



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les complications thromboemboliques post-traumatique : incidence, facteurs de risques, physiopathologie et prévention^{☆,☆☆}



Posttraumatic thromboembolic complications: Incidence, risk factors, pathophysiology and prevention

M. Bahloul*, K. Regaieg, K. Chtara, O. Turki, N. Baccouch, A. Chaari, M. Bouaziz

Service de réanimation médicale, hôpital Habib Bourguiba, route el Ain Km 1, 3029 Sfax, Tunisie

Disponible sur Internet le 23 mai 2017

MOTS CLÉS

Embolie pulmonaire ;
Traumatisme ;
Réanimation ;
Thromboses ;
Anticoagulation ;
Prévention

Résumé Les accidents thromboemboliques sont fréquents chez les polytraumatisés. L'incidence de l'embolie pulmonaire post-traumatique varie entre 1 et 6 %. Certains facteurs sont reconnus comme étant particulièrement associés à un risque accru : l'âge > 55 ans, le traumatisme sévère et la nature de la lésion traumatique initiale. En effet, les traumatismes crâniens compliqués d'une hémorragie méningée, les traumatismes du rachis, les traumatismes pelviens et le traumatisme des membres inférieurs sont particulièrement pourvoyeurs d'embolie pulmonaire. La survenue d'une complication thromboembolique est favorisée par l'association de trois facteurs : la stase veineuse, la lésion endothéliale et l'hypercoagulabilité (la triade de Virchow). D'autre part, la réaction inflammatoire intense associée au polytraumatisme potentialise l'effet de ces facteurs. La survenue d'une embolie pulmonaire est souvent secondaire à la migration d'un thrombus à partir d'une TVP. L'embolie pulmonaire post-traumatique peut survenir dans la phase initiale post-traumatique. En effet, 24 à 37 % des embolies pulmonaires surviennent dans les quatre premiers jours post-traumatiques. La prévention peut réduire l'incidence et la mortalité associée à l'embolie pulmonaire si elle est efficace. Aucun consensus n'est disponible concernant la prévention chez les polytraumatisés.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence de cet article mais la référence de sa première parution : Annales de cardiologie et d'angéiologie 2017;66(2):392–401. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2016.12.003>.

^{☆☆} Cet article appartient à la série « Réanimation ».

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bahloulmab@yahoo.fr (M. Bahloul).

KEYWORDS

Pulmonary embolism;
Trauma patients;
ICU;
Deep vein
thrombosis;
Prophylactic
anticoagulation;
Prevention

Abstract Venous thromboembolism (VTE) remains a major challenge in critically ill patients. Subjects admitted in intensive care unit (ICU), in particular trauma patients, are at high-risk for both deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The rate of symptomatic PE in injured patients has been reported previously ranging from 1 to 6%. The high incidence of posttraumatic venous thromboembolic events is well known. In fact, major trauma is a hypercoagulable state. Several factors placing the individual patient at a higher risk for the development of DVT and PE have been suggested: high ISS score, meningeal hemorrhage and spinal cord injuries have frequently been reported as a significant risk factor for VTEs after trauma. Posttraumatic pulmonary embolism traditionally occurs after a period of at least 5 days from trauma. The prevention can reduce the incidence and mortality associated with the pulmonary embolism if it is effective. There is no consensus is now available about the prevention of venous thromboembolism in trauma patients.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le polytraumatisme constitue un problème de santé publique à l'échelle internationale, en effet, il représente la première cause de mortalité chez la population âgée de moins de 40 ans avec des séquelles qui peuvent être invalidantes [1]. Ce problème reste encore à nos jours une source de dépenses hospitalières importantes et impose une charge de soins lourde [2], en effet, la durée annuelle cumulée d'hospitalisation pour polytraumatisme dépasse celle des patients admis pour insuffisance cardiaque congestive ou pour une pathologie néoplasique [1]. Durant leur séjour en réanimation, l'évolution de ces patients peut être émaillée de nombreuses complications telles que les infections nosocomiales et les différentes défaillances d'organes. Parmi ces complications, les accidents thromboemboliques, et particulièrement l'embolie pulmonaire peuvent constituer un tournant évolutif chez ces patients. En effet, l'embolie pulmonaire pose chez les polytraumatisés non seulement des problèmes diagnostiques mais aussi des problèmes de prise en charge thérapeutique chez des patients ayant souvent des contres indications au traitement anticoagulant. L'objectif de cette mise au point est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques des embolies pulmonaires en milieux de soins intensifs. Nous avons recherché sur medline et « google scholar », les articles publiés en français ou en anglais et comportant les mots clés suivants : « trauma patients », « ICU », « deep vein thrombosis », « prophylactic anticoagulation » et « pulmonary embolism ».

2. Données épidémiologiques

2.1. Incidence des complications thromboemboliques chez les polytraumatisés

L'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) constituent les deux versants de la maladie

veineuse thromboembolique. En effet, 79 % des patients pour lesquels le diagnostic d'embolie pulmonaire est retenu présentent également une TVP alors que plus que 50 % des patients ayant une TVP présentent secondairement une EP [3]. L'embolie pulmonaire constitue une cause importante de mortalité et de morbidité : Aux États-Unis, on dénombre chaque année 5 millions de thrombose veineuse profonde, 600 000 cas d'embolie pulmonaire responsables de 50 000 à 200 000 décès par an [4]. L'association entre polytraumatisme et embolie pulmonaire est connue depuis une longue date (année 1934) [5]. Depuis cette étude [5], de nombreuses études autopsiques qui ont montré que cette association était non seulement fréquente, mais souvent non diagnostiquée en pré-mortem [6,7]. L'incidence des accidents thromboemboliques post-traumatiques est variable entre 7 et 80 % alors que celle de l'embolie pulmonaire varie entre 1 et 6 % [8–10]. Cette grande variabilité est expliquée par l'hétérogénéité des populations étudiées (caractéristiques démographiques, nature des lésions, sévérité du traumatisme...), l'hétérogénéité des modalités de prophylaxie utilisées contre les accidents thromboemboliques et la variabilité des moyens utilisés pour le diagnostic [11].

2.2. Facteurs de risque des complications thromboemboliques chez les polytraumatisés

2.2.1. Facteurs démographiques

2.2.1.1. L'âge

L'âge avancé constitue un facteur de risque d'accident thromboembolique [12,13]. Chez les polytraumatisés, l'incidence de l'embolie pulmonaire augmente également avec l'âge. En effet, dans une étude rétrospective [14] portant sur 318 554 patients inclus pour polytraumatisme à partir du registre de « North Carolina Hospitals », l'incidence de l'embolie pulmonaire était de 0,05 % pour les patients âgés de moins de 55 ans alors qu'elle était de 0,7 % pour les patients âgés de plus de 55 ans ($p = 0,0001$). Ceci pourrait être expliqué par des morbidités plus importantes aggravant la

sévérité du traumatisme et par une immobilisation souvent plus prolongée par rapport aux patients moins âgés [14].

2.2.1.2. Le sexe

Une prédominance féminine des embolies pulmonaires a été globalement rapportée dans la majorité des séries de la littérature [15]. Cependant, l'incidence des embolies pulmonaires post-traumatiques est plus importante chez les hommes que chez les femmes [12,13,16]. Ceci pourrait être expliqué par la fréquence plus élevée des polytraumatismes et par la gravité et la violence de ces traumatismes chez les patients de sexe masculin [17].

2.2.2. La sévérité du traumatisme

Les données de la littérature concernant l'impact de la sévérité du traumatisme sur le risque de survenue d'embolie pulmonaire sont assez discordantes [1,14,18,19].

2.2.3. La nature des lésions

2.2.3.1. Le traumatisme crânien

Le traumatisme crânien est connu comme un facteur de risque de survenue de complications thromboemboliques [19–22].

Ceci pourrait être expliqué par l'immobilisation prolongée secondaire aux traumatismes crâniens, particulièrement pour les cas compliqués d'un déficit moteur [18,20–24]. D'autre part, l'instauration d'une anticoagulation chez ces patients pourrait majorer les complications hémorragiques et par conséquent, elle est souvent évitée [24] à la phase précoce. Plusieurs études ont rapporté une incidence élevée de complications thromboemboliques chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne. L'hémorragie méningée post-traumatique semble être associée à un risque plus élevé par rapport aux hémorragies spontanées intracérébrales mais moins important par rapport aux hémorragies méningées spontanées [24,25]. Plusieurs autres études ont également rapporté une incidence plus élevée des complications thromboemboliques en cas d'hémorragie intracrânienne, et particulièrement en cas d'hémorragie méningée [26–28]. Ceci peut s'expliquer par la richesse de la substance grise en thromboplastines qui sont libérées par les cellules cérébrales lésées. Le passage systémique de ces molécules est facilité par la présence d'une hémorragie au niveau des espaces sous arachnoïdiens [26,28]. D'autres mécanismes physiopathologiques peuvent également expliquer les anomalies de l'hémostase au cours des hémorragies méningées à savoir l'augmentation de la pression intracrânienne, le passage de fragments issus d'un thrombus intracrânien vers la circulation générale et l'irritation méningée sont impliqués dans l'activation de la coagulation [26,29,30].

2.2.3.2. Le traumatisme du rachis

Parmi les patients polytraumatisés, les patients ayant un traumatisme médullaire sont les patients les plus exposés à la survenue de complications thromboemboliques [9,19]. En l'absence d'anticoagulation préventive, le risque de complications thromboemboliques varie entre 67 et 100 % [1,31,32]. Chez ces patients, l'embolie pulmonaire constitue la troisième cause de mortalité [33,34] avec une incidence qui n'a pas baissé durant ces 25 dernières années [33,35]. L'incidence plus élevée des complications

thromboemboliques chez les traumatisés du rachis peut s'expliquer par les facteurs suivants :

- la difficulté d'assurer la prophylaxie contre les accidents thromboemboliques chez ces patients. En effet, les moyens mécaniques, même s'ils offrent une certaine sécurité ont prouvé leur infériorité par rapport aux moyens pharmacologiques [35,36]. L'anticoagulation expose aux complications hémorragiques alors que les filtres caves majorent le risque de TVP [35] ;
- les lésions médullaires sont souvent associées à un déficit moteur imposant une immobilisation prolongée qui constitue un facteur de risque de complications thromboemboliques [32,37] ;
- les traumatismes du rachis sont souvent associés à des lésions dont le traumatisme du pelvis et des membres inférieurs qui majorent considérablement le risque thromboembolique [35].

2.2.3.3. Le traumatisme pelvien

Les patients présentant un traumatisme du pelvis présentent un haut risque de complications thromboemboliques [38–40]. Dans la littérature, les incidences rapportées varient en fonction du moyen diagnostique utilisé. Cette incidence serait de 3 % en se limitant aux données de l'examen clinique [41] alors qu'elle serait de 12 % en utilisant l'échographie doppler veineuse des membres inférieurs [42]. Dans une série autopsique, Bergqvist [43] a rapporté que l'incidence des embolies pulmonaires chez les traumatisés du pelvis est estimée à 5,9 %. L'incidence plus élevée des complications thromboemboliques chez les patients présentant un traumatisme pelvien peut s'expliquer par les éléments suivants :

- l'immobilisation prolongée nécessaire chez ces patients, d'autant plus que ces lésions pelviennes s'associent souvent à un traumatisme des membres inférieurs, ce qui rend la reprise d'une activité physique excessivement lente [44,45] ;
- la présence d'hématomes pelviens peut favoriser la survenue de thromboses veineuses profondes en comprimant les vaisseaux adjacents ce qui entraîne une stase veineuse [45].

2.2.3.4. Les fractures des membres inférieurs

Les patients ayant un traumatisme des membres inférieurs constituent également une population à haut risque de complications thromboemboliques du fait de l'immobilisation prolongée et des lésions vasculaires et endothéliales directes qui sont souvent associées à ce genre de traumatisme [46]. Dans l'étude de Geerts et al. [1], la présence d'une fracture du fémur ou du tibia était un facteur de risque indépendant de survenue de thrombose veineuse profonde (OR = 4,8). De la même façon, Knudson et al. [19] rapportent un risque de complications thromboemboliques qui est trois fois plus important en cas de traumatisme des membres inférieurs ($p < 0,0001$). Dans une série de 1093 patients inclus de façon rétrospective pour traumatisme des membres inférieurs et/ou pour traumatisme du pelvis, Britt et al. [44] ont rapporté que l'incidence des thromboses veineuses profondes est estimée à 9 % en cas de traumatisme isolé des membres inférieurs et que cette incidence remonte à 15 % en cas de traumatisme pelvien associé. L'incidence de l'embolie pulmonaire est estimée à

0,63 % en cas de traumatisme isolé des membres inférieurs et à 0,99 % en cas de traumatisme pelvien associé [44].

2.2.3.5. Les interventions chirurgicales

Les interventions chirurgicales constituent un facteur de risque important de complications thromboemboliques en raison des lésions vasculaires et endothéliales qu'elles provoquent et en raison de l'immobilisation qui s'en suit en postopératoire, particulièrement pour les polytraumatisés. Le risque est variable en fonction de la nature de la chirurgie. En effet, le risque est estimé à 19 % pour les chirurgies générales, 24 % pour la neurochirurgie et 48 à 61 % pour la chirurgie du bassin ou du genou [47]. Chez les polytraumatisés, la chirurgie est associée à un risque deux fois plus important dans l'étude de Geerts et al. ($p=0,01$) [1] et 4 fois plus important dans l'étude de Knudson et al. ($p<0,0001$) [19].

2.2.3.6. Autres facteurs de risque

Certains facteurs de risque ne sont pas particuliers aux polytraumatisés. Cependant, leur coexistence avec le polytraumatisme pourrait majorer le risque thromboembolique. Parmi ces facteurs, on peut citer, le tabagisme [16,37] ; l'hypertension artérielle [16,37] ; l'obésité [16,37] ; la thrombophilie avec un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III ainsi que le facteur V Leiden responsable d'une résistance à la protéine C exposent particulièrement aux complications thromboemboliques [16,37,48].

Au total, les accidents thromboemboliques sont fréquents chez les polytraumatisés. L'incidence de l'embolie pulmonaire post-traumatique varie entre 1 et 6 %. Certains facteurs sont reconnus comme étant particulièrement associés à un risque accru : l'âge > 55 ans, le traumatisme sévère (ISS > 15) et la nature de la lésion traumatique initiale. En effet, les traumatismes crâniens compliqués d'une hémorragie méningée, les traumatismes du rachis, les traumatismes pelviens et le traumatisme des membres inférieurs sont particulièrement pourvoyeurs d'embolie pulmonaire.

3. Physiopathologie

L'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses profondes constituent les deux volets d'une même maladie : la maladie veineuse thromboembolique. Sur le plan physiopathologique, la maladie commence souvent par un thrombus au niveau des membres inférieurs (dans plus que 90 % des cas). Ce thrombus va ensuite migrer le long des veines fémorales, iliaques et la veine cave inférieure pour aller dans le ventricule droit où il sera envoyé par la suite au niveau du tronc de l'artère pulmonaire ou dans ses branches de division entraînant des conséquences respiratoires et hémodynamiques.

Dans ce chapitre, nous allons préciser :

- les caractéristiques physiopathologiques des patients polytraumatisés ;
- les mécanismes de formations du thrombus ;
- les conséquences hémodynamiques et respiratoires de l'embolie pulmonaire.

3.1. Caractéristiques physiopathologiques

Chez les patients polytraumatisés, le risque de complications thromboemboliques est augmenté du fait des caractéristiques spécifiques de cette population ayant souvent des réactions inflammatoires intenses avec des troubles de l'hémostase.

3.1.1. Réaction inflammatoire post-traumatique

Le polytraumatisme s'associe à une réaction inflammatoire qui peut expliquer la survenue d'une défaillance multi-viscérale avec une évolution défavorable chez certains patients en l'absence de toute lésion organique accessible au traitement médical ou chirurgical [49]. Cette réaction est orchestrée par les polynucléaires neutrophiles (PNN), les macrophages, les lymphocytes et les cellules endothéliales. L'activation de ces différentes cellules suite à la survenue d'un polytraumatisme s'associe à la libération de cytokines par les cellules inflammatoires. La phase aiguë est caractérisée par la production de cytokines pro-inflammatoires représentées par le $\text{TNF}\alpha$, l'interleukine 1 (IL1), l'IL6 et l'IL8 [49–51]. L'orage inflammatoire caractérisant la phase initiale du polytraumatisme s'associe à une apoptose des cellules endothéliales. Ce phénomène est induit par le $\text{TNF}\alpha$, et l'IL1 mais il est potentiellement aggravé par l'hypoxie, souvent présente chez ces patients [52–54]. Les cellules endothéliales en apoptose expriment alors à leur surface le phosphatidyl-sérine qui constitue un facteur pro-coagulant participant à l'amplification des phénomènes thromboemboliques [49,55]. Les cellules endothéliales sont également responsables de la production de prostaglandine E2 et de NO à partir de la L-arginine grâce à une NO synthase endothéliale (NOS_e) [49,56]. Ces molécules ont une action vasodilatatrice mais elles interviennent également dans l'inhibition de l'activation et de l'adhésion plaquettaire lors de la formation du thrombus [49,57]. Cependant, il a été démontré que la production de prostaglandine E2 et de NO peut être inhibée suite à l'exposition des cellules endothéliales au $\text{TNF}\alpha$ [49,58,59] ce qui pourrait expliquer en partie l'impact de l'inflammation sur les cellules endothéliales et son rôle dans la physiopathologie des complications thromboemboliques. L'ensemble de ces réactions se traduit cliniquement par un syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS).

3.1.2. Troubles de l'hémostase post-traumatiques

Les facteurs physiopathologiques prédisposant à la constitution d'une thrombose ont été décrits par Virchow au 19^e siècle. Ces facteurs sont résumés par une triade qui comporte une lésion endothéliale, une stase veineuse et un état d'hypercoagulabilité [10,60,61]. Les polytraumatisés constituent ainsi une population à haut risque de

complications thromboemboliques puisque ces trois facteurs sont souvent réunis.

3.2. La Formation du thrombus

Trois facteurs exposent à la formation de complications thromboemboliques. Ces trois ont été décrit par Virchow il y'a plus d'un siècle (la Triade de Virchow) : il s'agit de la stase sanguine, l'hypercoagulabilité et de la lésion pariétale.

3.2.1. Les lésions endothéliales

Les lésions endothéliales post-traumatiques sont souvent retrouvées en cas de traumatisme vasculaire direct exposant une surface sous endothéliale thrombogène. Le rôle de ces lésions qui étaient considérées comme le « starter » de la constitution des thromboses a été remis en cause puisque même une surface endothéliale saine peut devenir thrombogène en dehors de tout traumatisme. C'est le cas de réaction inflammatoire sévère post-traumatique qui s'associe à une libération de cytokines pro-thrombogènes [62,63].

3.2.2. La stase veineuse

Chez les polytraumatisés, la stase veineuse est favorisée par l'immobilisation soit en raison d'une chirurgie soit en raison des procédures de réanimation qui imposent un alitement prolongé entraînant une baisse du débit sanguin dans le ou les membres concernés. Elle peut être aussi en rapport avec une compression d'une veine par un hématome ou par une position donnée lors d'un acte chirurgical. Ce facteur intervient particulièrement pour localiser les phénomènes thromboemboliques sans avoir un rôle majeur dans la genèse des thromboses [64,65].

3.2.3. L'état d'hypercoagulabilité

Ce facteur semble être le facteur déterminant dans la thrombogenèse chez les polytraumatisés et est retrouvé chez 80 à 85 % des patients [60,66]. L'origine de l'état d'hypercoagulabilité est multifactorielle, en effet, chez les polytraumatisés, on assiste à une activation excessive de la coagulation, une baisse des inhibiteurs de la coagulation et une inhibition de la fibrinolyse [66,67]. L'état d'hypercoagulabilité constitue une réaction généralisée et non pas une réaction limitée au site traumatisé. Ceci est suggéré par le caractère bilatéral, segmentaire et discontinu des thromboses, rapporté dans certaines études [7]. Cet état d'hypercoagulabilité est favorisé par l'hyperfibrinogénémie, souvent présente en cas d'inflammation aiguë et par la présence d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase (déficit en protéine « C » ou « S » ou déficit en antithrombine III ou une résistance à l'action de la protéine C [facteur V Leiden]) [16,37]. L'activation plaquettaire joue également un rôle important pour entretenir l'état d'hypercoagulabilité. En effet, en cas de lésion endothéliale, ces cellules adhèrent au sous endothélium par leur récepteurs GPIIb via le facteur Willebrand. Il s'en suit une activation plaquettaire qui se manifeste par l'expression des récepteurs GPIIb/IIIa qui assurent l'agrégation plaquettaire, la libération du contenu des granules denses et des granules α et l'expression de l'antigène P-selectine (CD62P). Cette

activation se manifeste également par la modification de la configuration plaquettaire exposant ainsi les phospholipides de surface qui assurent une amplification excessivement importante de la production de thrombine [68].

3.3. Conséquences hémodynamiques et respiratoires

Une fois le thrombus est constitué au niveau des membres inférieurs, le plus grand risque est la migration dans circulation veineuse en passant par la veine cave inférieure, des cavités cardiaques droites pour passer dans la circulation pulmonaire. La conséquence est une oblitération brutale de l'artère pulmonaire ou de ses branches de division, entraînant des conséquences hémodynamiques et respiratoires.

3.3.1. Retentissement hémodynamique

L'embolie pulmonaire est à l'origine d'une augmentation de la post-charge du ventricule droit (VD) qui peut être expliquée par l'obstacle mécanique à l'éjection du VD et par l'HTAP hypoxique qu'elle génère. Les conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire ne sont pas toujours proportionnelles à la taille de l'obstruction. En effet, une obstruction modérée survenant chez un patient ayant une fonction cardiopulmonaire altérée peut avoir les mêmes conséquences hémodynamiques qu'une obstruction massive survenant chez un patient ayant une fonction cardiorespiratoire conservée [69]. Ceci nous amène à distinguer deux entités différentes : l'embolie pulmonaire massive qui est définie par une obstruction de plus de 50 % du lit vasculaire pulmonaire ou de deux ou plusieurs artères lobaires et l'embolie pulmonaire grave qui est définie par la survenue d'une instabilité hémodynamique indépendamment de la taille du thrombus [70]. Le fonctionnement du VD est caractérisé par une phase de contraction isovolumétrique et une phase de relaxation excessivement brèves avec une phase d'éjection qui se prolonge même après le pic de pression du ventricule droit ce qui explique l'extrême sensibilité du VD aux variations des conditions de charge [71]. En cas de survenue d'une embolie pulmonaire, l'augmentation de la post-charge du VD entraîne une prolongation de la durée de la contraction isovolumétrique et du temps d'éjection systolique avec une augmentation de la consommation myocardique en oxygène. L'embolie pulmonaire grave se caractérise également par l'apparition d'une interdépendance ventriculaire qui participe à l'instabilité hémodynamique. Cette interdépendance est expliquée par la participation du septum interventriculaire (SIV) à la systole du VG mais aussi à celle du VD. L'augmentation de la post-charge du VD entraîne une augmentation du VTDVD et de la PTDVD d'où la déviation du SIV vers le VG du fait du caractère inextensible du péricarde. Ce phénomène est à l'origine d'une réduction de la compliance du VG d'où l'installation d'un tableau de cœur pulmonaire aigu avec une réduction du volume d'éjection systolique et par conséquent du débit cardiaque [72]. En l'absence d'une levée rapide de l'obstacle, un cercle vicieux peut se constituer rapidement. En effet, l'augmentation de la PTDVD aboutit à l'apparition d'une insuffisance tricuspide responsable d'une congestion hépatique et rénale avec réduction de la

pré-charge du VG et du débit cardiaque avec aggravation de l'ischémie myocardique [71].

3.3.2. Retentissement respiratoire et gazométrique

Le retentissement gazométrique de l'embolie pulmonaire est complexe, en effet, il dépend étroitement de la taille du thrombus, de l'état cardiorespiratoire sous-jacent et de la durée de l'occlusion [73]. L'embolie pulmonaire est une source d'hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion. En effet, dans le territoire de l'embolie, elle est responsable d'une obstruction vasculaire avec augmentation du rapport ventilation/perfusion (par baisse de la perfusion) d'où un effet espace mort. Par contre, du côté sain le rapport ventilation/perfusion est diminué (par augmentation de la perfusion) d'où un effet shunt.

Par ailleurs, il va y avoir du côté atteint, une baisse de la capnie dans les alvéoles secondaire à l'hypoperfusion. Cette hypocapnie sera à l'origine d'une bronchoconstriction réflexe du même côté. Cette bronchoconstriction sera à l'origine d'une distribution de l'air vers le côté sain et donc d'améliorer le rapport ventilation/perfusion du côté non atteint [74,75].

La première conséquence des modifications des rapports ventilation/perfusion est l'hypoxémie. Cette dernière est principalement due à l'effet shunt, mais elle peut être en rapport avec un shunt vrai par atelectasie ou ouverture du foramen ovale ou avec une baisse de la saturation veineuse en oxygène (secondaire à la baisse du débit cardiaque) [76–78].

La deuxième conséquence est l'hypocapnie. Cette dernière est secondaire à l'hyperventilation réflexe induite par l'hypoxémie. Cette hypocapnie sera à l'origine d'une alcalose respiratoire.

Au stade ultime, et en cas d'épuisement du patient, une normo voire même une hypercapnie avec acidose respiratoire peut s'installer. De plus l'hypoxémie sévère ou non traitée entraîne une hypoxie cellulaire aboutissant à l'accumulation de l'acide lactique (par exagération du métabolisme en anaérobiose) ce qui favorise la survenue d'une acidose métabolique.

4. Place du traitement préventif

L'efficacité du traitement préventif permet de réduire l'incidence des complications thromboemboliques. Chez les polytraumatisés, la prévention pharmacologique peut exposer les patients à des complications hémorragiques qui peuvent être fatales. La diversité des lésions retrouvées fait que certaines modalités de prévention ne peuvent pas être appliquées : c'est l'exemple des moyens de prévention mécanique qui ne peuvent pas être appliqués en cas de traumatisme des membres inférieurs.

La complexité des associations lésionnelles possibles fait que jusqu'à ce jour, aucun consensus clair n'est disponible pour cette population.

Au total, la survenue d'une complication thromboembolique est favorisée par l'association de trois facteurs : la stase veineuse, la lésion endothéliale et l'hypercoagulabilité (la triade de Virchow). Les polytraumatisés ont la particularité de réunir ces trois facteurs à la fois. D'autre part, la réaction inflammatoire intense associée au polytraumatisme potentialise l'effet de ces facteurs. La survenue d'une embolie pulmonaire est souvent secondaire à la migration d'un thrombus à partir d'une TVP. Le retentissement hémodynamique de l'embolie pulmonaire aboutit à une dysfonction ventriculaire droite et un état de choc si l'obstruction est supérieure à 50 % ou si le patient présente des antécédents cardiorespiratoires. Le retentissement gazométrique est essentiellement secondaire à un effet espace mort au niveau des territoires concernés par l'obstruction et un effet shunt au niveau des territoires sains. Il se traduit par une hypoxémie et une hypocapnie initiale. Une acidose respiratoire ou mixte peut se voir dans les formes graves.

4.1. Les moyens de prévention mécanique

Les patients victimes d'un polytraumatisme constituent une population à haut risque de complications thromboemboliques mais en contre partie, la prévention pharmacologique de ces complications peut exposer à un risque hémorragique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ceci peut expliquer l'intérêt des moyens de prévention mécanique : bas de contention ou compression pneumatique intermittente. Dans l'unique étude qui s'est intéressée au dépistage systématique des embolies pulmonaires, Fisher et al. [79] ont rapporté une incidence d'embolie pulmonaire de 6 % chez les patients n'ayant pas eu de prophylaxie versus 4 % chez les patients ayant bénéficié de la prévention mécanique ($p=0,02$). La majorité des études évaluant cette modalité se heurtent à la mauvaise compliance des patients compte tenu de l'inconfort associé à l'utilisation de ces moyens : l'utilisation d'outils « miniatures » a permis de résoudre en partie ce problème [10,80].

4.2. Les moyens de prévention pharmacologique

4.2.1. Les agents antiplaquettaires

L'aspirine est le seul agent antiplaquettaire utilisé pour la prévention des complications thromboemboliques, mais il reste une option controversée [81]. L'action anti-thrombotique de l'aspirine est due à l'inhibition de la fonction plaquettaire par l'acétylation des plaquettes cyclo-oxygénase (COX), entraînant une inhibition irréversible de la formation de thromboxane plaquettes dépendant [81]. Il est actuellement indiqué en cas de contre-indication aux autres moyens de prévention en association avec les moyens mécanique. Cependant, aucune recommandation de dose n'est faite [81]. L'incidence des complications

hémorragiques avec l'aspirine par rapport à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et la warfarine demeure également controversée [81].

4.2.2. Héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

L'héparine, utilisée dans le traitement curatif des accidents thromboemboliques peut également être prescrite comme traitement préventif : Knudson et al. [82] ont rapporté que l'incidence des TVP était de 3 % chez les patients ayant reçu 5000 UI d'héparine deux fois par jour alors qu'elle était de 7 % chez les patients n'ayant eu aucune prophylaxie. Cette molécule reste cependant moins efficace que l'énoxaparine. En effet, Geerts et al. [83] ont rapporté une incidence de TVP à 31 % chez les patients ayant une prophylaxie par énoxaparine VS 44 % chez les patients ayant une prophylaxie par héparine ($p=0,01$) sans qu'il y ait une différence statistiquement significative concernant les complications hémorragiques ($p=0,12$). La prévention pharmacologique, quelle que soit la molécule utilisée, reste plus efficace que les moyens de prévention mécanique. En utilisant les *data* de trois essais différents menés par Knudson et al. [84], les résultats sont nettement à la faveur de la prévention pharmacologique. Ceci pourrait être expliqué par une action systémique de l'anticoagulation pharmacologique alors que les moyens mécaniques semblent avoir une efficacité qui diminue avec la profondeur de la thrombose. Ceci est soutenu par les résultats de l'étude de Fisher et al. [79] qui rapporte l'absence de différence entre prévention mécanique et aucune prévention concernant la survenue de thromboses pelviennes. L'introduction précoce d'une anticoagulation préventive par énoxaparine permet de réduire de façon considérable le risque de complication thromboembolique sans majorer le risque de complications neurologiques chez des patients bien sélectionnés. Dans une étude prospective [85] portant sur 525 patients ayant un traumatisme crânien, les patients bénéficient d'un contrôle scanographique des lésions initiales au bout de 24 h d'hospitalisation. L'énoxaparine a été introduite en cas de régression ou de stabilisation des lésions si non elle est introduite après stabilisation des lésions sur des examens ultérieurs demandés pour différentes raisons. Cette stratégie a permis d'avoir une incidence des TVP à 1,14 %. Aucun cas d'embolie pulmonaire n'a été rapporté. Six patients (1,1 %) ont présenté une aggravation lésionnelle sous énoxaparine nécessitant l'arrêt de l'énoxaparine et/ou le recours à la neurochirurgie. Parmi ces patients, 4 auraient dû être exclus de l'étude dès le départ étant donné le risque hémorragique important [85].

4.2.3. Le fondaparinux

Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique, qui lie l'antithrombine III et inhibe le facteur Xa indirectement. Il est recommandé pour une utilisation chez les patients chirurgicaux à haut risque lorsque HBPM ou HNF ne sont pas disponibles ou contre-indiqués. La dose est de 2,5 mg par voie sous-cutanée quotidienne. Il est contre-indiqué en cas d'une insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/kg) [86].

4.2.4. Les anticoagulants directs

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine par voie orale qui empêche la formation de la thrombine. Sa demi-vie est de 12–14 h. La forme orale est un médicament qui est administré une ou deux fois par jour. Environ 80 % du produit est excrété sous forme inchangée par les reins [87]. Une analyse de trois essais, RE-MODEL, RE-MOBILIZE et RE-NOVATE [88,89], a montré que le dabigatran (150 ou 220 mg deux fois par jour) était aussi efficace que l'énoxaparine pour la prévention des complications thromboemboliques après chirurgie de la hanche et du genou avec une incidence de saignement similaire (1,4 % dans le groupe énoxaparine par rapport à 1,4 % pour le groupe dabigatran 220 mg et 1 % pour le groupe dabigatran 150 mg).

Le rivaroxaban est un inhibiteur sélectif du facteur Xa qui bloque le site actif du Xa et ne nécessite pas un co-facteur [90]. Quatre études de phase III randomisées comparant le rivaroxaban par voie orale (10 mg une fois par jour) avec l'énoxaparine (40 mg une fois par jour ou 30 mg deux fois par jour) pour la prévention des complications thromboemboliques après chirurgie de la hanche (pulmonaire [RECORD-1 et RECORD-2] [91,92] ou du genou [RECORD-3 et RECORD-4] [93,94]). Une analyse groupée de ces essais a montré que le rivaroxaban réduit significativement l'incidence des complications thromboemboliques et de la mortalité toutes causes confondues par rapport aux schémas à base de l'énoxaparine, sans preuve des différences dans les complications hémorragiques.

L'edoxaban est un inhibiteur sélectif du Xa administré par voie orale avec une demi-vie de 8–10 h. Environ un tiers de la dose est éliminé par les reins. Il est recommandé à 30 mg par jour [95]. Deux essais de phase III randomisés comparant l'Edoxaban contre l'énoxaparine pour la prévention des complications thromboemboliques ont démontré une efficacité similaire après chirurgie du genou (STARS E-3) [96] et une efficacité meilleure après une chirurgie de la hanche (STARS J-5) [97] sans augmentation de risque de complications notamment hémorragiques.

L'apixaban est un inhibiteur sélectif du Xa qui est rapidement absorbé après administration par voie orale et qui une élimination rénale (25 %) la plus faible par rapport aux autres anticoagulants directs. La dose recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour. Environ 27 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Dans les essais ADVANCE [98,99], l'apixaban était plus efficace pour la prévention des thromboses veineuses profondes que l'énoxaparine à dose de 40 mg par jour pour sans augmentation du risque hémorragique. Par contre, il était moins efficace par rapport à une dose plus élevée de l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour, mais avec moins de saignements majeurs.

4.2.5. Danaparoïde (héparinoïde)

Il agit en inhibant l'antithrombine III, ce qui provoque une inhibition indirecte du facteur Xa et la thrombine. Il est recommandé pour une utilisation dans la prévention des complications thromboemboliques seulement en cas de présence d'une thrombopénie induite par l'héparine [86].

4.2.6. Les anti-vitamine K

Warfarine agit en inhibant la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X, et les protéines anticoagulantes C et S. Le principal avantage de cette molécule est l'administration par voie orale, mais elle a beaucoup d'interactions avec les aliments et d'autres médicaments et elle nécessite une surveillance régulière [86].

4.3. La mise en place d'un filtre cave

L'efficacité de la mise en place d'un filtre pour prévenir la survenue d'une embolie pulmonaire est bien établie chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde proximale [19]. Habituellement, ces filtres sont placés chez les patients ayant une embolie pulmonaire dans les conditions suivantes :

- une contre-indication au traitement anticoagulant ;
- la survenue d'un accident hémorragique qui impose l'interruption de l'anticoagulation ;
- l'inefficacité du traitement anticoagulant (récurrence sous anticoagulants).

Étant donné que les polytraumatisés constituent une population particulièrement exposée aux complications thromboemboliques et que les moyens usuels de prophylaxie sont parfois non applicables chez certains patients, l'insertion d'un filtre cave a été proposée comme alternative permettant de limiter le risque de ces complications [19,100–103]. Le développement des filtres temporaires et de nouvelles techniques permettant la mise en place de ces filtres au lit du patient, sous contrôle scopique et/ou échographique a participé à la popularisation de ce moyen prophylactique [19,101]. Les filtres caves exposent en contre partie à certaines complications telles que le développement de thromboses caves, la perforation de la veine cave et la migration secondaire. D'autre part, aucune recommandation n'est disponible concernant le délai optimal pour l'insertion du filtre cave. Étant donné que 24 à 37 % des embolies pulmonaires surviennent pendant les 4 premiers jours post-traumatiques [102], l'insertion du filtre cave devrait être envisagée dès l'admission.

Au total, la prévention peut réduire l'incidence et la mortalité associée à l'embolie pulmonaire si elle est efficace. Aucun consensus n'est disponible concernant la prévention chez les polytraumatisés. Pour cette population, la nature du moyen de prévention (moyen mécanique, moyen pharmacologique, filtre cave) doit être discutée au cas par cas. En dehors de toute contre-indication, la prévention pharmacologique (particulièrement les HBPM) semble être la plus efficace. La place des anticoagulants directs reste à mieux définir dans ce contexte post-traumatique.

5. Conclusion

Les accidents thromboemboliques sont fréquents chez les polytraumatisés. L'incidence de l'embolie pulmonaire post-traumatique varie entre 1 et 6 %. Certains facteurs sont reconnus comme étant particulièrement associés à un risque accru : l'âge > 55 ans, le traumatisme sévère et la nature de la lésion traumatique initiale. En effet, les traumatismes crâniens compliqués d'une hémorragie méningée, les traumatismes du rachis, les traumatismes pelviens et le traumatisme des membres inférieurs sont particulièrement pourvoyeurs d'embolie pulmonaire. La survenue d'une complication thromboembolique est favorisée par l'association de trois facteurs : la stase veineuse, la lésion endothéliale et l'hypercoagulabilité (la triade de Virchow). D'autre part, la réaction inflammatoire intense associée au polytraumatisme potentialise l'effet de ces facteurs. La prévention peut réduire l'incidence et la mortalité associée à l'embolie pulmonaire si elle est efficace. Aucun consensus n'est disponible concernant la prévention chez les polytraumatisés.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Références

- [1] Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601–6.
- [2] Bahloul M, Chaari A, Kallel H, Abid L, Hamida CB, Dammak H, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit: predictive factors, clinical manifestations and outcome. *Ann Thorac Med* 2010;5:97–103.
- [3] Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203–5.
- [4] Owings JT, Gosselin RC, Anderson JT, Battistella FD, Bagley M, Larkin EC. Practical utility of the D-dimer assay for excluding thromboembolism in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2001;51:425–9.
- [5] McCartney JS. Pulmonary embolism following trauma. *Am J Pathol* 1934;10:709–10.
- [6] Coon WW. Risk factors in pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:385–90.
- [7] Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475–89.
- [8] Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1268–79.
- [9] Bahloul M, Chaari A, Dammak H, Medhioub F, Abid L, Ksibi H, et al. Posttraumatic pulmonary embolism in the intensive care unit. *Pulmonary embolism. Ann Thorac Med* 2011;6:199–206.
- [10] Knudson MM, Ikossi DG. Venous thromboembolism after trauma. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:539–48.
- [11] Crowther MA, Cook DJ. Preventing venous thromboembolism in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:469–74.
- [12] Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of

- deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–8.
- [13] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton 3rd LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585–93.
- [14] Tuttle-Newhall JE, Rutledge R, Hultman CS, Fakhry SM. Statewide, population-based, time-series analysis of the frequency and outcome of pulmonary embolus in 318,554 trauma patients. *J Trauma* 1997;42:90–9.
- [15] PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
- [16] Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93–104 [Review].
- [17] Bahloul M, Chelly H, Ben Hmida M, Ben Hamida C, Ksibi H, Kallel H, et al. Prognosis of traumatic head injury in south Tunisia: a multivariate analysis of 437 cases. *J Trauma* 2004;57:255–61.
- [18] Page RB, Spott MA, Krishnamurthy S, Taleghani C, Chinchilli VM. Head injury and pulmonary embolism: a retrospective report based on the Pennsylvania Trauma Outcomes study. *Neurosurgery* 2004;54:143–9.
- [19] Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490–8.
- [20] Kaufman HH, Satterwhite T, McConnell BJ, Costin B, Borit A, Gould L, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in head injured patients. *Angiology* 1983;34:627–38.
- [21] Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, Koopman MM, Que GT, d'Azemar P, et al. Low-molecular-weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;75:233–8.
- [22] Winchell RJ, Hoyt DB, Walsh JC, Simons RK, Eastman AB. Risk factors associated with pulmonary embolism despite routine prophylaxis: implications for improved protection. *J Trauma* 1994;37:600–6.
- [23] Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998;43:1074–81.
- [24] Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009;11:28–33.
- [25] Gnanalingham KK, Holland JP. Attitudes to the use of prophylaxis for thromboembolism in neurosurgical patients. *J Clin Neurosci* 2003;10:467–9.
- [26] Rajajee V, Brown DM, Tuhim S. Coagulation abnormalities following primary intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:47–51.
- [27] Touho H, Hirakawa K, Hino A, Karasawa J, Ohno Y. Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial hemorrhage in head injury. *Neurosurgery* 1986;19:523–31.
- [28] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1160–6.
- [29] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Hemostasis in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;37:226–34.
- [30] Takahashi H, Urano T, Nagai N, Takada Y, Takada A. Progressive expansion of hypertensive intracerebral hemorrhage by coagulopathy. *Am J Hematol* 1998;59:110–4.
- [31] Brach BB, Moser KM, Cedar L, Minter M, Convery R. Venous thrombosis in acute spinal cord paralysis. *J Trauma* 1977;17:289–92.
- [32] Myllynen P, Kammonen M, Rokkanen P, Böstman O, Lalla M, Laasonen E. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute spinal cord injury: a comparison with nonparalyzed patients immobilized due to spinal fractures. *J Trauma* 1985;25:541–3.
- [33] DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1411–9.
- [34] Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991;29:8–16.
- [35] Green D, Hartwig D, Chen D, Soltysik RC, Yarnold PR. Spinal Cord Injury Risk Assessment for Thromboembolism (SPIRATE Study). *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:950–6.
- [36] Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma* 2002;53:142–64.
- [37] Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037–52.
- [38] Collins DN, Barnes CL, McCowan TC, Nelson CL, Carver DK, McAndrew MP, et al. Vena caval filter use in orthopaedic trauma patients with recognized preoperative venous thromboembolic disease. *J Orthop Trauma* 1992;6:135–8.
- [39] Coon WW, Willis 3rd PW, Symons MJ. Assessment of anti-coagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg* 1969;170:559–68.
- [40] Evarts CM, Feil EJ. Prevention of thromboembolic disease after elective surgery of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53:1271–80.
- [41] Uerger PM, Peoples JB, Lemmon GW, McCarthy MC. Risk of pulmonary emboli in patients with pelvic fractures. *Am Surg* 1993;59:505–8.
- [42] White RH, Goulet JA, Bray TJ, Daschbach MM, McGahan JP, Hartling RP. Deep vein thrombosis after fracture of the pelvis: assessment with serial duplex-ultrasound screening. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:495–500.
- [43] Bergqvist D. Prophylaxis of postoperative venous thromboembolism. *Surg Annu* 1987;19:1–22.
- [44] Britt SL, Barker DE, Maxwell RA, Ciraulo DL, Richart CM, Burns RP. The impact of pelvic and lower extremity fractures on the incidence of lower extremity deep vein thrombosis in high-risk trauma patients. *Am Surg* 2003;69:459–64.
- [45] Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, Helfet DL. Thromboembolic complications in patients with pelvic trauma. *Clin Orthop Relat Res* 1996;329:68–87.
- [46] Fishmann AJ, Greeno RA, Brooks LR, Matta JM. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in acetabular and pelvic fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1994;305:133–7.
- [47] Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, Caprini JA, Comerota AJ, Eklof B, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007;46:255–535.
- [48] Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High-risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504–8.
- [49] Asehnoune K, Édouard A. Réponse inflammatoire et polytraumatisme : mise au point. *Reanimation* 2006;7–8:568–75.
- [50] Adib-Conquy M, Asehnoune K, Moine P, Cavaillon JM. Long-term-impaired expression of nuclear factor-kappa B and I

- kappa B alpha in peripheral blood mononuclear cells of trauma patients. *J Leukoc Biol* 2001;70:30–8.
- [51] Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury* 2003;34:397–404.
 - [52] Ait-Oufella H, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. L'endothélium : un nouvel organe. *Reanimation* 2008;17:126–36.
 - [53] Polunovsky VA, Wendt CH, Ingbar DH, Peterson MS, Bitterman PB. Induction of endothelial cell apoptosis by TNF alpha: modulation by inhibitors of protein synthesis. *Exp Cell Res* 1994;214:584–94.
 - [54] Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest* 2000;117:841–54.
 - [55] Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997;89:2429–42.
 - [56] Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258:1898–9020.
 - [57] Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, Loscalzo J. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem* 1990;265:19028–34.
 - [58] Wiel E, Pu Q, Corseaux D, Robin E, Bordet R, Lund N, et al. Effect of L-arginine on endothelial injury and hemostasis in rabbit endotoxin shock. *J Appl Physiol* 2000;89:1811–8.
 - [59] Wiel E, Pu Q, Leclerc J, Corseaux D, Bordet R, Lund N, et al. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on endothelial injury and hemostasis in rabbit endotoxin shock. *Intensive Care Med* 2004;30:1652–9.
 - [60] Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma* 2003;54:224–31.
 - [61] Milbrink J, Bergqvist D. The incidence of symptomatic venous thromboembolic events in orthopaedic surgery when using routine thromboprophylaxis. *Vasa* 2008;37:353–7.
 - [62] Nawroth PP, Handley DA, Esmon CT, Stern DM. Interleukin 1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:3460–4.
 - [63] Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993;23:127–40.
 - [64] Aronson DL, Thomas DP. Experimental studies on venous thrombosis: effect of coagulants, procoagulants and vessel contusion. *Thromb Haemost* 1985;54:866–70.
 - [65] Thomas D. Venous thrombogenesis. *Br Med Bull* 1994;50:803–12.
 - [66] Engelman DT, Gabram SG, Allen L, Ens GE, Jacobs LM. Hypercoagulability following multiple trauma. *World J Surg* 1996;20:5–10.
 - [67] Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumle B, Piper S. Changes of the hemostatic network in critically ill patients – is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 2000;28:445–50.
 - [68] Jacoby RC, Owings JT, Holmes J, Battistella FD, Gosselin RC, Paglieroni TG. Platelet activation and function after trauma. *J Trauma* 2001;51:639–47.
 - [69] cio LR, Cohn JD, Feins NR, Coomaraswamy RP, Mantle L. Pulmonary embolism shock. Physiologic basis of a bedside screening test. *JAMA* 1966;196:751–6.
 - [70] Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877–905.
 - [71] Mebazaa A, Karpatis P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure – from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004;30:185–96.
 - [72] Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross Jr J. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 1967;213:711–8.
 - [73] D'Alonzo GE, Dantzker DR. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984;5:411–9.
 - [74] Chernick V, Hodson WA, Greenfield LJ. Effect of chronic pulmonary artery ligation on pulmonary mechanics and surfactant. *J Appl Physiol* 1966;21:1315–20.
 - [75] Levy SE, Simmons DH. Redistribution of alveolar ventilation following pulmonary thromboembolism in the dog. *J Appl Physiol* 1974;36:60–8.
 - [76] Dantzker DR, Wagner PD, Tornabene VW, Alazraki NP, West JB. Gas exchange after pulmonary thromboembolization in dogs. *Circ Res* 1978;42:92–103.
 - [77] Levy SE, Stein M, Totten RS, Bruderman I, Wessler S, Robin ED. Ventilation-perfusion abnormalities in experimental pulmonary embolism. *J Clin Invest* 1965;44:1699–707.
 - [78] Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:332–8.
 - [79] Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. *J Orthop Trauma* 1995;9:1–7.
 - [80] Murakami M, McDill TL, Cindrick-Pounds L, Loran DB, Woodside KJ, Mileski WJ, et al. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: improved compliance with a novel miniaturized pneumatic compression device. *J Vasc Surg* 2003;38:923–7.
 - [81] Stewart DW, Freshour J. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2013;47:63e74.
 - [82] Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, Atkinson K, Megerman J. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients: preliminary results. *Am J Orthop* 1993;34:234–41.
 - [83] Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701–7.
 - [84] Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackelford S. Use of low-molecular-weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996;41:446–59.
 - [85] Norwood SH, Berne JD, Rowe SA, Villarreal DH, Ledlie JT. Early venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin in patients with blunt traumatic brain injury. *J Trauma* 2008;65:1021–7.
 - [86] Cooray R. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Anaesth Intensive Care Med* 2015;16:457–61.
 - [87] Mannucci PM, Franchini M. Old and new anticoagulant drugs: a mini-review. *Ann Med* 2011;43:116–23.
 - [88] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencranch N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–85.
 - [89] Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1–9.
 - [90] Franchini M, Mannucci PM. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Eur J Intern Med* 2012;23:692–5.

- [91] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765–75.
- [92] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31–9.
- [93] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776–86.
- [94] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673–80.
- [95] Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2011;71:1503–26.
- [96] Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res* 2014;134:1198–204.
- [97] Fuji T, Wang CJ, Fujita S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty* 2014;29:2439–46.
- [98] Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74–81.
- [99] Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594–604.
- [100] Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487–98.
- [101] Greenfield LJ, Michna BA. Twelve-year clinical experience with the Greenfield vena caval filter. *Surgery* 1988;104:706–12.
- [102] Nunn CR, Neuzil D, Naslund T, Bass JG, Jenkins JM, Pierce R, et al. Cost-effective method for bedside insertion of vena caval filters in trauma patients. *J Trauma* 1997;43:752–8.
- [103] Menaker J, Stein DM, Scalea TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007;63:620–4.