échographies Doppler seront réalisées au département d'imagerie médicale, ou aux soins intensifs si nécessaire, par ces mêmes radiologues qui ont une expertise échographique en pathologie vasculaire.

Description du matériel utilisé

Les cathéters des voies veineuses centrales à entrée périphérique utilisés sont en polyuréthane, simple lumière, de la marque Luther Medical Products (Tustin, Californie).

Le diamètre du cathéter utilisé: L-CATH® Peel Away System est de 18G, 3,5Fr pour tous les patients.

Voies d'abord préférentiellement utilisées

Le point d'entrée est le plus périphérique possible (en dessous du coude).

Les veines préférentiellement choisies sont les veines de l'avant-bras (veines radiales ou cubitales superficielles). En seconde intention sont ponctionnées les veines basiliques, céphaliques ou brachiales.

Si le membre supérieur choisi n'a pu être cathétérisé, on tente une pose sur le membre controlatéral. L'accès périphérique aux membres inférieurs ne sera pas inclus puisque cet accès est réservé aux échecs d'installation aux membres supérieurs et l'entrée est la veine fémorale donc une voie considérée centrale.

Protocole de pose des voies veineuses centrales à entrée périphérique

Tous les cathéters inclus dans l'étude seront posés en salle d'angiographie, selon la méthode décrite dans l'étude de Dubois et al. publiée en 1997.¹⁷ Lors de la phlébographie du membre supérieur, avant l'insertion du cathéter, une acquisition radiologique par fluoroscopie sur le bras et le thorax sera réalisée.

Un contrôle radiologique de la position de l'extrémité du cathéter sera réalisé en fin de procédure. L'extrémité du cathéter doit se situer à la jonction veine cave supérieure et oreillette droite, soit à une vertèbre ou une vertèbre et demie en dessous de la carène.

Protocole d'entretien des voies veineuses centrales à entrée périphérique

Une perfusion continue (minimum 3 cc/hre) est maintenue pour protéger la voie veineuse centrale où le cathéter est clampé après avoir injecté 1,5 cc d'héparine Leo 100 IU/ml/24 hres.

Surveillance des thromboses

Trois infirmières ont été formées pour compléter les formulaires de données et assurer le suivi clinique pour la surveillance thromboses. De plus, des échographies Doppler sériées ont été réalisées aux jours 0, 2, 4, 7, 14, 21, et 28 (\pm 1 jour). Si l'examen Doppler était douteux ou positif, une phlébographie était réalisée.

Toute technique ou tout traitement (chirurgie, aspirine, héparine, etc.) susceptible de modifier l'incidence de thrombose sera noté.

COLLECTE DES DONNÉES

La densité d'incidence des thromboses sur cathéter central à entrée périphérique sera analysée selon trois aspects: le relevé clinique incluant les facteurs de risque reliés au patient et au cathéter, les critères échographiques et les critères phlébographiques.

RELEVÉ CLINIQUE

Les variables indépendantes: liste et définition des facteurs de risque.

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AU PATIENT

- Poids lors de la pose de la voie veineuse centrale à entrée périphérique.
- Maladie sous-jacente: fibrose kystique pancréatique, transplantation d'organe solide, infection, cancer, cardiopathie, autres.

- Cathéter antérieur.
- Bactériémie ou septicémie (voir Tableau 3 pour les critères).
- THROMBOPHILIE: Les deux principales thrombophilies héréditaires, à savoir le facteur V Leiden et la mutation 20210A du facteur II, seront recherchées systématiquement. Ces analyses sont présentement réalisées chez les enfants qui présentent une thrombose avec ou sans facteur de risque. Elles sont fréquentes dans la population (environ 7% de la population par ailleurs normale), mais il n'est pas clair qu'il y ait un bénéfice à connaître le statut d'un individu asymptomatique et il y a des implications négatives à le connaître en terme d'étiquette diagnostique. Pour cette raison, les analyses seront faites sans qu'elles puissent être liées au patient et les patients ne seront pas mis au courant de leur statut. Ces tests pourront être demandés sur une base clinique par les médecins traitants indépendamment de l'étude.

Tableau 3: *Définition des infections nosocomiales*

Nosocomial Infections*	Definitions
Catheter site inflammation	Catheter site inflammation could be diagnosed in the presence of lymphangitis, purulence, or at least two signs of inflammation (erythema, tenderness, increased warmth, or induration).
Catheter-related site infection	Catheter site inflammations with a positive semiquantitative culture of the catheter tip (15 colonies).
Catheter-related bacteremia.	There is catheter-related bacteremia if blood cultures obtained peripherally and centrally and a catheter segment culture are positive for the same organism.
Catheter-related sepsis	A catheter-related sepsis should be considered in the presence of clinical features consistent with bloodstream infection.
Nosocomial bacteremia.	There is nosocomial bacteremia if blood cultures obtained peripherally and centrally are positive for the same organism.
Nosocomial wound infection	Signs of inflammation, with or without pus, on wound visual inspection.

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS À LA POSE DU CATHÉTER CENTRAL À ENTRÉE PÉRIPHÉRIQUE

- Le nombre de ponction veineuse.

- CALIBRE DE LA VOIE VEINEUSE CENTRALE À ENTRÉE PÉRIPHÉRIQUE AU POINT D'ENTRÉE. La mesure sera faite sur le film de phlébographie avec ajustement des facteurs d'agrandissement. Le ratio cathéter/veine d'entrée sera calculé.
- POSITION DE L'EXTRÉMITÉ DE LA VOIE VEINEUSE CENTRALE À ENTRÉE PÉRIPHÉRIQUE. Sa position au moment du diagnostic de thrombose veineuse profonde devra être précisée (par l'échographie et/ou la radiographie pulmonaire). Tous les cathéters lors de la pose sont mesurés. La longueur du cathéter à l'intérieur et à l'extérieur du patient est notée sur une feuille de données.
- DURÉE D'INSTALLATION DU CATHÉTER. Le temps de fluoroscopie totale nous permettra d'évaluer le degré de difficulté de l'installation.

FACTEURS DE RISQUE RELIÉS AU CATHÉTER

- DYSFONCTIONNEMENT DE LA VOIE VEINEUSE CENTRALE À ENTRÉE PÉRIPHÉRIQUE. Absence de reflux sanguin ou impossibilité d'injecter un soluté par le cathéter. Les causes de ces dysfonctions sont multiples: caillot localisé à l'extrémité du cathéter n'entraînant pas d'obstruction du vaisseau, cristallisation médicamenteuse dans le cathéter, plicature du cathéter, véritable thrombose vasculaire, etc. La phlébographie et l'échographie réalisées lors du retrait du cathéter nous permettront d'évaluer le pourcentage de dysfonction imputable à une thrombose vasculaire, c'est à dire la spécificité de la dysfonction comme signe de thrombose.
- DURÉE DU CATHÉTÉRISME. Du jour de la pose à celui du retrait du cathéter (les fractions de journées seront comptabilisées comme une journée).
- NATURE DES SOLUTÉS PERFUSÉS PAR LA VOIE VEINEUSE CENTRALE À ENTRÉE PÉRIPHÉRIQUE.

Osmolarité des solutés

Hyperalimentation: Si oui: composantes

Produit sanguin: Si oui: inscrire les produits sanguins administrés et la quantité

Chimiothérapie : Si oui: inscrire les composantes

Antibiotiques: Si oui: lesquels?

- Infection: Voir Tableau 3
- COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE (CIVD) MANIFESTE. Les critères de CIVD manifeste seront les suivants tels que proposés par Levi*: présence d'une pathologie connue comme pouvant être associée à la CIVD (voir Tableau 4) ET score global aux tests d'hémostase ≥ 5

Tableau 4: Conditions cliniques connues comme étant associées aux coagulations intravasculaires disséminées

Infection sévère/sepsis
Trauma (e.g. polytrauma, neurotrauma, embolie graisseuse)
Destruction d'organe ou de tissus (e.g. pancréatite sévère, brûlures)
Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs
Tumeurs solides
Complications obstétricales (embolie de liquide amniotique, mort in utero, décollement placentaire)
Anomalies vasculaires
Kasabach-Merrit
Insuffisance hépatique sévère
Réactions toxiques ou immunologiques sévères
Morsures de serpent
Drogues récréatives
Réactions transfusionnelles
Rejet d'organe

CALCUL DU SCORE GLOBAL

- Numération plaquettaire : $>100 = 0$; $51-100 = 1$; $0-50 = 2$
- Élévation des D-Dimères : absente = 0; modérée = 2; forte = 3
- Allongement du temps de prothrombine (PT) : $<3 \text{ sec} = 0$; $3-6 \text{ sec} = 1$; $>6 \text{ sec} = 2$
- Fibrinogène : $\leq 1.0\text{g/L} = 0$; $>1.0\text{g/L} = 1$

Les tests d'hémostase ne seront pas mandatés par l'étude mais seront demandés sur une base clinique par le médecin traitant.

* Levi M, de Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Blood Reviews 2002; 16:217-223.

COMPLICATIONS DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES COMPLICATIONS À COURT TERME

- PERTE DE L'ACCÈS VEINEUX. Impossibilité d'injecter une solution dans la veine cathétérisée.
- THROMBOPHLÉBITE SEPTIQUE PAR SURINFECTION DU CAILLOT. Signes locaux et/ou généraux d'infection **ET** culture positive de l'extrémité du cathéter.
- EMBOLIE PULMONAIRE. Présence de thrombus dans une artère pulmonaire. Les principaux symptômes sont la tachypnée, la désaturation en oxygène, la tachycardie.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES COMPLICATIONS À LONG TERME

- LE SYNDROME POSTPHLÉBOTIQUE. Oedème persistant, douleur, décoloration, ulcération du membre homolatéral à la thrombose veineuse profonde, 3 mois ou plus après celle-ci.

Suivi du patient

CRITÈRES D'IMAGERIE: ÉCHOGRAPHIE ET PHLÉBOGRAPHIE

ÉCHOGRAPHIE DOPPLER

Une échographie de la veine périphérique d'entrée du cathéter et des veines centrales, incluant la veine cave supérieure ou inférieure, sera faite au jour 0, soit le jour de pose de la voie veineuse centrale à entrée périphérique.

Les échographies systématiques se feront aux jours 0, 2, 4, 7, 14, 21 et 28 (\pm 1 jour). Par la suite, les échographies systémiques seront faites à tous les mois ainsi qu'au retrait du cathéter. Des échographies supplémentaires seront réalisées en cas de:

- Signe clinique ou radiographique de thrombose veineuse profonde ou superficielle
- Signe clinique ou radiographique de complication(s)
- Surveillance de l'éventuelle extension d'une thrombose superficielle (1 échographie par semaine tant que le cathéter sera en place)

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES. Les critères de thrombose sont la visualisation du thrombus, la non compressibilité du vaisseau, l'absence de remplissage complet de la

veine, la visualisation des collatérales et la disparition des variations respiratoires du flux veineux.³⁴ Lors d'un diagnostic douteux ou en présence d'un diagnostic de thrombose confirmé par un radiologiste, un deuxième radiologiste effectuera à l'aveugle l'échographie Doppler et, s'il y a discordance, l'opinion d'un troisième radiologiste permettra de faire le consensus.

Si l'échographie Doppler ne permet pas d'éliminer une thrombose veineuse profonde, une phlébographie sera alors réalisée.

PHLÉBOGRAPHIE

Lors de l'installation du cathéter au jour 0, une phlébographie sera réalisée par fluoroscopie numérique comme cela se fait de façon standard actuellement. Lors du retrait du cathéter, une phlébographie sera réalisée ainsi qu'une opacification des veines centrales par le cathéter. Si un diagnostic de thrombose d'une veine centrale (soit la sous-clavière, la veine brachiocéphalique ou la veine cave supérieure) est fait par l'échographie Doppler, une phlébographie suivra.

CRITÈRES DE THROMBOSE À LA PHLÉBOGRAPHIE. Le diagnostic positif de thrombose veineuse profonde est basé sur l'existence d'un défaut de remplissage vasculaire en cas de thrombose partielle, ou d'une interruption complète du flux avec opacification de collatérales en cas de thrombose occlusive. Tous les films de phlébographie seront révisés à l'aveugle par 3 radiologistes. Le diagnostic sera retenu si 2 des 3 radiologistes considèrent qu'il y a thrombose.

FIN DE L'ETUDE D'UN PATIENT PORTEUR D'UNE VOIE VEINEUSE CENTRALE À ENTRÉE PÉRIPHÉRIQUE

L'étude d'un patient porteur d'une voie veineuse centrale à entrée périphérique prendra fin:

- Le jour de l'ablation de la voie veineuse
- Le jour du décès du patient s'il y a lieu

RECUEIL DES DONNEES

Stratégie de compilation des données

Les données seront relevées lors des visites cliniques et des échographies qui se feront dans un même temps respectivement au cours de l'étude par l'assistant(e) de recherche sur le livret d'observation individuel. Ces données seront codées et transcrites sur base de données (Excel®) puis analysées à l'aide d'un programme statistique (Statsview®).

Lors de la pose, le radiologue notera au livret d'observation:

- Les éventuels incidents et le nombre de ponctions veineuses nécessaires
- L'âge gestationnel, l'âge chronologique et le poids
- La pathologie sous-jacente (motif de la pose)
- Le calibre du cathéter, son point d'entrée et son trajet
- Le résultat de la phlébographie

Ultérieurement seront notés par l'assistant(e) de recherche **lors de l'évaluation quotidienne**:

- Les dysfonctions des voies veineuses centrales à entrée périphérique
- Les données cliniques: signes cliniques d'infection ou de thrombose veineuse profonde
- La nature et le volume des solutés perfusés par la voie veineuse centrale à entrée périphérique afin de calculer ultérieurement leur osmolarité et la quantité d'héparine perfusée
- Les données biologiques: biochimie, bactériologie et hématologie
- Les données radiologiques
- La durée du cathétérisme et motif(s) de sa cessation

ANALYSE STATISTIQUE

Taille de l'échantillon

Nous avons calculé la taille de l'échantillon de cette étude prospective en nous posant la question suivante: "Combien cela prend-il de patients pour détecter les facteurs de risque de thrombose les plus importants?" Nous avons fait ce calcul en nous basant sur les prémisses suivantes: les données de la littérature et celles que nous avons obtenues au cours d'une étude prospective que nous avons faites dans le passé et qui portait sur les thromboses associées aux cathéters veineux centraux.¹ Ces données nous font croire que nous devrions observer dans la présente étude une incidence de thrombose d'au moins 5%. Nous avons fixé les erreurs alpha (bilatérales) et bêta respectivement à 0,05 et 0,2. Avec de telles prémisses, cela prendrait au moins 49 patients par groupe pour détecter un facteur de risque dont le risque relatif serait d'au moins 5.

Nous nous attendons à ce que les infections constituent un facteur de risque important de thrombose. Nous savons que la prévalence d'infection est d'environ 23% chez les enfants traités en réanimation pédiatrique.⁴⁰ La durée de séjour des enfants traités en réanimation est courte (moins de 4 jours en moyenne). Nous nous attendons à suivre les patients inclus dans la présente étude beaucoup plus longtemps. C'est pourquoi il nous semble raisonnable de prévoir qu'au moins 23% des enfants admis dans l'étude vont contracter une infection. Si tel est le cas, il en découle qu'il faudrait inclure 196 patients dans la présente étude si l'on veut s'assurer d'y trouver au moins 49 patients qui contracteront une infection pendant qu'ils seront porteurs d'une voie veineuse centrale à entrée périphérique.

Il faut s'attendre à perdre quelques patients. Dans une étude antérieure semblable, le taux d'attrition était de 1%. Lachin⁴¹ fournit une formule qui permet d'ajuster le nombre de patients à inclure dans une étude pour s'assurer que l'échantillon voulu soit collecté. Nous avons estimé un nombre ajusté de patients à 200.

Statistiques de l'étude

Statistiques descriptives

Les données seront décrites à l'aide de proportions (ex. proportion de mâles) ou de moyennes et de leur écart-type ($x \pm SD$). Nous utiliserons plutôt la médiane ou des

centiles pour des données dont la distribution est asymétrique, si cela est approprié. L'incidence de thrombose sera décrite par un taux (ex. 50/1000 patients avec un cathéter central à entrée périphérique) et de densité d'incidence (ex. 22/1000 jours-cathéter). Le temps d'apparition des thromboses sera détaillé à l'aide d'une analyse de survie (courbe de Kaplan-Meier et test log-rank). L'erreur de type 1 sera fixée à 5% ($p < 0,05$, bilatéral). Une correction de Bonferroni sera utilisée en cas de comparaisons multiples.

Analyse statistique principale

Mis à part la description de la densité d'incidence, cette étude vise en premier lieu à déterminer quels sont les facteurs de risque de thrombose chez les patients porteurs d'un cathéter central à entrée périphérique. Une analyse statistique univariée sera faite pour chaque facteur de risque à l'étude en calculant le risque relatif de thrombose pour chacun d'eux ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Les variables continues seront transformées en variables dichotomiques, en retenant comme seuil la valeur possédant la meilleure valeur prédictive, c'est à dire avec la meilleure sensibilité et spécificité. Nous ferons ensuite une analyse multivariée afin de construire une équation permettant de prédire la survenue de thrombose. Pour ce faire, nous introduirons dans l'équation de façon progressive ("forward mixed approach") les facteurs de risque les plus significatifs et qui ont le plus de chances d'être indépendants les uns des autres; les critères d'inclusion seront un facteur avec un $p < 0,10$ et un rapport de vraisemblance à $-2 \log$ d'être exclu avec un $p > 0,10$ ("score test inclusion criteria of $p < 0,10$ and a $-2 \log$ likelihood ratio improvement exclusion criteria of $p > 0,10$ "). Nous tiendrons aussi compte de variables de confusion probables comme l'âge ou le poids des patients.

Analyses statistiques secondaires

Plusieurs objectifs secondaires seront poursuivis dans le cadre de cette étude. Nous pourrions décrire quelle est la pratique des médecins et quel est leur argumentaire clinique justifiant l'usage de cathéters centraux à entrée périphérique en pédiatrie. Nous aurons aussi l'occasion de savoir s'il existe une association entre les cathéters centraux à entrée périphérique et certaines complications (ex. perte de cathéter), ainsi qu'entre les thromboses et d'autres complications (ex. embolie pulmonaire). La force de l'association

sera évaluée statistiquement par un test de Chi carré pour les variables discontinues, alors que nous utiliserons un test t de Student pour les valeurs paramétriques ou "Wilcoxon rank sum test" pour les valeurs non paramétriques.

Nous tenterons aussi d'évaluer l'impact des thromboses. Pour ce faire, nous décrirons les taux de complications observées après les thromboses. Les patients qui ne présenteront pas de thrombose ne seront pas suivis d'aussi près que ceux ayant présenté une thrombose. Nous ne pourrions donc pas au cours de la présente étude évaluer l'impact attribuable aux thromboses, mais les données obtenues permettront d'organiser une étude subséquente sur ce sujet. Nous nous servirons alors de l'équation suivante pour calculer cet impact:

$$\text{Impact}_{\text{cas}} = \{ \text{taux}_{\text{cas}} - \text{taux}_{\text{contrôles}} \} / \text{taux}_{\text{cas}}$$

Autres analyses statistiques

Les données de base des patients inclus et exclus seront décrites sur un tableau permettant de vérifier si un biais de sélection a pu se produire. Quelques analyses statistiques seront faites quand cela semblera approprié pour certaines données cliniques de départ dont la différence semble particulièrement importante. Un tableau et une analyse statistique semblable seront faits pour comparer les patients inclus qui auront développé ou non une thrombose. Nous nous servirons de la même stratégie pour évaluer si la compliance aux soins à apporter pour l'entretien d'un cathéter central à entrée périphérique et si les co-interventions (ex. héparine) étaient semblables chez les porteurs d'un cathéter central à entrée périphérique ayant ou non développé une thrombose.

Autres considérations statistiques

Les limites supérieures et inférieures de certaines variables à l'étude, comme la concentration d'hémoglobine, varient avec l'âge. Nous nous servirons alors du score Z avant d'introduire de telles variables dans l'analyse multivariée.

L'analyse statistique des données sera faite à l'aide du logiciel SAS (SAS for Windows, release 8, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2000). Les analyses statistiques

seront faites par Marie-Claude Guertin, Ph.D. en statistiques travaillant à l'Institut de Cardiologie de Montréal.

PERTINENCE DE L'ÉTUDE PROPOSÉE

1. Déterminer la densité d'incidence des thromboses veines profondes associées aux cathéters centraux installés par voie périphérique.
2. Connaître les facteurs de risque de ces thromboses pourrait conduire à changer les approches thérapeutiques.
 - Jusqu'à maintenant, des cathéters de 3,5Fr étaient utilisés en première intention en imagerie médicale pour les voies veineuses centrales à entrée périphérique quel que soit l'âge des patients. D'autres équipes utilisent des cathéters de plus petit calibre chez les nourrissons et les enfants, en considérant de façon empirique que le risque de thrombose est alors moins élevé. Si ces cathéters de plus petit calibre réduisaient l'incidence des thromboses, nous pourrions changer notre choix de première intention. Il faudrait néanmoins comparer le bénéfice attendu par cette réduction de l'incidence des thromboses veineuses profondes à l'augmentation éventuelle de l'incidence des complications mécaniques mineures (occlusion du cathéter, fuite) qui rendent souvent nécessaire son changement.
 - Une anticoagulation en prévention primaire de la thrombose veineuse profonde pourrait être prescrite dans certains groupes à risque.
 - Si nous connaissions les signes les plus sensibles et spécifiques de thrombose veineuse profonde chez les enfants, nous pourrions former le personnel soignant à leur recherche systématique. Un diagnostic échographique serait demandé en cas de présence d'un de ces signes.

- Si l'incidence des complications des thromboses veineuses profondes était élevée, nous pourrions faire une échographie de dépistage systématique à un jour X (le jour serait fonction du délai moyen de survenue des thromboses veineuses profondes).

CONSIDÉRATIONS ETHIQUES

Cette étude épidémiologique prospective sera soumise au Comité d'éthique de l'Hôpital Ste-Justine. Une lettre d'information et la signature d'un consentement éclairé seront proposées aux familles.

Le nombre de ponctions veineuses nécessaires à la pose sera réduit puisqu'un repérage des veines de l'avant-bras et du bras sera réalisé grâce à l'injection de produit de contraste par une veine de la main ou du poignet qui correspond à la phlébographie nécessaire à la pose du cathéter.

L'irradiation nécessaire à l'obtention des phlébographies chez ces enfants souvent multi-explorés est faible. En effet, les clichés étant réalisés par radioscopie, la dose d'irradiation est bien inférieure à celle nécessaire à une radiographie pulmonaire.

Cette étude pourrait permettre de mieux détecter une thrombose et ceci pourra avoir un impact sur les traitements qui sont prodigués au patient. Le traitement du patient présentant une thrombose sera pris en charge par le médecin traitant et l'hématologue de l'étude, le docteur Michèle David.

La faible invasivité de cette étude, c'est à dire les 2 phlébographies (le reste du dépistage se faisant par échographie Doppler), est à comparer aux bénéfices attendus en cas de dépistage d'une thrombose veineuse profonde cliniquement silencieuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *The Journal of Pediatrics* 1998; 133:237-241
2. Bozzetti F, Scarpa D, Terno G, Scotti A, Ammatuna M, Bonalumi MG, Ceglia E. Subclavian venous thrombosis due to indwelling catheters: a prospective study on 52 patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1983; 7:560-562
3. Lokich JJ, Becker B. Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemotherapy for advanced malignancy. *Cancer* 1983; 52:1586-1589
4. Valerio D, Hussey JK, Smith FW. Central vein thrombosis associated with intravenous feeding – a prospective study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1981; 5:240-242
5. Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *The Journal of Pediatrics* 2001; 138:255-259
6. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, Pollack MM. Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *The Journal of Pediatrics* 1995; 126:50-54
7. Shefler A, Gillis J, Lam A, O'Connell AJ, Schell D, Lammi A. Inferior vena cava thrombosis as a complication of femoral vein catheterisation. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 72:343-345
8. Talbott GA, Winters WD, Bratton SL, O'Rourke PP. A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 1995; 149:288-291
9. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83:1251-1257
10. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, Zlotkin S, Burrows P, Ingram J, Adams M, Filler R. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *The Journal of Pediatrics* 1995; 126:358-363

11. Dollery CM, Sullivan ID, Bauraind O, Bull C, Milla PJ. Thrombosis and embolism in long-term central venous access for parenteral nutrition. *Lancet* 1994; 344:1043-1045
12. Wilimas JA, Hudson M, Rao B, Luo X, Lott L, Kaste SC. Late vascular occlusion of central lines in pediatric malignancies. *Pediatrics* 1998; 101:E7
13. Hentschel R, Wiescholek U, von Lengerke J, Harms E, Jorch G. Coagulation-associated complications of indwelling arterial and central venous catheters during heparin prophylaxis – a prospective study. *European Journal of Pediatrics* 1999; 158 (Suppl 3):S126-S129
14. Valk WJ, Liem KD, Geven WB. Seldinger technique as an alternative approach for percutaneous insertion of hydrophilic polyurethane central venous catheters in newborns. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1995; 19:151-155
15. Goutail-Flaud MF, Sfez M, Berg A, Laguenie G, Couturier C, Barbotin-Larrieu F, Saint-Maurice C. Central venous catheter-related complications in newborns and infants: a 587-case survey. *Journal of Pediatric Surgery* 1991; 26:645-650
16. Durand M, Ramanathan R, Martinelli B, Tolentino M. Prospective evaluation of percutaneous central venous silastic catheters in newborn infants with birth weights of 510 to 3,920 grams. *Pediatrics* 1986; 78:245-250
17. Dubois J, Garel L, Tapiero B, Dube J, Laframboise S, David M. Peripherally inserted central catheters in infants and children. *Radiology* 1997; 204:622-626
18. Shulman RJ, Pokorny WJ, Martin CG, Petitt R, Baldaia L, Roney D. Comparison of percutaneous and surgical placement of central venous catheters in neonates. *Journal of Pediatric Surgery* 1986; 21:348-350
19. Dolcourt JL, Bose CL. Percutaneous insertion of silastic central venous catheters in newborn infants. *Pediatrics* 1982; 70:484-486
20. Loughran SC, Borzatta M. Peripherally inserted central catheters: a report of 2506 catheter days. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1995; 19:133-136
21. Smith JR, Friedell ML, Cheatham ML, Martin SP, Cohen MJ, Horowitz JD. Peripherally inserted central catheters revisited. *American Journal of Surgery* 1998; 176:208-211

22. Crowley JJ, Pereira JK, Harris LS, Becker CJ. Peripherally inserted central catheters: experience in 523 children. *Radiology* 1997; 204:617-621
23. Chait PG, Ingram J, Phillips-Gordon C, Farrell H, Kuhn C. Peripherally inserted central catheters in children. *Radiology* 1995; 197:775-778
24. Wechsler RJ, Spirn PW, Conant EF, Steiner RM, Needleman L. Thrombosis and infection caused by thoracic venous catheters: pathogenesis and imaging findings. *American Journal of Roentgenology* 1993; 160:467-471
25. Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *The Journal of the American Medical Association* 1994; 271:1014-1016
26. Xiang DZ, Verbeken EK, Van Lommel AT, Stas M, De Wever I. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *Journal of Vascular Surgery* 1998; 28:260-271
27. Knofler R, Siegert E, Lauterbach I, Taut-Sack H, Siegert G, Gehrlich S, Muller D, Rupprecht E, Kabus M. Clinical importance of prothrombotic risk factors in pediatric patients with malignancy – impact of central venous lines. *European Journal of Pediatrics* 1999; 158 (Suppl 3):S147-S150
28. Salonvaara M, Riikonen P, Kekomaki R, Heinonen K. Clinically symptomatic central venous catheter-related deep venous thrombosis in newborns. *Acta Paediatrica* 1999; 88:642-646
29. Markel A, Weich Y, Gaitini D. Doppler ultrasound in the diagnosis of venous thrombosis. *Angiology* 1995; 46:65-73
30. Kim FM, Burrows PE, Hoffer FA, Chung T. Interpreting the results of pediatric central venous catheter studies. *Radiographics* 1996; 16:747-754
31. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq JP, Otteni JC. Thrombogenicity of central venous catheters: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *European Journal of Anaesthesiology* 1984; 1:361-365
32. Mehta S, Connors AF Jr, Danish EH, Grisoni E. Incidence of thrombosis during central venous catheterization of newborns: a prospective study. *Journal of Pediatric Surgery* 1992; 27:18-22

33. Gould JR, Carlross HW, Skinner WL. Groshong catheter-associated subclavian venous thrombosis. *American Journal of Medicine* 1993; 95:419-423.
Comment in: *American Journal of Medicine* 1995; 98:99-100
34. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F, Angelini F, Simioni P, Signorini GP, Benedetti L, Girolami A. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157:57-62
35. Berman W Jr, Fripp RR, Yabek SM, Wernly J, Corlew S. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines. *Chest* 1991; 99:963-967
36. Haar FL, Miller CA. Hydrocephalus resulting from superior vena cava thrombosis in an infant. Case report. *Journal of Neurosurgery* 1975; 42:597-601
37. Hinckley ME. Thoracic-duct thrombosis with fatal chylothorax caused by a long venous catheter. *The New England Journal of Medicine* 1969; 280:95-96
38. Matsusue S, Nishimura S, Koizumi S, Nakamura T, Takeda H. Preventive effect of simultaneously infused lipid emulsion against thrombophlebitis during postoperative peripheral parenteral nutrition. *Surgery Today* 1995; 25:667-671
39. Hiorns PM, Mayo JR. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *The Canadian Association of Radiologists Journal* 2002; 53:258-268
40. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109:1033-1037
41. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Controlled in Clinical Trials* 1981; 2:93-113

**INCIDENCE DENSITY OF DEEP VEIN THROMBOSIS
RELATED TO PERIPHERALLY INSERTED CENTRAL
CATHETERS (PICC)**

**Josée Dubois, M.D., Françoise Rypens, M.D.,
Laurent Garel, M.D., Michèle David, M.D.,
France Gauvin, M.D., Jacques Lacroix, M.D.**

ABSTRACT

PURPOSE: To determine the incidence density of deep venous thromboses associated with peripherally inserted central catheters.

MATERIALS AND METHODS: We conducted an epidemiological prospective study of 214 consecutive children referred to the Department of Radiology for peripheral insertion of a central venous catheter. The inclusion criteria were: patients aged 0-18 years, weight over 2.5 kg and PICC line successfully inserted in the arm. The primary outcome under investigation was DVT, but we also checked for fibrin sheath at catheter tip. All patients had clinical, ultrasonographic, and phlebographic follow-up. Clinical and ultrasound examinations were systematically performed on day 0, 2, 4, 7, 14, 21 and 28 (± 1 day), every following month, and at withdrawal of the catheter. A phlebography was performed at the time of insertion and at withdrawal of the PICC line in all patients.

RESULTS: The study population available for analysis included a total of 214 PICC lines inserted in 214 children (101 females, 113 males). Fibrin sheath was observed in 20 patients (incidence: 93.5/1,000 patients; incidence density: 4.0/1,000 catheter-days). Twenty patients presented either a partial or complete deep vein thrombosis; the incidence was 93.5/1,000 patients and the incidence density was 3.85/1,000 catheter-days.

CONCLUSION: The incidence density of PICC-related DVT is low when the catheter is inserted by experts. Most thromboses were asymptomatic. The clinical impact of PICC-related DVT and what is the optimal follow-up of PICC lines by imaging techniques remain to be determined.

Deep vein thrombosis (DVT) is a frequent complication of central venous catheters (CVC). However, most data available in the literature on the incidence of venous thrombosis induced by central catheter are based on retrospective case series using diagnostic tests such as Doppler ultrasound or phlebography (1-8). In these series, imaging studies were performed only when patients presented clinical symptoms of central venous thrombosis or catheter dysfunction. To our knowledge, only one prospective study on CVC related thrombosis detected by serial color Doppler ultrasound has been published (1). Altogether, the frequency of DVT in children with central lines is estimated to range from 11 to 50%; most are asymptomatic (30-86%). These studies involved children with CVC inserted in a jugular, subclavian or femoral vein. Therefore, these data are not applicable to peripherally inserted central catheters (PICC).

In the past ten years, PICCs have been frequently used in children. A PICC is inserted percutaneously via a peripheral vein, with its tip residing in the superior vena cava. The main indications for PICC insertion are: difficult venous access, home intravenous antibiotic therapy, administration of chemotherapy, and long-term parenteral nutrition. Their insertion is less costly and there are fewer reports of early fatal complications than for surgically inserted CVC.

The risk of thrombosis could be greater in pediatrics, given children's smaller veins. Several studies have been published on PICC-related complications (9-18). In most instances, screening for central vein thrombosis was not systematic (18,19). The real incidence of PICC-related central vein thromboses and their complications are therefore unknown. We undertook this study to determine the incidence density of PICC-related DVT in children treated in our institution. Our secondary objective was to characterize risk factors and risk markers of PICC-related DVT.

MATERIALS AND METHODS

This prospective study was conducted between June 2004 and November 2005 in a tertiary-care university hospital. All consecutive children sent to the Department of Radiology for a PICC line were considered eligible for inclusion in the study.

The inclusion criteria were: 1) patient aged from 0 to 18 years, 2) weight over 2.5 kg, 3) signed consent by parents or legal guardians, and 4) PICC successfully inserted in the arm. The *a priori* exclusion criteria were: 1) less than 38 weeks postconception, 2) allergy to iodine contrast product, 3) PICC inserted in the leg or jugular vein, 4) double lumen catheter, 5) patient and/or family unable to comply with the monitoring protocol, 6) patient previously included in the study or another study, 7) out patient referred from another hospital. The *a posteriori* exclusion criteria were: 1) none compliance with protocol requirements, 2) transfer to another hospital, 3) technical failure of PICC insertion, 4) no phlebography available secondary to accidental PICC removal, 5) death during the study. This study was approved by the local Ethics Committee.

PICC Placement

All PICCs were inserted by one of three experienced radiologists (JD, LG, FR) in the same angiography room. Over 650 PICCs are installed annually in the Department of Radiology by these three radiologists. The PICCs used were 18G single lumen catheters made of polyurethane (Luther Medical Products, Tustin, California, USA).

All PICCs monitored in this study were installed under fluoroscopic guidance after phlebographic opacification of upper limb's veins with iodine contrast injection through a 25G butterfly or teflon needle inserted in a peripheral vein on the hand, according to the procedure described by Dubois et al. (12).

The tip of the catheter was pushed under fluoroscopic guidance up to the junction of the superior vena cava and the right atrium. Adequate positioning of the catheter was documented by a spot film done at the end of the procedure.

When the catheter was not used for continuous infusion, it was clamped after flushing 1.5 ml (100 IU/mL) of Heparin Leo (LEO Pharma Inc., Thornhill, Ontario, Canada); such bolus was repeated once daily to prevent PICC thrombosis.

Data Collection

PICC Insertion

The following variables concerning PICC insertion were collected: number of punctures before successful PICC insertion; vein insertion (cephalic, basilic, humeral, or interosseous vein), site insertion (distal or proximal to the elbow); ratio between the diameter of the vein at the site of insertion and catheter diameter, as measured by phlebography, length of fluoroscopic exposure and vein patency before PICC insertion. All these variables were considered as possible risk factors for thrombosis.

Data at Inclusion

The following variables concerning patients were assessed: age, gender, and weight. Underlying medical condition, presence of bacteremia and/or septicemia and thrombophilia were noted. Two hereditary thrombophilias, i.e. Factor V Leiden and mutation 20210A of Factor II, were systematically tested in each participant. All these variables were evaluated as possible risk factors for thrombosis.

Primary Outcome: Occurrence of Thrombotic Complications

All patients were systematically screened to detect, as soon as possible, cases of fibrin sheath and/or thrombosis and PICC line problems. Fibrin sheath was defined as the presence of material adherent to the catheter. The diagnosis of complete thrombosis was defined as complete occlusion of the lumen vein. Partial central vein thrombosis was defined as vascular filling defect with residual flow in the vein. The incidence of complete central venous thrombosis, partial thrombosis and fibrin sheath as diagnosed by clinical assessment, Doppler ultrasonography, and phlebographic examinations were evaluated in the study.

Clinical Monitoring

Signs or symptoms of thrombosis were looked for by a nurse trained in clinical examination on day 0, 2, 4, 7, 14, 21 and 28 (± 1 day), every following month, and at withdrawal of the catheter. A central vein thrombosis was clinically suspected when at least one of the following symptoms was observed: superficial collateral circulation, jugular turgescence, superior vena cava syndrome, edema of the catheterized limb, pain, signs of inflammation, fever or signs of a DVC complication (e.g. pulmonary embolism). The following variables were also assessed during the whole study period to evaluate if they could be potential risk factors of thrombosis: catheter dysfunction or obstruction (presence of an inability to infuse a solution and/or the absence of reflux on aspiration), dwell time of the PICC, types (hyperalimentation, blood product, chemotherapy and antibiotics), as well as some chemical characteristics (osmolality) of solutions infused via the PICC.

Doppler Ultrasound

Systematic ultrasound examinations were also performed on day 0, 2, 4, 7, 14, 21 and 28 (± 1 day), and every following month until removal of the catheter. Ultrasonographic examinations were performed by the same three experienced radiologists (JD, LG, FR) with a 7.5 to 12 MHz linear array probe or a small 5 to 8 MHz pediatric transducer using gray-scale imaging and Doppler waveform analysis. The criteria for thrombosis diagnosed by ultrasound were direct visualization of the thrombus, non-compressibility of the vessel, incomplete filling of the vein, visualization of collateral circulation and disappearance of respiratory variations on venous flow (20). The presence of one of these criteria was retained for the diagnosis of partial or complete thrombosis. Presence of thrombus adherent to the catheter with preservation of blood flow was diagnosed as a fibrin sheath. When the diagnosis was unclear or uncertain for one radiologist, a second radiologist did another Doppler ultrasound and, if there was a disagreement, a third radiologist was requested to get a consensus.

Phlebography

Before the installation of the catheter on day 0, a phlebography was performed under digital fluoroscopy, which is routinely done in our institution. A phlebography was also systematically done when the catheter was removed. Three diagnoses were considered: 1) fibrin sheath, 2) partial or 3) complete thrombosis.

Fibrin sheath was diagnosed when the presence of a rail opacification along the catheter track was seen. A diagnosis of partial central vein thrombosis on phlebography was based on the presence of a vascular filling defect with residual flow. Complete thrombosis was diagnosed in presence of a total interruption of flow with drainage through collateral vessels. All phlebograms were reviewed blindly by two of the three study radiologists (JD, FR, LG). In cases of

discordance, a third radiologist reviewed the phlebography. The final diagnosis was based on the consensus of two of them.

Statistical Analysis

Descriptive data are reported as mean \pm standard deviation (SD), and median (range). The incidence of thrombosis is described as rate (e.g. number of thrombosis/1,000 patients with a PICC) and incidence density (e.g. number of thrombosis/1,000 catheter-days).

Univariate analyses of potential risk factors or markers of DTV were done using Chi-square analysis for categorical data and Wilcoxon's test for continuous data not normally distributed. The threshold for statistical significance was 0.05 (two-tailed).

A multivariate analysis was realized by stepwise logistic regression, including every potential risk factor or marker with a score test inclusion criterion of $p < 0.1$. Odds ratio (OR) of major risk factors are reported with their 95% confidence interval (CI).

Two-by-two contingency tables were used to compare frequencies of DVT (complete and partial) and fibrin sheath detected by phlebography and ultrasonography. As neither method has previously been established as the gold standard for detection of DVT or fibrin sheath in the upper venous system, all DVT detected by venography or US were defined as positive. Sensitivity and negative predictive value were calculated for each diagnostic test in relation to the total number DVT or fibrin sheath.

Concordance between experts was evaluated using kappa score. The value of kappa score was estimated using the guidelines from Landis and Koch (21): < 0 = poor; 0-0.20 = slight; 0.21-0.40 = fair; 0.41-0.60 = moderate; 0.61-0.80 = substantial; 0.81-1.00 = almost perfect.

Data entry was done by two research assistants in a database constructed with the Microsoft Access for Windows (Microsoft Corporation, 2002, Seattle, Washington, USA). All statistical analyses were performed by a biostatistician with the statistical software SAS for Windows (SAS release 8.2, 2002, Cuppurtino, California, USA).

RESULTS

Baseline Data

From June 2004 to November 2005, 728 PICCs were inserted in the angiographic suite of our institution. Of these, 488 PICC's were not included for the following reasons: age or weight was not appropriate (n = 16); peripheral access was inserted in the leg or jugular access (n = 12); double lumen installation was required (n = 38); PICC insertion was done during the week-end or after working hours (n = 124); a research nurse was not available (n = 25); parents or legal guardians could not be contacted to obtain consent (n = 92); the patient was previously included in this study (n = 26) or another study (n = 6); or he was referred from another hospital (n = 50). In addition, consent to participate was declined by parents for 99 eligible patients.

Two hundred forty patients were initially included in the study. Twenty-six children were subsequently excluded for the following reasons (*a posteriori* exclusion): no compliance with protocol requirements (scheduled visits) (n = 16); transfer to another hospital (n = 1); technical failure of PICC insertion (n = 2); accidental PICC removal by medical staff (n = 5), and death related to basic disease (n = 2).

The study population retained for analysis included a total of 214 PICCs inserted in 214 children (101 females, (47.2%), 113 males, (52.8%)). The mean age was 6.4 ± 5.5 years (median 5.0 years) with 43 patients aged less than 1 year (20.1%), 63 between 1 and 5 years (29.4%), and

108 older than 5 years (50.5%). The mean weight was 25.2 ± 18 kg with the following distribution: 11.1 ± 8.6 kg (median 7.5) for patient aged less than 1 year; 14.7 ± 10.8 kg (median 13) for patients aged between 1 and 5 years; and 36.6 ± 14.7 kg (median 33.5) for patients aged more than 5 years. The underlying disease requiring PICC insertion was: infectious disease 114 (53.3%), cystic fibrosis 33 (15.4%), cancer 47 (22%), cardiopathy 12 (5.6%), encephalopathy 2 (0.9%) and gastrointestinal disease 6 (2.8%). Seven patients (3.3%) had contracted a septicemia or bacteremia before PICC insertion.

The total exposure to the 214 PICCs was 5,190 catheter-days with a mean duration of 24.3 ± 21.6 days (median: 17.0 days; range: 1 to 125 days). The median duration of PICC insertion in patients with thrombotic complications was 17.5 days (range 1 to 125 days), while it was 20 days (range 4 to 86 days) in those without complication.

Diagnosis of Fibrin Sheath and Thrombosis

Three thrombotic complications were considered: complete thrombosis, partial thrombosis and formation of fibrin sheath.

Thrombosis

Twenty patients presented either a partial or complete thrombosis on both ultrasound and phlebographic examinations (incidence of 93.5/1,000 patients and incidence density of 3.85 thromboses/1,000 catheter-days) (Figs 1, 2). Complete deep thrombosis (Fig 3) was observed in 3 children (incidence of 14.0/1,000 patients and incidence density of 0.58); the diagnosis was ascertained by both phlebography and ultrasonography in 2 patients and by phlebography alone

in 1 patient. In these patients, the mean dwell time of the PICC was 42.3 (± 38.6 days, median 28). Partial thrombosis was observed in 17 children (incidence of 79.4/1,000 patients and incidence density of 3.28) with a mean dwell time of 23.6 days (± 14.4 , median 20); the diagnosis was ascertained by both phlebography and ultrasonography in 8 patients and by phlebography alone in 9 patients. The diagnostic accuracy of phlebography and ultrasonography for detection of DVT (based upon positive results by either test) was respectively 100% and 50%. The negative predictive value of phlebography and ultrasonography was respectively 100% and 95%.

Fibrin Sheath

Twenty patients had fibrin sheath (Fig 4) detected by ultrasound alone ($n = 6$), phlebographic examination alone ($n = 9$), or by both examinations ($n = 5$), for an incidence of 93.5/1,000 patients and incidence density of 4.00/1,000 catheter-days (Figs 1, 2). The mean dwell time in these patients was 24.6 days (± 18.7 , median 20). The diagnosis accuracy of phlebography and ultrasonography detection was respectively 70% and 55%. The negative predictive value was 97% for phlebography and 96% for ultrasonography.

The reproducibility between the radiologists for the analysis of ultrasonography and phlebography was almost perfect with a kappa of 0.87.

Risk Factors

Results of univariate analyses on risk factors possibly linked to the occurrence of thrombotic complications associated with PICCs are shown in Tables 1 and 2. Two subgroups were considered: 1) thrombosis (partial and complete) and 2) fibrin sheath.

Thrombosis

The only variable significantly associated with thrombosis was the presence of Factor II mutation 20210A (OR: 7.08, 95% CI: 1.11-45.15; $p = 0.039$). We found no relationship between thrombosis and transfusion of blood products ($p=0.38$) or perfusion of intravenous alimentation ($p=0.48$).

Fibrin Sheath

No variable was associated with the presence of fibrin sheath, even though small weight was close to be statistically significant ($p = 0.22$).

Fibrin Sheath and/or Thrombosis

We also looked at possible risk factors of both fibrin sheath and/or thrombosis. PICCs in the cephalic vein were not significantly associated with thrombosis alone (OR: 2.29, 95% CI: 0.90-5.86, $p = 0.082$). On the other hand, the association between PICCs in cephalic vein and fibrin sheath and/or thrombosis (partial or complete) was statistically significant (OR: 2.11, 95% CI: 1.00-4.44, $p = 0.049$).

PICC dysfunction, infusion of blood products, hyperalimentation or chemotherapy were not statistically significant for thrombosis or fibrin sheath.

DISCUSSION

We reported data on the incidence, diagnostic markers and risk factors of thrombotic complications related to PICCs in children. Three outcomes were considered in this study: partial thrombosis, complete thrombosis and fibrin sheath.

In the literature, symptomatic venous thrombosis associated with PICC lines are observed in 0 to 5% of cases (12,18,19,22,23). Since only symptomatic patients were investigated, the true rate of venous thrombosis secondary to PICC line, and thus the impact of this technique on future venous access, remained unknown. In this prospective study on 214 PICC lines, we found complete thromboses in 3 patients and only one of them was symptomatic. All the other cases were patients with asymptomatic partial venous thrombosis or fibrin sheath; in each instance venous flow was preserved. We conclude that in our hands, PICC lines are safe in children when inserted with the precaution and the procedures described in this paper.

In this series, we observed that fibrin sheath began at the site of the endothelial trauma caused by the venous puncture; such superficial thrombosis can extend thereafter up to the central vein. Fibrin sheath was seen in 20 patients as a tracking of contrast in the peripheral veins during pull back injection around the peripheral portion of the catheter. In typical cases, the fibrin sheath was observed on phlebographic examination around the catheter, involving the peripheral portion of the catheter; we did not observed fibrin sheath at the tip of catheter as reported with central catheter (port or dialysis catheter) (24).

It is easier to figure what can be risk factors of thrombotic complications when the physiopathology of thrombosis is understood. Virchow, in 1856, identified three main factors involved in the formation of an intravascular thrombus: injury to the endothelium due to local trauma or parietal inflammation, blood stasis and hypercoagulation (25). Raad et al. experimental study showed that 49% of catheterized veins present a thrombosis, or some hemorrhage, calcifications, inflammation or ulceration of the wall (26). Blood stasis secondary to the catheter, which creates a partial or complete occlusion and reduces venous flow, was also observed, as

well as some hypercoagulability that may be due to congenital or acquired biological anomalies collectively called thrombophilias.

The characterization of risk factors or risk markers of thrombotic complications related to PICCs was an important objective of our study. We found a significant association between Factor II mutation 20210A and thrombosis. On the other hand, we did not find any relationship with abnormal Factor V Leiden nor with disseminated intravascular coagulation, but this may be due to a lack of power since these two conditions were infrequent in the sample of patients collected in this study. Vein insertion might be another possible risk factor: all partial or complete thrombosis seen in our series were located in the subclavian vein. Considering the location of the thrombosis in the thoracic inlet in our series, it can be a factor leading to venous injury and subsequent thrombosis. Also, Ellis et al. (27) reported a significantly higher incidence of thrombophilia in upper limb vein thrombosis (11/18 patients).

In the literature, many other risk factors are reported to be associated with catheter-induced vein thrombosis, such as mechanical stress, coagulopathy, cancer and catheter dysfunction (27-32). Many studies on central venous catheter (inserted by jugular or subclavian vein) reported a high incidence of PICC-related complications in patients with cancer (28). Glaser et al. (5) reported a 50% rate of DVT in a series of 24 children with cancer who had ports placement; 9 out of 12 DVT were clinically occult. The incidence of thrombosis associated with PICCs seems lower than with central venous catheter, even in patients with cancer. In a series of 53 cancer patients with PICCs, no case of catheter-related thrombosis was observed (19). In a prospective study among cancer patients, Walshe et al. reported a thrombosis incidence of 10.6/1,000 catheter-days (28). In our series, 47 children had cancer and four of them had a thrombosis. We did not find a statistically significant association between cancer and the risk of vein thrombosis,

but this may be attributable to the small number of patients with cancer and/or thrombosis in our series.

In our study, we found no statistically significant relationship between thrombosis and transfusion of blood products ($p=0.38$) or perfusion of intravenous alimentation ($p=0.48$). Blood products contain many inflammatory mediators that can initiate or increase an inflammatory process in the recipient, which can be a risk factor for thrombosis (33). Hyperosmolarity is frequently considered a risk factor for thrombosis, and this may be a problem with intravenous alimentation (34).

We were expecting that a catheter too large for the vein through which it was inserted would represent a risk factor of thrombosis. The univariate analysis evaluating the ratio of the catheter/vein sizes was not statistically significant ($p = 0.13$), but this might be explained by a lack of power attributable to the small number of cases of thrombosis. Further studies are required to settle this question.

We also tried to characterize risk factors of fibrin sheath. The site where the PICCs were inserted (cephalic vein) was significantly associated with the development of fibrin sheath or vein thrombosis. Allen et al. (22) also reported a higher rate of thrombosis when PICCs were inserted in cephalic veins (57% versus 38% in controls), but no specific attention was paid to fibrin sheath. What is the clinical impact of fibrin sheath remains to be determined, but it can be the first step leading later on to partial or full thrombosis. In our series, we observed this finding in 2 asymptomatic complete thromboses. We recommend a close follow-up of patients with PICC fibrin sheath detected by ultrasonography.

The diagnosis of catheter-related DVT may be tricky. Symptoms and signs are not reliable diagnostic markers in our hands. Ultrasound and phlebography are the best diagnostic tools to

detect DVT. Phlebography is frequently considered the reference standard for the diagnosis of DVT (35,36). Male et al. (35) reported that venography can detect 83% to 100% of DVT in central veins (subclavian and brachiocephalic veins, superior vena cava) while ultrasound detects only 0 to 33% of them. Mustafa et al. (36) did a critical review of the literature to evaluate the sensitivity and specificity of Doppler ultrasound compared to venography for the diagnosis of upper extremity venous thrombosis. The patients had different underlying diseases and some patients had no catheter in place. The study of Prandoni et al. (20) reported a sensitivity and specificity of Doppler ultrasound (95% CI) of 82% to 100% and 69% to 99%, respectively. In our study, the sensitivity of Doppler ultrasound to diagnose DVT in comparison with phlebography was 50%, but the number of thromboses was quite small. However, in our hands, Doppler ultrasound detected more fibrin sheath than phlebography, probably secondary to detachment of the fibrin sheath that occurred when the catheter was pull back.

We also undertook this study to determine what can be the clinical impact of PICC-related thrombosis. We observed no major complications related to the procedure. It is possible that PICCs installed in the Department of Radiology using guide wire and fluoroscopy leads to better safety, cost saving, and lower morbidity and complication rates, but this remains to be proven, even though Cardella et al. reported a lower complication rate for PICC installed in angiography suite (1.3%) compared to bedside insertion (8.0%) (32). On the other hand, it is clear that such procedure spares operating room time and avoids general anesthesia required for surgically placed CVCs. Also, hemostasis is easier to obtain following PICC insertion than CVC's, thus making the procedure safer in patients prone to hemorrhagic complications. Potential life-threatening complications such as catheter migration, tamponade, pericardial effusion, and pleural effusion have been reported with PICC. We did not observe these complications in our

study. We think that fluoroscopic guidance and the type of guide wire used for PICC insertion are two key elements minimizing these life-threatening complications. Another advantage of the procedure used to insert PICCs in this study was that the number of punctures per catheter, which was very low: only one puncture was required in 170 cases (79%), and this may have decreased the pain related to needle pricks felt by the patients, something that children should appreciate.

The main limitation of this study is the small number of thrombosis detected (3 complete and 17 partial thromboses). The incidence rate of thrombosis that we observed while running the study was significantly lower than what was expected, given the data found in the literature. Such a low incidence may be attributable to a lower risk of thrombosis related to PICCs to the expertise of the physician who inserted the PICCs and/or to the standardized procedure used; chance alone may be another explanation. On the other hand, this study is not without strengths. The number of consecutive patients (214) is substantial, and the monitoring was systematically done with regular clinical evaluation, ultrasound and phlebography. All diagnoses were adjudicated by at least two independent reviewers, and all data were collected prospectively.

To conclude, the incidence density of PICC-related thrombotic complications is low in children. The clinical impact of such thrombotic complications seems small, but more data on more cases are required before any conclusion can be driven. Most thromboses are asymptomatic; the clinical impact of asymptomatic fibrin sheath and thrombosis remains to be determined. That fibrin sheath might be the first step leading to full thrombosis should also be studied in more prospective studies. Actually, fibrin sheath and thrombosis can be detected only by a systematic monitoring of catheter with ultrasound, but the clinical usefulness of such monitoring should also be estimated by well designed prospective cost-utility studies.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank John Podoba (biostatistician) for the statistical analysis, and Johanne Lavallée, Anna Proietti and Nathalie Thomas (research assistants) for collecting data and for their clinical assistance.

References

1. Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *J Pediatr* 1998;133:237-241.
2. Bozzetti F, Scarpa D, Terno G, et al. Subclavian venous thrombosis due to indwelling catheters: a prospective study on 52 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983;7:560-562.
3. Lokich JJ, Becker B. Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemotherapy for advanced malignancy. *Cancer* 1983;52:1586-1589.
4. Valerio D, Hussey JK, Smith FW. Central vein thrombosis associated with intravenous feeding – a prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981;5:240-242.
5. Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr* 2001;138:255-259.
6. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, Pollack MM. Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995;126:50-54.
7. Shefler A, Gillis J, Lam A, O'Connell AJ, Schell D, Lammi A. Inferior vena cava thrombosis as a complication of femoral vein catheterisation. *Arch Dis Child* 1995;72:343-345.
8. Talbott GA, Winters WD, Bratton SL, O'Rourke PP. A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children. *Arch Pediatr and Adolesc Med* 1995;149:288-291.
9. Valk WJ, Liem KD, Geven WB. Seldinger technique as an alternative approach for percutaneous insertion of hydrophilic polyurethane central venous catheters in newborns. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:151-155.

10. Goutail-Flaud MF, Sfez M, Berg A, et al. Central venous catheter-related complications in newborns and infants: a 587-case survey. *J Pediatr Surg* 1991;26:645-650.
11. Durand M, Ramanathan R, Martinelli B, Tolentino M. Prospective evaluation of percutaneous central venous silastic catheters in newborn infants with birth weights of 510 to 3,920 grams. *Pediatrics* 1986;78:245-250.
12. Dubois J, Garel L, Tapiero B, Dube J, Laframboise S, David M. Peripherally inserted central catheters in infants and children. *Radiology* 1997;204:622-626.
13. Shulman RJ, Pokorny WJ, Martin CG, Petitt R, Baldaia L, Roney D. Comparison of percutaneous and surgical placement of central venous catheters in neonates. *J Pediatr Surg* 1986;21:348-350.
14. Dolcourt JL, Bose CL. Percutaneous insertion of silastic central venous catheters in newborn infants. *Pediatrics* 1982;70:484-486.
15. Loughran SC, Borzatta M. Peripherally inserted central catheters: a report of 2506 catheter days. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:133-136.
16. Smith JR, Friedell ML, Cheatham ML, Martin SP, Cohen MJ, Horowitz JD. Peripherally inserted central catheters revisited. *Am J Surg* 1998;176:208-211.
17. Crowley JJ, Pereira JK, Harris LS, Becker CJ. Peripherally inserted central catheters: experience in 523 children. *Radiology* 1997;204:617-621.
18. Chait PG, Ingram J, Phillips-Gordon C, Farrell H, Kuhn C. Peripherally inserted central catheters in children. *Radiology* 1995;197:775-778.
19. Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Hatano M, Hattori S, Hara T. Long-term use of peripherally inserted central venous catheters for cancer chemotherapy in children. *Support Care Cancer*. 2006;14:153-160.

20. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F, Angelini F, Simioni P, Signorini GP, Benedetti L, Girolami A. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
22. Allen AW, Megargell JL, Brown DB, et al. Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1309-1314.
23. Ryder MA. Peripheral access options. *Surg Oncol Clin N Am* 1995;4:395-427.
24. Santilli J. Fibrin sheaths and central venous catheter occlusions: diagnosis and management. *Tech Vasc Interv Radiol* 2002;5:89-94.
25. Wechsler RJ, Spirn PW, Conant EF, Steiner RM, Needleman L. Thrombosis and infection caused by thoracic venous catheters: pathogenesis and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:467-471.
26. Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994;271:1014-1016.
27. Ellis MH, Manor Y, Witz M. Risk factors and management of patients with upper limb deep vein thrombosis. *Chest* 2000;117:43-46.
28. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol* 2002;20:3276-3281.

29. Cardella JF, Cardella K, Bacci N, Fox PS, Post JH. Cumulative experience with 1,273 peripherally inserted central catheters at a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:5-13.
30. Cheong K, Perry D, Karapetis C, Koczwara B. High rate of complications associated with peripherally inserted central venous catheters in patients with solid tumours. *Intern Med J* 2004;34:234-238.
31. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:340-347.
32. Cardella JF, Fox PS, Lawler JB. Interventional radiologic placement of peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:653-660.
33. Desmet L, Lacroix J. Transfusion in pediatrics. *Crit Care Clin* 2004;20:299-311.
34. Lacroix J, Pineault M, Rozé JC. Alimentation entérale et parentérale. In: Lacroix J, Gauthier M, Beaufils F. *Urgences et soins intensifs pédiatriques: une approche clinique multidisciplinaire*. Montréal, Presses de l'Université de Montréal, 1994;103-124.
35. Male C, Chait P, Ginsberg JS, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase Thromb and Haemost* 2002;87:593-598.
36. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162:401-404.

37. Bona RD. Central line thrombosis in patients with cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:362-366.

TABLE 1
Univariate Outcome Variables: Thrombosis

Characteristics	Thrombosis N (%)		p-value	Crude Odds Ratios		
	Yes	No		N	OR	95% CI
Sites						
Below the elbow	11 (55)	120 (69.1)	0.55	214	1.33	0.52, 3.35
Above the elbow	9 (45)	74 (31.9)				
Grouped veins: interosseous, basilic or humeral	12 (60)	142 (73.2)	0.2	214	0.55	0.21, 1.42
Cephalic	8 (40)	52 (26.8)				
Number of punctures						
1	16 (80)	154 (79.4)	0.32	206	1.39	0.53, 3.65
2-3	3 (15)	38 (19.6)				
>3	1 (5)	2 (1.0)				
Ratio veins entry/catheter						
Mean (SD)	2.54 (0.75)	2.25 (0.84)	0.13**	214	1.49	0.88, 2.51
Fluoroscopic time (minutes)						
Mean (SD)	0.99 (0.82)	1.03 (0.77)	0.83**	214	0.93	0.49, 1.78
Categorical fluoroscopic time						
< 0.5 min	3 (17.7)	30 (16.5)	0.71	199	1.01	0.66, 1.54
0.5 to <1 min	4 (23.5)	60 (33)				
1 to 2 min	9 (52.9)	73 (40.1)				
> 2 min	1 (5.9)	19 (10.4)				
Age (years)*						
< 1 year	4 (20)	39 (20.1)	1.0	214	0.99	0.55, 1.79
1 - 5 years	6 (30)	57 (29.4)				
+5 - 18 years	10 (50)	98 (50.5)				

Sex							
Male	9 (45)	104 (53.6)					
Female	11 (55)	90 (46.4)					
			0.46	214	1.41	0.56, 3.56	
Weight (kg)							
<5	1 (5)	9 (4.6)					
5 to <10	2 (10)	23 (11.9)					
10 to <20	7 (35)	61 (31.4)					
			0.78	214	1.07	0.78, 1.47	
20 to <30	3 (15)	39 (20.1)					
30 to <40	1 (5)	26 (13.4)					
> 40	6 (30)	36 (18.6)					
Past history of DVT							
Yes	0 (0)	2 (1)					
			1.0*	214	-	-	
No	20 (100)	192 (99)					
Underlying disease							
Infectious disease							
Yes	13 (65)	101 (52.1)					
			0.27	214	1.71	0.65, 4.47	
No	7 (35)	93 (47.9)					
Cancer							
Yes	6 (30)	41 (21.1)					
			0.4*	214	1.60	0.58, 4.42	
No	14 (70)	153 (78.9)					
FKP							
Yes	1 (5)	32 (16.5)					
			0.33*	214	0.27	0.03, 2.06	
No	19 (95)	162 (83.5)					
Positive blood culture							
Yes	1 (5)	19(10)					
			0.22*	210	0.47	0.06, 3.74	
No	19 (95)	171 (90)					
Factor V Leiden							
Absent	20 (100)	190 (97.9)					
Hetero	0 (0)	4 (2.1)					
			1.0*	214	-	-	

Homo	0 (0)	0 (0)				
Mutation G20210A						
Factor II						
Absent	18 (90)	191 (98.5)				
Hetero	2 (10)	3 (1.5)	0.039*	214	7.08	1.11, 45.15
Homo	0 (0)	0 (0)				
Catheter infection						
Positive	0 (0)	16 (8.3)				
Negative	20 (100)	178 (91.7)	0.37*	214	-	-
Hemoglobin						
Mean (SD)	107.1 (18.9)	111.0 (21.6)	0.47**	199	0.99	0.97, 1.02
Platelets						
< 440	11 (64.7)	131 (72)				
> 440	6 (25.3)	51 (28)	0.58*	199	1.40	0.49, 3.99
Fibrinogen						
< 4.0	5 (35.7)	94 (57.3)				
> 4.0	9 (64.3)	70 (42.7)	0.12	178	2.42	0.78, 7.53
D-Dimer						
Yes	8 (40)	54 (27.8)				
No	12 (60)	140 (72.2)	0.25	214	1.73	0.67, 4.46
PICC dysfunction[†]						
Yes	3 (15)	14 (7.2)				
No	17 (85)	180 (92.8)	0.20*	214	2.27	0.59, 8.69
Blood products[†]						
Yes	0 (0)	16 (8.2)				
No	20 (100)	178 (91.8)	0.38*	214	-	-
Hyperalimentation[†]						
Yes	1 (5)	24 (12.4)				
No	19 (95)	170 (87.6)	0.28*	214	0.37	0.05, 2.91
Chemotherapy[†]						
Yes	4 (20)	38 (18)				
No	18 (80)	159 (82)	0.77*	214	1.14	0.36, 3.61

Chi-Squared test

* Fisher's Exact test used if >20% of expected cell counts were less than 5

** Student's t-test

†Experienced at least once during follow-up period.

- The validity of the model fit is questionable. Quasi-complete separation of data points detected.

TABLE 2
Univariate Outcome Variables: Fibrin Sheat

Characteristics	Fibrin sheat N (%)		p-value	Crude Odds Ratios		
	Yes	No		N	OR	95% CI
Sites						
Below the elbow	14 (70)	117 (60.3)	0.40	214	0.65	0.24, 1.77
Above the elbow	6 (30)	77 (39.7)				
Grouped veins: interosseous, basilic or humeral	11 (55)	143 (73.7)	0.08	214	0.43	0.17, 1.11
Cephalic	9 (45)	51 (26.3)				
Number of punctures						
1	17 (85)	153 (78.8)	0.83	206	0.77	0.23, 2.53
2-3	3 (15)	38 (19.6)				
>3	0 (0)	3 (1.6)				
Ratio veins entry/catheter						
Mean (SD)	2.54 (0.75)	2.25 (0.84)	0.13**	214	1.09	0.63, 1.88
Fluoroscopic time (minutes)						
Mean (SD)	0.99 (0.82)	1.03 (0.77)	0.83**	214	1.30	0.82, 2.08
Categorical fluoroscopic time						
< 0.5 min	2 (11.1)	31 (17.1)	0.71	199	1.27	0.80, 2.00
0.5 to <1 min	5 (27.8)	59 (32.6)				
1 to 2 min	8 (44.4)	74 (40.9)				
> 2 min	3 (16.7)	17 (9.4)				
Age (years)*						
< 1 year	5 (25.0)	38 (19.6)	0.33	214	1.09	0.60, 1.98
1 - 5 years	3 (15.0)	60 (30.9)				
+5 - 18 years	12 (60.0)	96 (49.5)				
Sex						

Male	9 (45.0)	104 (53.6)				
Female	11 (55.0)	90 (46.4)	0.46	214	1.41	0.56, 3.56
Weight (kg)						
<5	0 (0)	10 (5.5)				
5 to <10	4 (20)	21 (10.8)				
10 to <20	4 (20)	64 (33)				
20 to <30	4 (20)	38 (19.6)	0.22	214	1.19	0.86, 1.63
30 to <40	1 (5)	26 (13.4)				
> 40	7 (35)	35 (18.0)				
Past history of DVT						
Yes	0 (0)	2 (1)				
No	20 (100)	192 (99)	0.64	214	-	-
Underlying disease						
Infectious disease						
Yes	11 (55)	103 (53.1)				
No	9 (45)	91 (46.9)	0.87	214	1.08	0.43, 2.72
Cancer						
Yes	6 (30)	41 (21.1)				
No	14 (70)	153 (78.9)	0.40*	214	1.60	0.58, 4.42
Cystic fibrosis						
Yes	5 (25)	28 (14.4)				
No	15 (75)	166 (85.6)	0.21*	214	1.98	0.67, 5.87
Positive blood culture						
Yes	3 (15)	17 (9)				
No	17 (85)	173 (91)	0.41*	210	1.80	0.48, 6.75
Factor V Leiden						
Absent	20 (100)	190 (97.9)				
Hetero	0 (0)	4 (2.1)	1.0*	214	-	-
Homo	0 (0)	0 (0)				
Mutation G20210A						
Factor II						
Absent	20 (100)	189 (97.4)				

Hetero	0(0)	5 (2.6)	1.0*	214	-	-
Homo	0 (0)	0 (0)				
Catheter infection						
Positive	2 (10)	14 (7.2)	0.65*	214	1.43	0.30, 6.79
Negative	18 (90)	180 (92.8)				
Hemoglobin						
Mean (SD)	107.1 (18.9)	111.0 (21.6)	0.47**	199	0.99	0.97, 1.02
Platelets						
< 440	13 (81.3)	129 (70.5)	0.57*	199	0.55	0.15, 2.01
> 440	3 (18.7)	54 (29.5)				
Fibrinogen						
< 4.0	7 (50)	92 (56.1)	0.66	178	1.28	0.43, 3.81
> 4.0	7 (50)	72 (43.9)				
D-Dimer						
Yes	6 (30)	56 (28.9)	0.92	214	1.06	0.37, 2.89
No	14 (70)	138 (71.1)				
PICC dysfunction						
Yes	0 (0)	17 (8.8)	0.38*	214	-	-
No	20 (100)	177 (91.2)				
Blood products[†]						
Yes	16 (8.3)	0 (0)	0.38*	214	-	-
No	20 (91.7)	178 (100)				
Hyperalimentation[†]						
Yes	1 (5)	24 (12.4)	0.48*	214	0.37	0.05, 2.91
No	19 (95)	170 (87.6)				
Chemotherapy[†]						
Yes	3 (15)	36 (18.6)	1.0*	214	0.78	0.22, 2.79
No	17 (85)	158 (81.4)				

Chi-Squared test

* Fisher's Exact test used if >20% of expected cell counts were less than 5

** Student's test

[†]Experienced at least once during follow-up period.

- The validity of the model fit is questionable. Quasi-complete separation of data points detected.

Captions for illustrations

Figure 1 Thromboses and fibrin sheath plotted against the length (days) of catheter dwell time.

Figure 2 Incidence density of thrombosis and of fibrin sheath plotted against the length (days) of catheter dwell time.

Figure 3 18 y.o. boy with Hodgkin disease. Prior to day 28 of PICC use, neither fibrin sheath nor lumen occlusion was observed at ultrasonography.

a) Ultrasonography at 28 days showed fibrin attached to the catheter.

b) Spectral analysis displayed a normal flow in the left subclavian vein (arrow on PICC line).

c) and **d)** 14 days after later, an ultrasonography was performed (**c**). Complete thrombosis of the left subclavian vein was demonstrated on spectral Doppler (**d**).

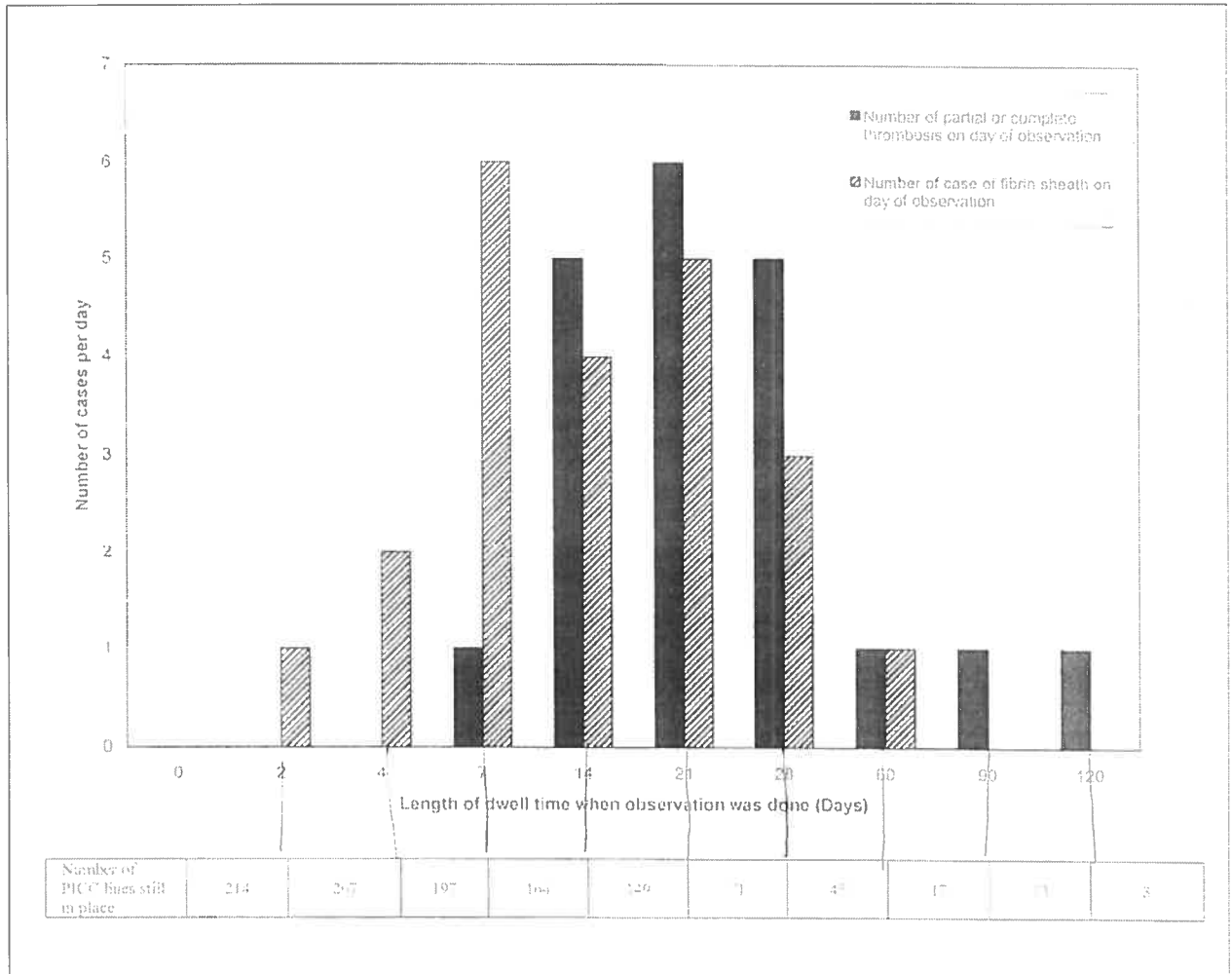
e) Phlebography confirmed the diagnosis of complete obstruction of the subclavian vein with opacification of collateral veins.

Figure 4 2 y.o. girl with leukemia.

a) Routine ultrasonography showed fibrin sheath around the catheter with a normal spectral analysis within the subclavian vein.

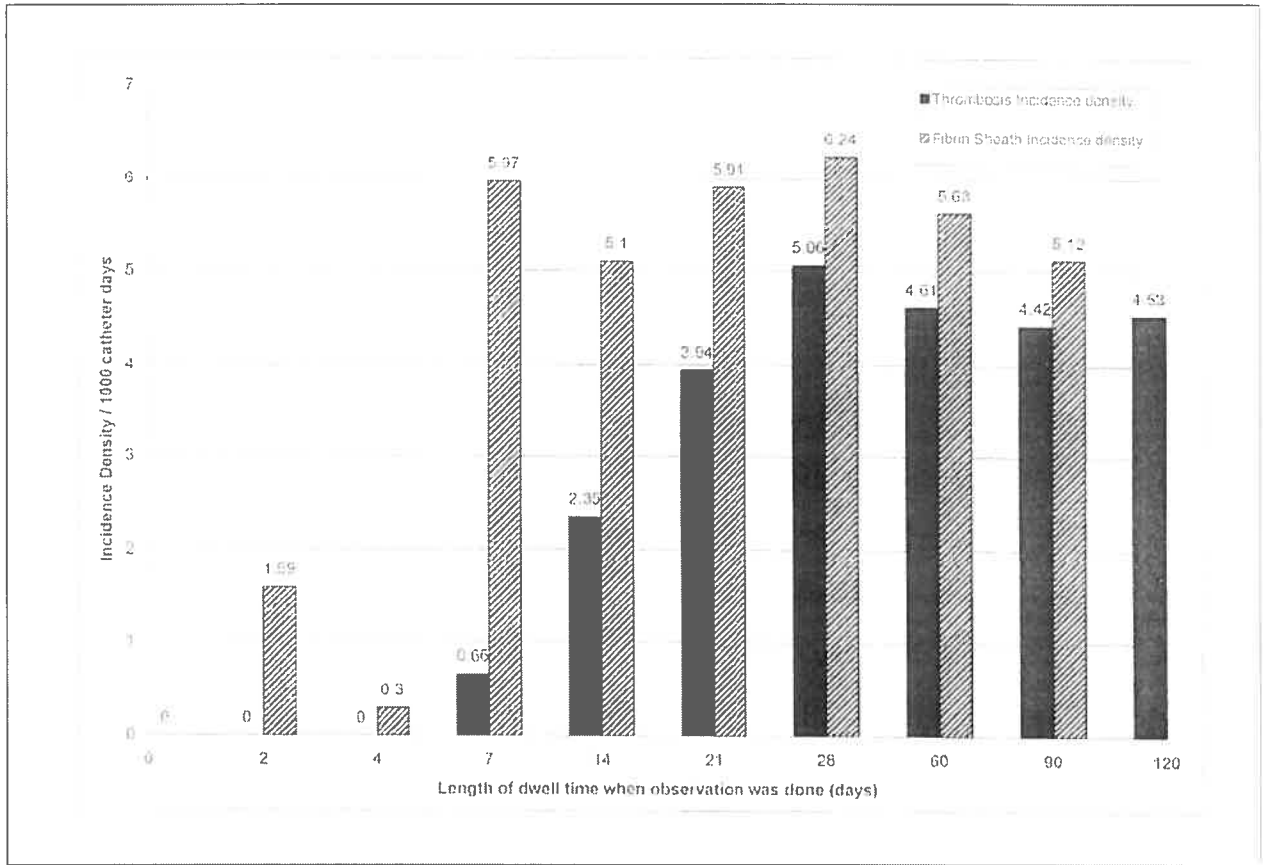
b) Phlebography was performed at withdrawal of the PICC. Contrast was tracking along the pericatheter fibrin sheath.

Figure 1



Thromboses and fibrin sheath plotted against the length (days) of catheter dwell time.

Figure 2



Incidence density of thrombosis and of fibrin sheath plotted against the length (days) of catheter dwell time.

Figure 3a

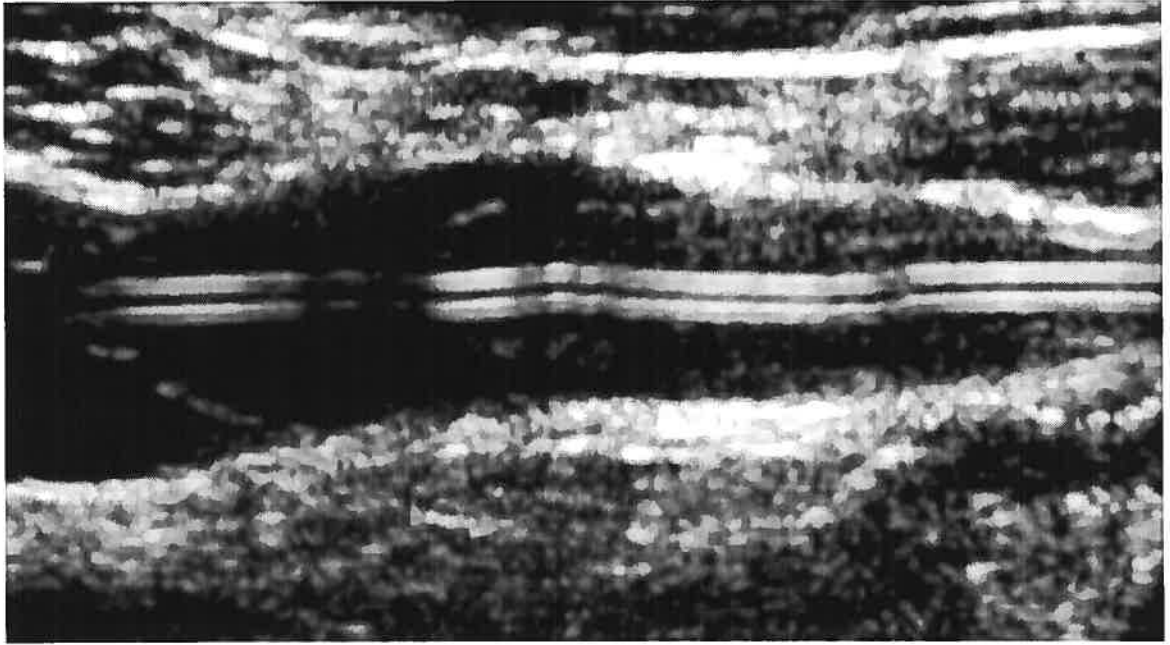


Figure 3b

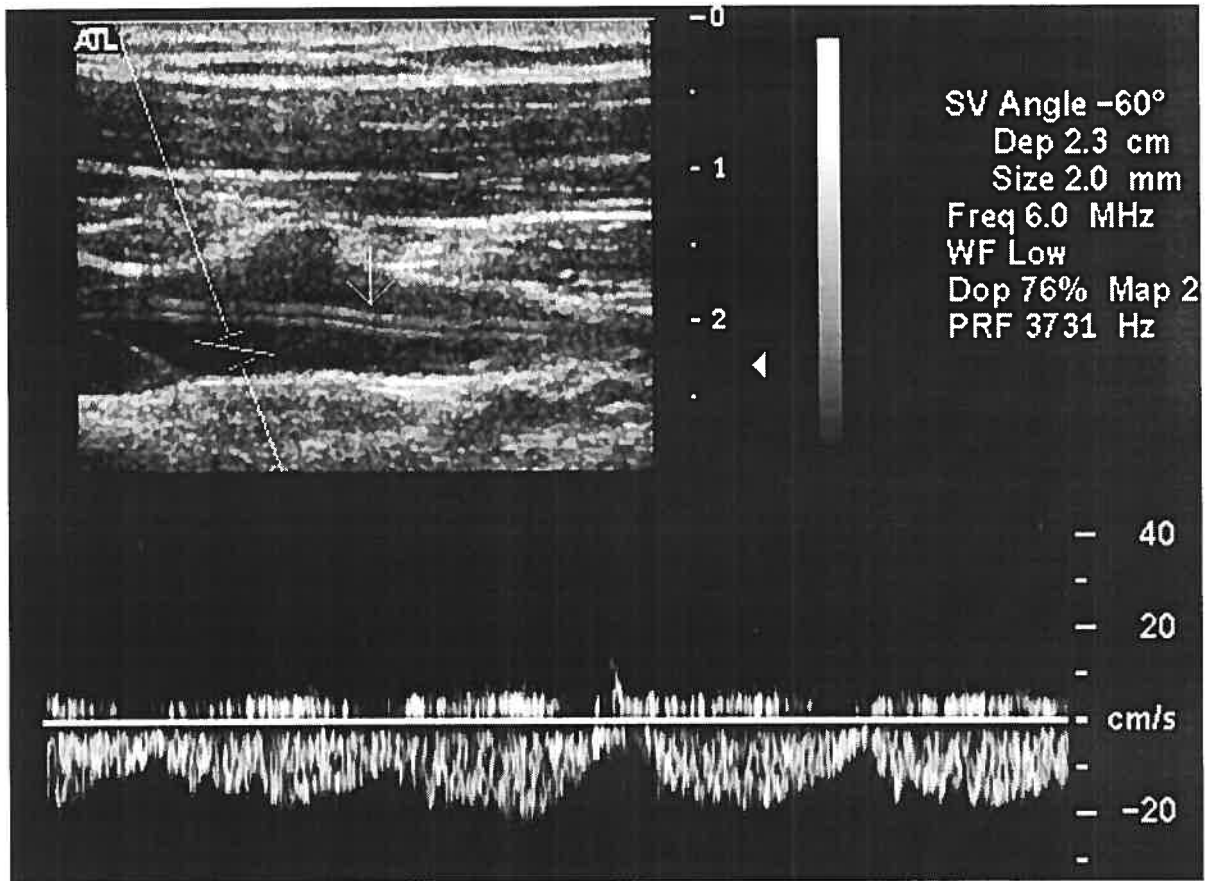


Figure 3c

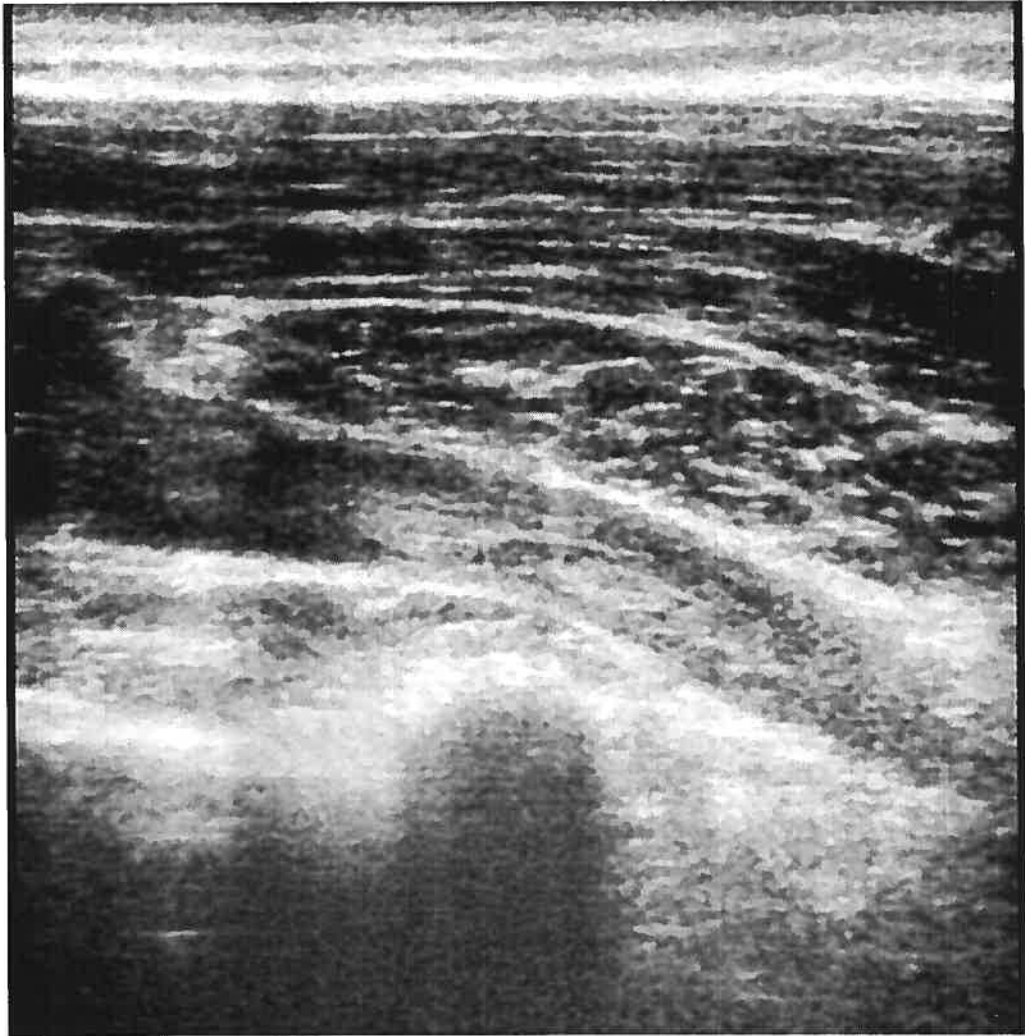


Figure 3d

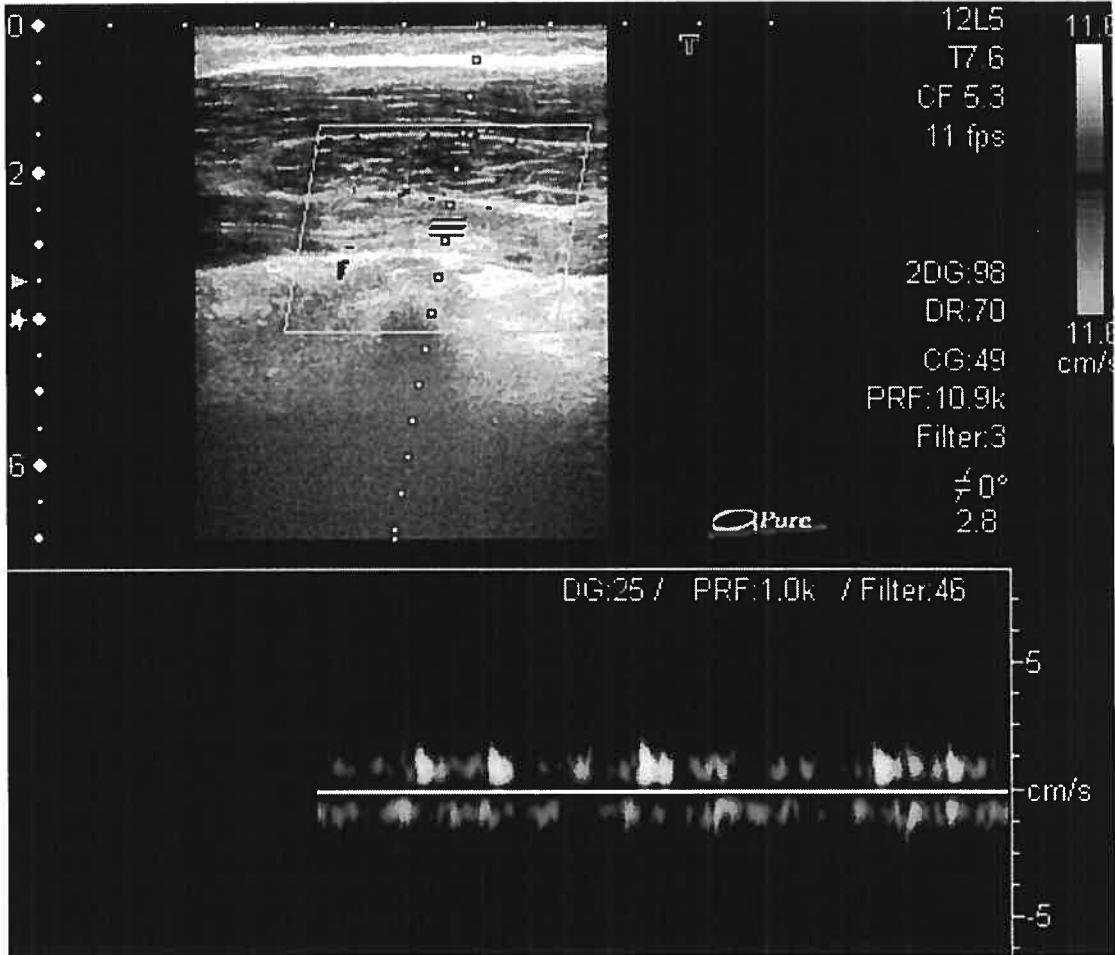


Figure 3e

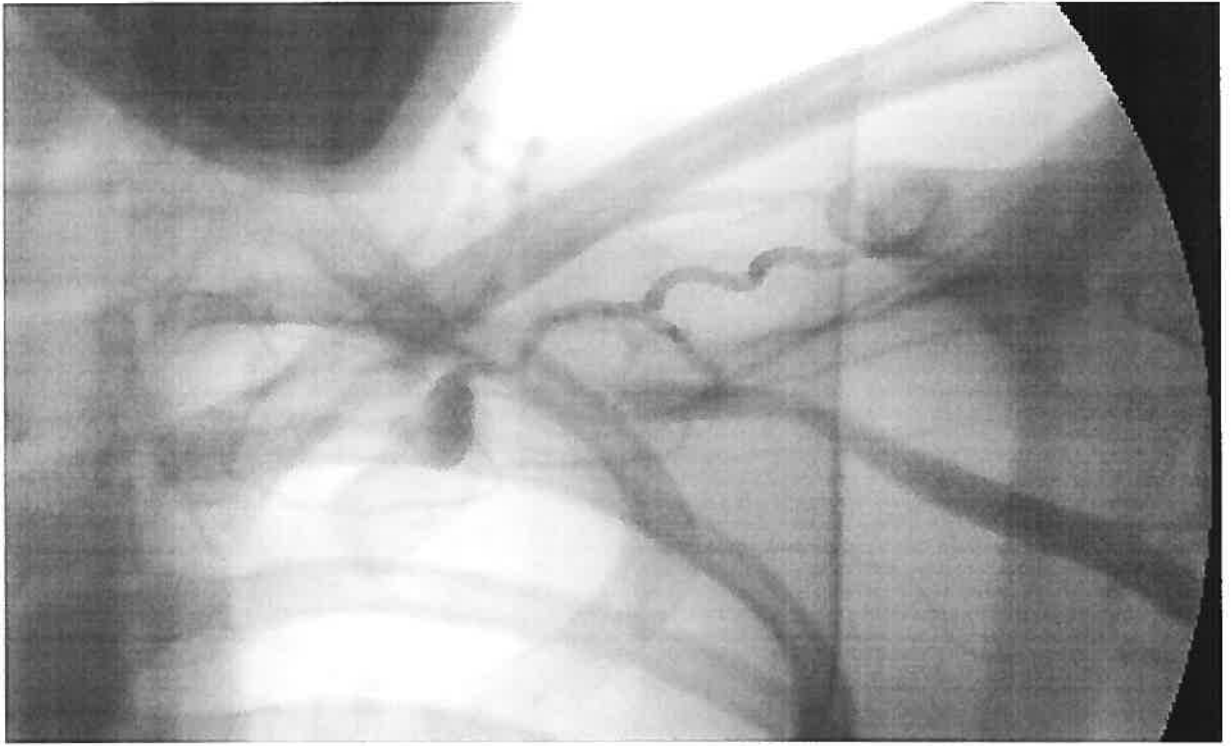


Figure 4a

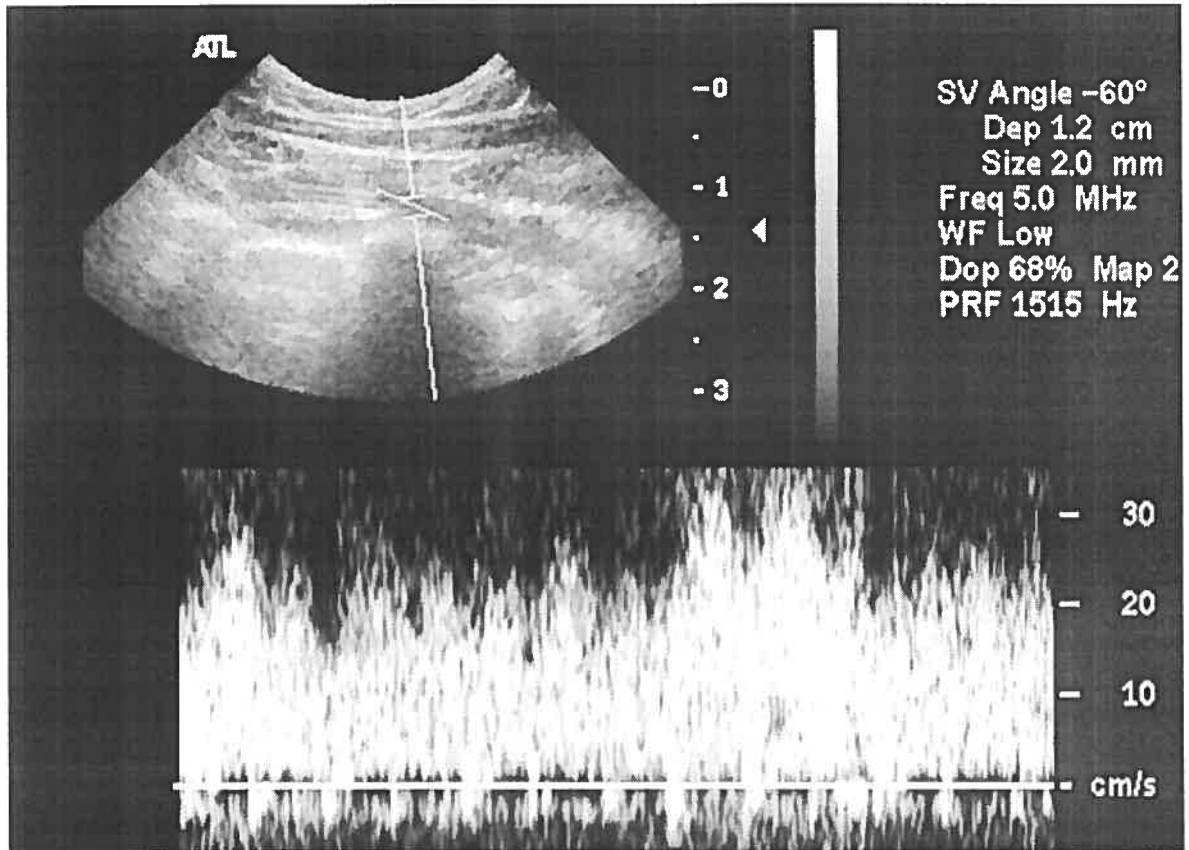
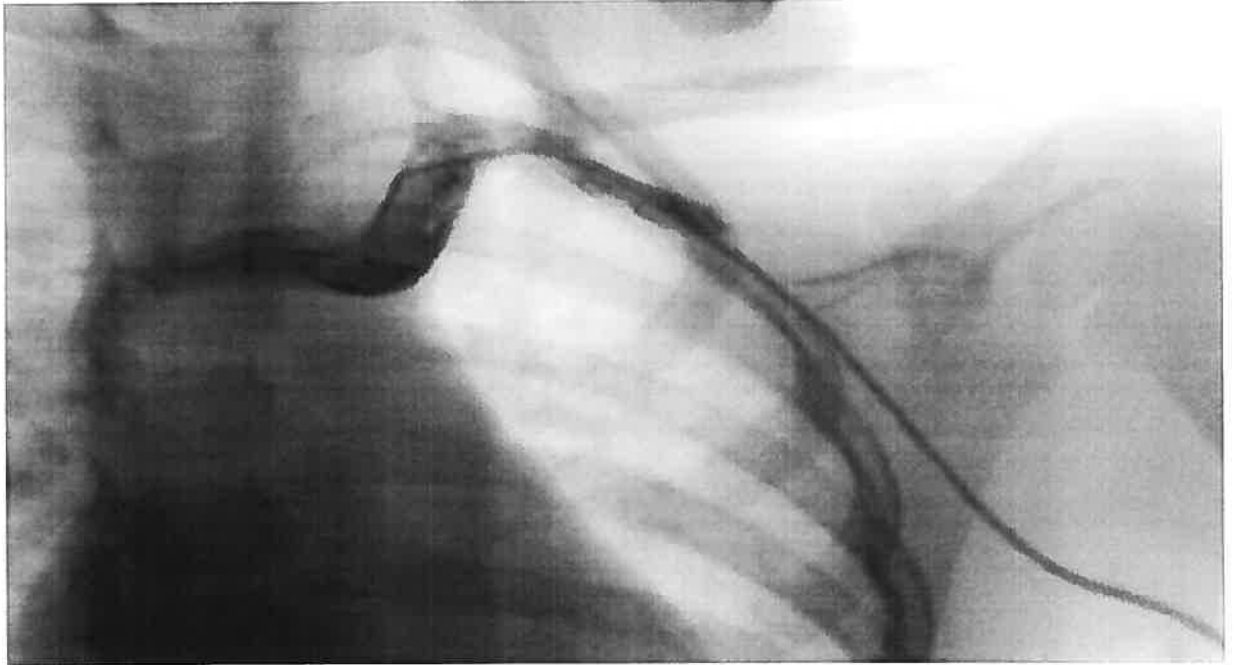


Figure 4b



[Main Menu](#) → [Corresponding Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Josée Dubois

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Radiology*.

Manuscript ID: RAD-06-0574

Title: Incidence density of deep vein thrombosis related to peripherally inserted central catheters (PICC) in children

Authors: Dubois, Josée
Rypens, Françoise
Garel, Laurent
David, Michele
Lacroix, Jacques
Gauvin, France

Date Submitted: 30-Mar-2006

 Print  Return to Dashboard

Manuscript Central™ v3.4 (patent pending). © ScholarOne, Inc., 2005. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#)

DISCUSSION ET CONCLUSION

Pour la première fois, à notre connaissance, une étude prospective portant sur un grand nombre de cathéters centraux à entrée périphérique installés en pédiatrie en utilisant deux méthodes d'imagerie, soit l'échographie Doppler et la phlébographie ("gold standard" pour le diagnostic de thrombose) a été réalisé. Au delà de la thrombose, différents facteurs et marqueurs de risque ont été analysés.

L'étude porte principalement sur l'incidence et la densité d'incidence des thromboses veineuses profondes sur cathéter central à entrée périphérique correspondant par le fait même à une étude descriptive. Une étude analytique afin de déterminer les facteurs et marqueurs de risques associés a été effectuée.

Nous avons réalisé une première analyse univariée puis une analyse multivariée. La phlébographie demeure le "gold standard" pour le diagnostic des thromboses profondes, principalement dans la région de la sous-clavière et de la veine cave supérieure. Seule la jugulaire ne peut être évaluée correctement par phlébographie. Afin de détecter les thromboses jugulaires et comparer deux méthodes diagnostiques de thrombose, l'échographie a été ajoutée au protocole afin de détecter le temps d'apparition et de comparer les modalités d'imagerie. Le nombre de complications rapporté dans notre étude est faible. Cependant, cette étude nous a permis de réaliser que la fibrine attachée au cathéter peut ne pas être détectée à la phlébographie. Lors du retrait du cathéter, la fibrine peut se détacher et être invisible à la phlébographie.

On assume que cette fibrine va probablement dans le système pulmonaire sans répercussion clinique. Ce phénomène est probablement un événement plus fréquent qu'il n'est cliniquement détecté. De plus, notre étude confirme que la majorité des thromboses profondes des membres supérieurs sont asymptomatiques.

Concernant les facteurs de risque secondaire au petit nombre de thromboses, peu de marqueurs sont retenus comme statistiquement significatifs. Plusieurs variables ont été testées avec peu de différences significatives. Dans la littérature, le cancer est retenu comme facteur de risque de thrombose. La majorité des articles rapportent des thromboses sur cathéters centraux installés par une voie centrale. Dans notre étude, le cancer n'a pas été retenu significatif comme facteur de risque.

Ce projet de maîtrise fut très positif et enrichissant. Ceci nous a permis de créer un protocole de recherche, de réaliser une étude et d'en analyser les données. Les collaborateurs ont été d'un support inestimable du début à la fin. Le suivi des patients fut une tâche lourde mais réalisable grâce à la collaboration de toute l'équipe de recherche et des infirmières cliniciennes.

Ce travail nous a permis de confirmer que l'usage des cathéters centraux installés par voie périphérique selon des standards de pratique bien établis est sécuritaire et comporte peu de complications. Cependant, d'autres questions devront être abordées dans des recherches ultérieures:

- 1) il serait intéressant de vérifier la perfusion pulmonaire au retrait du cathéter;
- 2) l'impact clinique de la thrombose concernant le traitement devra être adressé;
- 3) devons-nous faire une échographie pendant ou avant le retrait du cathéter afin de détecter les thromboses;
- 4) une étude sur le devenir à long terme de la fibrine et/ou thrombose post-cathéter pourrait être envisagée.

Encore beaucoup à apprendre sur les cathéters qui sont fréquemment utilisés en milieu pédiatrique mais dont le capital veineux à long terme est mal connu. Il ne reste qu'à continuer à faire de la recherche clinique appliquée...

