



**HAL**  
open science

# Thrombose chez le brûlé grave : prévalence, facteurs de risque, pronostic, caractéristiques

Emmanuelle Guerin

► **To cite this version:**

Emmanuelle Guerin. Thrombose chez le brûlé grave : prévalence, facteurs de risque, pronostic, caractéristiques. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01757552

**HAL Id: dumas-01757552**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01757552v1>**

Submitted on 3 Apr 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# **Thrombose chez le brûlé grave**

**Prévalence, facteurs de risque, pronostic, caractéristiques**

**THESE**

**N°2017ANTI0231**

Pour l'obtention du Diplôme d'Etudes Spécialisées  
d' Anesthésie Réanimation  
Et le grade de Docteur en Médecine

Par

**Emmanuelle Marie GUERIN**

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2017  
A l'Université Paris-Diderot

JURY :

Président du jury : Pr Alexandre MEBAZAA  
Directeur de thèse : Pr Matthieu LEGRAND  
Pr Benoît PLAUD  
Pr Michel CARLES  
Dr Marie-Pierre DILLY

**NOM ET PRENOM : Guérin Emmanuelle**  
**SUJET DE LA THESE : Thrombose chez le patient brûlé grave**  
**THESE : MEDECINE**  
**Qualification : Médecine Spécialisée**  
**ANNEE : 2017**  
**NUMERO D'IDENTIFICATION : 2017ANTI0231**  
**MOTS CLEFS : Brûlés, thrombose veineuse, thrombose artérielle, inflammation, coagulation, hypercoagulabilité, héparine**

### RESUME

**Introduction** La brûlure grave est responsable d'un état inflammatoire majeur qui active la coagulation. L'histoire de la maladie des patients brûlés graves est très fréquemment longue et compliquée, avec de nombreux épisodes septiques et prises en charge chirurgicale. Ainsi ces patients cumulent les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique généraux et spécifiques à la brûlure grave. L'objectif de cette étude rétrospective monocentrique de juin 2012 à décembre 2015 était d'évaluer les facteurs de risque, la prévalence, le pronostic et les caractéristiques des événements thrombo-emboliques des patients brûlés graves bénéficiant d'une thromboprophylaxie systématique par HNF.

**Matériel et Méthode** Les critères d'inclusion étaient une SCB supérieure à 20%, une SBP supérieure à 10%, une intubation lors des premières 24 heures (hors anesthésie), l'administration de catécholamines lors des premières 48 heures. Le critère d'exclusion était une prise en charge à plus de 21 jours de la brûlure. Les facteurs associés à la survenue d'une thrombose étaient recherchés en analyse univariée, puis secondairement une analyse multivariée était réalisée avec les principaux facteurs identifiés en analyse univariée.

**Résultats** Sur 728 patients hospitalisés dans la période de notre étude, 231 répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. 20 patients (8,7%) ont présenté un événement thrombo-embolique. En analyse univariée, les principaux facteurs de risque identifiés étaient l'IMC, l'IRC, l'AVC, la durée de séjour, la durée d'IOT supérieure à 7 jours, le nombre de chirurgie, le nombre d'infections nosocomiales, la bactériémie. En analyse multivariée, la survenue d'une bactériémie était indépendamment associée à l'émergence d'une thrombose (Odds Ratio = 4.46). Le diagnostic de thrombose se faisait en médiane à J20 d'hospitalisation et au scanner (60%). Les localisations préférentielles étaient veineuses (15 patients soit 75%), parfois très étendues, sur le site de pose d'un cathéter (60%) et compliquées d'embolie pulmonaire chez 4 patients. Les thromboses artérielles (6 patients soit 30%) étaient localisées au niveau fémoral, conduisant à une amputation partielle pour la moitié d'entre elles (3 patients). La survenue d'une thrombose n'était pas associée à la mortalité.

**Conclusion** La prévalence de la maladie thrombo-embolique est assez importante en cas de brûlure grave. Le principal facteur de risque de thrombose indépendant associé à la brûlure grave est la survenue d'une bactériémie. Le contrôle du risque infectieux pourrait ainsi s'avérer être aussi un moyen de prévention des TVP. Des nouveaux protocoles de prophylaxie sont en cours d'élaboration et restent à évaluer.

**JURY : Président Professeur MEBAZAA**

**Juges : Professeur LEGRAND**

**Professeur CARLES**

**Professeur PLAUD**

**Docteur DILLY**



Le Président de l'Université des Antilles : Jacky NARAYANINSAMY  
 Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE  
 Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

<b>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
Bruno HOEN	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Pascal BLANCHET	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
André-Pierre UZEL	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Pierre COUPPIE	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE
Thierry DAVID	<b>Ophtalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Suzy DUFLO	<b>ORL - Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Eustase JANKY	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
François ROQUES	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean ROUDIE	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean-Louis ROUVILLAIN	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
André CABIE	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Philippe CABRE	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Vincent MOLINIE	<b>Anatomopathologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Raymond CESAIRE	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<i>(Suite)</i>	
Philippe DABADIE	<b>Anesthésiologie/Réanimation</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Maryvonne DUEYMES-BODENES	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Régis DUVAUFERRIER	<b>Radiologie et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

Annie LANNUZEL	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Louis JEHEL	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Mathieu NACHER	<b>Epidémiologie. Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE
Guillaume THIERY	<b>Réanimation</b> CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
Magalie DEMAR - PIERRE	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE
Vincent MOLINIE	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE
Philippe KADHEL	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Michel DEBANDT	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Jeannie HELENE-PELAGE	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral
Karim FARID	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Mehdi MEJDOUBI	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Rémi NEVIERE	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Christian SAINTE-ROSE	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

<b>Professeurs Associés de Médecine Générale</b>	
Franciane GANE-TROPLENT	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes

<b>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
Christophe DELIGNY	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Jocelyn INAMO	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Sébastien BREUREC	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Narcisse ELENGA	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE
Moana GELU-SIMEON	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90

<b>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</b>	
<b>BANCEL Paul</b>	<b>ORL/Chirurgie maxillo faciale</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>BORJA DE MOZOTA Daphné</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>DARCHE Louis</b>	<b>Chirurgie Digestive et Viscérale</b> CHU de Martinique
<b>DE RIVOYRE Benoit</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>DEBBAGH Hassan</b>	<b>Chirurgie thoracique</b> CHU de Martinique
<b>DOURNON Nathalie</b>	<b>Maladies infectieuses</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>GALLI-DARCHE Paola</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Martinique
<b>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</b> (Suite)	
<b>GHASSANI Ali</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>JACQUES-ROUSSEAU Natacha</b>	<b>Anesthésie-Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>MARY Julia</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de Martinique
<b>MOINET Florence</b>	<b>Rhumatologie-médecine interne</b> CHU de Martinique
<b>MONFORT Astrid</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de Martinique
<b>MOUREAUX Clément</b>	<b>Urologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>NABET Cécile</b>	<b>Parasitologie et Mycologie</b> CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne

<b>PARIS Eric</b>	<b>Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>PIERRE-JUSTIN Aurélie</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>SAJIN Ana Maria</b>	<b>Psychiatrie</b> CHU de Martinique
<b>SEVERYNS Mathieu</b>	<b>Chirurgie orthopédique</b> CHU de Martinique

**Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale**

<b>CARRERE Philippe</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet
<b>PLACIDE Axiane</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Martinique / Cabinet
<b>NIEMETZKI Florence</b>	<b>Médecine Générale</b> CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet
<b>MOUNSAMY Josué</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet

**Professeurs EMERITES**

<b>CHARLES-NICOLAS Aimé</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b>
<b>Georges JEAN-BAPTISTE</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Serge ARFI</b>	<b>Médecine interne</b> CHU de FORT- DE - France
<b>Bernard CARME</b>	<b>Parasitologie</b>

## Remerciements

A Monsieur le Professeur MEBAZAA Alexandre,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse de médecine. Vous savez communiquer à vos étudiants votre amour de la physiopathologie. Je vous remercie à la fois pour vos enseignements, toujours extrêmement stimulants et éclairants, mais aussi pour l'attention que vous m'avez portée au cours de mes 2 stages dans votre département d'anesthésie-réanimation.

A Monsieur le Professeur LEGRAND Matthieu,

Je te remercie infiniment. Tu as accepté de travailler avec moi sur ce sujet que j'avais suggéré. Tu m'as orientée dans les moments clés de recherche et d'écriture ; tes conseils et tes analyses ont été déterminants. Malgré ton emploi du temps très chargé, tu t'es toujours montré disponible et à l'écoute, avec beaucoup d'intérêt et aussi de décontraction. Grâce à toi la réalisation de ce travail fut un réel plaisir.

A Monsieur le Professeur PLAUD Benoît,

Avant toute chose je voudrais vous remercier de votre engagement pour protéger la diversité et les compétences de notre spécialité d'anesthésie-réanimation. Je vous remercie également pour votre investissement, votre écoute et votre bienveillance au cours de mes 2 années à Paris. La qualité des stages dont j'ai pu bénéficier grâce à vous est déterminante pour ma formation.

A Monsieur le Professeur CARLES Michel,

Je vous remercie d'avoir accepté de devenir le coordinateur du DES d'anesthésie-réanimation aux Antilles-Guyane. Je n'ai pas encore eu le plaisir de travailler avec vous. Ce n'est que partie remise. Je compte bien profiter très longtemps des qualités des services de réanimation aux Antilles, à savoir la polyvalence requise et la diversité des pathologies rencontrées, et aussi y contribuer.

A Madame le Docteur DILLY Marie,

J'ai toujours aimé l'esprit d'équipe présent en réanimation. Tu m'as montré que l'on peut aller jusqu'à « l'esprit de famille ». La justesse de ton investissement et de ton attention à la fois pour les patients, mais aussi pour les médecins et para-médicaux qui s'en occupent, suscite toute mon admiration. Ce que tu m'as appris va au-delà des sciences médicales.

A mes parents, mes soutiens absolus

Vous incarnez la générosité. Je suis tellement fière d'être votre fille.

A mes frères adorés Basile et Yoann, à ma sœur chérie Lucie

A ma grande et belle famille toute entière

A Franck, la force qui m'équilibre et me pousse

Doudou, chayé mwen epi vou. The sky is the limit. Notre histoire est magique

A mes amis, les coscénaristes de ma vie. J'ai la chance et le bonheur de vous connaître.

Suzanne, Morgane, Mathilde, Marie, Claire, Iain, Sylvain, Amélie, Ludivine, Mickaëla

A Léo, Adam et Mikaël

A mes cointernes les plus proches

Antoine, Ludric, Anne-Charlotte, Barth, Rébecca, Romain, Jules, Calypso, Margot, Thomas, Alison,

Lucie, Louis, Siva, Pauline (x2 !), Mathieu, Quentin, Clément et Adrien

A Grâce et Divine, et leur Maman. Vous m'avez tellement marquées.

Merci du fond du cœur à tous les médecins et paramédicaux rencontrés au cours de mes stages qui m'ont transmis leurs connaissances.

Et enfin un immense et puissant MERCI à toutes les rencontres qui, bien que parfois très éphémères, m'ont tant apportées au cours de mes voyages.

« Le miroir de nos discours est le cours de nos vies » - Montaigne

« Zouk la sé sel médikaman nou ni » - Kassav

## Table des matières

Remerciements .....	2
Table des matières .....	9
Table des illustrations .....	11
Liste des abréviations .....	11
1 <sup>ère</sup> PARTIE : Données générales et Enjeux .....	12
I – INTRODUCTION.....	13
II - COAGULATION ET INFLAMMATION .....	14
Activation de la coagulation par l'inflammation .....	15
Activation de l'inflammation par la coagulation .....	20
Propriétés anti-inflammatoires des facteurs de l'anticoagulation .....	23
III - HEPARINE ET INFLAMMATION .....	25
IV - INFLAMMATION ET BRULURE.....	28
Inflammation systémique .....	28
Défaillance hémodynamique.....	31
Immunosuppression.....	32
Infections nosocomiales.....	33
Prise en charge chirurgicale.....	34
V - COAGULATION ET BRULURE.....	34
Profils de coagulation.....	34
Incidence et facteurs de risque des événements thromboemboliques.....	35
Thromboprophylaxie .....	36
2 <sup>ème</sup> PARTIE : Etude.....	38
VI - OBJECTIFS.....	38
VII - PATIENTS.....	38
VII - METHODES .....	40
IX - RESULTATS .....	42
Caractéristiques des patients.....	42
Facteurs de risque de thromboses.....	44
Caractéristiques des thromboses.....	48
Association des thromboses avec le pronostic .....	50
X – DISCUSSION .....	52
Principaux résultats.....	52

Problématiques soulevées .....	53
Stratégies d'amélioration.....	54
Cohérence externe .....	55
Limites de notre étude.....	57
XI - CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE .....	59
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	65
RESUME .....	66

## Table des illustrations

Figure 1 <sup>14</sup> : Cascade de la coagulation.....	15
Figure 2 <sup>15</sup> : La triade P-sélectine - facteur tissulaire- coagulation.....	17
Figure 3 <sup>16</sup> : Les microparticules (MP), un réservoir d'effecteurs bioactifs.....	18
Figure 4 <sup>17</sup> : L'inflammation diminue les mécanismes d'action des systèmes anticoagulants .....	19
Figure 5 <sup>18</sup> : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD .....	20
Figure 6 <sup>6</sup> : Représentation schématique de l'activation de la coagulation et de l'inflammation lors d'une rupture de plaque d'athérosclérose .....	21
Figure 7 <sup>20</sup> : Les systèmes du complément, de la coagulation et kallicréine/bradykinine .....	23
Figure 8 <sup>6</sup> : Représentation schématique des effets du système anticoagulant et de la fibrinolyse sur la coagulation et l'inflammation.....	24
Figure 9 <sup>27</sup> : Mécanisme d'action de l'héparine non fractionnée et de l'héparine à bas poids moléculaire.....	26
Figure 10 <sup>31</sup> : Schéma simplifié de la liaison de l'héparine aux protéines et aux cellules lors de l'inflammation. ....	28
Figure 11 <sup>35</sup> : Le « modèle de l'étranger » et le « modèle du danger ».....	29
Figure 12 <sup>35</sup> : Mort cellulaire et inflammation .....	30
Figure 13 <sup>10</sup> : Réaction inflammatoire et brûlure .....	32
Figure 14 <sup>45</sup> : Cellules dendritiques et brûlure.....	32
Figure 15 : Règle des 9 de Wallace. Estimation de la SCB (%) .....	39
Figure 16 : Diagramme de flux de patients.....	43
Figure 17 : Iconographie.....	50
Tableau 1 : Antécédents de la population étudiée et des sous-groupes thrombose / sans thrombose .....	44
Tableau 2 : Brûlure et séjour de la population étudiée et des sous-groupes thrombose / sans thrombose .....	45
Tableau 3 : Analyse Multivariée.....	47
Tableau 4 : Caractéristiques des évènements thromboemboliques (n = 20)....	48
Tableau 5 : Pronostic de la survenue d'une thrombose.....	51

## Liste des abréviations

ABSI = Abbreviated Burn Severity Score	PAMP = Pathogen-associated molecular pattern
ACR = Arrêt cardio-respiratoire	PAI = Plasminogen activator inhibitor
AKI = Acute kidney injury	PAR = Protease-activated receptor
AT = Antithrombine	PCT = Procalcitonine
AVC = Accident vasculaire cérébral	PFC = Plasma frais congelé
BK = Bradykinine	PK = pré-kallicréine
BPCO = Broncho-pneumopathie chronique obstructive	PMSI = Programme de médicalisation des systèmes d'information
CO = Carbon monoxid	PRR = Patter recognition receptors
CRP = C-reactive protein	P-sel = P-sélectine
CTB = Centre de Traitement des Brûlés	PSGL = P-selectin glycoprotein ligand
Da = Dalton	ROTEM = rotational Thromboelastometry
DAMP = Damaged-associated molecular pattern	SCB = Surface cutanée brûlée
ECMO = Extra Corporeal Membrane Oxygenation	SBP = Surface cutanée brûlée profonde
EER = Epuration extra-rénale	SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aigüe
EP = Embolie pulmonaire	SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome
EPCR = endothelial protéin C receptor	SOFA = Sequential Organ Failure Assessment
FXII = Facteur XII	TAFI = Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
HBPM = Héparine de bas poids moléculaire	TCA = Temps de céphaline activée
HLA = Human Leucocyte Antigen	TDM = Tomodensitométrie
HNF = Héparine non fractionnée	TEG = Thromboelastography
IGS II = Indice de gravité simplifié II	TFPI = Tissue factor pathway inhibitor
IL = Interleukine	TF = Tissue factor
IMC = Indice de masse corporelle	TGF = Transforming Growth Factor-Beta
IOT = Intubation oro-trachéale	TIH = Thrombopénie induite par l'héparine
IRA = Insuffisance rénale aigüe	TLR = Toll-like receptor
IRC = Insuffisance rénale chronique	TP = Temps de prothrombine
K = Kallicréine	tPA = tissu plasminogen activator
KHPM (HMWK) = Kininogène de haut poids moléculaire	TV = Thrombose veineuse profonde
MTE = Maladie thrombo-embolique	UBS = Unité de Brûlure Standard
MP = Microparticule	uPA = urokinase plasminogen activator
NO = Monoxyde d'azote	

## I – INTRODUCTION

La maladie thromboembolique (MTE) veineuse, constituée principalement par la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est l'une des principales complications potentielles de la réanimation. Sous-diagnostiquée et sous-traitée de façon préventive<sup>1/2/3</sup>, sa survenue est une complication potentiellement grave, associée à un risque de mortalité augmenté<sup>4</sup>. L'étude multicentrique prospective PROTECT<sup>5</sup> retrouve une prévalence de 5% de TVP et de 2% d'EP chez des patients de réanimation bénéficiant d'une anticoagulation préventive. La physiopathologie de la MTE veineuse est complexe, classiquement décrite par la triade de Virchow, qui associe l'hypercoagulabilité, la lésion endothéliale et la stase veineuse comme principaux inducteurs de thrombose.

La maladie thromboembolique artérielle, moins fréquente et plutôt liée à des embolies secondaires à des troubles du rythme cardiaque, est également favorisée par l'hypercoagulabilité et la lésion endothéliale artérielle chronique telle que la plaque athéromateuse. Un ralentissement du flux artériel (par une hypovolémie, une vasoplégie ou une diminution du débit cardiaque) favorise la survenue d'une thrombose artérielle aiguë.

On connaît désormais davantage l'interaction coagulation-inflammation, notamment l'activation de ces deux systèmes qui est conjointe et mutuelle<sup>6</sup>. La survenue d'un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS [Systemic Inflammatory Response Syndrome]), indirectement responsable de lésions endothéliales, est fréquente chez les patients de réanimation. Cette réaction inflammatoire systémique peut être entretenue et même décuplée par des événements intercurrents notamment infectieux. La mise en place d'un corps étranger intravasculaire, comme un cathéter artériel<sup>7</sup>, veineux central, de dialyse ou une canule d'ECMO, peut spécifiquement engendrer des thromboses liées au cathéter comme décrites au départ par Chastre et al<sup>8</sup>. Les patients de réanimation présentent fréquemment des histoires de maladies compliquées avec des états de choc et donc de bas débit artériel, d'immobilisation prolongée sous sédation et ventilation mécanique et donc de

stase veineuse et diminution du retour veineux. Ils cumulent ainsi une multitude de facteurs de risque généraux et spécifiques à la réanimation de MTE.

Ceci est encore plus marqué chez les patients brûlés graves chez qui le SIRS particulièrement intense et prolongé<sup>9/10</sup> Leur prise en charge comporte de nombreuses prises en charge chirurgicales et l'évolution, lente et longue, est parsemée d'épisodes septiques. Dans l'hypothèse que la brûlure et ses conséquences, physiopathologiques et thérapeutiques, majorent le risque thromboembolique, nous avons souhaité étudier la prévalence de la MTE, les facteurs de risques associés, le pronostic et ses caractéristiques chez les patients brûlés graves.

## **II - COAGULATION ET INFLAMMATION**

La coagulation et l'inflammation sont deux grands systèmes de défense de l'organisme qui permettent la reconnaissance, la contenance et la destruction des agents pathogènes. Ceci aboutit à la limitation des dommages tissulaires lors d'une agression. Leur activation est conjointe et mutuelle, par les mécanismes détaillés ci-dessous<sup>11/12/13</sup>. L'accent est mis, dans le cadre de notre hypothèse, sur l'activation par l'inflammation de la coagulation.

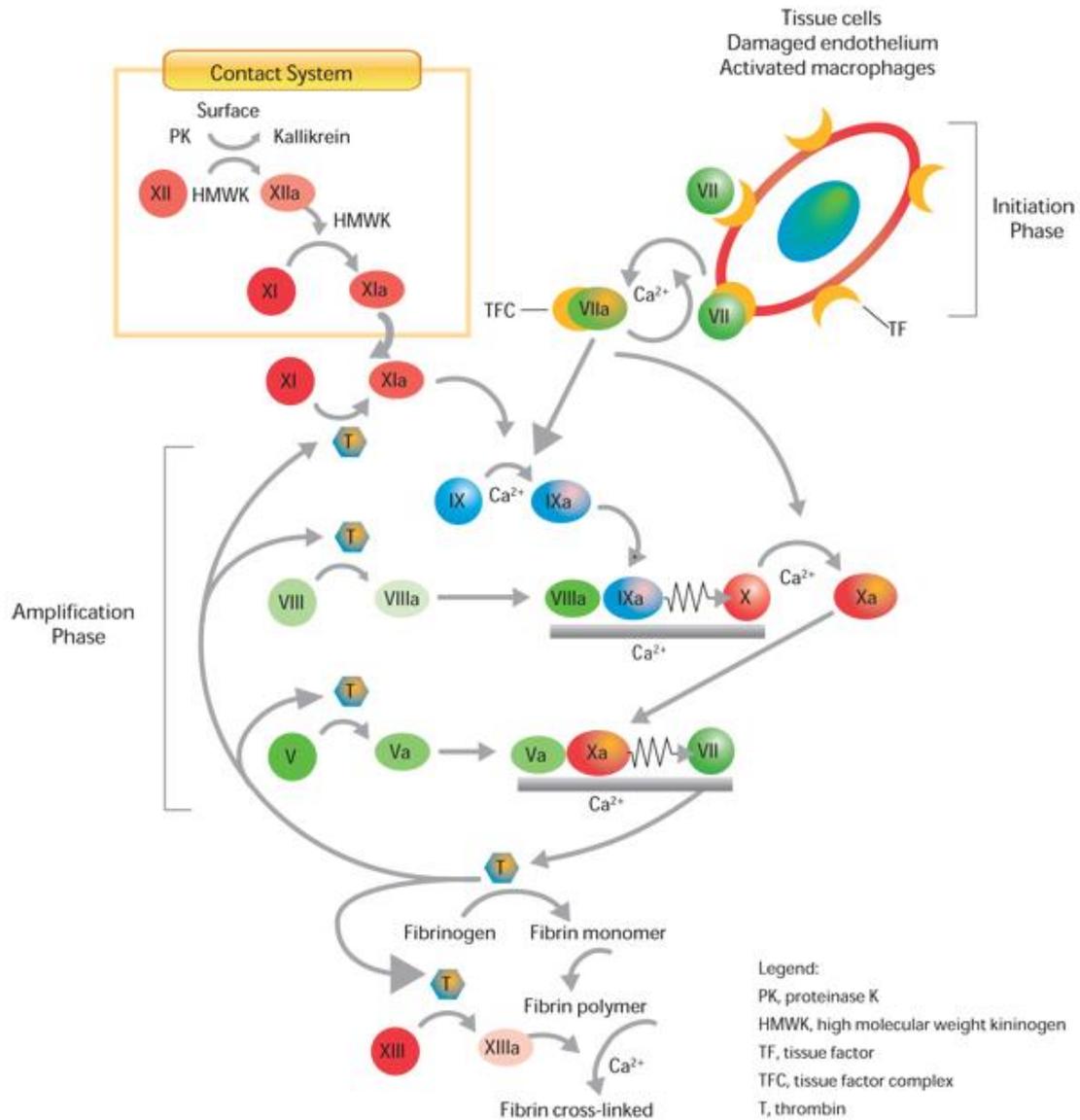


Figure 1<sup>14</sup> : Cascade de la coagulation

Le contact entre le sang et une substance étrangère anionique active la phase de contact (dite « intrinsèque ») de la coagulation. Le facteur XII (FXII) s'auto-active en FXII activé (FXIIa) puis déclenche la cascade de la coagulation. Le facteur tissulaire (Tissue Factor - TF) est un récepteur de haute affinité pour le FVIIa. Le FVIIa est le seul facteur circulant. Il est inactif en l'absence de TF. Au décours d'une exposition du TF dans la circulation, le complexe FT/FVIIa déclenche également la cascade de la coagulation via la phase tissulaire (dite « extrinsèque »). PK : pré-kallikréine ; HMWK : kinogène de haut poids moléculaire

### Activation de la coagulation par l'inflammation

L'inflammation active la coagulation via trois mécanismes :

- l'induction de l'expression du facteur tissulaire
- la dysrégulation de l'anticoagulation
- l'inhibition de la fibrinolyse

Le facteur tissulaire (Tissue Factor - TF) est une protéine transmembranaire exprimée sur de nombreuses cellules qui ne sont, pour la majorité d'entre-elles, pas en contact avec le flux sanguin. L'inflammation est responsable d'une dysfonction endothéliale avec perte de l'intégrité des jonctions qui aboutit à une exposition du TF présent sur les cellules de la couche adventitielle des vaisseaux. Par ailleurs au cours de l'inflammation, les cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 – IL-6 principalement), ainsi que la molécule d'adhérence P-sélectine (P-sel) présente sur les plaquettes activées et les cellules endothéliales, provoquent une synthèse de TF par les monocytes. Ceux-ci relarguent des micromolécules (MP) portant le TF. Les MP fusionnent avec d'autres cellules inflammatoires qui expriment alors le TF à leur surface. Celui-ci se lie au facteur VIIa circulant et déclenche la voie du facteur tissulaire (« extrinsèque »). Les MP peuvent se lier aux plaquettes activées via le ligand glycoprotéique P-sélectine (P-selectin glycoprotein ligand - PSGL) présent à leur surface et concentrer ainsi le TF au niveau d'une lésion. L'action pro-coagulante des MP est renforcée par la présence de phosphatidylsérine (phospholipide anionique) à leur surface, qui facilite l'amarrage et l'activation en cascade des complexes tenase (facteur IXa - facteur VIIIa - phospholipide - calcium) et prothrombinase (facteur Xa - facteur Va - phospholipide - calcium).

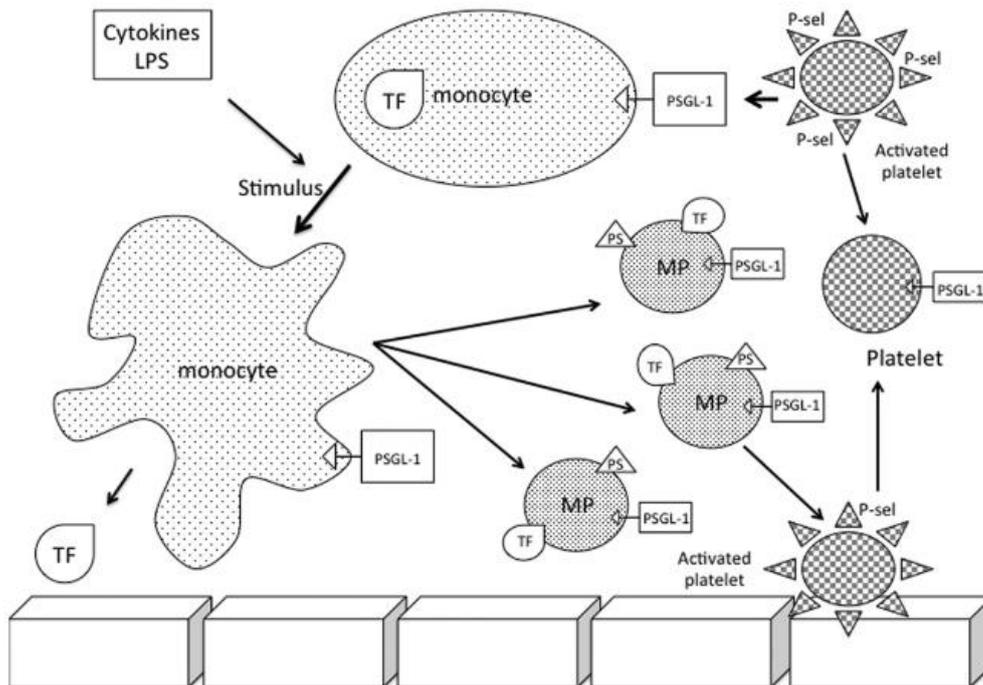


Figure 2<sup>15</sup> : La triade P-sélectine - facteur tissulaire- coagulation

La molécule d'adhésion P-sélectine (P-sel) présente sur les plaquettes activées se lie au ligand glycoprotéique P-sélectine (PSGL) présent sur les monocytes. Cette liaison, mais également les cytokines pro-inflammatoires et le LPS, induisent la production de microparticules riches en TF par les monocytes. Les MP contiennent le PSGL et peuvent se lier au P-sélectine des plaquettes activées au niveau d'une lésion. La négativation membranaire des MP par la phosphatidylsérine (PS) renforce l'action pro-coagulante. Les plaquettes activées peuvent ensuite activer des plaquettes quiescentes portant le PSGL. PSGL : P-selectin glycoprotein ligand ; LPS : lipopolysaccharide

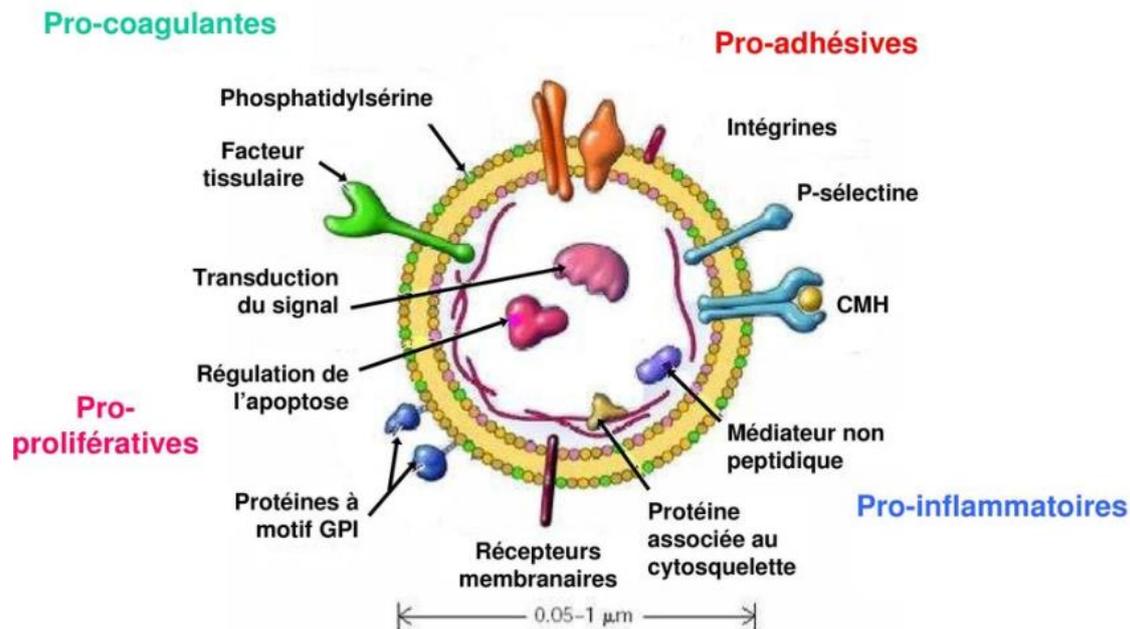


Figure 3<sup>16</sup> : Les microparticules (MP), un réservoir d'effecteurs bioactifs

*Les microparticules sont issues des membranes de cellules (principalement inflammatoires) stimulées. Elles arborent une membrane et portent des protéines cytoplasmiques ainsi que des lipides impliqués dans une grande variété de processus fondamentaux. Cette représentation n'est pas exhaustive.*

Le dysfonctionnement de l'anticoagulation lors de l'inflammation, indirectement responsable d'une augmentation de la coagulation, est lié à une synthèse hépatique diminuée, une consommation accrue et une dégradation par les élastases leucocytaires des facteurs de l'anticoagulation (complexe protéine S - protéine C / Tissue factor pathway inhibitor TFPI / antithrombine AT). Le système anticoagulant est également perturbé sur le plan qualitatif. En effet des glycosaminoglycanes endogènes (tel que l'héparane sulfate), normalement présents à la surface endothéliale et potentialisant l'activité inhibitrice de l'AT, sont synthétisés en quantité moindre lors de l'inflammation. La protéine C est normalement activée par la thrombomoduline, liée à l'endothélium et elle-même activée par la thrombine. Une fois activée, la protéine C agit avec son co-facteur la protéine S. Le récepteur endothélial de la protéine C (endothelial protein C receptor – EPCR) accélère l'activation de

la protéine C mais également son action. Au cours de l'inflammation, les niveaux du zymogène (protéine C), de thrombomoduline, d'EPCR sont abaissés. La protéine S libre est également diminuée, à cause d'une augmentation par l'inflammation de sa protéine de liaison, la protéine de liaison C4b (C4bBP – C4b Binding protein).

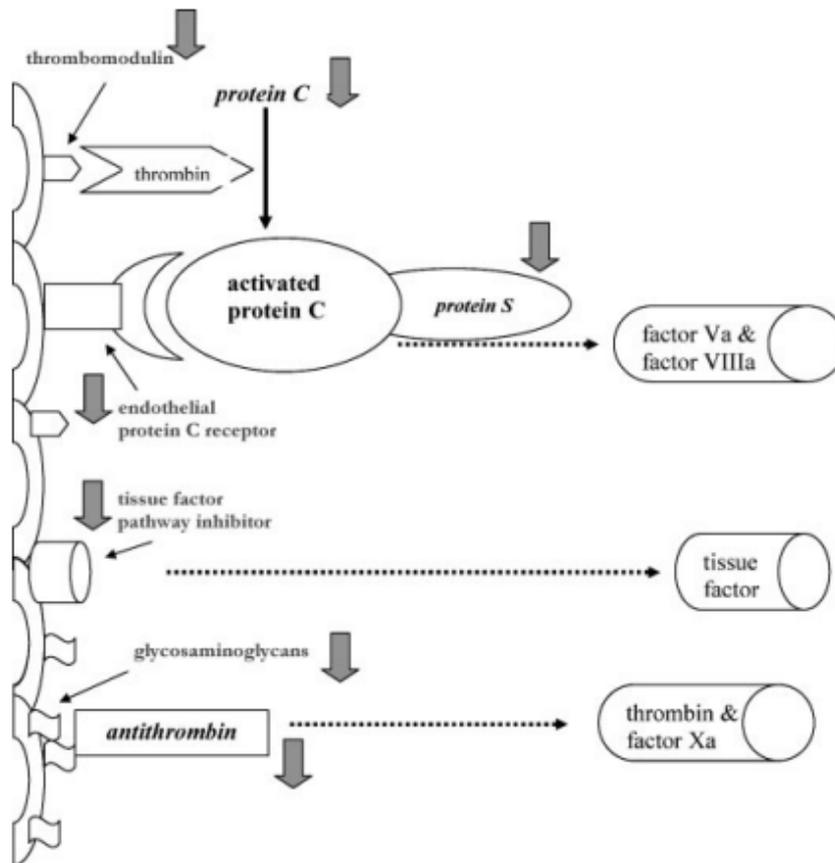


Figure 4<sup>17</sup> : L'inflammation diminue les mécanismes d'action des systèmes anticoagulants

*Le complexe protéine C est perturbé à cause d'une diminution du zymogène (protéine C) circulant, de la thrombomoduline, du récepteur endothélial de la protéine C, de la protéine S libre. Le système AT est défaillant à cause d'une diminution du taux d'AT et de ses co-facteurs, les glycosaminoglycans, à la surface endothéliale. Il y a une insuffisance relative du TFPI.*

Lors de l'inflammation, il se produit un relargage des activateurs de la fibrinolyse (tPA - tissue plasminogen activator et uPA – urokinase plasminogen activator) en association avec une activation des enzymes dégradant la matrice extracellulaire permettant la migration des

leucocytes. Simultanément et plus intensément, il se produit une sécrétion d'inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI 1 et PAI 2 – plasminogen activator inhibitor), stimulée par les cytokines pro-inflammatoires, les cellules endothéliales et les plaquettes activées. Cette inhibition de la fibrinolyse est en fait l'effet dominant lors de l'inflammation et permet une préservation et une accumulation de fibrine.

Les phénomènes inflammatoires responsables d'une activation de la coagulation sont donc majeurs, connus, responsables de micro-thromboses et de dépôts de fibrines conduisant à une hypoperfusion voire une ischémie avec dysfonction d'organe comme lors de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

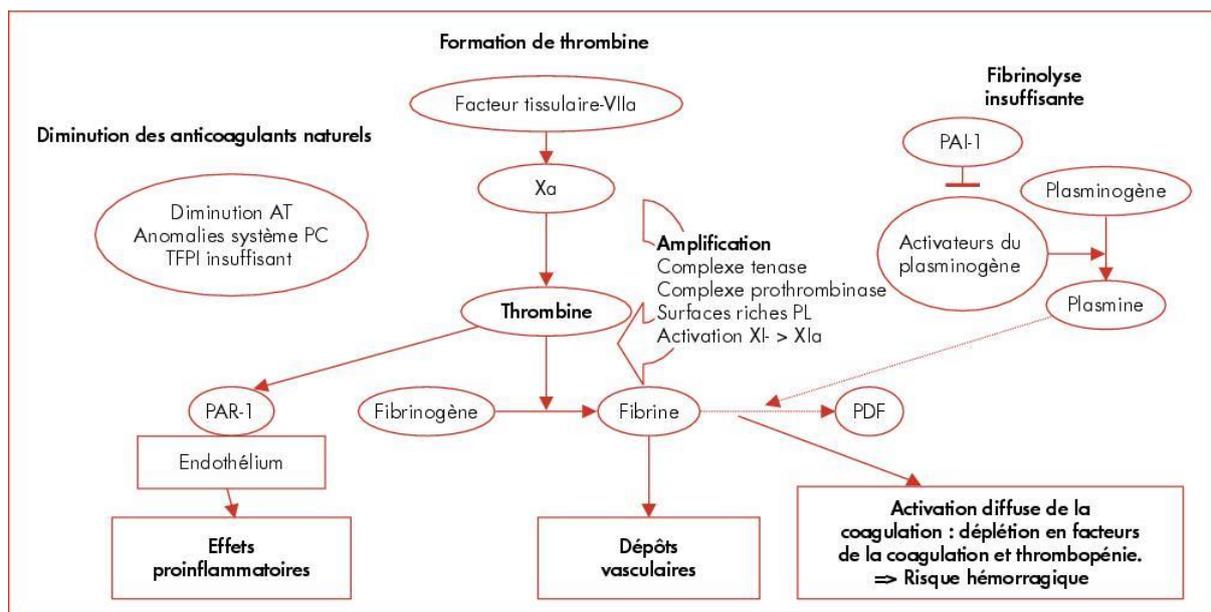


Figure 5<sup>18</sup> : Schéma simplifié de la physiopathologie de la CIVD

La formation de fibrine est renforcée par l'augmentation de l'expression du TF et la diminution des anticoagulants. Sa dégradation est insuffisante par diminution de la fibrinolyse. PAR-1 : protease activated receptor-1 ; PL : phospholipides ; PDF : produits de dégradation de la fibrine ; PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1 ; PC : protéine C ; AT : antithrombine ; TFPI : tissue factor pathway inhibitor

### Activation de l'inflammation par la coagulation

Parallèlement, la coagulation active l'inflammation. En effet de nombreux complexes et facteurs de la coagulation (TF/VIIa, TF/VIIa/FXa, FXa, thrombine, fibrine) induisent une activation de l'endothélium et des monocytes/macrophages conduisant à une sécrétion augmentée d'interleukines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8). Les plaquettes et la thrombine, entre autres, permettent une adhésion et un fonctionnement optimal de cellules inflammatoires (macrophages, leucocytes...).

Ces phénomènes sont médiés par des récepteurs de la famille des protéines G, les récepteurs PAR (Protease-activated receptors). Ceux-ci sont retrouvés sur des cellules pro-inflammatoires (cellules mononucléaires, cellules endothéliales, fibroblastes, cellules musculaires lisses). Ce sont des récepteurs des facteurs de la coagulation. PAR-1, PAR-3, PAR-4 sont des récepteurs à la thrombine, PAR-2 est un récepteur aux complexes TF/FVIIa, TF/FVIIa/Xa, FXa. Les récepteurs PAR permettent une activation des cellules inflammatoires.

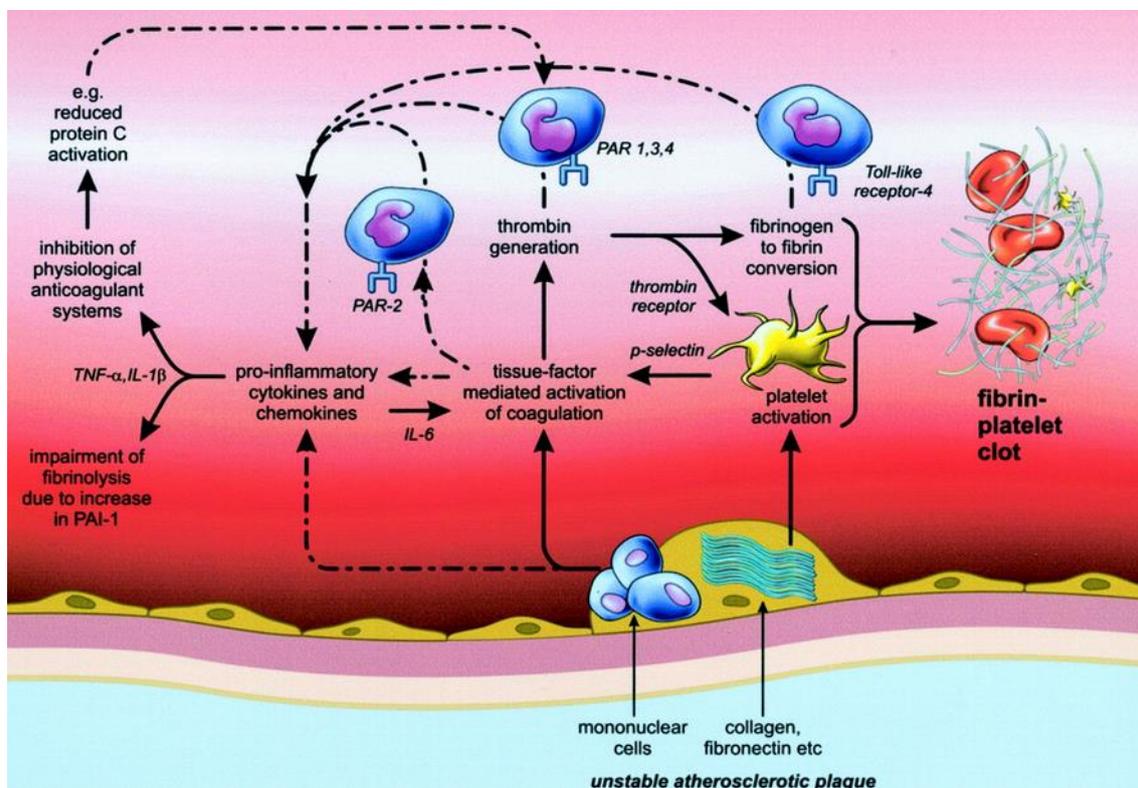


Figure 6<sup>6</sup> : Représentation schématique de l'activation de la coagulation et de l'inflammation lors d'une rupture de plaque d'athérosclérose

*L'exposition du TF, porté par les cellules inflammatoires, au sang aboutit à la génération de thrombine et en suivant la conversion de fibrinogène en fibrine. Les plaquettes sont simultanément activées, à la fois par la thrombine et par l'exposition du collagène (et d'autres facteurs activateurs de plaquettes sous-endothéliaux) au sang. La fixation du TF, de la thrombine, et d'autres protéases activées de la coagulation aux récepteurs PAR des cellules inflammatoires induit la libération de cytokines pro-inflammatoires qui vont par la suite moduler la coagulation et la fibrinolyse. Les voies de la coagulation sont indiquées par les lignes pleines, les mécanismes inflammatoires par les lignes en pointillé.*

Le facteur XII (FXII) est à l'origine du déclenchement de la phase contact (« intrinsèque ») de la cascade de la coagulation, mais également d'un système pro-inflammatoire. Il catalyse l'activation de la pré-kallicréine (PK) en kallicréine (K). Celle-ci clive le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) libérant la bradykinine (BK), un vasodilatateur puissant<sup>19</sup>. La BK, en sécrétant du NO et de la prostacycline, augmente la perméabilité des vaisseaux générant de l'hypotension et des oedèmes. Elle induit la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) par la cellule endothéliale et active ainsi la fibrinolyse. De plus, le FXII renforce l'inflammation en déclenchant la voie classique du complément en activant la protéine C1.

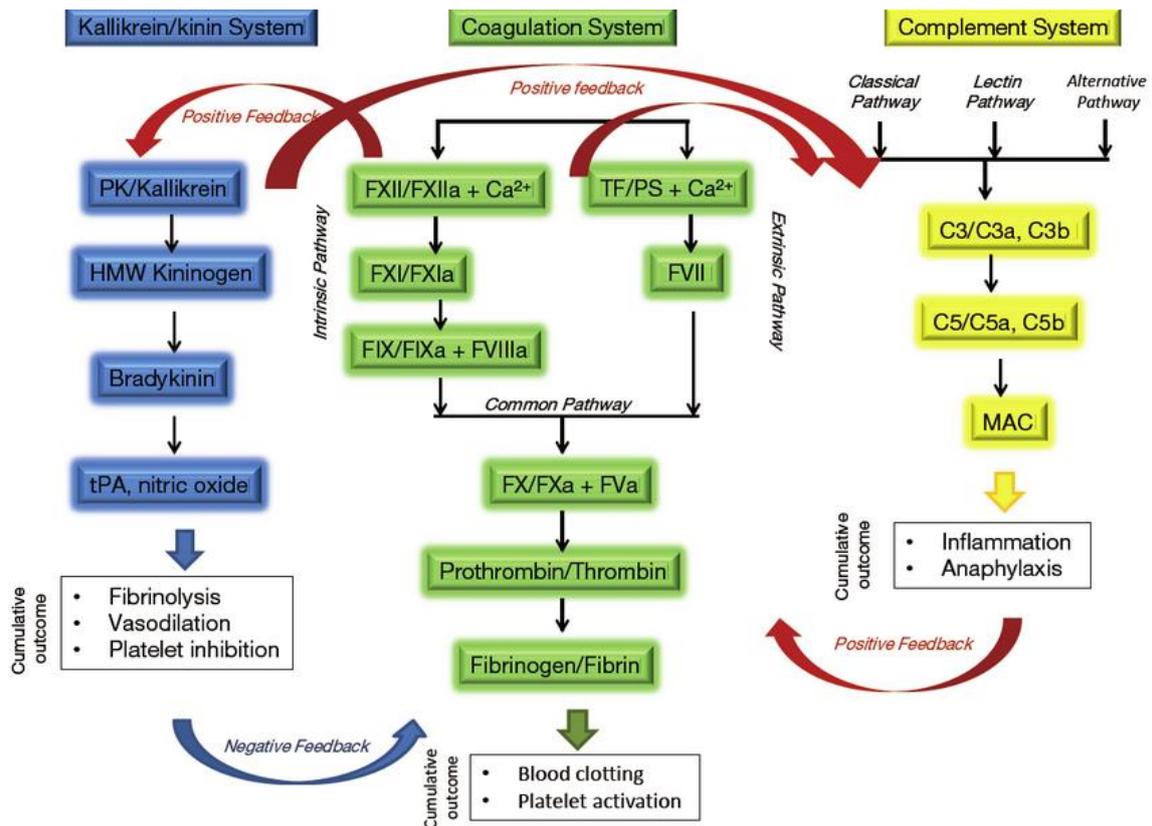


Figure 7<sup>20</sup> : Les systèmes du complément, de la coagulation et kallibréine/bradykinine

Ils s'activent et/ou s'inhibent réciproquement dans des situations d'hémostase et/ou d'inflammation. Le FXII est un activateur commun pour les 3 systèmes. L'inflammation issue de l'activation du complément et de la production de bradykinine amplifie la coagulation en activant la voie du facteur tissulaire (« extrinsèque »). Certains produits du système kallibréine/bradykinine (comme le t-PA – tissu plasminogen activator) régule la coagulation en initiant la fibrinolyse et ainsi la dissolution du caillot.

### Propriétés anti-inflammatoires des facteurs de l'anticoagulation

A noter enfin, pour être complet sur l'interaction coagulation-inflammation, que les facteurs de l'anticoagulation (complexe protéine S - protéine C / TFPI / antithrombine) possèdent des propriétés anti-inflammatoires distinctes de leur fonction anticoagulante.

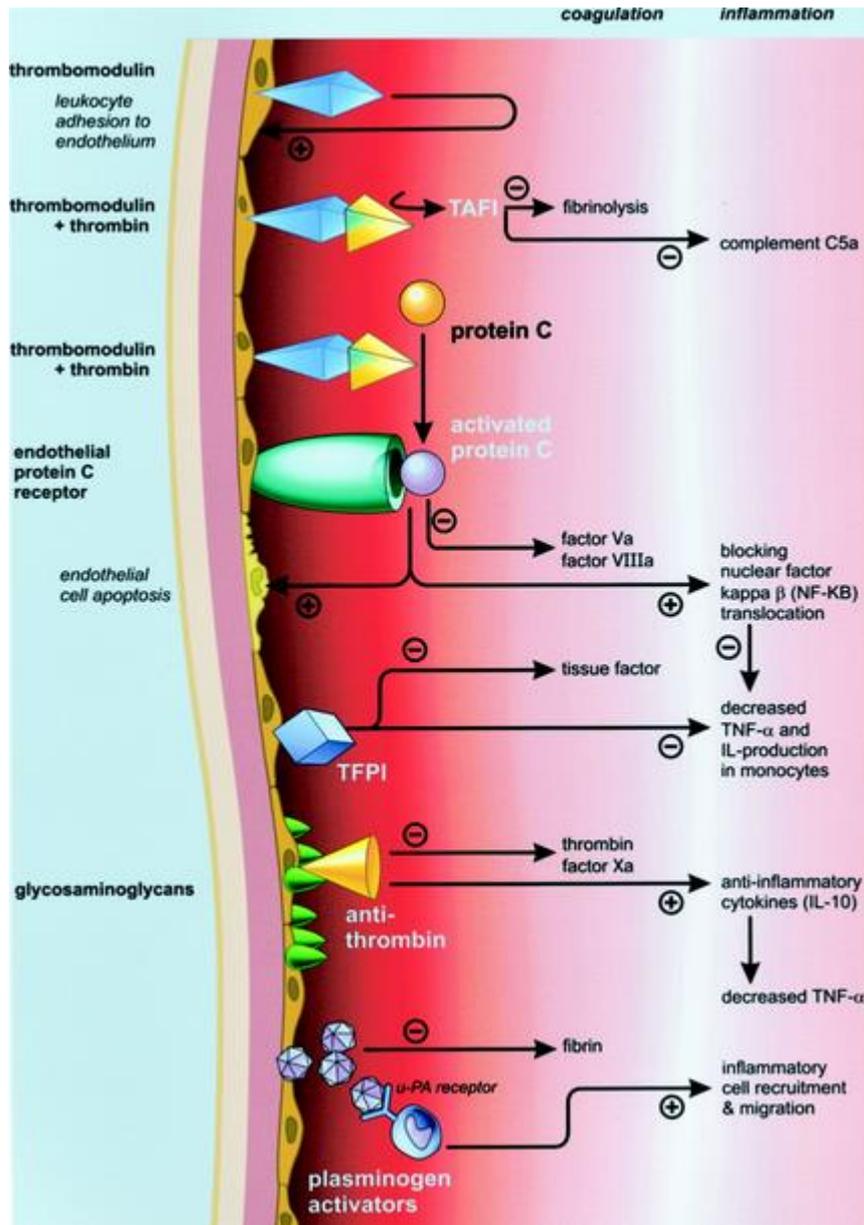


Figure 8<sup>6</sup> : Représentation schématique des effets du système anticoagulant et de la fibrinolyse sur la coagulation et l'inflammation

La thrombomoduline joue un rôle central comme récepteur endothélial et activateur de la Protéine C et du TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor – inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine). La Protéine C activée et le TAFI ont des effets sur la coagulation/ la fibrinolyse ainsi que sur des processus inflammatoires. TFPI est l'inhibiteur de TF associé à l'endothélium mais a également des effets directs sur la production de cytokine par les cellules mononuclées. L'AT se lie aux glycosaminoglycans endothéliaux permettant une inhibition plus efficace des protéases activées de la coagulation et affectant également l'inflammation. La libération d'activateurs par les cellules endo-

*théiales affecte la fibrinolyse locale ; le complexe u-PA et u-PA récepteur joue un rôle important dans le recrutement et la migration de cellules inflammatoires. Le signe 'plus' indique stimulation et le 'moins' inhibition.*

Cette découverte est d'ailleurs à l'origine du développement de la Protéine C activée humaine recombinante (drotrecogin alpha) dans le choc septique au début des années 2000<sup>21/22</sup> avant d'être abandonnée faute d'efficacité<sup>23</sup>.

### III - HEPARINE ET INFLAMMATION

L'héparine est l'anticoagulant utilisé classiquement en réanimation à cause de sa maniabilité. Cependant dans les situations très inflammatoires, l'efficacité et la sécurité de l'héparine sont débattues<sup>24</sup>. Les héparines sont des mélanges hétérogènes de chaînes polysaccharidiques qui possèdent le pentasaccharide, séquence indispensable à la liaison avec l'antithrombine (AT). L'héparine change la conformation de l'AT et potentialise d'au moins 1000 fois son activité inhibitrice endogène de thrombine et d'autres facteurs de la coagulation (notamment le facteur X activé)<sup>25</sup>. Les mécanismes d'action de l'héparine non-fractionnée (HNF) et des héparines de bas poids moléculaires sont similaires mais l'HNF est plus efficace sur l'inhibition de la thrombine. En effet l'HNF se lie à l'AT (et ainsi l'active), au facteur IIa (thrombine) et au facteur Xa. L'inhibition de la thrombine requiert la liaison de l'héparine à la fois à l'AT et à la thrombine (alors que l'inhibition du facteur Xa nécessite uniquement la liaison héparine-AT). Les HBPM de masse moléculaire inférieure à 5400 Da sont trop courtes pour lier à la fois l'AT et la thrombine. Elles possèdent une action essentiellement anti-Xa. Les HPBM de masse moléculaire supérieure à 5400 Da ont également une action sur l'AT<sup>26</sup>.

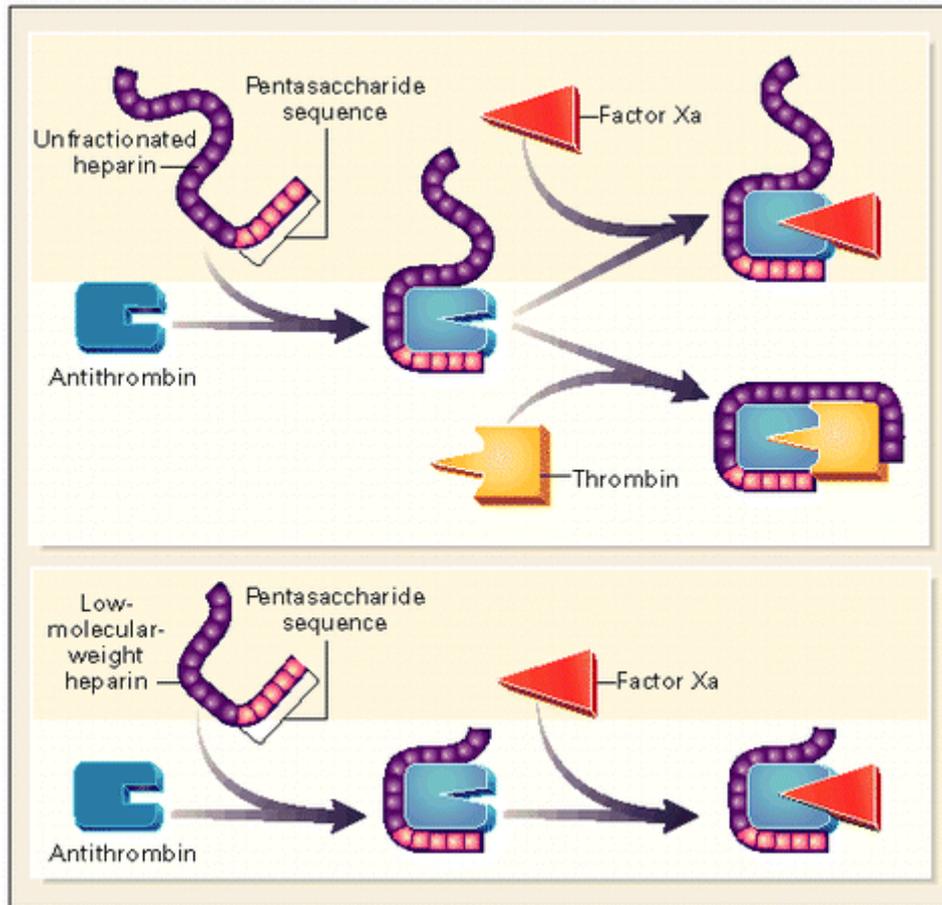


Figure 9<sup>27</sup> : Mécanisme d'action de l'héparine non fractionnée et de l'héparine à bas poids moléculaire.

Les chaînes d'héparine, via le pentasaccharide, se lient à l'antithrombine, changent sa conformation. Ce changement conformationnel permet une accélération de son activité inhibitrice. La formation du complexe tertiaire héparine-antithrombine-thrombine pour l'inhibition de la thrombine nécessite une molécule de taille supérieure à 5400 Da. Ainsi, à la différence des HNF qui ont une action anti-IIa et anti-Xa équilibrée, les HPBM ont une activité anti-Xa prédominante.

Le temps de céphaline activée (TCA) est le test biologique courant d'évaluation de l'activité de la voie contact (« intrinsèque ») de la coagulation. Il n'est pas affecté par l'inhibition du facteur Xa. Celle-ci peut être mesurée directement. Lors de l'élévation du facteur VIII, fréquente dans un contexte inflammatoire (comme une infection ou une grossesse), et de l'utilisation d'héparine, le TCA reste bas malgré une activité efficace de l'héparine<sup>28/29</sup>. Il s'agit alors d'une pseudo-résistance à l'héparine qui doit faire préférer le monitoring de l'héparine par le test de l'anti-Xa dans ces circonstances inflammatoires.

Chez les patients très inflammatoires (de réanimation ou d'oncologie par exemple), la concentration d'AT est diminuée du fait d'une augmentation de sa consommation (contexte d'activation de la coagulation) et de sa dégradation (par les élastases des granulocytes<sup>30</sup>). Au cours de l'inflammation, l'héparine se lie à des protéines relarguées par l'endothélium dans la circulation et à des cellules en apoptose ou nécrose, provoquant une interférence avec les mécanismes de clairance de ces cellules. Ceci diminue le nombre de liaison possible à l'AT et ainsi l'activité anticoagulante de l'héparine. Il existe donc une résistance à l'héparine<sup>31</sup>.

De plus, dans un contexte inflammatoire, la liaison héparine-AT peut avoir un effet paradoxal. En effet en situation « normale », l'AT activée par l'héparine a une action anticoagulante mais également anti-inflammatoire. Jordan<sup>32</sup> montre que l'héparine inactive l'AT en présence d'élastase ce qui a des effets pro-inflammatoires et pro-coagulants.

Par ailleurs, l'héparine a des effets pro- et anti-inflammatoires non liés à l'AT, qui dépendent entre autres de la dose utilisée et du timing par rapport à la réaction inflammatoire. La multitude des effets et des interférences potentiels rend l'effet de l'héparine sur l'inflammation et sur la coagulation dans ce contexte difficilement prédictible.

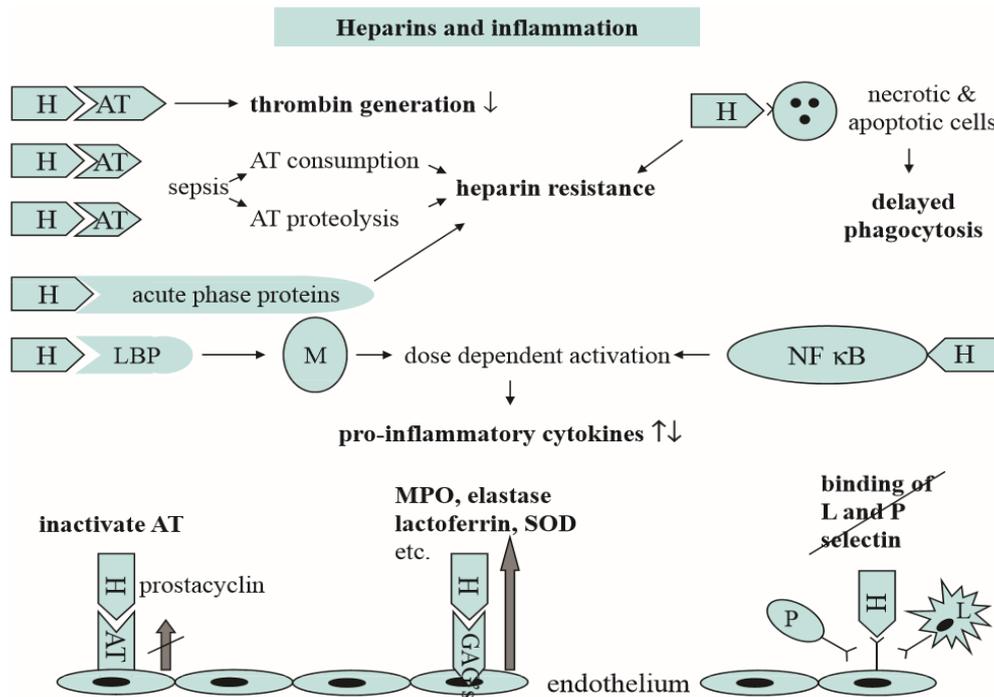


Figure 10<sup>31</sup> : Schéma simplifié de la liaison de l'héparine aux protéines et aux cellules lors de l'inflammation.

La liaison de l'héparine à l'AT ainsi qu'à d'autres cellules lors de l'inflammation interfère avec la cascade inflammatoire. Les conséquences de cette interférence sont imprédictibles. H = Héparine, AT = Antithrombine, LBP = Lipopolysaccharide-binding protein, M = Monocyte, MPO = Myélopéroxydase, P = Plaquettes ; L = Leucocytes

Comme pour la Protéine C activée, son bénéfice possible en cas de sepsis est recherché mais n'est pas démontré<sup>33</sup>.

## IV - INFLAMMATION ET BRULURE

### Inflammation systémique

La brûlure est une destruction cutanée par un agent causal, dans la majorité des cas par une agression thermique. Il s'agit donc d'une maladie à point de départ local intéressant la peau brûlée, détruite plus ou moins profondément, et la peau péri-lésionnelle, devenue inflammatoire et œdémateuse. En cas de brûlure sévère (plus de 20% de SCB), la réaction inflammatoire secondaire à la douleur devient généralisée aboutissant à un SIRS<sup>34</sup>.

La destruction des cellules cutanées par la brûlure libère des molécules intracytoplasmiques, les DAMPs (Damaged-associated molecular pattern). Par un mécanisme parallèle à celui des PAMPs (Pathogen-associated molecular pattern) dans le sepsis, les DAMPs sont détectés par le système immunitaire qui les interprète comme étant un signal de danger<sup>35</sup>. L'immunité innée est activée via la fixation des DAMPs sur les PRR (Pattern recognition receptors) des cellules de Langerhans (cellules dendritiques présentatrices d'antigène cutanées). Elles permettent, via leur migration vers les tissus lymphoïdes, le recrutement d'autres cellules immunitaires et l'amplification de la réponse immunitaire.

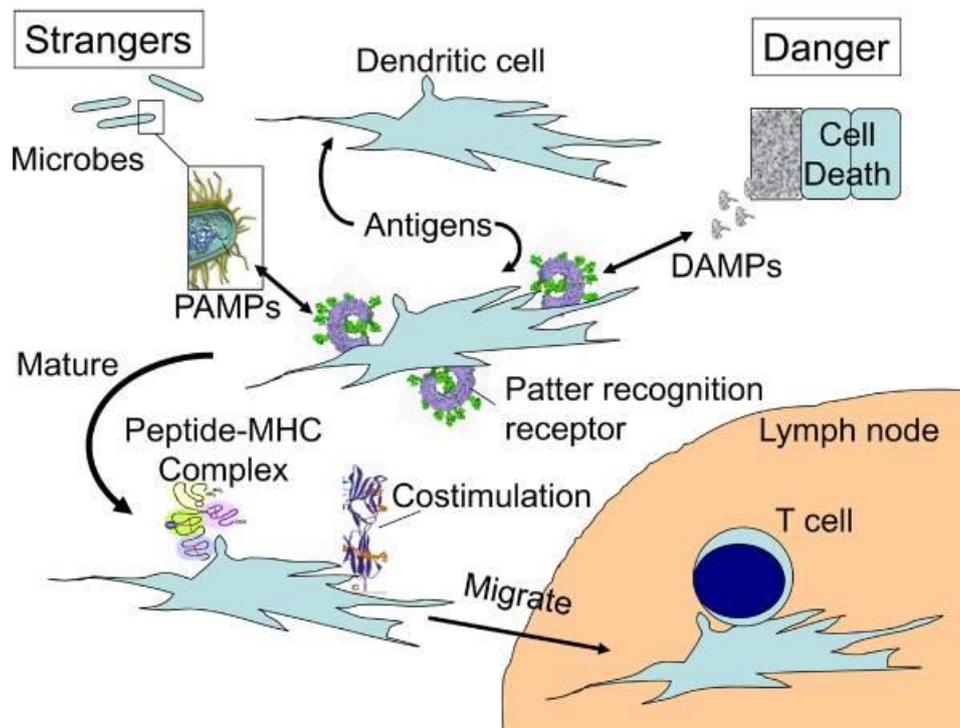


Figure 11<sup>35</sup> : Le « modèle de l'étranger » et le « modèle du danger ».

*Les cellules dendritiques non activées sont présentes dans tous les tissus où elles recueillent les antigènes de l'environnement local. Elles sont dotées de récepteurs qui reconnaissent « le motif structural » des PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns), présents suite à une infection par exemple, et le « motif structural » des DAMPs (Damaged-associated molecular pattern), issus de cellules stressées, endommagées ou mourantes. Cette reconnaissance active les cellules dendritiques qui migrent vers les tissus lymphoïdes pour présenter l'antigène et ainsi activer les lymphocytes T.*

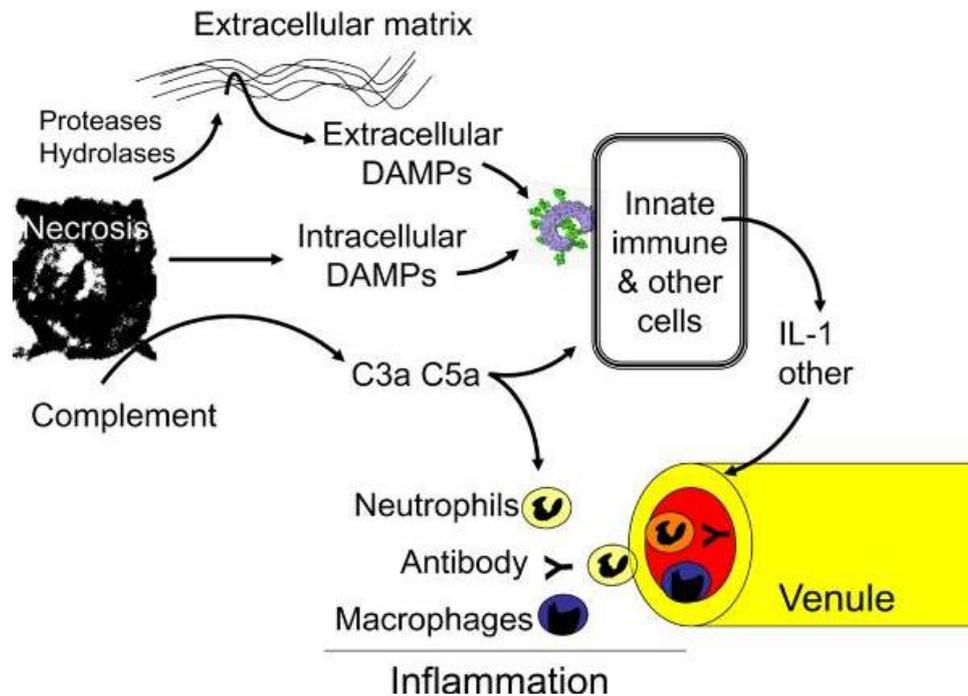


Figure 12<sup>35</sup> : Mort cellulaire et inflammation

*Les cellules nécrotiques libèrent les DAMPs reconnus par des récepteurs leucocytaires, stimulant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci permettent le passage trans-endothélial et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de monocytes qui vont « nettoyer » les cellules mortes et stimuler la réparation tissulaire.*

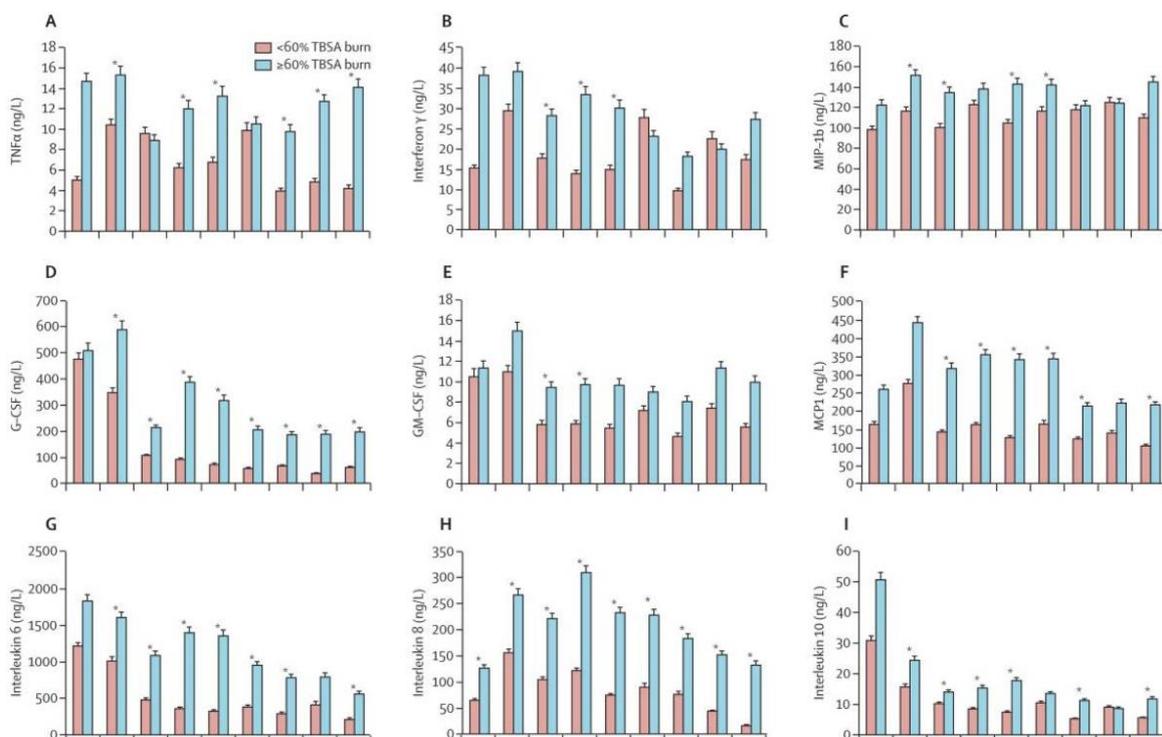
Les cellules nécrotiques activent également d'autres systèmes pro-inflammatoires comme la cascade du complément, la voie de l'acide arachidonique, le système kallibréine-bradykinine. Le macrophage, via l'activation de l'immunité innée, joue un rôle central dans la poursuite de cette réaction inflammatoire. Il synthétise de nombreuses cytokines pro-inflammatoires<sup>9</sup>, avec notamment le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) et l'IL-6.

Le SIRS secondaire à la brûlure est à l'origine de lésions inflammatoires et de dysfonction d'organes<sup>36</sup>, comme le cœur<sup>37</sup>, le poumon<sup>38</sup>, le foie<sup>39</sup> et les intestins<sup>40</sup>. Celles-ci peuvent amplifier l'inflammation systémique. Grimes et al.<sup>41</sup> montrent par exemple que la flagelline, protéine bactérienne et agoniste du Toll-like receptor-5 (TLR-5), relarguée dans la circulation suite à la translocation digestive induite par la brûlure, renforce l'activation de l'immunité

innée. Les patients brûlés présentent ainsi une réaction inflammatoire intense, multifactorielle, autoentretenu et prolongée sur plusieurs mois à distance de l'événement<sup>10</sup>.

### Défaillance hémodynamique

Au-delà du SIRS, le patient brûlé grave présente deux profils hémodynamiques opposés qui sont de véritables états de choc et qui vont se succéder approximativement à la 48<sup>ème</sup> heure de la brûlure. L'état de choc hypovolémique initial est caractérisé par l'association d'un débit cardiaque effondré, d'une vasoconstriction et d'une hypovolémie profonde par augmentation des pertes hydriques trans-brûlures<sup>42</sup> et destruction de la matrice extra-cellulaire s'accompagnant d'une baisse de la pression hydrostatique interstitielle. La phase secondaire, « choc septique-like », est caractérisée par un état hyperkinétique et vasoplégique associé à une hyperperméabilité capillaire secondaire au SIRS et une altération de l'équilibre de Starling (augmentation du gradient de pression hydrostatique capillaire/milieu interstitiel, diminution du coefficient de réflexion)<sup>43</sup>. Les hypoperfusions d'organe secondaires à la défaillance circulatoire participent à leur altération.



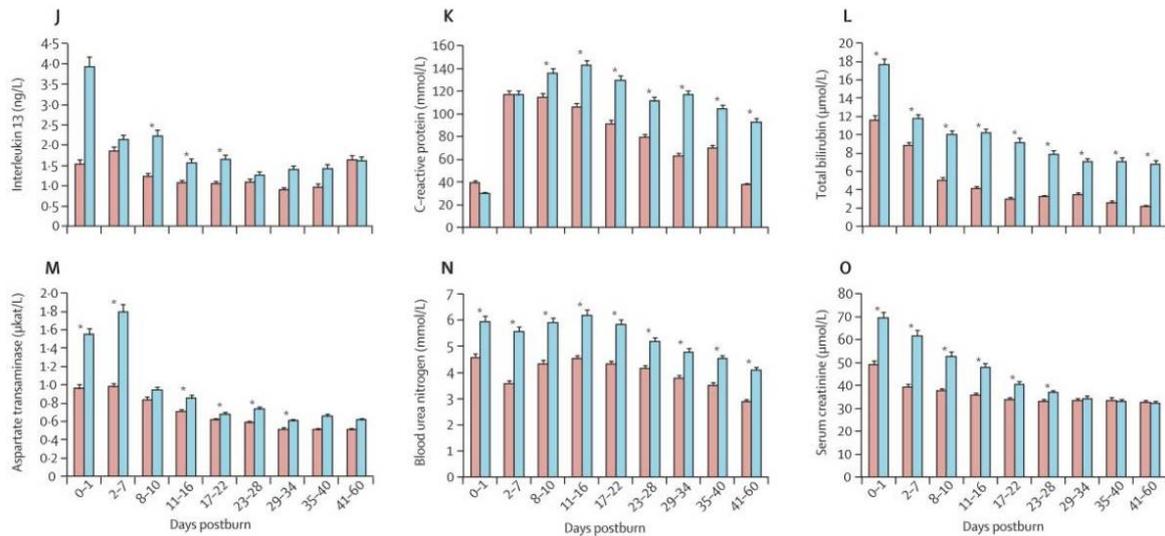


Figure 13<sup>10</sup> : Réaction inflammatoire et brûlure

L'importance et la persistance de la réaction inflammatoire suite à la brûlure (de plus de 30% SCB) jusqu'à J60 et fonction de la taille de la brûlure (< 60% en rose et > 60% en bleu) sont illustrées par les taux élevés de cytokines pro-inflammatoires (figures A à J) et de CRP (figure K). Les dysfonctions hépatiques et rénales persistent également à distance (figures L à O).

### Immunosuppression

Une phase d'immunosuppression est associée à la phase de SIRS dans les brûlures graves. Bien que non totalement élucidée, plusieurs mécanismes en sont à l'origine. Un dysfonctionnement et une apoptose des cellules dendritiques sont causés par la brûlure<sup>44/45</sup>.

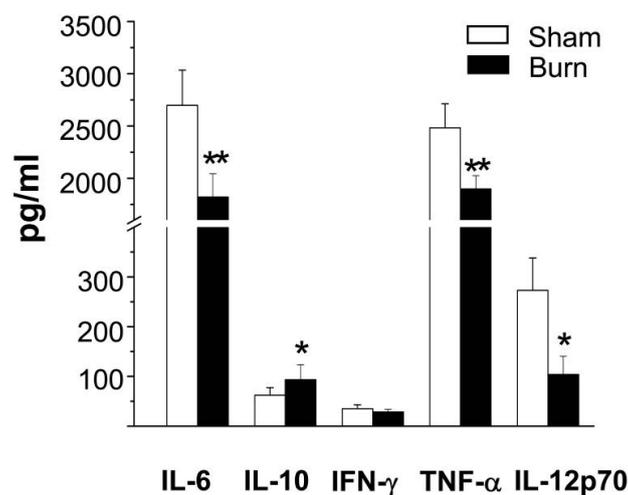


Figure 14<sup>45</sup> : Cellules dendritiques et brûlure

La brûlure diminue la capacité des cellules dendritiques spléniques de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires en activant le Toll-like receptor 9 (TLR9) par rapport aux cellules dendritiques té-

*moins. La sécrétion de médiateur anti-inflammatoire comme l'IL-10 est à l'inverse augmentée. \*p < 0,05 ; \*\*p < 0,01*

Le macrophage sécrète également des médiateurs anti-inflammatoires, comme l'IL-10 et le TGF $\beta$ <sup>46</sup>. Cette sécrétion est généralement plus tardive et prolongée que celle des médiateurs pro-inflammatoires. Cependant les sécrétions de médiateurs pro- et anti-inflammatoires peuvent co-exister. La présence d'un pic d'IL-6 et IL-8 à distance de la brûlure (J3-J4), ainsi que celle d'un pic d'IL-10 dès le premier jour de la brûlure<sup>47</sup> sont retrouvées, avec une relation entre l'élévation du pic à J1 d'IL-10 et la mortalité.

Une autre conséquence de la brûlure grave est la diminution de l'expression des molécules HLA-DR sur les monocytes circulants. Celle-ci semble corrélée à la sévérité du patient et à la survenue d'un choc septique secondairement à la brûlure<sup>48</sup>. Le suivi de cette diminution est intéressant pour évaluer le pronostic et le risque infectieux chez les patients brûlés<sup>49</sup>. En effet l'immunodépression favorise chez ces patients le développement d'infections sévères.

### **Infections nosocomiales**

Le taux d'infections nosocomiales est aux alentours de 17%<sup>50</sup> chez les patients brûlés avec une SCB supérieure à 20%. La peau a une fonction de protection contre les pathogènes via plusieurs mécanismes<sup>51</sup> : une protection mécanique grâce à la continuité des cornéocytes, une protection chimique avec un pH cutané acide à 6,5, une protection biochimique via la sécrétion de peptides antibactériens, une protection biologique avec l'occupation du territoire cutané par des bactéries commensales non pathogènes, une protection immunologique par un réseau très dense de cellules de Langerhans. La peau brûlée perd ses mécanismes de défense face aux infections. Elle est riche en nutriments ce qui favorise la croissance bactérienne. La destruction des capillaires dermiques limite l'accès des cellules immunitaires circulantes aux zones brûlées. Cependant depuis l'utilisation de produits topiques antibactériens (bétacrème, Flamazine®) et l'excision la plus précoce possible des tissus nécrosés, les pneumopathies sont les infections plus fréquentes chez les patients brûlés

devant les infections cutanées<sup>52</sup>. En effet le SIRS secondaire à la brûlure provoque une fragilité du parenchyme pulmonaire et œdème lésionnel<sup>38</sup> pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une infection.

### **Prise en charge chirurgicale**

Par ailleurs la prise en charge locale de la brûlure peut nécessiter des incisions de décharge à la phase initiale, des pansements lourds, des interventions chirurgicales d'excision-greffe de peau. En cas de brûlure profonde la couche basale à l'origine du renouvellement des cellules de l'épiderme est altérée rendant la cicatrisation spontanée impossible. La peau brûlée est excisée jusqu'à atteindre les couches non brûlées. Une fine couche de peau est prélevée au niveau d'une zone donneuse et est appliquée sur la zone brûlée. Ceci est rendu possible par le fait que la couche basale n'est pas linéaire et présente des invaginations notamment au niveau des poils. Les zones pileuses (le cuir chevelu en priorité) sont donc de bonnes zones donneuses car les cellules basales restantes après prélèvement vont permettre leur cicatrisation.

Ainsi des événements pro-inflammatoires intercurrents, fréquents au cours de l'histoire d'une brûlure grave, tels que les infections dans un contexte d'immunosuppression ou les prises en charge chirurgicale, peuvent relancer l'hyper-inflammation et entretenir un phénomène de cercle vicieux.

## **V - COAGULATION ET BRULURE**

### **Profils de coagulation**

Au-delà d'une surface cutanée totale brûlée d'environ 20%, la brûlure devient une maladie systémique retentissant sur le fonctionnement de nombreux organes pouvant aller jusqu'au syndrome de défaillance multiviscérale.

L'impact systémique de la brûlure concerne notamment la coagulation par des mécanismes similaires à ceux décrits lors de l'inflammation. Elle induit une hypercoagulabilité associée à une hyper- et hypo- fibrinolyse concomitante par production augmentée des activateurs (t-PA et u-PA) et des inhibiteurs (PAI 1 et 2) de la fibrinolyse<sup>53</sup>. Certaines études de faible envergure retrouvent un déficit en AT et un intérêt sur le pronostic à en administrer<sup>54</sup>. Deux études <sup>55/56</sup> caractérisent les profils de coagulation induits par la brûlure en se servant de la thrombo-élastométrie rotationnelle (ROTEM [rotational thromboelastometry]) et la thrombo-élastographie (TEG [thromboelastography]). Ces deux techniques permettent de mesurer les différents temps de formation d'un caillot sanguin (accélérés en cas de brûlure) ainsi que la taille et la solidité du caillot formé (augmentées dans ce contexte). Dans l'étude utilisant le TEG, le profil de coagulation est dans les limites de la normale à l'admission du patient. Mais à une semaine de la brûlure, les marqueurs standards de la coagulation (fibrinogène - protéine S - protéine C - antithrombine III) augmentent, le TP diminue. Les patients brûlés développent une hypercoagulabilité à une semaine de l'événement malgré la thromboprophylaxie (par héparine 5000 UI x 3/j SC ou daltéparine 5000 UI /j SC). Une étude expérimentale<sup>57</sup> analyse les données du TEG, les mesures quantitatives et qualitatives des plaquettes et les taux de protéines de la coagulation chez des moutons brûlés à 40% de surface cutanée totale. Elle trouve 3 phases de coagulation : une phase initiale d'hypercoagulabilité, puis d'hypocoagulabilité à la 24<sup>ème</sup> heure de la brûlure, de nouveau une phase d'hypercoagulabilité à J4.

### **Incidence et facteurs de risque des événements thromboemboliques**

Malgré l'hypercoagulabilité induite par la brûlure démontrée biologiquement et expérimentalement, l'incidence des événements thromboemboliques est faible, inférieure à 0.5% dans les grandes études rétrospectives avec plus de 3000 patients (quel que soit leur degré de gravité). Barret<sup>58</sup> et Fecher<sup>59</sup> utilisent respectivement une thromboprophylaxie par HBPM et héparine sous-cutanée et trouvent une incidence de 0,3% et 0,25% de complications thrombotiques. Les cas de MTE rapportés dans ces études sont

symptomatiques (pas de recherche systématique de thrombose). D'après des autopsies réalisées sur des patients brûlés n'ayant pas reçu de thromboprophylaxie, l'incidence des embolies pulmonaires est importante, bien qu'asymptomatique dans la plupart des cas<sup>60</sup>. Il en est de même pour l'incidence des TVP en l'absence de thromboprophylaxie lorsque la perméabilité des axes veineux est vérifiée systématiquement par échographie doppler à l'entrée et à la sortie du patient<sup>61</sup>.

Les facteurs de risque de MTE des patients brûlés retrouvés dans la littérature sont la surface cutanée brûlée, le nombre d'interventions chirurgicales, les cathéters veineux centraux, l'obésité morbide, la pneumonie, l'inhalation de fumée, la durée de séjour, la transfusion de Concentrés Globulaires Sanguins<sup>62/63</sup>. Les données concernant l'existence ou non d'une prévention de la MTE sont souvent manquantes ou incomplètes.

### Thromboprophylaxie

La question de la nécessité d'une thromboprophylaxie (et de ses modalités) chez les patients brûlés<sup>64/65</sup> est débattue. Les arguments allant à l'encontre d'une prévention pharmacologique sont la faible incidence de cette complication et le risque hémorragique. Une étude de pratique portant sur 71 Centres de Traitement des Brûlés américains<sup>66</sup> en 2005 rapporte des mesures de prévention pour 76% des patients (indépendamment de la SCB). L'application ou non d'une prévention dépend de la pratique des centres et mais également des facteurs de risque présentés par le patient (selon les recommandations de l'American College of Chest Physician<sup>67</sup>). Les principales techniques de prévention utilisées aux Etats-Unis sont, parfois de façon combinée, la compression mécanique (33 centres) et l'héparine sous-cutanée (31 centres). Les moyens mécaniques de prévention rencontrent des difficultés pratiques d'applications car les membres inférieurs, s'ils ne sont eux-mêmes brûlés, sont des sites de prélèvement de greffe. Une enquête réalisée auprès de 22 CTB français en 2008<sup>68</sup> met en évidence des pratiques relativement uniformes inter-centres. Les patients sont stratifiés selon leur niveau de gravité. En cas de gravité intermédiaire, ils

bénéficient d'une thromboprophylaxie par HBPM. Pour les patients sévères (plus de 50% de SCB), la moitié des CTB utilisent des HBPM et l'autre moitié de l'HNF IVSE.

Une étude indienne<sup>69</sup>, prospective, randomisée, contrôlée, s'intéresse à l'efficacité d'une prévention pharmacologique de la MTE chez les patients brûlés graves (SCB 30 à 60%). Aucun des 50 patients sous thromboprophylaxie (par HBPM 0,5mg/kg x 2/j ; maximum 60 mg/j) dans cette étude ne présente d'événement thrombotique contre 8% de patients concernés parmi les 50 patients contrôles (sans thromboprophylaxie). Il y a une différence d'apparition de TVP ( $p=0,021$ ) entre les 2 groupes.

Les doses standards d'anticoagulants sont probablement inadaptées aux patients brûlés chez qui la pharmacocinétique des médicaments est modifiée. De plus l'efficacité de l'héparine est modifiée par l'inflammation. Les dosages d'anti-Xa pour une anticoagulation préventive ne sont ni recommandés ni réalisés en pratique courante. A visée descriptive, Lin et al<sup>70</sup> retrouvent en 2011 une incidence de 76% d'antiXa initiaux à des niveaux infra thérapeutiques avec 17% de cas où le taux d'antiXa requis pour une anticoagulation préventive n'a jamais pu être atteint. Les doses finales d'Enoxaparine vont de 20 à 70 mg deux fois par jour avec une dose médiane de 40 mg deux fois par jour.

Les complications potentielles d'une prophylaxie pharmacologique telles que les saignements des sites de prélèvements cutanés et de greffe (conduisant à la perte de la greffe) et de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) sont rares. Elles sont cependant plus fréquentes avec l'HNF qu'avec les HBPM<sup>71</sup>. Busche<sup>72</sup> met en évidence une meilleure efficacité et une meilleure sécurité avec moins de TIH des HBPM comparées à l'HNF (taux de TVP respectivement 0,9% vs 3,8% et TIH 0,2% vs 2,7%).

## 2<sup>ème</sup> PARTIE : Etude

### VI - OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les facteurs de risque de survenue de thrombose chez les patients brûlés graves.

Les objectifs secondaires sont la détermination de la prévalence, du pronostic, des caractéristiques des thromboses chez les patients brûlés graves.

### VII - PATIENTS

#### Critères d'inclusion :

- Admission au Centre de Traitement des Brûlés (CTB) de l'hôpital Saint Louis entre juin 2012 et décembre 2015.
- Présence de l'un des critères de gravité suivants :
  - ✓ Surface cutanée brûlée (SCB) supérieure à 20%
  - ✓ Surface cutanée brûlée profonde supérieure à 10%
  - ✓ Intubation lors des premières 24 heures (hors anesthésie)
  - ✓ Catécholamines lors des premières 48 heures

La SCB était déterminée à l'aide d'un dessin cartographiant la surface corporelle sur lequel étaient figurées les zones brûlées. On additionnait les valeurs de surface corporelle correspondant aux zones brûlées pour obtenir la SCB.

Une autre méthode est la règle des 9 de Wallace. Elle consiste à une segmentation par multiples de 9 de la surface cutanée du patient et permet une estimation moins précise mais plus rapide de la SCB.

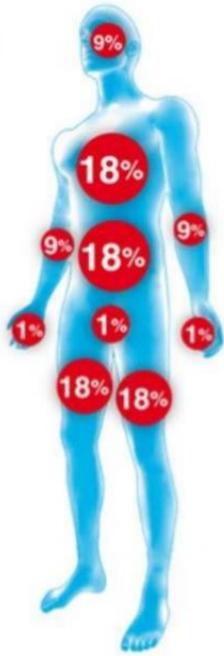


Figure 15 : Règle des 9 de Wallace. Estimation de la SCB (%)

*Les pourcentages correspondent à la somme des faces antérieures et postérieures des zones concernées*

La brûlure profonde correspondait à des profondeurs de destruction cutanée dites du 2<sup>ème</sup> degré profond et du 3<sup>ème</sup> degré. La couche basale permettant la régénération cutanée était partiellement ou totalement détruite. On évaluait la profondeur à l'examen clinique en s'intéressant à la présence d'une douleur (l'absence de douleur correspondant à une brûlure profonde avec destruction des terminaisons nerveuses nociceptives) et à l'aspect local (couleur, souplesse, phlyctènes, humidité, vitro-pression, phanères).

Les patients du CTB de St Louis bénéficiaient d'une thromboprophylaxie systématique par HNF 100 UI/kg/j (suspendue transitoirement 4 à 6 heures avant une chirurgie) et d'un traitement antifibrinolytique par acide tranexamique lors des chirurgies (1g sur 10 min puis 1g sur une heure).

Un écho-doppler des axes vasculaires était réalisé à chaque pose de cathéter, de suspicion clinique de thrombose, de bactériémie.

Critère d'exclusion :

- Admission retardée au CTB par rapport à la date de la brûlure (supérieure à 21 jours).

## VII - METHODES

Les données de l'étude étaient extraites des comptes-rendus hospitaliers des patients, d'une base de données du CTB et du logiciel STARE du service de Biologie de l'hôpital Saint-Louis.

Les informations collectées portaient sur :

- Le terrain : âge, sexe, index de masse corporelle, antécédents médicaux (insuffisance cardiaque, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, accident vasculaire cérébral, maladie psychiatrique éthyliste chronique), facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme actif, diabète, hypertension artérielle)
- La brûlure : circonstances, mécanisme, SCB (totale et profonde), scores de gravité, inhalation associée ou non, remplissage effectué, utilisation d'albumine, utilisation de catécholamine
- Le séjour : durée, défaillance d'organe (insuffisance rénale, choc cardiogénique, SDRA), nombres de chirurgies, nombre et type d'infections nosocomiales, mise en place d'une EER ou d'une ECMO
- La thrombose : type, jour de survenue, mode de découverte, présence d'un cathéter, biologie associée (leucocytes, fibrinogène, PCT, TP, antiXa, TCA, hémoglobine, lactate)

Les scores de gravité pris en compte étaient l'IGS II et le SOFA, mais également des scores spécifiques aux brûlés :

- L'ABSI (Abreviated Burn Severity Index) prenant en compte l'âge, le sexe, l'inhalation, la SCB avec la profondeur et donnant un pronostic de survie
- L'UBS (Unité de Brûlure Standard) dont le calcul est le suivant :
  - o  $UBS = SCB + 3 \times SCB$  au 3<sup>ème</sup> degré (si > à 50 => brûlure grave)

Les données quantitatives étaient rapportées en médiane et écart interquartile (IQR 25 ; 75 percentiles). Les variables qualitatives étaient exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Les variables catégorielles étaient comparées par un test exact de Fischer ou par un test du Chi-2 selon la taille des groupes. Les variables continues étaient comparées par un test de Mann– Whitney. Les statistiques étaient réalisées sur le Logiciel SPSS 21 (IBM Armonk, New York, USA). Le risque de 1<sup>ère</sup> espèce était fixé à 5%, soit un  $p < 0.05$  était considéré comme statistiquement significatif. Trois variables pertinentes en analyse univariée étaient incluses dans une analyse multivariée avec un modèle de variation logistique binaire.

Cette étude rentrait dans la cadre de l'accord du comité d'étude de PRONOBURN (Comité de Protection des Personnes, Hôpital Saint Louis, Institutional Review Board 00003835, protocole 2013/17NICB).

## IX - RESULTATS

### Caractéristiques des patients

Entre juin 2012 et décembre 2015, 728 patients brûlés ont été hospitalisés au CTB. Parmi eux, 232 (31,87%) avaient un critère de gravité. Un patient brûlé grave présentant des événements thromboemboliques, mais pris en charge au CTB à plus de 21 jours de l'événement brûlure, a été exclu.

Les 231 patients inclus étaient en majorité des hommes (65%) d'environ 50 ans, ayant comme principales comorbidités un tabagisme (33%), une maladie psychiatrique (28%), un éthylisme chronique (27%), une hypertension artérielle (25%). Concernant la distribution des critères de gravité au sein des patients inclus, 172 (75%) avaient une SCB supérieure à 20%, 143 (62%) avaient une SCB profonde supérieure à 10%, 144 (62%) étaient ventilés mécaniquement dans les 24 premières heures et 84 (37%) nécessitaient l'introduction de catécholamines dans les 48 premières heures.

Les brûlures d'origine thermique étaient largement majoritaires (94,4%), par flammes (71,4%). Les accidents domestiques étaient la circonstance de survenue principale de brûlure (21,7%), suivis des incendies (20,4%) et des immolations (12,1%). L'éthylisme aigu était fréquemment associé (16,5%).

La durée de séjour médiane était de 28 jours [11,5-44,5]. Un très faible pourcentage de patients (4,3%) était intubé au-delà de 7 jours de prise en charge.

Les complications principales développées pendant le séjour étaient les infections nosocomiales (62%) à point de départ majoritairement pulmonaire (42%) et évoluant dans la moitié des cas vers le choc septique (31%), l'insuffisance rénale aiguë (41%), les bactériémies (38%), le SDRA (34%).

Concernant les supports d'organe (hors catécholamines et ventilation mécanique), 50 patients (22%) bénéficiaient d'au moins une séance d'EER au cours de leur séjour et 8 (3,5%) de la mise en place d'une ECMO veino-veineuse.

Plus d'un quart des patients brûlés graves est décédé (26%). Pour plus des 2/3 d'entre eux, le décès compliquait le 1<sup>er</sup> mois de prise en charge (18,6%). La quasi-totalité des décès a eu lieu dans les 3 premiers mois (24,7%). La principale cause de décès identifiée était l'infection nosocomiale (16%).

La prévalence des thromboses chez les patients brûlés graves était de 8,7% (20/231)

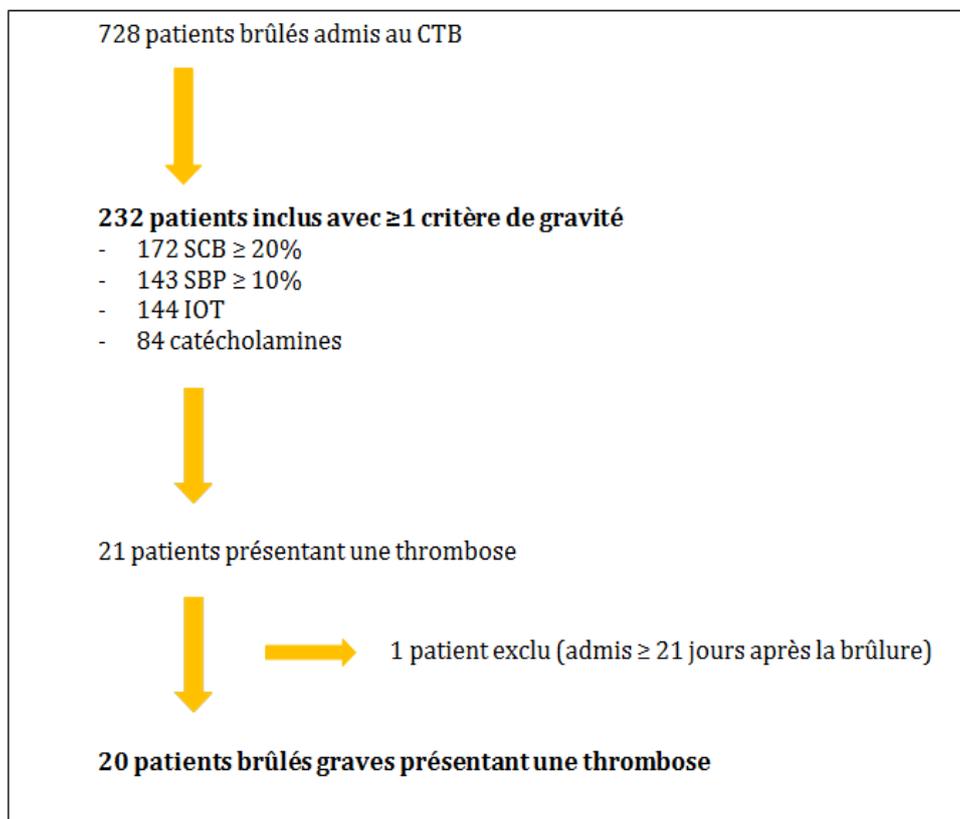


Figure 16 : Diagramme de flux de patients

## Facteurs de risque de thromboses

Les principaux antécédents et caractéristiques (Tableau 1) identifiés comme facteur de risque de thrombose en analyse univariée étaient l'indice de masse corporelle (IMC) ( $p=0,039$ ), l'insuffisance rénale chronique ( $p=0,012$ ), l'accident vasculaire cérébral ( $p=0,024$ ) et l'hypothyroïdie ( $p=0,001$ ). L'âge ( $p=0,435$ ), le sexe ( $p=0,995$ ), les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension  $p=0,596$  ; tabagisme  $p=0,489$  ; diabète  $p=0,756$ ), le cancer ( $p=0,483$ ) et la cirrhose ( $p=0,483$ ) n'étaient pas associés à la MTE.

Tableau 1 : Antécédents de la population étudiée et des sous-groupes thrombose / sans thrombose

Antécédents	Brulé grave (n= 231)	Thrombose (n=20)	Sans Thrombose (n=211)	p
Age (années)	49 [33-64]	54 [39-69]	48 [32,5-63,5]	0,435
Masculin, n (%)	150 (64,9%)	13 (65%)	137 (64,9%)	0,995
IMC (kg/ m <sup>2</sup> )	25 [23-28]	27,5 [24-31]	25 [22-28]	0,039
Hypertension	57 (24,7%)	4 (20%)	53 (25,4%)	0,596
Obésité	36 (15,6%)	5 (25%)	31 (14,7%)	0,224
Insuffisance cardiaque	18 (7,8%)	2 (10%)	16 (7,6%)	0,700
Cardiopathie ischémique	9 (3,9%)	2 (10%)	7 (3,3%)	0,142
Cardiopathie rythmique	16 (7%)	0	16 (7,6%)	0,201
IRC	5 (2,2%)	2 (10%)	3 (1,4%)	0,012
Diabète sucré	28 (12,2%)	2 (10%)	26 (12,4%)	0,756
Tabac	76 (33%)	8 (40%)	68 (32,4%)	0,489
BPCO	8 (3,5%)	1 (5%)	7 (3,3%)	0,694
Hypothyroïdie	11 (4,8%)	4 (20%)	7 (3,3%)	0,001
Cancer	16 (6,9%)	1 (5%)	15 (7,1%)	0,723
Maladie psychiatrique	65 (28,1%)	7 (35%)	58 (27,6%)	0,484
AVC	11 (4,8%)	3 (15%)	8 (3,8%)	0,024
Démence	10 (4,3%)	0	10 (4,7%)	0,320
Epilepsie	13 (5,7%)	1 (5%)	12 (5,7%)	0,895

Handicap	21 (9,1%)	2 (10%)	19 (9%)	0,882
Ethylisme chronique	63 (27,3%)	6 (30%)	57 (27,1%)	0,784
Cirrhose	6 (2,6%)	1 (5%)	5 (2,4%)	0,483

Les caractéristiques et la prise en charge initiale de la brûlure étaient similaires entre les 2 groupes (Tableau 2) en analyse univariée. On retrouvait cependant une tendance pour l'émergence de thrombose liée à la SCB totale ( $p=0,062$ ) et au score ABSI ( $p=0,063$ ). Le mécanisme de la brûlure, sa gravité initiale (IGS II  $p=0,248$  ; lactate initial  $p=0,833$ ), une inhalation associée ( $p=0,754$ ) n'étaient pas associés au diagnostic de thrombose.

Concernant le séjour et ses complications (Tableau 2), la durée de séjour ( $p=0,007$ ), la durée d'intubation supérieure à J7 ( $p=0,014$ ) et le nombre de chirurgie ( $p=0,002$ ) étaient augmentés chez les patients avec une thrombose. A l'exception de l'intubation prolongée, les patients avec une thrombose ne présentaient pas plus de complications respiratoires. Les complications hémodynamiques, digestives et rénales étaient dans les mêmes proportions dans les 2 groupes.

Le 'groupe thrombose' présentait un nombre plus important d'infections nosocomiales ( $p=0,003$ ), plus de bactériémie ( $p=0,000$ ), plus de pneumopathie ( $p=0,029$ ). L'infection cutanée était augmentée de façon non significative ( $p=0,055$ ).

Tableau 2 : Brûlure et séjour de la population étudiée et des sous-groupes thrombose / sans thrombose

Brûlure	Brulé grave (n= 231)	Thrombose (n=20)	Sans Thrombose (n=211)	p
<b>Caractéristiques brûlure</b>				
Ethylisme aigu	38 (16,5%)	3 (15%)	35 (16,8)	0,834
SCB totale (%)	33 [23-44]	40 [32,75-47,25]	33 [20,5-45,5]	0,062
Score UBS	85 [31-139]	140 [101-179]	85 [30,5-139,5]	0,114
Score ABSI	8 [6,5-9,5]	9 [7-11]	8 [6,5-9,5]	0,063
Brûlure thermique	218 (94,4%)	20 (100%)	198 (93,6%)	0,253

Brûlure électrique	11 (4,8%)	0	11 (5,2%)	0,295
Brûlure chimique	4 (1,7%)	0	4 (1,9%)	0,535
Flamme	165 (71,4%)	17 (85%)	148 (71,2%)	0,186
Liquide chaud	21 (9,1%)	2 (9%)	19 (10%)	0,882
Explosion	21 (9,1%)	1 (5%)	20 (9,5%)	0,505
Contact	4 (1,7%)	0	4 (1,9%)	0,535
Vapeur	2 (0,9%)	0	2 (0,9%)	0,662
<b>Gravité initiale</b>				
IGS II	37 [23-51]	25 [13-37]	37 [22,5-51,5]	0,248
ACR initial	2 (0,9%)	0	2 (0,9%)	0,662
SCTB sup à 20%	172 (74,5%)	18 (90%)	154 (73%)	0,113
SCBP sup à 10%	143 (61,9%)	14 (70%)	127 (60,2%)	0,082
Inhalation	88 (38,3%)	7 (35%)	81 (38,6%)	0,754
Intoxication au CO	17 (7,4%)	2 (10%)	15 (7,1%)	0,636
Lactate initial	3 [0,5-5,5]	3 [1,5-4,5]	4 [2,5-5,5]	0,833
<b>Traitements</b>				
Catécholamine H48	84 (36,5%)	8 (40%)	76 (36,2%)	0,735
Albumine H48	64 (27,7%)	7 (27%)	57 (35%)	0,446
Intubé avant J1	144 (62%)	14 (70%)	130 (61,9%)	0,475
Chirurgies	2 [0,5-3,5]	3,5 [0,5-6,5]	2 [0,5-3,5]	0,002
Hydroxocobalamine	33 (14,4%)	1 (5%)	32 (15,3%)	0,210
<b>Caractéristiques du séjour</b>				
Durée de séjour (jrs)	28 [11,5-44,5]	46 [29,4-62,7]	26 [10,5-41,5]	0,007
<b>Complications respiratoires</b>				
Intubé après J7	10 (4,3%)	3 (15%)	7 (3,3%)	0,014
SDRA	78 (33,8%)	9 (45%)	69 (32,7%)	0,266
Trachéotomie	54 (23,6%)	6 (30%)	48 (23%)	0,479
<b>Complications hémodynamiques</b>				
Dysfonction cardiaque	41 (17,7%)	4 (20%)	37 (17,5%)	0,783
Choc cardiogénique	19 (8,2%)	2 (8,1%)	17 (10%)	0,762
Choc hémorragique	10 (4,3%)	0	10 (4,7%)	0,320
Choc anaphylactique	2 (0,9%)	0	2 (0,9%)	0,662
Choc septique	71 (30,7%)	9 (45%)	62 (29,4%)	0,148

ECMO	8 (3,5%)	0	8 (3,8%)	0,375
<b>Complications infectieuses</b>				
Infections nosocomiales	143 (61,9%)	16 (80%)	127 (60,2%)	0,095
Nombre d'infections nosocomiales	1 [0-2]	2,5 [1-4]	1 [0-2]	0,003
Bactériémie	88 (38,1%)	15 (75%)	73 (34,9%)	0,0001
Pneumopathie	97 (42%)	13 (65%)	84 (39,8%)	0,029
Infections cutanées	62 (26,8%)	9 (45%)	53 (25,1%)	0,055
<b>Complications digestives</b>				
Ischémie mésentérique	9 (3,9%)	0	9 (4,3%)	0,346
<b>Complications rénales</b>				
Insuffisance rénale aigüe	94 (41%)	9 (45%)	85 (40,7%)	0,707
EER J7	36 (15,7%)	2 (10%)	34 (16,2%)	0,467
EER séjour	50 (21,6%)	3 (15%)	47 (22,3%)	0,450

En analyse multivariée (Tableau 3) avec intégration de la bactériémie, du score de gravité ABSI et du nombre de chirurgie, la bactériémie ressortait comme facteur de risque indépendant de thrombose. Ce résultat était retrouvé en analyse multivariée quel que soit les co-variables testées.

Tableau 3 : Analyse Multivariée

<b>Variables</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>IC à 95%</b>	<b>p</b>
<b>Bactériémie</b>	4,46	1,35-14,77	0,014
<b>ABSI</b>	0,95	0,77-1,18	0,661
<b>Nombre de chirurgie</b>	1,08	0,96-1,22	0,181

## Caractéristiques des thromboses

Concernant les caractéristiques des thromboses (Tableau 4), il s'agissait principalement de thromboses veineuses (15 patients soit 75%) mais on retrouvait également des thromboses artérielles (6 patients soit 30%). Un patient présentait à la fois une thrombose veineuse iliaque interne et externe et une thrombose artérielle fémorale commune et superficielle. Deux patients présentaient des thromboses veineuses à la fois en territoire supérieur et inférieur. Dans 60% des cas, la survenue de la thrombose était sur le site d'un cathéter (veineux, artériel ou PiCCO®). Le diagnostic de thrombose était fait à une médiane de 20 jours d'hospitalisation [2-38]. Les patients avaient, avant la survenue de la thrombose, subi 1,5 [0-3,4] interventions chirurgicales et présenté 2,5 [0,75-4,25] infections nosocomiales. Quatre thromboses veineuses profondes étaient compliquées d'embolie pulmonaire. 3 thromboses artérielles étaient compliquées d'ischémie dépassée du membre inférieur nécessitant une amputation partielle. 2 thromboses artérielles étaient traitées par revascularisation artérielle endovasculaire avec thrombectomie et pose de stents artériels, compliquée d'un échec de la procédure et amputation pour l'un des patients. 2 thromboses artérielles étaient traitées par traitement médical seul (anticoagulation curative, anti-agrégant plaquettaire et analogue de la prostacycline ; pas de cas de thrombolyse). La découverte de thrombose se faisait plutôt au scanner (60%).

Le bilan biologique du jour de découverte des thromboses ne montrait pas de syndrome inflammatoire important chez la majorité des patients. Le taux de lactate était normal (sauf pour un patient et non-dosé pour 6 patients). L'hémoglobine était de 8 g/dl [7,3-8,7]. L'anti-Xa était dosé chez 9 patients (45%). Il était inférieur à 0,1 chez 6 patients (67%). Le TCA était dosé chez 19 patients. Il était inférieur à 1,5 chez 15 patients (75%). Un des patients présentait une thrombopénie de consommation incompatible avec une héparinothérapie et n'avait pas de thromboprophylaxie.

Tableau 4 : Caractéristiques des événements thromboemboliques (n = 20)

Jour de survenue Thrombose	20 [2-38]
----------------------------	-----------

Diagnostic par Echo	8 (40%)
Diagnostic par TDM	12 (60%)
Thrombose veineuse	15 (75%)
Jugulaire interne/ VCS / TVBC	7
Fémorale/ iliaque/ VCI	8
Tibiale/ poplitée	2
Embolie pulmonaire	4
Thrombose artérielle fémorale	6 (30%)
Traitement chirurgical	3
Traitement endovasculaire	2
Traitement médical	2
Cathéter	12 (60%)
Infections avant thrombose	2,5 [0,75-4,25]
Leucocytes J Thrombose	10,65 [8,4-12,9]
Fibrinogène J Thrombose	6,2 [4,8-7,6]
PCT J Thrombose	1 [0-2,5]
Plaquettes J Thrombose	366 [118,5-613,5]
TP J Thrombose	69 [62-76]
antiXa J Thrombose	0,2 [0-0,54]
TCA J Thrombose	1,1 [0,8-1,4]
Hémoglobine J Thrombose	8 [7,3-8,7]
Lactates J Thrombose	2 [1,5-2,5]
SOFA J Thrombose	0 [0-4,5]



Figure 17 : Iconographie

*Exemple d'une patiente de 17 ans brûlée à 35 % SCT lors d'un feu d'appartement présentant une thrombophlébite septique à *Staphylococcus aureus* méticilline sensible jugulaire droite étendue à la veine cave supérieure et une thrombose de la veine cave inférieure, de la veine iliaque externe droite et des veines fémorales.*

### **Association des thromboses avec le pronostic**

A propos du pronostic (Tableau 5), la survenue d'une thrombose n'était pas associée à la mortalité (décès  $p=0,917$  ; décès J28  $p=0,664$  ; décès J90  $p=0,612$ ). Les décès liés aux infections nosocomiales n'étaient pas plus nombreux dans le 'groupe thrombose' ( $p=0,855$ ).

Tableau 5 : Pronostic de la survenue d'une thrombose

<b>Pronostic</b>	<b>Brulés Grave (n= 231)</b>	<b>Thrombose (n=20)</b>	<b>Sans Thrombose (n=211)</b>	<b>p</b>
Décès	60 (26%)	5 (25%)	55 (26,1%)	0,917
Décès J28	43 (18,6%)	3 (15%)	40 (19%)	0,664
Décès J90	57 (24,7%)	4 (20%)	53 (25,1%)	0,612
Décès inhalation	9 (3,9%)	0	9 (4,3%)	0,346
Décès brulure initiale	12 (5,2%)	1 (5%)	11 (5,2%)	0,967
Décès infections nosocomiales	38 (16,5%)	3 (15%)	35 (16,6%)	0,855

## X – DISCUSSION

### Principaux résultats

Les principaux résultats de cette étude sont la prévalence assez importante des événements thrombo-emboliques (8,7%) et leur association forte et indépendante (Odds ratio = 4,46) avec la bactériémie chez les patients brûlés graves.

### Facteurs de risque de thrombose

L'analyse des antécédents des patients décrit une association avec l'insuffisance rénale chronique, l'accident vasculaire cérébral et l'IMC. La durée de séjour et la ventilation mécanique sont allongées ; ces indices peuvent être des causes, mais aussi des conséquences, de la survenue d'une thrombose.

Les infections nosocomiales, dont la 1<sup>ère</sup> d'entre elles est la pneumopathie, sont des facteurs de risque importants. La survenue d'une bactériémie, bien que fréquente chez les brûlés graves, est un message d'alerte pour l'apparition d'une thrombose. Ce résultat doit renforcer l'effort déjà engagé de dépistage systématique de thrombose en cas de bactériémie.

Le nombre d'interventions chirurgicales favorise l'émergence de thrombose, probablement par l'inflammation occasionnée, mais aussi par l'interruption transitoire de l'anticoagulation.

### Caractéristiques des thromboses

Le jour médian de découverte de thrombose est J20 d'hospitalisation (sur une médiane de 46 jours d'hospitalisation) mais l'écart interquartile de ce résultat est large. On retrouve une fréquence importante de thrombose artérielle (30%). La localisation de prédilection des thromboses est le site d'insertion d'un cathéter (60%). Les thromboses retrouvées ont tendance à s'étendre jusqu'aux territoires caves (supérieur ou inférieur). La majorité des découvertes de thromboses se fait de façon fortuite à la TDM. Il s'agit principalement de thromboses caves ou iliaques qui ne sont pas accessibles à l'écho-doppler.

### Association des thromboses avec le pronostic

La survenue d'un événement thromboembolique n'est pas associée au pronostic des patients brûlés graves.

### **Problématiques soulevées**

Cette prévalence assez importante d'événements thrombo-emboliques est en partie le corollaire des troubles de la coagulation directement liés à la brûlure et ses répercussions. L'impact systémique de la brûlure grave, mais également les infections entre autres, perturbe la coagulation. Les profils de coagulation sont altérés de différentes manières dans le temps après la brûlure et selon les événements. Compte-tenu des évolutions rapides et des variations inter-individuelles, un profil «type » n'est pas établi dans ce contexte.

Doit-on pratiquer un monitoring plus fin du profil de coagulation des patients brûlés graves ?

Tous nos patients bénéficiaient d'une thromboprophylaxie par HNF. Il existe donc un échec de la prévention thrombo-embolique chez ces patients. L'efficacité de l'HNF à dose préventive n'est pas contrôlée car ce monitoring n'est pas recommandé. Cependant on peut suspecter une résistance à l'héparine chez les patients brûlés graves consécutive au contexte hyper-inflammatoire. Par ailleurs le volume de distribution, le transport protéique des médicaments, la filtration glomérulaire sont modifiés.

Il faut également considérer chez les patients brûlés graves la facilité d'utilisation de la thromboprophylaxie vis-à-vis des gestes chirurgicaux ainsi que l'aléa pharmacocinétique de la voie sous-cutanée en cas d'œdèmes majeurs et/ou l'absence de site d'injection sous-cutanée chez les brûlés les plus graves.

Doit-on monitorer l'efficacité de la thromboprophylaxie chez les patients brûlés graves ?

Quels sont la molécule et le protocole idéaux ?

### Stratégies d'amélioration

Une piste possible pour affiner la prise en charge de ces patients atteints de troubles de coagulation variés et évolutifs est l'utilisation de la thrombo-élastométrie rotationnelle (ROTEM [rotational thromboelastometry]), issue de la thrombo-élastographie (TEG [thromboelastography]). Ces outils permettent de caractériser le profil de coagulation (agrégation plaquettaire, activation de la coagulation, fibrino-formation/lyse) et l'effet de l'héparine sur la coagulation (allongement de temps de formation du caillot).

Bien que leur efficacité ne soit pas démontrée, ces techniques sont utilisées dans la transplantation hépatique<sup>73/74</sup>, la chirurgie cardiaque<sup>75/76</sup>, le polytraumatisme<sup>77</sup>, l'hémorragie du post-partum<sup>78</sup>, notamment pour guider la stratégie transfusionnelle.

Le choix d'une thromboprophylaxie par HNF doit être discuté. En effet l'HNF présente des atouts majeurs dans les situations de brûlure grave. La possibilité d'antagonisation par la Protamine est un avantage en cas d'hémorragie. Sa maniabilité (liée à sa  $\frac{1}{2}$  vie courte) facilite les prises en charge chirurgicales itératives. Sa forme d'administration intra-veineuse est plus appropriée que la forme sous-cutanée en présence d'une brûlure grave et d'un état de choc (œdème, hypoperfusion cutanée et vasoconstriction possibles). Cependant l'HNF se lie à de nombreuses protéines plasmatiques augmentées dans un contexte inflammatoire ce qui diminue son efficacité anticoagulante. Ce défaut de fiabilité explique peut-être en partie l'échec de la thromboprophylaxie retrouvé dans notre étude<sup>24/31</sup>.

Les HBPM ont une pharmacocinétique plus prédictible dans le contexte inflammatoire car elles se lient moins aux protéines plasmatiques. Le risque de TIH est par ailleurs diminué avec les HBPM ; leur absence de liaison sur la protéine PF4 (platelet factor 4) présente sur les plaquettes activées évite la survenue d'une réaction immunitaire contre le complexe héparine-PF4. Les HBPM semblent donc efficaces et sûres dans le contexte inflammatoire. Elles présentent cependant une  $\frac{1}{2}$  vie plus longue à cause de leur élimination rénale et un risque hémorragique important à cause de leur accumulation en cas d'insuffisance rénale.

En cas de saignement sous HBPM, la Protamine n'est pas efficace. Il faut transfuser des PFC (et donc du facteur Xa) pour tarir l'hémorragie. Néanmoins une étude multicentrique prospective incluant 138 patients de réanimation avec une clairance rénale inférieure à 30ml/minute<sup>79</sup> anticoagulés préventivement par Daltéparine mesure des taux d'antiXa dans les ranges thérapeutiques attendus à dose préventive (pas de bioaccumulation retrouvée) et conclue en l'absence d'association entre les taux de thrombose, de saignement retrouvés et l'utilisation de Daltéparine.

L'étude PROTECT<sup>5</sup> est la seule étude à ce jour prospective randomisée contrôlée qui ait comparé l'efficacité de la Daltéparine versus l'HNF chez les patients de réanimation. Elle conclut à une absence de différence sur la survenue de TVP mais une réduction significative du nombre d'EP avec la Daltéparine. A noter que la Daltéparine est la seule HBPM dont la sécurité d'utilisation et l'efficacité ont été évaluées chez des patients de réanimation

La forme d'administration par voie intraveineuse des HBPM est déjà utilisée pour l'hémofiltration continue avec des résultats positifs<sup>80</sup> en termes d'efficacité (durée de vie du filtre allongé) et de sécurité (moins de saignement) par rapport aux HNF. Un nouveau protocole de thromboprophylaxie par HBPM IV est en cours d'élaboration dans le service.

Une autre alternative est l'utilisation d'inhibiteurs directs de la thrombine. L'Argatroban est déjà utilisé pour les cas de TIH ou en hémofiltration continue. Son efficacité est totalement indépendante du taux d'AT et du niveau de protéines inflammatoires plasmatiques. Son élimination dépend de la fonction hépatique ce qui présente un avantage conséquent en cas d'IRA (pas de modification de posologie). Cependant chez les patients de réanimation, les doses efficaces d'Argatroban sont très faibles, en deçà des doses habituelles<sup>81</sup>, et dépendantes de multiples facteurs (âge, taux d'albumine plasmatique, score de gravité, fonction hépatique...) <sup>82/83</sup> ce qui complique son utilisation.

## Cohérence externe

En France métropolitaine, selon les dernières données issues de la base des « Programme de médicalisation des systèmes d'information » (PMSI), près de 8 670 patients ont été hospitalisés pour brûlure en 2011, 3127 (36%) au sein d'un CTB. 344 patients (11%) des patients admis en CTB ont présenté une brûlure grave (soit plus de 20% de SCB ou brûlure des voies respiratoires). Leur durée de séjour médiane a été de 40 jours et leur âge médian de 43 ans. On sait que 166 patients brûlés hospitalisés en CTB sont décédés. On peut supposer qu'il s'agissait de brûlés graves, bien que cela ne soit pas précisé. La durée de séjour et a priori la mortalité sont bien plus élevées chez les patients brûlés graves dans l'ensemble des CTB en France comparées à notre population (durée médiane de séjour 28 jours et taux de décès 26%). Ceci semble indiquer un bon niveau d'expertise dans la prise en charge de nos patients. Une étude épidémiologique américaine monocentrique présente une population de 324 brûlés graves proche de la nôtre avec une durée médiane de séjour de 26 jours (vs 28 chez nous), un taux d'IOT de 74 % (vs 62%), un taux de SDRA de 31 % (vs 34%), de pneumopathie de 45% (vs 42%). Les patients sont cependant plus jeunes avec un âge médian de 37 ans (vs 49 ans). Leur taux d'infections nosocomiales est très inférieur (10% vs 61%) et de mortalité également (17% vs 26%), l'infection étant la 1<sup>ère</sup> cause de décès de nos patients.

La plupart des études relatives aux thromboses chez les brûlés ne détaille pas la gravité des patients ou l'existence d'une thromboprophylaxie. Ceci complique les comparaisons possibles avec d'autres cohortes. Notre étude est la première, à notre connaissance, qui s'intéresse aux événements thromboemboliques spécifiquement chez les brûlés graves sous thromboprophylaxie. Notre prévalence de thrombose à 8.7% est bien supérieure aux prévalences chez les patients brûlés non graves et/ou sans thromboprophylaxie. Elle s'explique par l'impact de la gravité de la brûlure sur l'émergence de thrombose et notre taux important d'infections (principales complications pourvoyeuses de thrombose dans notre étude) malgré la qualité de soin de notre centre.

### Limites de notre étude

La principale limite de cette étude est liée à son caractère rétrospectif. Les 20 patients présentant une thrombose ont été identifiés grâce aux compte-rendus hospitaliers des patients (présence de thrombose notifiée et traitement curatif entrepris). Cependant on peut imaginer qu'il ait des données manquantes dans les CRH comme la présence d'un cathéter sur le site de découverte de la thrombose. Une collecte prospective des informations aurait été plus complète. Une recherche prospective de thromboses aurait également été intéressante car plus exhaustive. En effet, la majorité des découvertes de thrombose se fait fortuitement au scanner alors qu'un dépistage échographique systématique au niveau des sites d'insertion de cathéter, notamment au moment de leur ablation, permettrait certainement la mise en évidence de plus nombreuses thromboses. Il s'agit de faux-négatifs potentiels et de données manquantes qui ne remettent pas en cause nos résultats mais les sous-estiment.

Une 2<sup>ème</sup> limite est liée à la taille de la population. La brûlure grave n'est pas un accident fréquent en valeur absolue. Le PMSI recense en France métropolitaine 305 cas de patients brûlés graves en 2008, 335 en 2009, 341 en 2010 et 344 en 2011. Le nombre de brûlés graves de notre étude (231 sur une période de 2 ans et demi) est donc relativement significatif. Cependant le nombre absolu de cas de thrombose chez le brûlé grave identifié dans notre étude est faible. Ceci explique que certains paramètres tendent vers la significativité comme la SCB, le score ABSI, les infections cutanées, alors qu'il s'agit probablement de facteurs de risque de thrombose chez le patient brûlé grave.

Une dernière limite est le caractère « grossier » des données sur les événements thrombo-emboliques. Ceci est dû au caractère rétrospectif, à l'absence de moyens « fins » pour caractériser la thrombose, au fait qu'il s'agisse majoritairement de découverte fortuite (allongeant potentiellement le délai entre la survenue et le diagnostic). Il aurait été intéressant de connaître précisément l'efficacité d'anticoagulation des patients, leurs profils

inflammatoires et de coagulation le jour de survenue de la thrombose afin de préciser nos hypothèses physiopathologiques.

## **XI - CONCLUSION**

Notre hypothèse initiale est que la brûlure grave et ses conséquences, physiopathologiques et thérapeutiques, majorent le risque thromboembolique. Celle-ci est vérifiée dans notre étude. La prévalence de la maladie thromboembolique est assez importante en cas de brûlure grave malgré la thromboprophylaxie. Le principal facteur de risque de thrombose indépendant associé à la brûlure grave est la survenue d'une bactériémie. Une surveillance précise du profil de coagulation des brûlés graves par thrombo-élastométrie rotationnelle semble intéressante. Un nouveau protocole de thromboprophylaxie par HBPM IV est théoriquement plus adapté aux patients brûlés graves. Ces nouvelles stratégies de prise en charge sont en cours d'élaboration et restent à évaluer.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hirsch, D. R., Ingenito, E. P. & Goldhaber, S. Z. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* **274**, 335–337 (1995).
2. Harris, L. M. *et al.* Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J. Vasc. Surg.* **26**, 764–769 (1997).
3. Minet, C. *et al.* Pulmonary embolism in mechanically ventilated patients requiring computed tomography: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit. Care Med.* **40**, 3202–3208 (2012).
4. Minet, C. *et al.* Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit. Care Lond. Engl.* **19**, 287 (2015).
5. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group *et al.* Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1305–1314 (2011).
6. Levi, M., van der Poll, T. & Büller, H. R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* **109**, 2698–2704 (2004).
7. Valentine, R. J., Modrall, J. G. & Clagett, G. P. Hand ischemia after radial artery cannulation. *J. Am. Coll. Surg.* **201**, 18–22 (2005).
8. Chastre, J. *et al.* [Pulmonary thromboembolic complications of catheterization using the Swan-Ganz catheter]. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 **12**, 1275–1278 (1983).
9. Ravat, F., Payre, J., Peslages, P., Fontaine, M. & Sens, N. [Burn: An inflammatory process]. *Pathol. Biol. (Paris)* **59**, e63-72 (2011).
10. Kraft, R. *et al.* Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond. Engl.* **379**, 1013–1021 (2012).
11. Petäjä, J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb. Res.* **127 Suppl 2**, S34-37 (2011).
12. Esmon, C. T. The interactions between inflammation and coagulation. *Br. J. Haematol.* **131**, 417–430 (2005).
13. Levi, M., Keller, T. T., van Gorp, E. & ten Cate, H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc. Res.* **60**, 26–39 (2003).
14. - Vivre avec Hémophilie - La cascade de coagulation. (2017). Available at: <https://www.levenmethemofilie.be/fr/hemophilie/la-coagulation-sanguine/la-cascade-de-coagulation/>. (Accessed: 13th August 2017)
15. O'Brien, M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation. *Top. Companion Anim. Med.* **27**, 46–52 (2012).

16. Hugel, B., Martínez, M. C., Kunzelmann, C. & Freyssinet, J.-M. Membrane Microparticles: Two Sides of the Coin. *Physiology* **20**, 22–27 (2005).
17. Levi, M. & van der Poll, T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin. Thromb. Hemost.* **34**, 459–468 (2008).
18. Lerolle, N., Borgel, D. & Diehl, J.-L. Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation: physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Hématologie* **13**, 409–420 (2007).
19. Sniecinski, R. M. & Chandler, W. L. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* **113**, 1319–1333 (2011).
20. Dobrovolskaia, M. A. & McNeil, S. E. Safe anticoagulation when heart and lungs are 'on vacation'. *Ann. Transl. Med.* **3**, S11 (2015).
21. Bernard, G. R. *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **344**, 699–709 (2001).
22. Abraham, E. *et al.* Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1332–1341 (2005).
23. Ranieri, V. M. *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2055–2064 (2012).
24. Fries, D. Thrombosis prophylaxis in critically ill patients. *Wien. Med. Wochenschr.* **1946** **161**, 68–72 (2011).
25. Hirsh, J. *et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* **119**, 64S–94S (2001).
26. Schafer, A. I. Low-Molecular-Weight Heparin — An Opportunity for Home Treatment of Venous Thrombosis. *N. Engl. J. Med.* **334**, 724–726 (1996).
27. Weitz, J. I. Low-molecular-weight heparins. *N. Engl. J. Med.* **337**, 688–698 (1997).
28. Thota, R., Ganti, A. K. & Subbiah, S. Apparent heparin resistance in a patient with infective endocarditis secondary to elevated factor VIII levels. *J. Thromb. Thrombolysis* **34**, 132–134 (2012).
29. Raschke, R. A., Guidry, J. R. & Foley, M. R. Apparent heparin resistance from elevated factor VIII during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **96**, 804–806 (2000).
30. Cohen, J. R., Sarfati, I., Birnbaum, E., Benacquista, T. & Wise, L. The inactivation of antithrombin III by serum elastase in patients with surgical infections. *Am. Surg.* **56**, 665–667 (1990).
31. Oudemans-van Straaten, H. M., Kellum, J. A. & Bellomo, R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy--heparin or citrate? *Crit. Care Lond. Engl.* **15**, 202 (2011).

32. Jordan, R. E. *et al.* Inactivation of human antithrombin by neutrophil elastase. Kinetics of the heparin-dependent reaction. *J. Biol. Chem.* **264**, 10493–10500 (1989).
33. Zarychanski, R. *et al.* The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit. Care Med.* **43**, 511–518 (2015).
34. Monafo, W. W. Initial management of burns. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1581–1586 (1996).
35. Kono, H. & Rock, K. L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.* **8**, 279–289 (2008).
36. Bird, M. D. & Kovacs, E. J. Organ-specific inflammation following acute ethanol and burn injury. *J. Leukoc. Biol.* **84**, 607–613 (2008).
37. Bak, Z., Sjöberg, F., Eriksson, O., Steinvall, I. & Janerot-Sjöberg, B. Cardiac dysfunction after burns. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **34**, 603–609 (2008).
38. Turnage, R. H. *et al.* Mechanisms of pulmonary microvascular dysfunction during severe burn injury. *World J. Surg.* **26**, 848–853 (2002).
39. Jeschke, M. G., Micak, R. P., Finnerty, C. C. & Herndon, D. N. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Shock Augusta Ga* **28**, 172–177 (2007).
40. Magnotti, L. J. & Deitch, E. A. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J. Burn Care Rehabil.* **26**, 383–391 (2005).
41. Grimes, L. *et al.* Intraluminal Flagellin Differentially Contributes to Gut Dysbiosis and Systemic Inflammation following Burn Injury. *PLoS One* **11**, e0166770 (2016).
42. Busche, M. N., Roettger, A., Herold, C., Vogt, P. M. & Rennekampff, H.-O. Evaporative Water Loss in Superficial to Full Thickness Burns. *Ann. Plast. Surg.* **77**, 401–405 (2016).
43. Pitt, R. M., Parker, J. C., Jurkovich, G. J., Taylor, A. E. & Curreri, P. W. Analysis of altered capillary pressure and permeability after thermal injury. *J. Surg. Res.* **42**, 693–702 (1987).
44. Zhu, X.-M. *et al.* The involvement of endoplasmic reticulum stress response in immune dysfunction of dendritic cells after severe thermal injury in mice. *Oncotarget* **8**, 9035–9052 (2017).
45. Shen, H., de Almeida, P. E., Kang, K. H., Yao, P. & Chan, C. W. Burn injury triggered dysfunction in dendritic cell response to TLR9 activation and resulted in skewed T cell functions. *PLoS One* **7**, e50238 (2012).
46. Ishikawa, K., Nishimura, T., DeSerres, S. & Meyer, A. A. The effects of transforming growth factor-beta neutralization on postburn humoral immunity. *J. Trauma* **57**, 529–536 (2004).

47. Csontos, C. *et al.* Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns--prognostic value of interleukin-10. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **36**, 483–494 (2010).
48. Venet, F. *et al.* Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit. Care Med.* **35**, 1910–1917 (2007).
49. Monneret, G. & Venet, F. Monocyte HLA-DR in sepsis: shall we stop following the flow? *Crit. Care Lond. Engl.* **18**, 102 (2014).
50. Fitzwater, J., Purdue, G. F., Hunt, J. L. & O'Keefe, G. E. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J. Trauma* **54**, 959–966 (2003).
51. CEDEF. CEDEF, le Collège des Enseignants en Dermatologie de France. (2017). Available at: [//cedef.org/](http://cedef.org/). (Accessed: 13th August 2017)
52. Mayhall, C. G. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **37**, 543–550 (2003).
53. García-Avello, A. *et al.* Degree of hypercoagulability and hyperfibrinolysis is related to organ failure and prognosis after burn trauma. *Thromb. Res.* **89**, 59–64 (1998).
54. Lavrentieva, A. *et al.* The efficacy of antithrombin administration in the acute phase of burn injury. *Thromb. Haemost.* **100**, 286–290 (2008).
55. Van Haren, R. M. *et al.* Hypercoagulability after burn injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* **75**, 37–43; discussion 43 (2013).
56. Schaden, E. *et al.* Fibrinogen function after severe burn injury. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **38**, 77–82 (2012).
57. Prat, N. J. *et al.* Platelet and coagulation function before and after burn and smoke inhalation injury in sheep. *J. Trauma Acute Care Surg.* **83**, S59–S65 (2017).
58. Barret, J. P. & Dziewulski, P. G. Complications of the hypercoagulable status in burn injury. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **32**, 1005–1008 (2006).
59. Fecher, A. M. *et al.* Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **30**, 591–593 (2004).
60. Meizoso, J. P. *et al.* Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. *Semin. Thromb. Hemost.* **41**, 43–48 (2015).
61. Wibbenmeyer, L. A. *et al.* The prevalence of venous thromboembolism of the lower extremity among thermally injured patients determined by duplex sonography. *J. Trauma* **55**, 1162–1167 (2003).
62. Pannucci, C. J., Osborne, N. H., Park, H. S. & Wahl, W. L. Acquired inpatient risk factors for venous thromboembolism after thermal injury. *J. Burn Care Res. Off. Publ. Am. Burn Assoc.* **33**, 84–88 (2012).

63. Pannucci, C. J., Osborne, N. H. & Wahl, W. L. Creation and validation of a simple venous thromboembolism risk scoring tool for thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository. *J. Burn Care Res. Off. Publ. Am. Burn Assoc.* **33**, 20–25 (2012).
64. Sebastian, R., Ghanem, O., DiRoma, F., Milner, S. M. & Price, L. A. Pulmonary embolism in burns, is there an evidence based prophylactic recommendation? Case report and review of literature. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **41**, e4-7 (2015).
65. Satahoo, S. S. *et al.* Are burn patients really at risk for thrombotic events? *J. Burn Care Res. Off. Publ. Am. Burn Assoc.* **36**, 100–104 (2015).
66. Ferguson, R. E. H., Critchfield, A., LeClaire, A., Ajkay, N. & Vasconez, H. C. Current practice of thromboprophylaxis in the burn population: a survey study of 84 US burn centers. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **31**, 964–966 (2005).
67. Geerts, W. H. *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* **133**, 381S–453S (2008).
68. Bertin-Maghit, M., Bargues, L., Jaber, S., Braye, F. & Marduel, Y.-N. [Venous thromboprophylaxis in burn patient]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* **24**, 947–950 (2005).
69. Ahuja, R. B., Bansal, P., Pradhan, G. S. & Subberwal, M. An analysis of deep vein thrombosis in burn patients (part II): A randomized and controlled study of thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* **42**, 1693–1698 (2016).
70. Lin, H., Faraklas, I., Saffle, J. & Cochran, A. Enoxaparin dose adjustment is associated with low incidence of venous thromboembolic events in acute burn patients. *J. Trauma* **71**, 1557–1561 (2011).
71. Bushwitz, J., LeClaire, A., He, J. & Mazingo, D. Clinically significant venous thromboembolic complications in burn patients receiving unfractionated heparin or enoxaparin as prophylaxis. *J. Burn Care Res. Off. Publ. Am. Burn Assoc.* **32**, 578–582 (2011).
72. Busche, M. N. *et al.* Evaluation of prophylactic anticoagulation, deep venous thrombosis, and heparin-induced thrombocytopenia in 21 burn centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Ann. Plast. Surg.* **67**, 17–24 (2011).
73. Roulet, S. *et al.* Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* **21**, 169–179 (2015).

74. Kirchner, C. *et al.* Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion (Paris)* **54**, 2760–2768 (2014).
75. Weber, C. F. *et al.* Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* **117**, 531–547 (2012).
76. Rahe-Meyer, N. *et al.* Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* **118**, 40–50 (2013).
77. Da Luz, L. T., Nascimento, B., Shankarakutty, A. K., Rizoli, S. & Adhikari, N. K. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit. Care Lond. Engl.* **18**, 518 (2014).
78. Mallaiah, S., Barclay, P., Harrod, I., Chevannes, C. & Bhalla, A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* **70**, 166–175 (2015).
79. Cook, D. *et al.* Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit. Care* **12**, R32 (2008).
80. Joannidis, M. *et al.* Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med.* **33**, 1571–1579 (2007).
81. Beiderlinden, M., Treschan, T. A., Görlinger, K. & Peters, J. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann. Pharmacother.* **41**, 749–754 (2007).
82. Kim, S.-C. *et al.* Safety and economic considerations of argatroban use in critically ill patients: a retrospective analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* **10**, 19 (2015).
83. Keyl, C., Zimmer, E., Bek, M. J., Wiessner, M. & Trenk, D. Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* **115**, 1081–1089 (2016).

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## RESUME

### Introduction

La brûlure grave est responsable d'un état inflammatoire majeur qui active la coagulation. L'histoire de la maladie des patients brûlés graves est très fréquemment longue et compliquée, avec de nombreux épisodes septiques et prises en charge chirurgicale. Ainsi ces patients cumulent les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique généraux et spécifiques à la brûlure grave. L'objectif de cette étude rétrospective monocentrique de juin 2012 à décembre 2015 était d'évaluer les facteurs de risque, la prévalence, le pronostic et les caractéristiques des événements thrombo-emboliques des patients brûlés graves bénéficiant d'une thromboprophylaxie systématique par HNF.

### Matériel et Méthode

Les critères d'inclusion étaient une SCB supérieure à 20%, une SBP supérieure à 10%, une intubation lors des premières 24 heures (hors anesthésie), l'administration de catécholamines lors des premières 48 heures. Le critère d'exclusion était une prise en charge à plus de 21 jours de la brûlure. Les facteurs associés à la survenue d'une thrombose étaient recherchés en analyse univariée, puis secondairement une analyse multivariée était réalisée avec les principaux facteurs identifiés en analyse univariée.

### Résultats

Sur 728 patients hospitalisés dans la période de notre étude, 231 répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. 20 patients (8,7%) ont présenté un événement thrombo-embolique. En analyse univariée, les principaux facteurs de risque identifiés étaient l'IMC, l'IRC, l'AVC, la durée de séjour, la durée d'IOT supérieure à 7 jours, le nombre de chirurgie, le nombre d'infections nosocomiales, la bactériémie. En analyse multivariée, la survenue d'une bactériémie était indépendamment associée à l'émergence d'une thrombose (Odds Ratio = 4.46). Le diagnostic de thrombose se faisait en médiane à J20 d'hospitalisation et au scanner (60%). Les localisations préférentielles étaient veineuses (15 patients soit 75%), parfois très étendues, sur le site de pose d'un cathéter (60%) et compliquées d'embolie pulmonaire chez 4 patients. Les thromboses artérielles (6 patients soit 30%) étaient localisées au niveau fémoral, conduisant à une amputation partielle pour la moitié d'entre elles (3 patients). La survenue d'une thrombose n'était pas associée à la mortalité.

### Conclusion

La prévalence de la maladie thrombo-embolique est assez importante en cas de brûlure grave. Le principal facteur de risque de thrombose indépendant associé à la brûlure grave est la survenue d'une bactériémie. Le contrôle du risque infectieux pourrait ainsi s'avérer être aussi un moyen de prévention des TVP. Des nouveaux protocoles de prophylaxie sont en cours d'élaboration et restent à évaluer.

### Mots clés

Brûlés, thrombose veineuse, thrombose artérielle, inflammation, coagulation, hypercoagulabilité, héparine