

# Prévention de la maladie veineuse thromboembolique en réanimation : Quand ? Pourquoi ? Comment ?

## Thromboprophylaxis in critically ill patients: When? Why? How?

G. Prat · A. Delluc · A. Renault · K. Lacut

Reçu le 14 décembre 2010 ; accepté le 5 janvier 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** La survenue d'une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) chez des patients de réanimation représente une importante cause de morbidité surajoutée. L'incidence de la MVTE étant d'environ 30 % sans thromboprophylaxie en réanimation, les patients hospitalisés dans ces unités doivent être considérés comme « à haut risque » de thrombose, et une prévention doit leur être proposée. À côté des facteurs de risque classiques de la maladie (âge, cancer, chirurgie, obésité...), des facteurs propres à la réanimation peuvent aussi contribuer à la survenue de la maladie : ventilation mécanique, amines vasopressives, cathéters veineux. Malgré ces constatations, peu d'études ont évalué de façon rigoureuse les moyens de prévention disponibles spécifiquement chez les patients de réanimation. Les héparines de bas poids moléculaire ou l'héparine non fractionnée semblent efficaces pour prévenir la MVTE, mais l'influence de certaines caractéristiques cliniques du patient de réanimation (œdèmes, insuffisance rénale, amines vasopressives) sur l'efficacité ou la tolérance de ces traitements reste à préciser. Les moyens mécaniques, contention élastique graduée (CEG) et compression pneumatique intermittente (CPI) sont recommandées lorsqu'il existe un saignement. Aucun essai n'a cependant été mené spécifiquement en réanimation pour évaluer leur intérêt. Beaucoup reste à faire d'une part

pour mieux comprendre les facteurs qui contribuent à la survenue de la MVTE en réanimation, et d'autre part pour optimiser la thromboprophylaxie dans ces unités. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

**Mots clés** Thrombose veineuse · Prévention · Réanimation

**Abstract** The occurrence of venous thromboembolism (VTE) in critically ill patients represents an important cause of increased morbidity and mortality. Because the incidence of VTE in the intensive care unit (ICU) is about 30% without thromboprophylaxis, patients hospitalized in these units should be considered at high risk for thrombosis and should receive a prophylactic treatment. Besides conventional risk factors for VTE (age, cancer, surgery, obesity...), specific factors present in ICU patients may also contribute to VTE, including mechanical ventilation, vasopressors, and central venous lines. Despite these observations, there are few rigorous studies evaluating thromboprophylaxis specifically in the ICU. Low-molecular weight heparins and unfractionated heparin appear effective in preventing VTE. However, the impact of certain clinical characteristics of critically ill patients (oedema, renal insufficiency, or vasopressor) on the risk/benefit of these drugs needs to be clarified. Mechanical devices, elastic stockings, and intermittent pneumatic compression are recommended for critical care patients who are at high risk for bleeding; however, they have never been evaluated in any clinical trial in ICU patients. Further studies are needed to better understand the reasons of VTE occurrence in ICU patients in order to improve management of their thromboprophylaxis. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

**Keywords** Venous thromboembolism · Thromboprophylaxis · Intensive care unit

## Introduction

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) associe les thromboses veineuses profondes, le plus souvent aux

---

G. Prat (✉) · A. Renault  
Service de réanimation médicale, pôle vasculaire,  
CHRU Cavale-Blanche, boulevard Tanguy-Prigent,  
F-29609 Brest cedex, France  
e-mail : gwenael.prat@chu-brest.fr

A. Delluc  
Département de médecine interne et pneumologie,  
CHRU de la Cavale Blanche,  
Boulevard Tanguy Prigent,  
F-29609 Brest cedex

K. Lacut  
CIC 05-02, CHRU de la Cavale Blanche,  
Boulevard Tanguy Prigent,  
F-29609 Brest cedex

membres inférieurs, et l'embolie pulmonaire. La survenue relativement fréquente de cette pathologie en réanimation est synonyme de complications parfois mortelles chez des patients fragiles dont l'état clinique est déjà précaire. La MVTE peut être difficile à diagnostiquer et à traiter dans ce contexte. Des moyens existent pour l'éviter, ou au moins en diminuer l'incidence. Ces mesures doivent être rapidement mises en place dès l'admission en réanimation après l'évaluation systématique de leurs bénéfices potentiels et de leurs risques. Des recommandations sur la prévention de la MVTE en réanimation existent (Tableau 1) [1]. Dans cet article, nous essaierons d'étayer ou de critiquer ces recommandations en nous appuyant sur les données épidémiologiques décrivant l'incidence et les facteurs de risque de la maladie, puis en développant les résultats des principales études disponibles sur les moyens de prévention.

Les experts de la 8<sup>e</sup> Conférence de consensus de l'American College of Chest Physicians (ACCP) recommandent pour tout patient admis en réanimation d'évaluer le risque de MVTE afin de débiter dans la plupart des cas, une thromboprophylaxie (Tableau 1) [1]. Mais pourquoi et comment évaluer le risque thrombotique des patients hospitalisés en réanimation ?

## Pourquoi prévenir la MVTE ?

### Incidence et mortalité

La MVTE est une pathologie fréquente : son incidence annuelle a pu être estimée en France à 1,8 cas pour 1 000 personnes, soit plus de 100 000 cas par an [2]. Alors qu'elle est exceptionnelle chez les enfants et les sujets jeunes, l'incidence est d'un cas pour 100 personnes par an chez les sujets âgés de 75 ans et plus [3]. En l'absence de thromboprophylaxie, environ 30 % des patients hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs risquent de développer une MVTE [4] contre 17 % des patients hospitalisés en médecine interne [5], 20 % en chirurgie générale, ou 50 % après une chirurgie orthopédique [6]. Chez les patients ventilés, recevant une thromboprophylaxie, l'incidence de la MVTE est

moindre et estimée à 10 % [7], alors qu'elle est de 5,5 % en milieu médical [5].

La MVTE est une pathologie potentiellement mortelle. La survenue d'une embolie pulmonaire — même minime — chez un patient avec une fonction cardiopulmonaire altérée contribuera directement au décès de 10 % des patients admis en réanimation [8]. La survenue d'un événement thromboembolique en réanimation est associée à un allongement de la durée de ventilation mécanique, de la durée d'hospitalisation et à une augmentation de la mortalité [7].

Les accidents thromboemboliques surviennent généralement précocement. Dans une étude canadienne, la moitié des thromboses asymptomatiques détectées par écho-doppler survenaient au cours des huit premiers jours du séjour en réanimation [7]. La mise en place des mesures de prévention doit donc être la plus précoce possible après l'admission.

## Quels sont les facteurs de risque de la MVTE chez les patients hospitalisés en réanimation ?

Chez un très grand nombre de patients coexistent plusieurs facteurs de risque : des facteurs intrinsèques liés au patient, et des facteurs extrinsèques, liés aux procédures de réanimation [9].

### Facteurs de risque liés au patient

Même si peu de données existent spécifiquement pour la réanimation, tous les facteurs de risque classiques majeurs de MVTE sont à considérer chez les patients admis en réanimation : l'âge bien sûr, le cancer évolutif (en particulier lorsqu'une chimiothérapie est en cours) [10,11], les chirurgies dites majeures orthopédiques, digestives, thoraciques, les polytraumatismes ou traumatismes médullaires, les traitements hormonaux (contraception oestroprogestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause), l'obésité et les antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse [12]. En réanimation, le risque de thrombose veineuse

**Tableau 1** Recommandations de la 8<sup>e</sup> Conférence de consensus de l'American College of Chest Physicians (ACCP)

<p>Pour les patients admis en réanimation, nous recommandons une évaluation régulière des risques de thrombose et une prophylaxie dans la majorité des cas (grade 1A)</p> <p>Pour les patients de réanimation dont le risque est modéré (c'est-à-dire sous ventilation mécanique ou en postopératoire), nous recommandons une prophylaxie par HBPM ou HNF (grade 1A)</p> <p>Pour les patients de réanimation dont le risque est élevé (c'est-à-dire traumatisme ou postopératoire de chirurgie orthopédique), nous recommandons une prophylaxie par HBPM (grade 1A)</p> <p>Pour les patients de réanimation à haut risque de saignement, nous recommandons l'utilisation de la prophylaxie mécanique par bas de contention et/ou compression mécanique jusqu'à ce que le risque de saignement diminue (grade 1A). Quand le risque de saignement a diminué, nous recommandons la prophylaxie médicamenteuse qui peut se substituer ou être ajoutée au traitement mécanique</p>
---

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée.

chez les patients aux antécédents de MVTE serait multiplié par quatre [4,7]. Les décompensations d'insuffisance cardiaque et respiratoire sont aussi des facteurs de risque de MVTE [10]. La gravité de l'affection présentée par le patient et son âge élevé vont également augmenter le risque de thrombose veineuse. Ainsi, le risque de MVTE double pour chaque augmentation de dix points du score APACHE II [10].

Les données épidémiologiques issues des études menées chez des patients hospitalisés en milieu médical, hors réanimation, permettent de retenir l'infection comme un facteur de risque indépendant de MVTE : le risque de thrombose veineuse serait doublé en cas de sepsis [12]. L'inflammation fait partie des mécanismes proposés pour expliquer l'augmentation du risque de thrombose veineuse lié à l'infection. En effet, les cytokines pro-inflammatoires sont capables d'activer la coagulation et de diminuer l'activité des protéines anticoagulantes (protéine C) [13]. À l'inverse, les facteurs de la coagulation peuvent moduler les cytokines de l'inflammation. C'est en partie sur cette interaction que repose l'utilisation de la protéine C activée dans le choc septique [14].

Chez les patients hospitalisés en réanimation, l'impact des facteurs de risque constitutionnels ou « thrombophilies » biologiques (déficit en protéine C, protéine S, antithrombine, mutation Leiden du facteur V, mutation G20210A du gène de la prothrombine) sur le risque thrombotique est mineur. En effet, la prévalence de ces facteurs de risque est très faible en comparaison aux facteurs de risque cités plus haut. Dans une analyse multivariée d'études conduites en réanimation, aucune association entre les « thrombophilies » biologiques et la survenue de MVTE n'a été mise en évidence [7,11].

### Facteurs liés aux procédures de réanimation

Très peu d'études se sont intéressées au risque de thrombose veineuse associé à chacune des procédures propres à la réanimation [7,8,11]. La nécessité de recourir à la ventilation mécanique, aux substances vasoactives ou à une sédation serait associée à la survenue de thrombose veineuse [7,8,11]. Les mécanismes par lesquels ces procédures pourraient conduire à une augmentation du risque de MVTE sont multiples : stase veineuse et inflammation causée par la ventilation mécanique [15], diminution du retour veineux périphérique lié à la vasoplégie nécessitant l'utilisation d'amines vasopressives [16], réduction complète de la mobilité pour les patients sédatisés et recevant des curares. Cependant, l'indépendance de ces facteurs de risque n'est pas établie.

L'incidence globale des thromboses veineuses survenant après l'insertion d'un cathéter veineux central varie de 0,3 à 28 % selon les facteurs de risque présents [17]. En réanimation, cette incidence est estimée à environ 11 % [18,19]. Cependant, dans ces études anciennes, les matériaux composant les cathéters utilisés étaient potentiellement plus thrombogènes. Pourtant, la présence d'un cathéter est indé-

niablement un facteur de risque de thrombose veineuse des membres supérieurs. Les données issues de registres de MVTE montrent que plus de la moitié des thromboses veineuses des membres supérieurs surviennent en présence d'un cathéter et malgré une prophylaxie adaptée [20]. Les thromboses veineuses des membres supérieurs peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire mais cette complication serait très peu fréquente (inférieure à 5 %) [20].

## Comment prévenir la MVTE en réanimation ?

### Prévention médicamenteuse

Pour les patients de réanimation dont le risque de MVTE est modéré (sous ventilation mécanique ou en postopératoire), ou élevé (traumatisme ou postopératoire de chirurgie orthopédique) une prophylaxie médicamenteuse est recommandée (Tableau 1). Cependant, chez un nombre non négligeable de patients de réanimation, il existe une complication hémorragique ou un risque hémorragique (hémorragie cérébrale, digestive, coagulopathie, thrombopénie, etc.). La question de la prophylaxie médicamenteuse ne se pose alors pas, car elle est tout simplement contre-indiquée, au moins pendant une certaine période. On recense également un nombre non négligeable de patients de réanimation bénéficiant déjà d'un traitement anticoagulant curatif (syndrome coronarien aigu, arythmie complète par fibrillation auriculaire, choc septique sous hémofiltration...).

Le choix de la prévention médicamenteuse doit donc être réévalué quotidiennement selon l'évolution de la balance bénéfique/risque qui dépend de chaque situation clinique et de son évolution. Au-delà de ces situations « particulières », des questions se posent sur la prophylaxie médicamenteuse chez le patient de réanimation à haut risque de thrombose :

- l'intérêt du traitement anticoagulant préventif chez le patient de réanimation est-il démontré ?
- Certaines caractéristiques cliniques du patient de réanimation comme les œdèmes, les amines vasopressives, l'insuffisance rénale, peuvent-elles avoir une influence sur l'efficacité ou l'apparition d'effets secondaires de la prophylaxie médicamenteuse ?

### Intérêt de la prophylaxie médicamenteuse chez le patient de réanimation

Seulement trois études se sont intéressées à la prévention de la thrombose chez le patient de réanimation. La plus ancienne, celle de Cade [21] a randomisé 119 patients de réanimation qui ont reçu soit un traitement anticoagulant préventif par héparine calcique 5 000 UI deux fois par jour en sous-cutanée, soit un placebo. La fréquence des thromboses veineuses profondes cherchées par test au fibrinogène

marqué était de 13 % dans le groupe héparine vs 29 % dans le groupe placebo (risque relatif -65 %). Les facteurs de risque rapportés par les auteurs étaient les suivants : sexe masculin, défaillance circulatoire, respiratoire, chirurgie récente vasculaire ou carcinologique.

Fraisse et al. [22] se sont intéressés à l'intérêt de la prophylaxie médicamenteuse chez les patients de réanimation dit médicaux. Au cours de cette étude multicentrique, 223 patients atteints d'une bronchopathie chronique obstructive ventilés mécaniquement ont été randomisés pour recevoir soit une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) [nadroparine] adaptée au poids, soit un placebo. La fréquence des thromboses dépistées par écho-doppler chez les patients ayant reçu la nadroparine était plus faible que dans le groupe placebo (15,5 vs 28,2 % ;  $p = 0,045$ ), sans augmentation statistiquement significative des hémorragies ni des thrombopénies.

Enfin, une étude pilote et multicentrique a été menée par Cook et al. [23] afin d'évaluer la faisabilité d'une étude randomisée comparant l'efficacité de deux traitements anticoagulants (HBPM vs héparine non fractionnée) sur la prévention des thromboses pour les patients médicaux et chirurgicaux de réanimation. Après cette phase pilote, confirmant la faisabilité, une étude menée par la même équipe est actuellement en cours (étude PROTECT, ClinicalTrials.gov: NCT00182143).

### ***Influence de certaines caractéristiques du patient de réanimation sur l'efficacité et la tolérance des traitements anticoagulants préventifs***

#### • Œdèmes

La présence d'œdèmes est une caractéristique fréquente chez les patients de réanimation, qui pourrait influencer l'absorption du traitement anticoagulant lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée. Une étude pilote non randomisée [24] a comparé l'activité anti-Xa de deux groupes de patients (un groupe avec œdème défini par une prise de poids de plus de 10 kg par rapport à l'admission et un groupe témoin sans œdème) recevant un traitement anticoagulant par daltéparine. L'activité anti-Xa était dosée avant l'injection puis à 3, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après l'injection. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes même si l'activité anti-Xa en moyenne sur les 24 heures était un peu plus élevée dans le groupe avec œdèmes.

#### • Amines vasopressives

Dorffler-Melly et al. [16] ont comparé l'activité anti-Xa chez trois groupes de patients recevant un traitement anticoagulant préventif par HBPM en sous-cutané (nadroparine

2 850 UI) : un groupe de 15 patients de réanimation recevant un traitement par amines vasopressives, un groupe de 15 patients de réanimation ne recevant pas d'amines vasopressives, un groupe de 15 patients en postopératoire de chirurgie orthopédique ou digestive. L'activité anti-Xa était dosée juste après l'injection puis à 3, 4, 6, 8 et 12 heures. Le pic d'activité anti-Xa se situait à trois heures dans les trois groupes mais il était significativement plus bas dans le groupe de patients recevant un traitement par amines vasopressives. Cette différence pourrait être due à la vasoconstriction périphérique physiologique ou pharmacologique induite par les amines vasopressives. Par conséquent, les patients de réanimation pourraient nécessiter des doses plus importantes ou par une autre voie d'administration afin d'obtenir une prophylaxie antithrombotique adéquate.

#### • Insuffisance rénale

L'existence d'une insuffisance rénale pourrait être responsable d'une accumulation des HBPM du fait de leur élimination pour une part importante par voie rénale. Une première étude [25] menée chez des patients de réanimation recevant de la daltéparine suggérait qu'il n'y avait pas d'accumulation de l'HBPM en cas d'insuffisance rénale, ni de relation entre le taux d'anti-Xa et la survenue d'événements hémorragiques ou thrombotiques. Mais dans cette étude, les patients avaient tous une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Une seconde étude [26] a été menée chez 120 patients dont la clairance était inférieure à 30 ml/min et qui recevaient de la daltéparine 5 000 UI en sous-cutanée une fois par jour. Aucun des dosages d'activité anti-Xa réalisés régulièrement durant l'hospitalisation n'était supérieur à 0,4 UI/ml, seuil qui définissait l'accumulation. Dix patients ont présenté une hémorragie et dix patients une thrombose, mais sans qu'un lien avec l'activité anti-Xa ne puisse être établi.

### **Prévention mécanique**

L'utilisation de moyens mécaniques de prévention comprenant la contention élastique graduée (CEG) et la compression pneumatique intermittente (CPI) (Fig. 1), est recommandée chez les patients de réanimation lorsqu'il existe une contre-indication à la prévention médicamenteuse. Ces moyens doivent être maintenus jusqu'à ce que le risque de saignement diminue, puis ils peuvent être remplacés ou associés à la prophylaxie médicamenteuse (Tableau 1).

L'intérêt de la CEG et de la CPI chez les patients de réanimation apparaît important, car ces méthodes sont dénuées de risques hémorragiques et potentiellement efficaces. Néanmoins, ces moyens mécaniques, très répandus aux États-Unis, n'ont jamais été évalués de façon rigoureuse



**Fig. 1** Contention élastique graduée et compression pneumatique intermittente installées sur un patient

chez des patients de réanimation. Leur utilisation est essentiellement basée sur les résultats d'études menées dans d'autres contextes, chirurgicaux ou neurochirurgicaux.

La CPI apparaît efficace chez les patients neurochirurgicaux (craniotomie pour tumeur essentiellement) pour prévenir la thrombose veineuse profonde (détectée par le test au fibrinogène marqué) comparée à l'absence de traitement : 7 vs 22 % (résultats poolés de plusieurs essais) [27–30]. Une surveillance postopératoire par échographie-doppler de 2 643 patients neurochirurgicaux a montré une fréquence de thrombose veineuse profonde de seulement 5,6 % chez des patients portant des bas de CEG associés à une CPI [31]. Un essai randomisé mené en France chez 151 patients présentant une hémorragie intracérébrale a montré que l'association CEG et CPI était plus efficace pour prévenir les thromboses veineuses profondes asymptomatiques détectées par écho-doppler que la CEG seule (4,7 vs 15,9 % ;  $p = 0,03$ ) [32]. L'intérêt de la CPI semblait surtout important chez les patients non opérés mais admis en soins intensifs de neurochirurgie ou en réanimation (0 vs 29,4 %) [32]. Néanmoins, l'efficacité réelle de la prévention mécanique reste débattue. De plus, l'acceptation par le patient de ces moyens mécaniques peut être difficile et leur emploi n'est pas recommandé en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Limpus et al. ont bien essayé de réaliser une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur l'intérêt des moyens mécaniques de prévention en réanimation [33]. Mais, la grande diversité des moyens testés, des comparateurs utilisés et des populations n'ont pas permis d'apporter une conclusion convaincante.

Deux essais randomisés multicentriques sont actuellement en cours en France pour tenter de préciser la place des moyens mécaniques de prévention de la MVTE en réanimation : le premier CIREA1 évalue l'association CPI et CEG vs la CEG seule chez des patients admis en réanima-

tion et présentant un risque hémorragique élevé à l'admission (ClinicalTrials.gov: NCT00740844); le second, CIREA2, évalue l'association CPI et CEG et traitement anticoagulant préventif vs traitement anticoagulant seul chez les patients de réanimation ne présentant pas de risque hémorragique (ClinicalTrials.gov: NCT00740987). Le critère de jugement principal de ces deux études est un critère composite évalué au sixième jour d'hospitalisation associant la survenue d'une embolie pulmonaire fatale ou non, d'une thrombose veineuse profonde symptomatique ou asymptomatique dépistée de manière systématique par écho-doppler réalisé en aveugle du traitement reçu.

## Conclusion

Bien que la MVTE soit une pathologie fréquente et potentiellement grave en réanimation, beaucoup reste à faire d'une part pour mieux comprendre les facteurs qui contribuent à sa survenue, et d'autre part pour optimiser la thromboprophylaxie dans ces unités. Peu de données valides étayant finalement les recommandations américaines, et l'on est en droit de s'interroger sur les niveaux de preuve annoncés. La prévention médicamenteuse par HBPM ou héparine non fractionnée est probablement efficace, mais les données sont peu nombreuses par rapport au nombre de patients concernés. Quant aux études sur les spécificités du patient de réanimation (insuffisance rénale, œdèmes, choc) il ne s'agit que d'études pilotes au collectif de patients limité. De plus, le risque hémorragique ou l'efficacité du traitement anticoagulant dans ces travaux sont évalués par le dosage de l'activité anti-Xa qui n'est pas forcément le reflet de la clinique. Les moyens mécaniques de prévention, qui sont des dispositifs médicaux, ne nécessitent qu'un marquage « CE » pour être autorisés à la commercialisation. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché avec des indications ciblées comme pour les médicaments et il n'existe pas de contrainte réglementaire pour imposer la réalisation d'essais thérapeutiques validant leur efficacité. C'est sans doute pour cette raison qu'aucun essai respectant une méthodologie rigoureuse n'a été mené jusqu'ici pour évaluer la CEG et/ou la CPI chez les patients de réanimation : leur intérêt réel reste donc à démontrer. Enfin, qu'en est-il des thromboses des membres supérieurs ? Leur fréquence est probablement faible, mais elles ont des facteurs de risque spécifiques et peuvent aussi se compliquer d'embolie pulmonaire. Les traitements anticoagulants sont-ils efficaces pour les prévenir ? D'autres moyens de prévention existent-ils ? Beaucoup de questions n'ont pas encore trouvé de réponses. Essayons d'y remédier !

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 133:381S–453S
- Oger E (2000) Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 83:657–60
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al (2001) The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 86:452–63
- Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ (1995) Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 274:335–7
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 41:793–800
- Leizorovicz A, Mismetti P (2004) Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation* 110:1319
- Cook D, Crowther M, Meade M, et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33:1565–71
- Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E (2002) Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 17:95–104
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al (1992) The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 152:1660–4
- Anderson FA Jr, Spencer FA (2003) Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 107:19–16
- Cook D, Douketis J, Meade M, et al (2008) Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 12:R32
- Alikhan R, Spyropoulos AC (2008) Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med* 121:935–42
- Levi M, van der Poll T (2010) Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 38:S26–34
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699–709
- Wu C, Lee AY (2010) Malignancy and venous thrombosis in the critical care patient. *Crit Care Med* 38:S64–70
- Dorffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al (2002) Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 359:849–50
- Ortel TL (2010) Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. *Crit Care Med* 38:S43–50
- Brismar B, Hardstedt C, Jacobson S (1981) Diagnosis of thrombosis by catheter phlebography after prolonged central venous catheterization. *Ann Surg* 194:779–783
- Martin C, Viviani X, Saux P, Gouin F (1999) Upper-extremity deep vein thrombosis after central venous catheterization via the axillary vein. *Crit Care Med* 27:2626–9
- Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ (2004) Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 110:1605–11
- Cade JF (1982) High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 10:448–50
- Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al (2000) Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The association of non-university affiliated Intensive care specialist physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1109–14
- Cook DJ, Rocker G, Meade M, et al (2005) PROTECT Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis of thromboembolism in critical care (PROTECT) trial: a pilot study. *J Crit Care* 20:364–72
- Rommers MK, Van der Lely N, Egberts TC, van den Bemt PM (2006) Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care* 10:R93.
- Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, et al (2005) Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care* 20:357–63
- Cook D, Douketis J, Meade M, et al (2008) Canadian Critical Care Trials Group. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 12:R32
- Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al (1989) Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 149:679–81
- Turpie AG, Gallus AS, Beattie WS, Hirsh J (1977) Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 27:435–8
- Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al (1977) Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 83:354–8
- Turpie AG, Delmore T, Hirsh J, et al (1979) Prevention of venous thrombosis by intermittent sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res* 15:611–6
- Flinn WR, Sandager GP, Silva MB, et al (1996) Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis. *Arch Surg* 131:472–80
- Lacut K, Bressollette L, le Gal G, et al (2005) Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 65:865–9
- Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, Thalib L (2006) Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Crit Care* 15:402–10