



HAL
open science

Embolie pulmonaire chez les patients atteints de la COVID-19 : facteurs de risque et apport du dosage des D-dimères dans l'indication des examens radiologiques

Kévin Martial

► **To cite this version:**

Kévin Martial. Embolie pulmonaire chez les patients atteints de la COVID-19 : facteurs de risque et apport du dosage des D-dimères dans l'indication des examens radiologiques. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04807293

HAL Id: dumas-04807293

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04807293v1>

Submitted on 27 Nov 2024

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES
2023

FACULTE HYACINTHE
BASTARAUD UFR SANTE
2023ANTI1038

Embolie pulmonaire chez les patients atteints de la COVID-19
Facteurs de risque et apport du dosage des D-dimères dans
l'indication des examens radiologiques

THESE

Présentée et soutenue publiquement à l'UFR Santé Faculté Hyacinthe
BASTARAUD des Antilles-Guyane

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 06 Décembre 2023

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par monsieur Kevin MARTIAL

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur RESIERE Dabor

Mr le Professeur PUJO Jean Marc

Mme le Professeur ZAPPA Magaly

Mr le Professeur KALLEL Hatem

Mr le Docteur LONTSI NGOULLA Guy

Président du jury

Membre du jury

Membre du jury

Membre du jury

Directeur de thèse

Le Président de l'Université des Antilles : Michel GEOFFROY
Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Suzy DUFLO
Vice-Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Christophe DELIGNY

<u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Antoine ADENIS _____	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50
Véronique BACCINI _____	Hématologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pascal BLANCHET _____	Chirurgie Urologique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 95
Sébastien BREUREC _____	Bactériologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 12 80
Laurent BRUREAU _____	Urologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André CABIE _____	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE _____	Neurologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE _____	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 96 89 10 10
Nadège CORDEL _____	Dermatologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pierre COUPPIE _____	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

CHERET Antoine _____	Thérapeutique-Médecine de la douleur CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Michel DE BANDT _____	Rhumatologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Bertrand De TOFFOL _____	Neurologie CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50
Magalie DEMAR - PIERRE _____	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Christophe DELIGNY _____	Médecine Interne CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 55
Felix DJOSSOU _____	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Moustapha DRAMÉ _____	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Suzy DUFLO _____	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 93 46 16
Narcisse ELENGA _____	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Loïc EPELBOIN _____	Maladies infectieuses CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Karim FARID _____	Médecine Nucléaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 67
Jocelyn INAMO _____	Cardiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Hatem KALLEL _____	Médecine intensive-réanimation CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Annie LANNUZEL _____	Neurologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 13
Harold MERLE _____	Ophtalmologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Mathieu NACHER _____	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Rémi NEVIERE _____	Physiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Olivier PARANT _____	Gynécologie-Obstétrique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Stéphanie PUGET _____	Neurochirurgie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Chantal RAHERISON-SEMJEN _____	Pneumologie, Addictologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Dabor RESIERE _____	Thérapeutique-médecine de la douleur CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER _____	Maladies infectieuses et tropicales CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
François ROQUES _____	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE _____	Chirurgie Digestive CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Maturin TABUE TEGUO _____	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André-Pierre UZEL _____	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 66

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Magaly ZAPPA _____	Radiologie et imagerie médicale CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
------------------------------	---

Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers

Stéphane AMADEO _____	Psychiatrie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL _____	Épidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Papa Ngalgou GUEYE _____	Médecine d'Urgence CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Hossein MEHDAOUI _____	Médecine intensive-réanimation CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Stéphane PLAWEKI _____	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Patrick PORTECOP _____	Médecine d'urgence CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Marc PUJO _____	Médecine d'Urgence CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Cindy BERAL _____	Ophthalmologie CHU de Guadeloupe Tél. : 0590 89 10 10
Romain BLAIZOT _____	Dermatologie-Vénérologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Moana GELU-SIMEON _____	Gastroentérologie hépatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET _____	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

	CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH <hr/>	Nutrition CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 00
Amélie ROLLE <hr/>	Anesthésie Réanimation CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Emmanuelle SYLVESTRE <hr/>	Biostatistique, Informatique médicale et Technologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE <hr/>	Endocrinologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 03

Maître de Conférences

Yoann GARNIER <hr/>	Biologie Moléculaire et Cellulaire INSERM
-------------------------------	---

Maître de Conférences des Universités Associé - Praticiens Hospitaliers

Maïder FIRPION-COPPRY <hr/>	Hygiène hospitalière CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
---------------------------------------	--

Professeur des Universités de Médecine Générale

Jeannie HELENE-PELAGE <hr/>	Médecine Générale CHU de Guadeloupe / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
---------------------------------------	---

Professeur Associé de Médecine Générale

Franciane GANE-TROPLENT <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37
---	---

Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale

Philippe CARRERE <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral
----------------------------------	---

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Wal <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral
--	---

Franck MASSE <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral
------------------------------	---

Professeur émérite

Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique <hr/>
----------------------	---

Abréviations

EP	Embolie pulmonaire
TDM	Tomodensitométrie
RT PCR	Réaction en chaîne par polymérisation en temps réel
CHC	Centre hospitalier de Cayenne
EOHH	Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière
OHD	Oxygénothérapie haut débit
VNI	Ventilation non invasive
VMI	Ventilation mécanique invasive
IMC	Indice de masse corporelle
IGS II	Indice de gravité simplifié
EER	Epuration extra-rénale
CRP	Protéine C réactive
PCT	Procalcitonine
UE	Union européenne
RGPD	Règlement général sur la protection des données
EIQ	Espace interquartile
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative
TFP	Taux de faux positif
TFN	Taux de faux négatif
ASC	Aire sous la courbe
PDC	Produit de contraste
OR	Odds ratio

Table des Tableaux :

Tableau I : Tableau de contingence montrant les VP, VN, FP et FN.....	p20
Tableau II : Caractéristiques épidémiologiques de nos patients.....	p23
Tableau III : Les défaillances d'organes constatées à l'admission.....	p24
Tableau IV : Dosages biologiques concomitants à l'angio-TDM.....	p25
Tableau V : Les données radiologiques observées en fonction de la présence d'embolie..	p29
Tableau VI : Les données thérapeutiques enregistrées en fonction de la présence d'embolie pulmonaire.....	p30
Tableau VII : Les données évolutives enregistrées en fonction de la présence d'embolie pulmonaire.....	p31
Tableau VIII : Comparaison entre les patients ayant présenté une embolie pulmonaire documentée et les patients non explorés par angio-TDM thoracique.....	p32

Tables des figures

Figure 1 : Diagramme des flux

Figure 2 : Répartition de nos patients en fonction de l'âge (années)

Figure 3 : Répartition de nos patients en fonction de l'âge (années) et du genre.

Figure 4 : Fréquence de l'embolie pulmonaire en fonction des différentes tranches d'âge (en années)

Figure 5 : Taux de D-dimères chez les patients avec et sans embolie pulmonaire.

Figure 6 : Corrélation entre le dosage de CRP et le taux de D-dimères ($r=0,175$; $p=0,024$)

Figure 7 : Les taux de D-dimères concomitants à l'angio-TDM en fonction du diagnostic d'embolie pulmonaire

Figure 8 : Fréquence de l'embolie pulmonaire en fonction des différents niveaux de D-dimères

Figure 9 : Courbe de ROC montrant le lien entre le taux de D-dimères dosé concomitamment à l'angio-TDM et le diagnostic d'embolie pulmonaire

Figure 10 : Valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), taux de faux positif (TFP) et taux de faux négatif (TFN) de différents seuils de D-dimères dosés concomitamment à l'angio-TDM dans le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Figure 11 : Courbe de ROC montrant le lien entre l'étendu des images alvéolaires à la TDM et le diagnostic d'embolie pulmonaire

Figure 12 : Courbe de ROC montrant le lien entre le taux de D-dimères et la mortalité en réanimation.

Table des matières

Liste des universitaires	2
1 Introduction	14
2 Matériel et méthodes	16
2.1 Protocole de prise en charge	17
2.2 Collecte des données et définitions	17
2.3 Éthique	18
2.4 Analyse statistique	18
3 Résultats	20
3.1 Données épidémiologiques	20
3.2 Données cliniques	23
3.3 Données biologiques	23
3.4 Données radiologiques	28
3.5 Données thérapeutiques	29
3.6 Données évolutives	29
4 Caractéristiques des patients n'ayant pas été exploré par angio-TDM	31
5 Discussion	33
6 Conclusion.....	37
7 References	38

RESUME

Contexte : La pandémie COVID-19 a mis une pression énorme sur notre système de santé notamment dans la prise en charge du patient grave. L'embolie pulmonaire est l'une des complications majeures à détecter en amont car augmentant drastiquement la mortalité. Cependant son dépistage dans ce contexte reste difficile, les outils de dépistage habituels (Ddimères, CRP...) étant modifiés et peu étudiés dans le contexte.

Objectif : L'objectif principal de notre étude est de déterminer un seuil de D-dimères adapté à la réalisation d'une Angio-TDM thoracique à la recherche d'EP. L'objectif secondaire est de réaliser une description de la population étudiée et de rechercher de possibles facteurs associés la survenue d'une EP chez les patients atteints de la COVID-19.

Méthodologie : Notre étude est prospective, observationnelle et non interventionnelle. Elle s'est déroulée sur 19 mois, du 01 avril 2020 au 31 décembre 2021, dans le service de réanimation médico-chirurgicale du centre hospitalier de Cayenne en Guyane Française. Nous avons inclus tous les patients de plus de 18 ans avec un dépistage positif SARS COV-2 associé à une insuffisance respiratoire aigüe ainsi qu'ayant eu une Angio-TDM dans les 72h autour de l'admission avec un dosage de Ddimères concomitant.

Résultats : Pendant la période de l'étude, 170 patients ont répondu à nos critères d'inclusion dont 28 (16,5%) étaient diagnostiqués souffrant d'embolie pulmonaire. L'âge médian était de 62 ans avec un sex ratio (homme/femme) de 1.1. La comparaison des deux groupes avec et sans EP montre une fréquence plus élevée de défaillance rénale dans le groupe EP (25% vs. 9,9% ; $p=0,026$). Le taux de D-dimères médian était de 1535 $\mu\text{g/L}$ (EIQ : 915 - 4688). Il était plus important chez les patients ayant présenté une EP (13177 vs. 1431 ; $p<0,001$). Le taux de CRP médian était de 150 mg/L (EIQ : 85 - 227). Il était plus important chez les patients ayant présenté une EP (209 vs. 146 ; $p=0,043$). L'analyse par la courbe de ROC de l'apport du taux de D-dimères dans le diagnostic de l'EP montre une aire sous la courbe (ASC) à 82,2%. Les données de la TDM thoracique étaient comparables dans les deux groupes avec et sans EP.

Conclusion : L'embolie pulmonaire est un événement fréquent chez les patients atteints de la maladie COVID-19. Nos résultats indiquent qu'un seuil de 3000 $\mu\text{g/L}$ pourrait prédire la survenue d'une embolie pulmonaire chez les patients du groupe COVID-19 avec une VPN à 90% et un TFP à 29%. En pratique, nous pensons que la décision de réalisation d'une angio-TDM doit tenir de ce seuil de D-dimères, mais aussi de l'appréciation clinique.

ABSTRACT

Introduction : The COVID-19 pandemic has put enormous pressure on our health system, particularly in the care of serious patients. Pulmonary embolism is one of the major complications to be detected early because it drastically increases mortality. However, its screening in this context remains difficult, the usual screening tools (Ddimers, CRP, etc.) being modified and the few studies on the subject.

Objectives: The main objective of our study is to determine a D-dimer threshold suitable for performing chest CT angiography to look for PE. The secondary objective is to describe the population studied and to search for possible factors associated with the occurrence of PE in patients with COVID-19.

Matériel and methods : Our study is prospective, observational and non-interventional. It took place over 19 months, from April 1, 2020 to December 31, 2021, in the medical-surgical intensive care unit of the Cayenne hospital center in French Guiana. We included all patients over 18 years of age with a positive SARS COV-2 screen associated with acute respiratory failure as well as having had a CT angiogram within 72 hours of admission with a concomitant Ddimer dosage.

Results: During the study period, 170 patients met our inclusion criteria, 28 of whom (16.5%) were diagnosed with pulmonary embolism. The median age was 62 years with a sex ratio (male/female) of 1.1. The comparison of the two groups with and without PE shows a higher frequency of renal failure in the PE group (25% vs. 9.9%; $p=0.026$). The median D-dimer level was 1535 $\mu\text{g/L}$ (IQR: 915 - 4688). It was greater in patients who presented with PE (13177 vs. 1431; $p<0.001$). The median CRP level was 150 mg/L (IQR: 85 - 227) and was greater in patients who presented with PE (209 vs. 146; $p=0.043$). Analysis by the ROC curve of the contribution of D-dimer levels in the diagnosis of PE shows an area under the curve (AUC) of 82.2%. Chest CT data were comparable in both groups with and without PE.

Conclusion: Pulmonary embolism is a common event in patients with COVID-19 disease. Our results indicate that a threshold of 3000 $\mu\text{g/L}$ could predict the occurrence of pulmonary embolism in patients in the COVID-19 group with an NPV of 90% and a FPR of 29%. In practice, we believe that the decision to perform CT angiography must be based on this D-dimer threshold, but also on clinical assessment.

1 Introduction

La pandémie COVID-19 a touché tout le globe et a été responsable d'une grosse pression sur les hôpitaux et les services de réanimation [1]. Le premier cas en France a été identifié à Bordeaux le 24 janvier 2020 tandis qu'en Guyane française, le premier cas a été diagnostiqué le 04 mars 2020 et les autorités sanitaires locales ont déclaré la première vague de l'épidémie le 18 mai 2020. La gravité des patients COVID-19 est essentiellement respiratoire. Elle est liée à l'étendue des lésions parenchymateuses et/ou à la survenue d'une embolie pulmonaire (EP). Dans ce contexte, les prévalences d'EP chez les patients atteints de COVID-19 dans les services des urgences, dans les services généraux et dans les unités de réanimation étaient respectivement de 17,9%, 23,9% et 48,6% [2].

Le diagnostic de l'EP est souvent difficile car les signes et symptômes cliniques ne sont pas spécifiques et se chevauchent avec de nombreuses autres affections cardiopulmonaires aiguës [3]. Le diagnostic de l'EP est suspecté devant des signes respiratoires et/ou hémodynamiques de gravité et confirmé par l'angioscanner thoracique. D'autres tests ou examens ont été utilisés telle que les scores de prédiction, le dosage des D-dimères, l'échographie cardiaque etc. pour déterminer la probabilité diagnostique de l'EP [4]. Ainsi, il est communément démontré que le dosage des D-dimères possède une valeur prédictive négative quand il est inférieur à 500 microgrammes/litre [3]. En effet, les D-dimères sont des molécules de dégradation de la fibrine, une protéine produite essentiellement lors de la coagulation du sang. La présence de D-dimères à taux faible dans le sang est normale. Son dosage permet en cas d'augmentation importante, de suspecter la présence d'un caillot de sang ou thrombus. Mais, à un taux inférieur à 500 µg/L, permet d'éliminer la présence d'un processus de coagulation. Cependant, les D-dimères ne sont pas spécifiques, et sont augmentés dans de nombreux autres cas (sujet âgé, inflammation, grossesse, ...).

Il a été constaté chez les patients atteints de la COVID-19 une incidence élevée de complications thrombotiques, en particulier d'EP [5–12]. Ainsi, l'apport du dosage des D-dimères et leur valeur seuil dans le diagnostic ou l'élimination d'une EP chez le patient atteint de la COVID-19 a été évoqué. L'état inflammatoire des patients étant lui-même un facteur de risque d'évènement thromboembolique et un facteur de confusion dans le diagnostic de l'EP. L'intérêt est de sélectionner les patients non éligibles à un angioscanner dans un contexte (1) hautement inflammatoire pouvant conduire à des taux de D-dimères (très) élevés, (2) de crise sanitaire avec des ressources humaines et logistiques sous pression et (3) de mesures d'hygiène et d'isolement strictes ralentissant les procédures médicales de routine. En France, la Haute

Autorité de Santé a été saisie depuis le début de l'épidémie afin d'élaborer des propositions relatives à la place du scanner thoracique dans la prise en charge des patients atteints ou suspects de la COVID-19. Il a été répondu de réaliser un scanner thoracique avec injection uniquement si les D-dimères sont très élevés ($>3000 \mu\text{g/L}$) ou en cas de discordance entre l'étendue lésionnelle et le retentissement clinique [13]. Plusieurs études ont cherché à déterminer le seuil de D-dimères permettant d'orienter le diagnostic et de justifier la réalisation d'un angioscanner. Dans une méta-analyse, Kwee et al. ont montré que les patients atteints de la COVID-19 présentant une EP avaient des taux de D-dimères significativement élevés et que les seuils utilisés pour les trier variaient entre 1000 et 4800 $\mu\text{g/L}$ [2].

L'objectif principal de notre étude est de chercher un seuil de D-dimères adapté à la réalisation d'une Angio-TDM thoracique à la recherche d'EP. L'objectif secondaire est de réaliser une description de la population étudiée et de rechercher de possibles facteurs associés la survenue d'une EP chez les patients atteints de la COVID-19.

2 Matériel et méthodes

Notre étude est prospective, observationnelle et non interventionnelle. Elle s'est déroulée sur 19 mois, du 01 avril 2020 au 31 décembre 2021, dans le service de réanimation médico-chirurgicale du centre hospitalier de Cayenne en Guyane Française.

Nous avons inclus tous les patients :

- âgés de plus de 18 ans,
- admis avec un dépistage positif du SRAS-CoV-2 et une insuffisance respiratoire aiguë concomitante,
- ayant eu une angio-TDM thoracique dans les 72 heures avant ou après l'admission en réanimation,
- et ayant eu un dosage des D-dimères concomitamment à l'angio-TDM thoracique.

Nous avons exclu tous les patients :

- avec un dépistage positif du SRAS-CoV-2 sans symptômes respiratoires
- ou n'ayant pas eu une angio-TDM thoracique les 72 heures avant ou après l'admission en réanimation,
- ou n'ayant pas eu un dosage des D-dimères concomitamment à l'angio-TDM thoracique.

Le dépistage du SARS-CoV-2 a été réalisé par une réaction en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR) sur des échantillons d'écouvillons nasopharyngés ou des aspirations endotrachéales. Seule la première admission en réanimation au cours d'un même séjour hospitalier a été prise en compte.

Le dosage des D-dimères est réalisé par un automate de la famille ACL TOP. La méthode d'analyse est l'immunoturbidimétrie. La formation de complexes immuns « Ac Anti D-dimère / D-dimère » vont troubler le milieu réactionnel. La turbidité est par la suite quantifiée par une diminution de la lumière traversant le milieu réactionnel. Le seuil de positivité est $>500 \mu\text{g/L}$.

Notre hôpital a une capacité de 500 à 600 lits. Il sert de centre de recours pour une population urbaine de 150 000 habitants et de centre de référence pour une population plus importante provenant de tout le département de la Guyane française et représentant près de 300 000 habitants [14]. Fondamentalement, le service de réanimation fonctionne selon les normes européennes et françaises avec un ratio infirmière/patient de 1:2,5 [14,15].

Le service des urgences du CHC assure l'accueil des patients 24/7. Il a été réorganisé pendant la période de crise pour assurer une filière COVID et une filière non-COVID. Pendant la période de crise, il a assuré en moyenne 52000 passages/jour.

Le service de radiologie fonctionne 24/7 avec une équipe médicale et de techniciens assurant la permanence des soins. Il est équipé d'un seul scanner qui a été utilisé pendant la période de crise pour assurer les urgences COVID et non-COVID.

La prévention de la transmission croisée a été surveillée par l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH) avec des protocoles d'habillement, de mesures barrières, d'isolement respiratoire, d'hygiène des mains et d'hygiène des locaux adaptés aux caractéristiques du virus. La salle du scanner est nettoyée et désinfectée entre deux patients.

2.1 Protocole de prise en charge

Le protocole utilisé dans notre unité pour prendre en charge les patients atteints de la COVID-19 avec des symptômes respiratoires sévères associait l'oxygène nasal à haut débit (OHD), la ventilation non invasive (VNI), la ventilation mécanique invasive (VMI) et le décubitus ventral chez les patients sédatisés et non sédatisés. Le corticostéroïde utilisé était la dexaméthasone avec un protocole initial similaire à celui de Villar et al. (20 mg par jour pendant 5 jours suivis de 10 mg par jour pendant 5 jours) [16]. En août 2020, ce protocole a été modifié pour passer à 6 mg par jour pendant 10 jours [17]. L'Ivermectine a été administrée à tous les patients en raison du risque d'infection par *Strongyloides stercoralis* sous corticostéroïdes.

Initialement, nous avons utilisé une anticoagulation systématique avec de l'héparine non fractionnée (cible anti-Xa à 0,4-0,6 UI/ml). En Août 2021, le protocole a été changé en lien avec l'article publié par les consortiums REMAP-CAP, ACTIV-4a et ATTACC qui ont montré l'absence de bénéfice d'une anticoagulation curative systématique chez les patients de réanimation atteints de la COVID-19 en dehors du diagnostic confirmé d'EP [18].

2.2 Collecte des données et définitions

Les données enregistrées ont été recueillies de manière prospective et ont été anonymisées et enregistrées dans une feuille de calcul Excel. Les paramètres suivants ont été recueillis : le sexe, l'âge, l'IMC, l'indice de gravité simplifié (IGS II) [19], la défaillance d'organe basée sur le score SOFA (défini comme un changement aigu du score SOFA total ≥ 2 points) [20] et les comorbidités (l'obésité, l'hypertension, le diabète, etc...). La fragilité est définie par une échelle

de fragilité clinique ≥ 5 points [21]. Nous avons également recueilli les données concernant l'assistance respiratoire (OHD, VNI et MVI), le besoin en vasopresseurs et l'épuration extrarénale (EER), la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital et le devenir des patients.

Pour répondre à notre question nous avons recueilli les données scannographiques (images alvéolaires, images interstitielles, épanchement pleural, condensations parenchymateuses, pourcentage d'atteinte parenchymateuse, injection de produit de contraste, et présence d'une EP), les données biologiques (D-dimères, fibrinogène, CRP, ferritine, PCT, plaquettes, lymphocytes) et les données de l'échocardiographie quand elle a été réalisée (cœur droit, septum paradoxal, l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide mesuré en temps-mouvement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, trouble de la cinétique segmentaire, valvulopathie).

2.3 Éthique

Une information écrite a été affichée et distribuée à tous les patients ou à leurs proches indiquant que leurs données peuvent être utilisées à des fins de recherche dans le respect de la réglementation en vigueur, notamment le règlement [UE] n°2016/679 relatif à la protection des données personnelles [RGPD] et la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 dite « Loi informatique et libertés » modifiée par la Loi du 20 juin 2018. Les données personnelles sont anonymisées et peuvent (hors caractéristiques génétiques) être cédées pour la recherche. Les patients et les proches disposent d'un droit d'opposition au traitement de leurs données dans les conditions définies par l'article 21-6 du RGPD. Notre base de données a été enregistrée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (enregistrement n° 2226038 v 0), en conformité avec la loi française sur les sources de données électroniques. Elle rentre dans le cadre de la méthodologie de référence MR-004 concernant les recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé.

2.4 Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous la forme du nombre de patients pour lesquels les données ont été enregistrées (Nb), de la médiane et de l'écart interquartile (EIQ : 1^{er} – 3^{ème} quartiles), ou de nombres avec des pourcentages. Les premières comparaisons statistiques bivariées pour les variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test du Khi-deux ou du test exact de Fisher. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney.

Pour déterminer la pertinence diagnostique d'un test quantitatif nous avons calculé la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP), la valeur prédictive négative (VPN), le taux de faux positifs (TFP) et le taux de faux négatifs (TFN) [22–24] (Tableau I).

Tableau I : Tableau de contingence montrant les VP, VN, FP et FN

	Maladie présente	Maladie absente
Test positif	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test négatif	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)

Ainsi, les définitions suivantes ont été utilisées :

- *Sensibilité* = $Se = VP / (VP + FN)$
- *Spécificité* = $Sp = VN / (VN + FP)$
- *Valeur prédictive positive* = $VPP = VP / (VP + FP)$
- *Valeur prédictive négative* = $VPN = VN / (VN + FN)$
- *Taux de faux positif* = $TFP = FP / (FP + VN)$
- *Taux de faux négatif* = $TFN = FN / (FN + VP)$

Nous avons tracé les courbes ROC et nous avons calculé l'aire sous la courbe. La sensibilité est l'équivalent du taux de vrais positifs. La spécificité est le taux de vrais négatifs. Le taux de faux positifs est la proportion de cas négatifs que le test détecte comme positifs. Le taux de faux négatifs est la proportion de cas positifs que le test détecte comme négatifs. L'analyse de corrélation entre deux variables quantitatives a été réalisée par régression linéaire avec calcul du coefficient de corrélation (r^2) [25].

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Excel (2010 Microsoft Corporation, Redmond, États-Unis) et de IBM SPSS Statistics for Windows, version 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., États-Unis), et de STATA (STATA Corp., Texas, États-Unis).

3 Résultats

Pendant la période de l'étude, 170 patients ont répondu à nos critères d'inclusion dont 28 (16,5%) étaient diagnostiqués souffrant d'embolie pulmonaire (Figure 1).

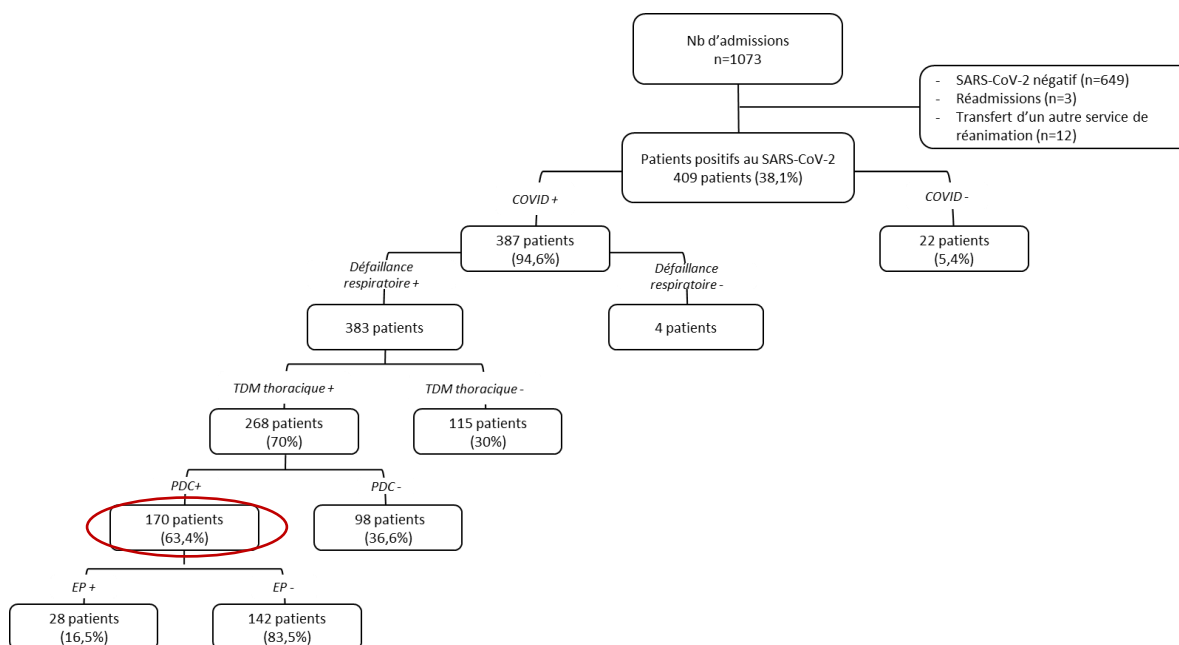


Figure 1 : Diagramme des flux

TDM : Tomodensitométrie, PDC : Produit de contraste, EP : Embolie pulmonaire

3.1 Données épidémiologiques

L'âge médian de nos patients était de 62 ans (EIQ : 50 - 71) (Figure 2) sans différence entre les deux groupes avec ou sans EP ($p=0,326$). Il était équivalent chez les patients de sexe masculin et féminin (Figure 3). La répartition de la fréquence de survenue d'EP en fonction des tranches d'âge montre un pic de survenue à 60-70 ans (Figure 4). Le sex-ratio (Masculin/Féminin) était de 1.1. Il était de 1.8 dans le groupe EP et 1 dans le groupe sans EP ($p=0,188$). Aucune patiente enceinte n'a été enregistrée dans le groupe EP. Le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 7 jours (IQR : 4 - 9). Il était de 7 jours dans le groupe EP et de 7 jours dans le groupe sans EP ($p=0,397$). Les caractéristiques épidémiologiques de nos patients sont présentées dans le tableau II.

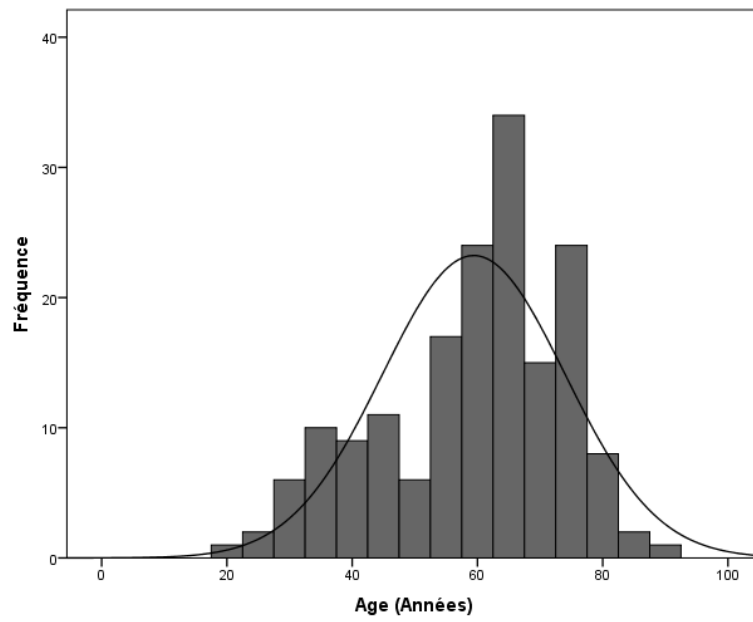


Figure 2 : Répartition de nos patients en fonction de l'âge (années)

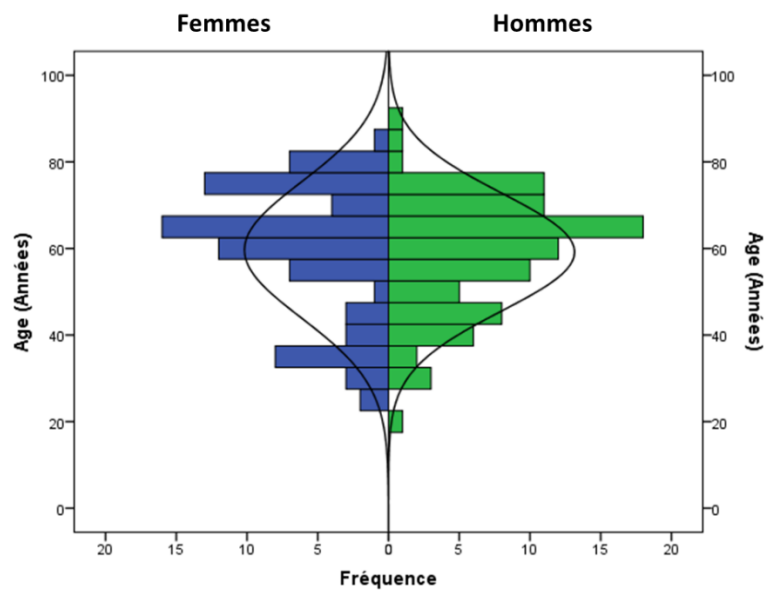


Figure 3 : Répartition de nos patients en fonction de l'âge (années) et du genre.

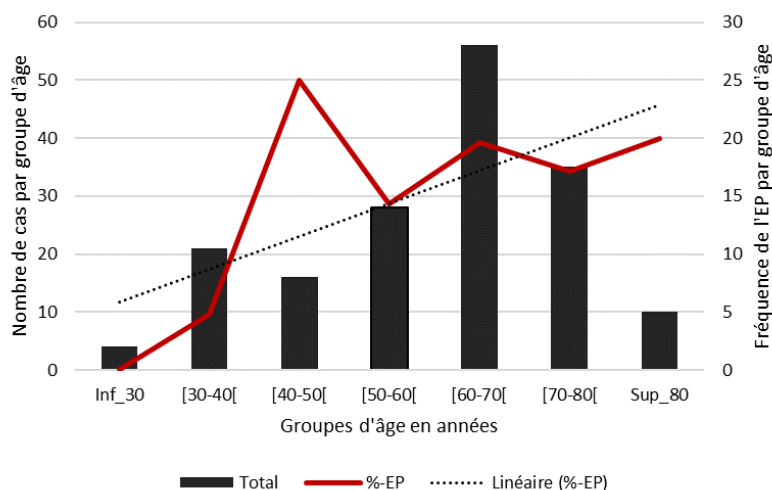


Figure 4 : Fréquence de l'embolie pulmonaire en fonction des différentes tranches d'âge (en années)

Tableau II : Caractéristiques épidémiologiques de nos patients

	Total		Embolie pulmonaire		Pas d'embolie pulmonaire		P
	Nb	Résultat	Nb	Résultat	Nb	Résultat	
Age (années)	170	62 (50 - 71)	28	65 (57 - 71)	142	62 (49 - 71)	0,326
Genre masculin	170	90 (52,9%)	28	18 (64,3%)	142	72 (50,7%)	0,188
IMC (kg/m ²)	155	29,4 (26,4 - 33,8)	25	29,3 (27 - 33,2)	130	29,6 (26,4 - 33,9)	0,791
IGS II	169	29 (23 - 35)	27	29 (24 - 38)	142	29 (22 - 34)	0,307
Antécédents							
Diabète	170	63 (37,1%)	28	14 (50%)	142	49 (34,5%)	0,121
Hypertension artérielle	170	97 (57,1%)	28	20 (71,4%)	142	77 (54,2%)	0,093
Insuffisance respiratoire chronique	170	9 (5,3%)	28	1 (3,6%)	142	8 (5,6%)	1,000
Insuffisance rénale chronique	170	13 (7,6%)	28	4 (14,3%)	142	9 (6,3%)	0,233
Dialyse	170	6 (3,5%)	28	2 (7,1%)	142	4 (2,8%)	0,257
Greffe rénale	170	1 (0,6%)	28	0 (0%)	142	1 (0,7%)	1,000
Insuffisance cardiaque	170	13 (7,6%)	28	1 (3,6%)	142	12 (8,5%)	0,697
Obésité	170	79 (46,5%)	28	13 (46,4%)	142	66 (46,5%)	0,996
Grossesse	63	8 (12,7%)	9	0 (0%)	54	8 (14,8%)	0,588
Terme de la grossesse (SA)	8	29 (28 - 35)	0	-	8	29 (28 - 35)	-
Drépanocytose	170	4 (2,4%)	28	0 (0%)	142	4 (2,8%)	1,000
Tumeur	170	4 (2,4%)	28	0 (0%)	142	4 (2,8%)	1,000
Délais (jours)							
Symptômes - hospitalisation	165	7 (4 - 9)	27	7 (4 - 10)	138	6,5 (3 - 9)	0,397
Hospitalisation – admission en réanimation	170	1 (0 - 3)	28	1 (0 - 4)	142	1 (0 - 3)	0,860

IMC : indice de masse corporelle, IGS II : indice de gravité simplifié, SA : semaine d'aménorrhée,

3.2 Données cliniques

Tous nos patients avaient une défaillance respiratoire (critère d'inclusion). La comparaison des deux groupes avec et sans EP montre une fréquence plus élevée de défaillance rénale dans le groupe EP (25% vs. 9,9% ; $p=0,026$). Les autres défaillances (hémodynamique, neurologique, hématologique et hépatique) étaient constatées dans les mêmes proportions dans les deux groupes (Tableau III).

Tableau III : Les défaillances d'organes constatées à l'admission

	Total		Embolie pulmonaire		Pas d'embolie pulmonaire		p
	Nb	Résultat	Nb	Résultat	Nb	Résultat	
SOFA	170	1 (1 - 1)	28	1 (1 - 1)	142	1 (1 - 1)	0,317
Défaillance hémodynamique	170	8 (4,7%)	28	1 (3,6%)	142	7 (4,9%)	1,000
Défaillance respiratoire	170	170 (100%)	28	28 (100%)	142	142 (100%)	1,000
Défaillance neurologique	170	8 (4,7%)	28	2 (7,1%)	142	6 (4,2%)	0,620
Défaillance hématologique	170	4 (2,4%)	28	0 (0%)	142	4 (2,8%)	1,000
Défaillance rénale	170	21 (12,4%)	28	7 (25%)	142	14 (9,9%)	0,026
Défaillance hépatique	170	2 (1,2%)	28	0 (0%)	142	2 (1,4%)	1,000

3.3 Données biologiques

Le taux de D-dimères médian était de 1535 $\mu\text{g/L}$ (EIQ : 915 - 4688). Il était plus important chez les patients ayant présenté une EP (13177 vs. 1431 ; $p<0,001$) (Figure 5). Le taux de CRP médian était de 150 mg/L (EIQ : 85 - 227) (Tableau IV). L'analyse par régression linéaire montre une corrélation entre le dosage de CRP et le taux de D-dimères ($r=0,166$; $p=0,028$) (Figure 4). La répartition des taux de D-dimères en fonction du diagnostic d'EP montre une distribution équivalente dans les deux groupes (Figure 5). L'analyse de la fréquence d'embolie pulmonaire en fonction du taux de D-dimères montre une augmentation proportionnelle à partir d'un taux de 4000 à 5000 $\mu\text{g/L}$ (Figure 6). L'analyse par la courbe de ROC de l'apport du taux de D-dimères dans le diagnostic de l'EP montre une aire sous la courbe (ASC) à 82,2% (Figure 7).

Nous avons calculé le TFP, le TFN, la VPP et la VPN de différentes valeurs seuil de D-dimères dans le diagnostic de l'EP. Les seuils étudiés étaient 500 $\mu\text{g/L}$, $10*\text{Age}$ (pour les

patients >50 ans), 3000 µg/L et 5000 µg/L. Les seuils les plus pertinents sont le seuil de 3000 µg/L (VPN à 90% et TFP à 29%) et le seuil de 5000 µg/L (VPN à 90% et TFP à 15%) (Figure 9).

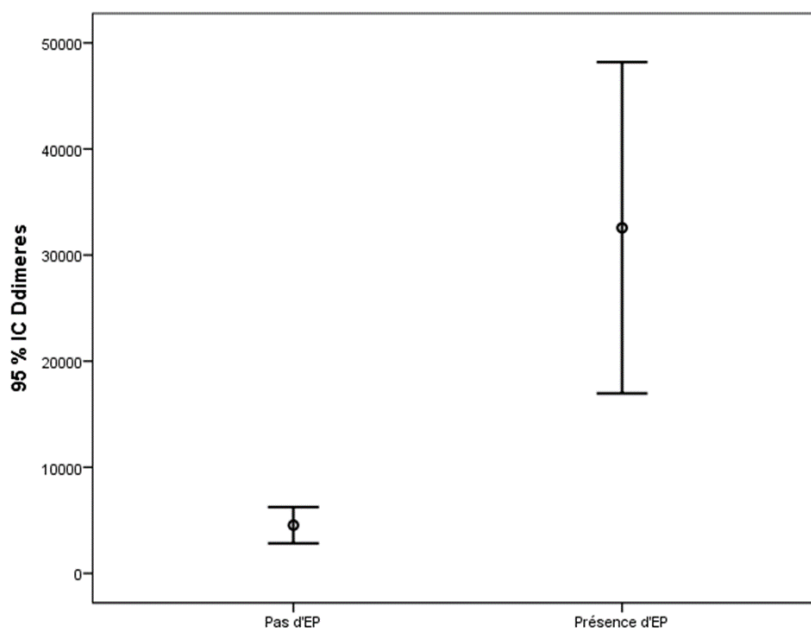


Figure 5 : Taux de D-dimères chez les patients avec et sans embolie pulmonaire.

Tableau IV : Dosages biologiques concomitants à l'angio-TDM

	Total		Embolie pulmonaire		Pas d'embolie pulmonaire		p
	Nb	Résultat	Nb	Résultat	Nb	Résultat	
D-dimères (µg/L)	170	1535 (915 - 4688)	28	13177 (3892 - 49554)	142	1431 (860 - 3552)	<0,001
Fibrinogène (g/L)	166	6,1 (4,5 - 7,2)	28	5,47 (4,15 - 6,86)	138	6,21 (4,5 - 7,2)	0,398
CRP (mg/L)	165	150 (85 - 227)	26	209 (106 - 289)	139	146 (78,2 - 211)	0,043
Ferritine	90	1204 (601 - 2321)	17	1242 (705 - 2559)	73	1166 (595 - 2321)	0,805
PCT	136	0,435 (0,19 - 1,33)	26	0,6 (0,24 - 1,59)	110	0,395 (0,18 - 1,18)	0,282
Plaquettes (Giga/L)	169	228 (161 - 297)	28	237 (203 - 294)	141	226 (154 - 297)	0,166
Lymphocytes (élément /mm ³)	170	860 (623 - 1128)	28	720 (603 - 1238)	142	865 (630 - 1118)	0,829

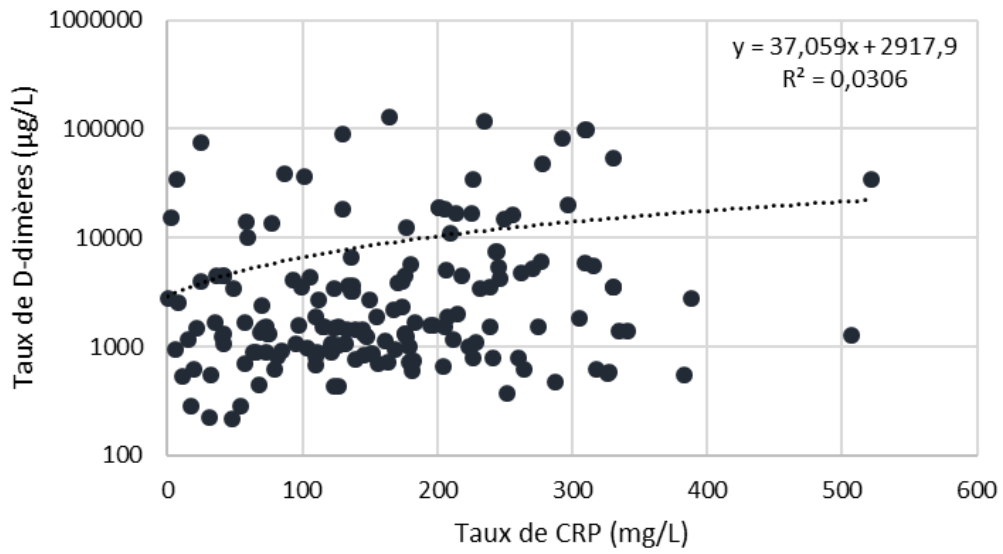


Figure 6 : Corrélation entre le dosage de CRP et le taux de D-dimères ($r=0,175$; $p=0,024$)

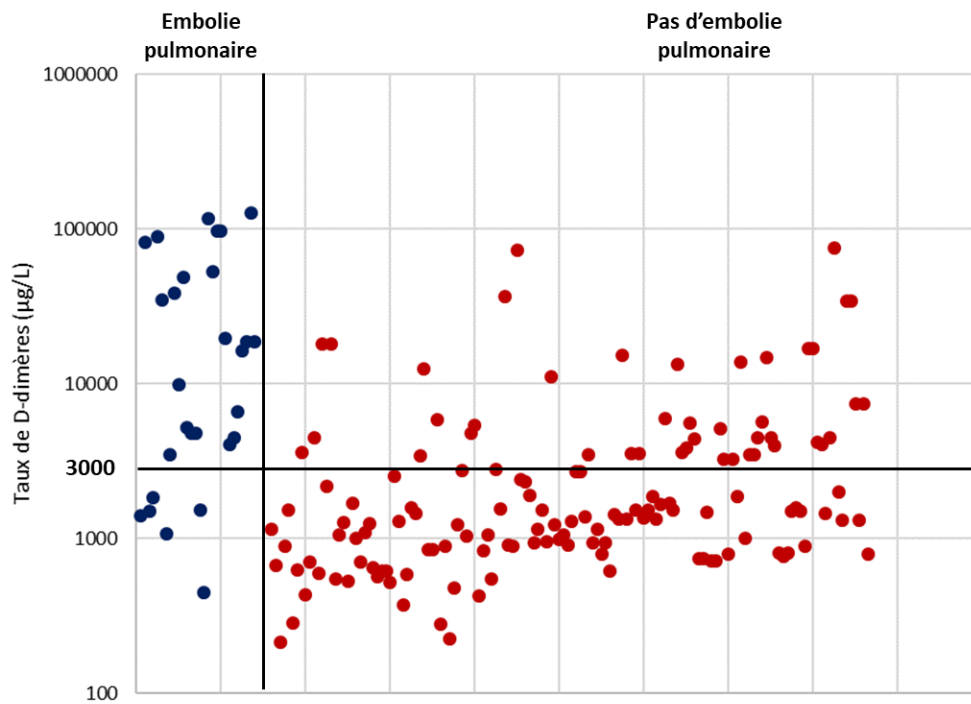


Figure 7 : Les taux de D-dimères concomitants à l'angio-TDM en fonction du diagnostic d'embolie pulmonaire

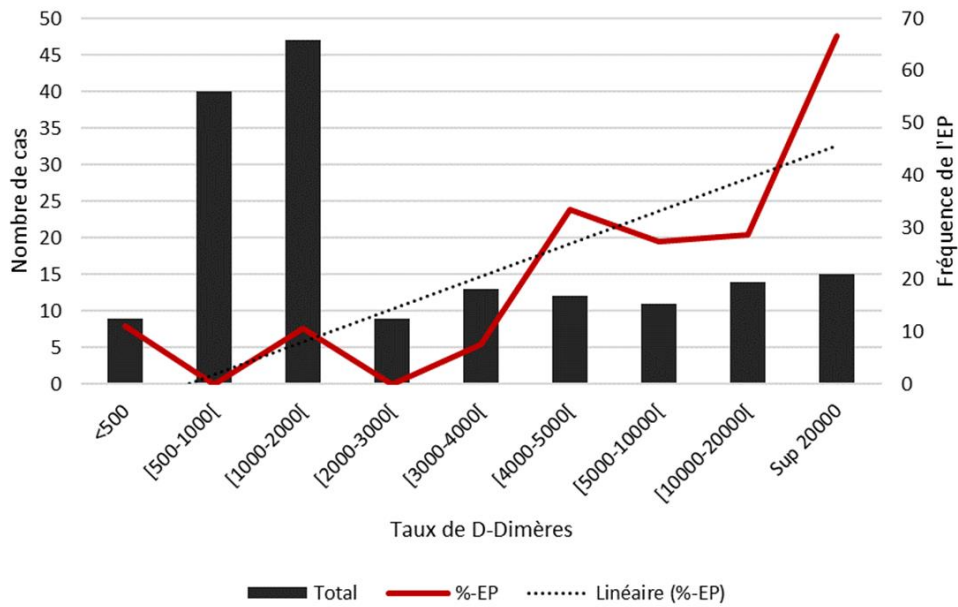


Figure 8 : Fréquence de l'embolie pulmonaire en fonction des différents niveaux de D-dimères

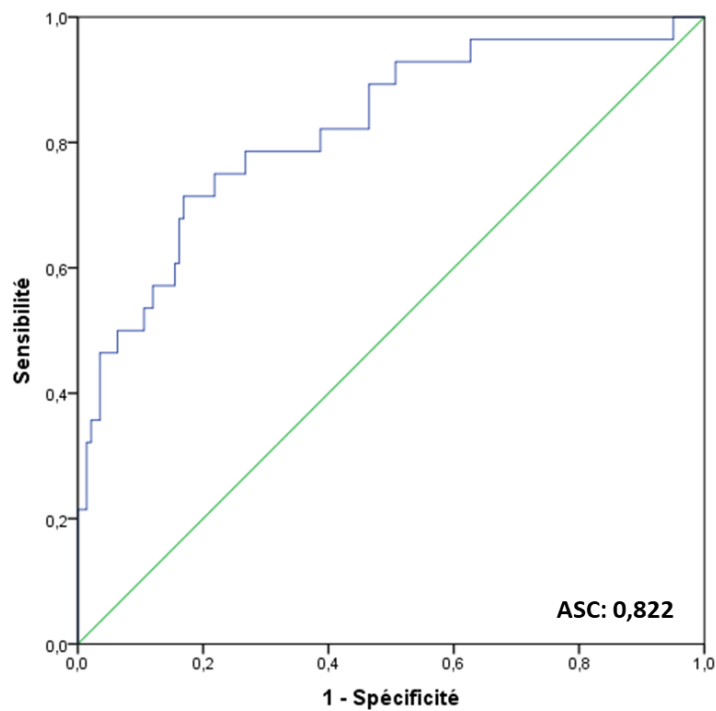


Figure 9 : Courbe de ROC montrant le lien entre le taux de D-dimères dosé concomitamment à l'angio-TDM et le diagnostic d'embolie pulmonaire

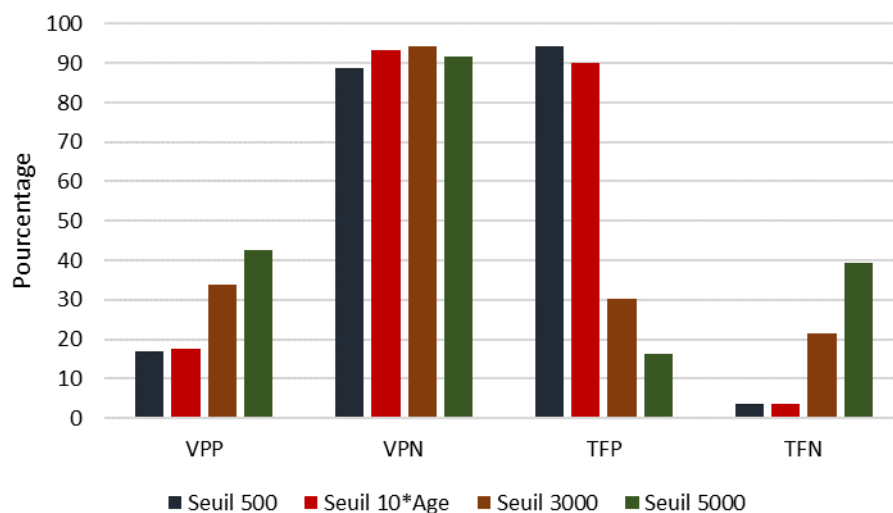


Figure 10 : Valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), taux de faux positif (TFP) et taux de faux négatif (TFN) de différents seuils de D-dimères dosés concomitamment à l'angio-TDM dans le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Les seuils de D-dimères sont exprimés en $\mu\text{g/L}$

Chez les patients avec un dosage de D-dimères inférieur au seuil étudié :

- 9 patients avec des D-dimères $< 500 \mu\text{g/L}$ ont eu une angio-TDM. Une EP a été diagnostiquée chez l'un d'entre eux (11,1%).
- 15 patients avec des D-dimères $< 10*\text{Age}$ (années) ont eu une angio-TDM. Une EP a été diagnostiquée chez l'un d'entre eux (6,7%).
- 105 patients avec des D-dimères $< 3000 \mu\text{g/L}$ ont eu une angio-TDM. Une EP a été diagnostiquée chez six d'entre eux (5,7%).
- 130 patients avec des D-dimères $< 5000 \mu\text{g/L}$ ont eu une angio-TDM. Une EP a été diagnostiquée chez onze d'entre eux (8,4%).

Chez les 28 patients avec EP :

- 1 patient (3,6%) avait des D-dimères $< 500 \mu\text{g/L}$
- 1 patient (3,6%) avait des D-dimères $< 10*\text{Age}$ (années)
- 6 patients (21,4%) avaient des D-dimères $< 3000 \mu\text{g/L}$
- 11 patients (39,8%) avaient des D-dimères $< 5000 \mu\text{g/L}$

3.4 Données radiologiques

Les données de la TDM thoracique étaient comparables dans les deux groupes avec et sans EP (Tableau V). L'analyse par courbe de ROC du lien entre l'étendu des images radiologiques à la TDM thoracique et le diagnostic d'EP trouve une ASC à 0,525 (Figure 10). Chez les patients recevant une VMI à l'admission, l'ASC était de 0,512 et chez les patients ne recevant pas de VMI à l'admission, il était de 0,532.

Tableau V : Les données radiologiques observées en fonction de la présence d'embolie pulmonaire

	Total		Embolie pulmonaire		Pas d'embolie pulmonaire		p
	Nb	Résultat	Nb	Résultat	Nb	Résultat	
Images alvéolaires	170	93 (54,7%)	28	18 (64,3%)	142	75 (52,8%)	0,265
Images interstitielles	170	163 (95,9%)	28	27 (96,4%)	142	136 (95,8%)	0,874
Epanchement pleural	170	15 (8,8%)	28	2 (7,1%)	142	13 (9,2%)	1,000
Images de condensations	170	92 (54,1%)	28	15 (53,6%)	142	77 (54,2%)	0,949
Etendu des images interstitielles (%)	169	75 (50 - 75)	28	75 (50 - 75)	141	75 (50 - 75)	0,639

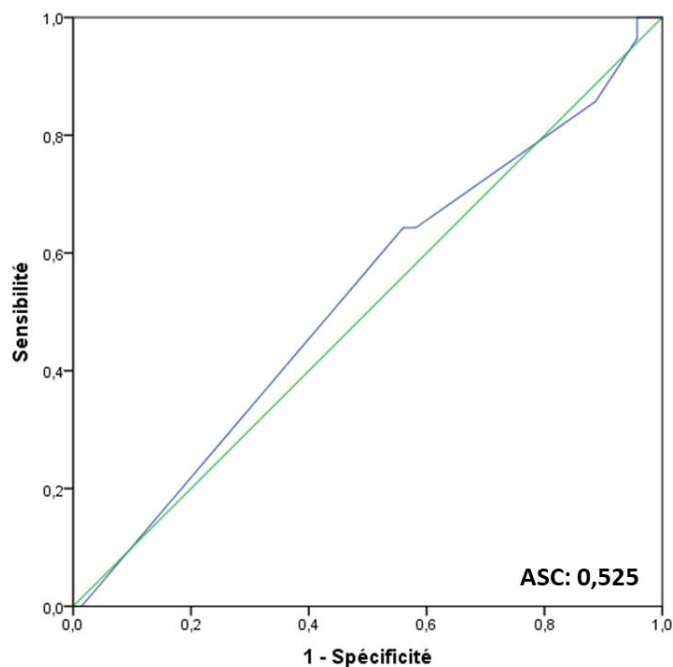


Figure 11 : Courbe de ROC montrant le lien entre l'étendu des images alvéolaires à la TDM et le diagnostic d'embolie pulmonaire

3.5 Données thérapeutiques

La ventilation mécanique invasive a été utilisée dans 45,3% des cas. Elle a été introduite dans un délai médian de 2 jours (EIQ : 0 - 5). Les catécholamines ont été utilisées dans 35,3% des cas et l'épuration extra-rénale dans 11,2% des cas. La comparaison entre les deux groupes ne montre pas de différence significative (Tableau VI).

Tableau VI : Les données thérapeutiques enregistrées en fonction de la présence d'embolie pulmonaire

	Total		Embolie pulmonaire		Pas d'embolie pulmonaire		P
	Nb	Résultat	Nb	Résultat	Nb	Résultat	
Support ventilatoire à l'admission							
Oxygène à haut débit (OHD)	170	130 (76,5%)	28	22 (78,6%)	142	108 (76,1%)	0,774
Ventilation non invasive (VNI)	170	70 (41,2%)	28	13 (46,4%)	142	57 (40,1%)	0,537
Ventilation mécanique invasive (VMI)	170	39 (22,9%)	28	7 (25%)	142	32 (22,5%)	0,777
Support ventilatoire maximal							
Oxygène à haut débit (OHD)	170	47 (27,6%)	28	8 (28,6%)	142	39 (27,5%)	0,905
Ventilation non invasive (VNI)	170	40 (23,5%)	28	4 (14,3%)	142	36 (25,4%)	0,328
Ventilation mécanique invasive (VMI)	170	77 (45,3%)	28	16 (57,1%)	142	61 (43%)	0,168
Délai : admission - Support ventilatoire maximal (jours)							
Délai OHD	138	0 (0 - 0)	23	0 (0 - 0)	115	0 (0 - 0)	0,655
Délai VNI	80	0 (0 - 0)	14	0 (0 - 0)	66	0 (0 - 0)	0,935
Délai VMI	77	2 (0 - 5)	16	3 (1 - 7)	61	1 (0 - 5)	0,198
Catécholamines							
Délai catécholamines	60	2 (0 - 8)	14	6 (1 - 10)	46	2 (0 - 6)	0,098
Durée catécholamines	60	8 (3 - 14)	14	12 (5 - 16)	46	6 (2 - 13)	0,125
Epuration extra rénale (EER)							
Délai EER	19	6 (0 - 13)	4	12 (6 - 18)	15	5 (0 - 8,5)	0,203
Durée EER	19	9 (6 - 14)	4	42 (12 - 74)	15	8 (6 - 12)	0,031

OHD : Oxygène à haut débit, VNI : Ventilation non invasive, VMI : Ventilation mécanique invasive

3.6 Données évolutives

La durée médiane de séjour en réanimation était de 9 jours (EIQ : 6 - 18). Elle était similaire dans les deux groupes (10 vs. 9 jours ; p=0,596). La mortalité en réanimation et la mortalité hospitalière étaient de 32,4% et 32,9%. Elles étaient équivalentes dans les deux groupes. L'analyse entre le taux de D-dimères et la mortalité en réanimation par la courbe de ROC

montre une ASC à 0,579 (Figure 11). Les données évolutives enregistrées chez nos patients sont présentées dans le tableau VII.

Tableau VII : Les données évolutives enregistrées en fonction de la présence d'embolie pulmonaire

	Total		Embolie pulmonaire		Pas d'embolie pulmonaire		p
	Nb	Résultat	Nb	Résultat	Nb	Résultat	
Durée de séjour en réanimation (jours)	170	9 (6 - 18)	28	10 (6 - 24)	142	9 (6 - 16)	0,596
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	170	17 (12 - 26)	28	17 (10 - 26)	142	17 (12 - 26)	0,814
Décès en réanimation	170	55 (32,4%)	28	11 (39,3%)	142	44 (31%)	0,391
Décès à l'hôpital	170	56 (32,9%)	28	11 (39,3%)	142	45 (31,7%)	0,434

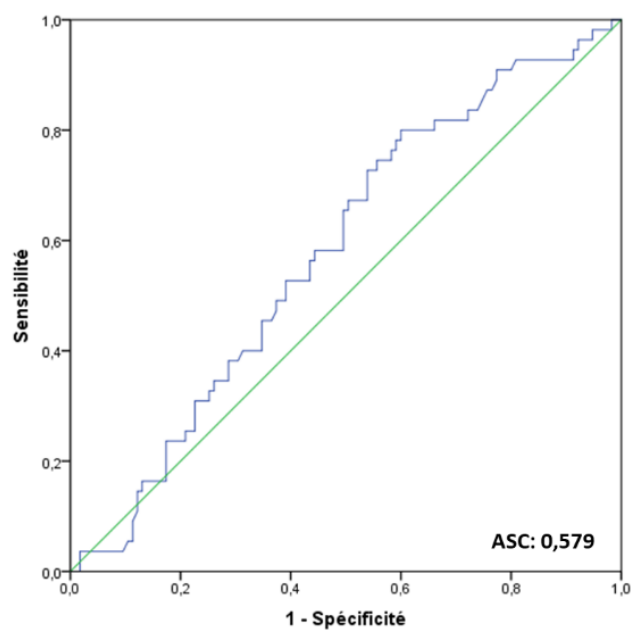


Figure 12 : Courbe de ROC montrant le lien entre le taux de D-dimères et la mortalité en réanimation.

4 Caractéristiques des patients n’ayant pas été exploré par angio-TDM

Nous avons cherché les caractéristiques des patients n’ayant pas été explorés par angio-TDM thoracique et nous les avons comparés aux patients chez qui une embolie pulmonaire a été diagnostiquée.

Les deux groupes étaient comparables sur l’ensemble des caractéristiques anamnestiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives (Tableau VIII). Les deux paramètres statistiquement différents sont :

- le taux de D-dimères qui était de 13177 ng/ml (EIQ : 3892 - 49554) chez les patients ayant présenté une embolie pulmonaire et 1218 ng/ml (EIQ : 770 - 2329) chez les patients non explorés par angio-TDM thoracique ($p < 0,001$)
- le taux de CRP qui était de 209 mg/L (EIQ : 106 - 289) chez les patients ayant présenté une embolie pulmonaire et 133 mg/L (EIQ : 80 - 216) chez les patients non explorés par angio-TDM thoracique ($p = 0,023$)

Ces taux étaient similaires à ceux des patients chez qui une EP a été éliminée par une angio-TDM thoracique.

Tableau VIII : Comparaison entre les patients ayant présenté une embolie pulmonaire documentée et les patients non explorés par angio-TDM thoracique.

	EP documentée		EP non cherchée		P
	Nb	Résultat	Nb	Résultat	
Age (années)	28	65 (57 - 71)	213	64 (55 - 71)	0,899
Genre masculin	28	18 (64,3%)	213	118 (55,4%)	0,373
IMC (kg/m ²)	25	29,3 (27 - 33,2)	190	30,1 (26,9 - 34,9)	0,535
IGS II	27	29 (24 - 38)	212	32 (24 - 40)	0,578
Antécédents					
Diabète	28	14 (50%)	213	99 (46,5%)	0,726
Hypertension artérielle	28	20 (71,4%)	213	138 (64,8%)	0,487
Insuffisance respiratoire chronique	28	1 (3,6%)	213	19 (8,9%)	0,483
Insuffisance rénale chronique	28	4 (14,3%)	213	29 (13,6%)	1,000
Dialyse	28	2 (7,1%)	213	8 (3,8%)	0,327
Greffe rénale	28	0 (0%)	213	3 (1,4%)	1,000
Insuffisance cardiaque	28	1 (3,6%)	213	18 (8,5%)	0,707
Obésité	28	13 (46,4%)	213	109 (51,2%)	0,637
Grossesse	9	0 (0%)	84	6 (7,1%)	1,000
Terme de la grossesse (SA)	0	-	5	35 (28 - 37)	-
Drépanocytose	28	0 (0%)	213	2 (0,9%)	1,000
Tumeur	28	0 (0%)	213	8 (3,8%)	0,601
Délais (jours)					
Symptômes - hospitalisation	27	7 (4 - 10)	199	7 (4 - 9)	0,374
Hospitalisation – admission en réanimation	28	1 (0 - 4)	213	1 (0 - 4)	0,815

Clinique					
SOFA	28	1 (1 - 1)	213	1 (1 - 2)	0,615
Défaillance hémodynamique	28	1 (3,6%)	213	16 (7,5%)	0,701
Défaillance respiratoire	28	28 (100%)	213	213 (100%)	1,000
Défaillance neurologique	28	2 (7,1%)	213	17 (8%)	1,000
Défaillance hématologique	28	0 (0%)	213	3 (1,4%)	1,000
Défaillance rénale	28	7 (25%)	213	46 (21,6%)	0,683
Défaillance hépatique	28	0 (0%)	213	8 (3,8%)	0,601
Biologie					
D-dimères (ng/ml)	28	13177 (3892 - 49554)	167	1218 (770 - 2329)	0,000
Fibrinogène (g/L)	28	5,47 (4,15 - 6,86)	165	6,06 (4,64 - 7,34)	0,271
CRP (mg/L)	26	209 (106 - 289)	165	133 (80 - 216)	0,023
Ferritine	17	1242 (705 - 2559)	87	1007 (504 - 1758)	0,361
PCT	26	0,6 (0,24 - 1,59)	136	0,4 (0,17 - 1,5)	0,507
Plaquettes (Giga/L)	28	237 (203 - 294)	169	223 (166 - 312)	0,318
Lymphocytes (28	720 (603 - 1238)	169	810 (600 - 1240)	0,718
ETT					
	28	15 (53,6%)	213	30 (14,1%)	0,000
Cœur droit	15	6 (40%)	30	4 (13,3%)	0,620
Septum paradoxal	15	1 (6,7%)	30	1 (3,3%)	1,000
TAPSE	6	24 (23-24)	4	21,5 (18,5 - 24,3)	0,741
FEVG	12	63,5 (60-67)	25	65 (60 - 70)	0,987
Trouble de la cinétique segmentaire	15	0 (0%)	30	7 (23,3%)	0,077
Valvulopathie	15	3 (20%)	30	9 (30%)	0,722
TDM					
	28	28 (100%)	213	172 (80,8%)	0,011
Images alvéolaires	28	18 (64,3%)	172	114 (66,3%)	0,836
Images interstitielles	28	27 (96,4%)	172	165 (95,9%)	0,901
Epanchement pleural	28	2 (7,1%)	172	22 (12,8%)	0,540
Images de condensations	28	15 (53,6%)	172	101 (58,7%)	0,609
Etendu des images interstitielles (%)	28	75 (50 - 75)	167	50 (50 - 75)	0,042
Support ventilatoire à l'admission					
	0		0		
Oxygène à haut débit (OHD)	28	22 (78,6%)	213	166 (77,9%)	0,939
Ventilation non invasive (VNI)	28	13 (46,4%)	213	54 (25,4%)	0,019
Ventilation mécanique invasive (VMI)	28	7 (25%)	213	53 (24,9%)	0,989
Support ventilatoire maximal					
	0	#DIV/0!	0	#DIV/0!	
Oxygène à haut débit (OHD)	28	8 (28,6%)	213	78 (36,6%)	0,403
Ventilation non invasive (VNI)	28	4 (14,3%)	213	20 (9,4%)	0,497
Ventilation mécanique invasive (VMI)	28	16 (57,1%)	213	108 (50,7%)	0,522
Délai : admission - Support ventilatoire maximal (jours)					
Délai OHD	23	0 (0 - 0)	176	0 (0 - 0)	0,903
Délai VNI	14	0 (0 - 0)	64	0 (0 - 0)	0,853
Délai VMI	16	3 (1 - 7)	108	2 (0 - 5)	0,349
Catécholamines					
	28	14 (50%)	213	85 (39,9%)	0,307
Délai catécholamines	14	6 (1 - 10)	85	3 (0 - 7)	0,181
Durée catécholamines	14	12 (5 - 16)	85	8 (3 - 19)	0,409
Epuration extra rénale (EER)					
	28	4 (14,3%)	213	40 (18,8%)	0,795
Délai EER	4	12 (6 - 18)	40	6,5 (1 - 14)	0,356
Durée EER	4	42 (12 - 74)	40	11 (5 - 19)	0,102
Evolution et pronostic					
Durée de séjour en réanimation (jours)	28	10 (6 - 24)	213	10 (6 - 20)	0,915
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	28	17 (10 - 26)	213	18 (13 - 30)	0,383
Décès en réanimation	28	11 (39,3%)	213	83 (39%)	0,974
Décès à l'hôpital	28	11 (39,3%)	213	87 (40,8%)	0,875

5 Discussion

Notre objectif était de comparer les niveaux de D-dimères chez les patients atteints de la COVID-19 avec et sans embolie pulmonaire et de chercher une valeur seuil optimale pour prédire ou éliminer la survenue d'une embolie pulmonaire, ce qui guiderait l'indication de l'angio-TDM thoracique. Notre étude a inclus 170 patients atteints de la COVID-19 confirmés par RT-PCR. La valeur médiane des D-dimères dans le groupe de patients avec embolie pulmonaire était significativement plus élevée [13177 $\mu\text{g/L}$ (EIQ : 3892 - 49554) vs. 1431 $\mu\text{g/L}$ (EIQ : 860 - 3552) ; $p < 0,001$]. L'aire sous la courbe de ROC pour déterminer la pertinence des D-dimères dans la prédiction de l'embolie pulmonaire était de 0,822. La CRP était plus élevée chez les patients ayant présenté une EP [209 mg/L (EIQ : 106 - 289) vs. 146 mg/L (EIQ : 78,2 - 211) ; $p = 0,043$]. Cependant, aucune autre différence n'a été observée entre les deux groupes.

L'embolie pulmonaire est une complication fréquente chez les patients atteints de la COVID-19 [11,12]. L'incidence rapportée est très variable, allant de moins de 6% à l'admission à 30% lorsque l'angioscanner thoracique est réalisé lors de l'évaluation initiale ou au cours du suivi [8,26–28]. Une méta-analyse incluant 27 études avec 3342 patients a rapporté que l'EP était plus fréquente chez les patients les plus graves. Les taux d'incidence regroupés étaient de 24,7% (IC_{95%} : 18,6 - 32,1) chez les patients graves contre 10,5% (IC_{95%} : 5,1 - 20,2) chez les patients non admis en réanimation [10]. Une autre méta-analyse incluant 3487 patients issus de 30 études, a montré un processus thromboembolique veineux chez 24% des patients admis en réanimation, alors qu'il n'était présent que chez 9% des patients hospitalisés en médecine [29]. Une troisième méta-analyse incluant 49 études avec 18093 patients a rapporté une prévalence de l'EP de 7,1% (IC_{95%} : 5,3-9,1) et a confirmé que l'EP était plus fréquemment diagnostiquée dans les services de réanimation que dans les services de médecine (27,9% vs. 7,1%) [9]. Dans notre étude, le taux d'EP à l'admission en réanimation est de 16,5%. Parmi nos patients, 45,3% ont nécessité une ventilation mécanique invasive au cours de leurs séjours en réanimation et 20,8% d'entre eux avaient une EP. Dans notre étude, le genre masculin n'était pas statistiquement associé à la survenue d'une EP. Ce résultat est discordant avec d'autres études rapportant que le genre masculin est associé à la survenue d'une EP [30–32] et à la sévérité de l'infection COVID-19 [33].

Dans notre travail, aucune corrélation entre la survenue d'une embolie pulmonaire et la sévérité des lésions scanographiques n'a été retrouvée. Cependant, des résultats contraires ont été trouvés dans d'autres études [11,34] suggérant qu'il peut exister des états prothrombotiques chez les patients gravement malades. En effet, les cas graves de COVID-19 présentent des

niveaux élevés de biomarqueurs inflammatoires et prothrombotiques tels que l'interleukine-6 et les D-dimères [35]. En outre, il a été démontré que le SARS-CoV2 a la capacité d'infecter directement les cellules endothéliales et d'induire une endothélite, qui peut également favoriser la thrombose locale [36]. Cette discordance par rapport à la littérature est expliquée par notre critère de sélection de patients graves avec une étendue des images radiologiques induites par le SARS-CoV2 de 75% (IQR : 50 - 75).

Chez les patients atteints de la COVID-19, un taux de D-dimères élevé est corrélé à la sévérité de la maladie même en l'absence d'embolie pulmonaire [37]. Notre étude a montré que les dosages de D-dimères étaient globalement élevés [1535 µg/L (EIQ : 915 - 4688)]. Ils étaient plus élevés chez les patients présentant une embolie pulmonaire [13177 µg/L (EIQ : 3892 - 49554) vs. 1431 µg/L (EIQ : 860 - 3552) ; $p < 0,001$]. Un résultat similaire est rapporté par Revel et col. [38] avec un taux médian de D-dimères significativement plus élevé chez les patients présentant une EP (4013 vs. 1198 µg/L, $p < 0,001$). Ce résultat est rapporté par de nombreuses autres études [27,34,39]. En outre, il a été décrit que les D-dimères sont associés à la gravité et à la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 [37,40,41]. Dans notre série, il n'y avait pas de lien statistique entre le taux des D-dimères et la mortalité.

Dans notre cohorte, l'ASC de ROC pour déterminer la pertinence des D-dimères dans la prédiction de l'embolie pulmonaire était de 0,822.

Le seuil de D-dimères recommandé pour exclure l'embolie pulmonaire est de 500 µg/L. D'autres seuils pour prédire le diagnostic d'EP ou l'éliminer ont été analysés. Les plus pertinents sont le seuil de 3000 µg/L (VPP à 90% et TFP à 29%) et le seuil de 5000 µg/L (VPP à 90% et TFP à 15%). Des seuils plus bas ont été rapportés par d'autres études [34,42,43]. Cui et al. ont trouvé que pour le seuil de 1500 µg/L la sensibilité et la spécificité des D-dimères dans la prédiction de la maladie thromboembolique veineuse, étaient respectivement de 85% et 88,5%. Cependant, pour le seuil de 3000 µg/L, ils étaient de 76,9% et 94,9% [42]. Ventura Diaz et al. ont démontré qu'un seuil de D-dimères supérieur à 2903 µg/L pouvait prédire la survenue d'une embolie pulmonaire avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 59% [44]. Revel et al. [38] ont trouvé que l'utilisation du seuil de 500 µg/L, ou du seuil ajusté à l'âge pour les patients de plus de 50 ans, la sensibilité et la VPN étaient supérieures à 90%. Ils rapportent qu'avec ces seuils, 17,1% et 31,5% des angioscanners thoraciques auraient pu être évités, respectivement. Ils préconisent que l'utilisation de seuils de D-dimères plus élevés aurait pu permettre d'éviter davantage de d'angioscanners thoraciques, mais aurait diminué la sensibilité de l'examen et augmenté le taux d'échec. D'autres stratégies ont été évaluées sans essai

randomisé comparatif [4]. Elles proposent un ajustement en fonction de l'âge [45–47] (la sensibilité rapportée pour l'approche ajustée en fonction de l'âge varie de 97 à 99%, et la spécificité varie de 42 à 47%) ou en fonction de l'algorithme YEARS [47,48] (sensibilité, 96 à 98% ; spécificité, 54 à 61%) ou du score de Wells [47,49] (sensibilité, 93 à 97% ; spécificité, 61 à 67%).

Plusieurs études ont cherché les facteurs favorisant de l'EP chez les patients atteints de la COVID-19. Dans une méta-analyse, Cui et al. [50] ont analysé 27 études. L'analyse groupée a montré que les hommes (OR=1,49 ; IC_{95%} : 1,26-1,75 ; p<0,0001), l'obésité (OR=1,37 ; IC_{95%} : 1,03-1,82 ; p=0,033), la ventilation mécanique (OR=3,34 ; IC_{95%} : 1,90-5,86 ; p<0,0001), les anomalies parenchymateuses graves (OR=1,92 ; IC_{95%} : 1,43-2,58 ; p<0,0001), l'admission réanimation (OR=2,44 ; IC_{95%} : 1,48-4,03 ; p<0,0001) et des valeurs élevées de D-dimères et de globules blancs (à deux moments : à l'admission à l'hôpital ou le plus près de l'angio-TDM pulmonaire) (p<0,0001) ont été corrélés à un risque de survenue d'EP chez les patients COVID-19. Cependant, l'âge et les comorbidités courantes n'étaient pas associés à la survenue d'une EP. Dans notre étude, les sous-groupes avec et sans EP sont totalement comparables excepté le taux de D-dimères et le taux de CRP qui étaient plus élevés chez les patients ayant présenté une EP. Pour cela, nous n'avons pas réalisé d'analyse supplémentaire à la recherche de facteurs liés à la survenue d'une EP.

Par ailleurs, Gul et al. [51] trouvent une mortalité plus élevée chez les patients présentant une EP (23,6% contre 12,8%) avec une nécessité plus importante de recours à l'intubation trachéale et à la ventilation mécanique (17,6% contre 9,3%). Par conséquent, de nombreux protocoles d'anticoagulation prophylactiques et thérapeutiques ont été utilisés. Deux études publiées par The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators en 2021 trouvent une amélioration du pronostic sous anticoagulation curative chez les patients ne nécessitant pas de support d'organe par rapport à un protocole classique de prophylaxie chez les patients COVID [52]. Ce résultat n'a pas été confirmé chez les patients nécessitant un support d'organe. Les auteurs évoquant même une stratégie probablement inférieure sur le plan de la morbi-mortalité [18]. Dans le même sens l'étude de Prince et al. [53] trouve un risque hémorragique important chez les patients COVID graves traités pour EP par anticoagulation curative. Dans cette étude, des hémorragies majeures sont survenues chez 21% des patients COVID-19 hospitalisés et traités par anticoagulation thérapeutique pour une maladie thrombo-embolique veineuse, dont 2,4% hémorragies fatales. Le risque d'hémorragie était 3,4 fois plus élevé avec l'héparine non

fractionnée (36%) qu'avec l'héparine de bas poids moléculaire (10%) ($p=0,002$). D'autres études ont rapporté un risque d'hémorragie majeure entre 2 et 6% [54].

----- Inj de PDC et Insuff Renale -----

Notre étude retrouve une différence significative au niveau de la fréquence des défaillances rénales à l'admission entre les 2 groupes. Dans leur étude en 2019, Cho et al. [55] rapportent une incidence de 6,5% d'insuffisance rénale post injection de produit de contraste sans variation significative du débit de filtration glomérulaire estimé avant injection. Cette étude est en accord avec d'autres qui suggèrent une surestimation du risque d'insuffisance rénale dans les suites d'une injection de produit de contraste mais sans étude spécifique d'une population COVID [56].

La néphrotoxicité des produits de contraste est probablement liée à une nécrose tubulaire aiguë, mais son mécanisme n'est pas bien compris [57–61]. La nécrose tubulaire aiguë est causée par une vasoconstriction rénale entraînant une hypoxie médullaire, éventuellement médiée par des effets de viscosité et par des altérations de l'oxyde nitrique, de l'endothéline et/ou de l'adénosine, et qu'elle est également le résultat direct des effets cytotoxiques des produits de contraste sur les cellules tubulaires [58,61–63]. Les lésions des cellules tubulaires peuvent, aussi, être exacerbées par la vasoconstriction rénale [61,63]. Il est également possible que la baisse du débit de filtration glomérulaire soit due à des modifications fonctionnelles des cellules épithéliales des tubules plutôt qu'à une nécrose. Ce phénomène pourrait être dû, au moins en partie, à la redistribution des protéines de transport membranaire de la membrane basolatérale à la membrane luminale [64]. En outre, il est possible que des facteurs pré-rénaux ou une obstruction intra-tubulaire contribuent à la pathogenèse. Cette possibilité est suggérée par l'observation que l'excrétion fractionnelle de sodium peut être $<1\%$ chez les patients atteints d'insuffisance rénale dans les suites d'une injection de produit de contraste, ce qui est caractéristique de la physiologie pré-rénale [65].

----- Mortalité et EP -----

Durant l'année 2020, le taux global de mortalité lié à l'EP ajusté selon l'âge aux États-Unis était de 12,2 (IC_{95%} : 12,1-12,4) pour 100 000 habitants, de 10,9 (IC_{95%} : 10,8-11,0) pour les décès liés à l'EP sans COVID-19 et de 1,31 (IC_{95%} : 1,27-1,35) pour les décès liés à l'EP avec COVID-19. Dans cette étude, l'EP au cours de l'infection par COVID-19 a contribué davantage

à la mortalité chez les jeunes [66]. Fu et al. [67] ont analysé 50 études incluant 10053 patients. Ils ont trouvé que les patients COVID-19 atteints d'EP ont présenté une mortalité significativement plus élevée que les autres patients (21,9% vs. 10,7%), avec un OR groupé de 2,2 (IC_{95%} : 1,3-3,8 ; p=0,003). En outre, les patients COVID-19 atteints d'EP ont également subi davantage de ventilation mécanique (OR 2,2 ; IC_{95%} : 1,3-3,8 ; p=0,003) et de ventilation mécanique invasive (OR 3,6 ; IC_{95%} : 2,5-5,2 ; p<0,0001). Dans notre population, la mortalité en réanimation était de 32,4%. Elle était équivalente dans les deux groupes avec et sans embolie pulmonaire. Globalement, le taux de mortalité retrouvé dans notre étude est similaire à ceux rapportés dans la littérature (≈ 30%). En effet, dans une étude multicentrique espagnole, Carbonell et al. [68] ont trouvé une mortalité globale en réanimation de 30,7%. Dans l'étude du groupe COVID-ICU [69], 4244 adultes atteints de forme grave de la COVID-19 ont été colligés dans 138 hôpitaux en France, en Belgique et en Suisse. La mortalité à 90 jours était de 31% et a diminué de 42 à 25% au cours de la période d'étude. Dans une étude néerlandaise [70], 12723 patients atteints de la COVID-19 admis dans 78 unités de réanimation ont été étudiés. Le taux de mortalité global était de 24,2%.

----- Limites -----

Notre étude présente certaines limites en rapport avec la taille relativement faible de l'échantillon, son caractère monocentrique, et la rareté des données échographiques cardiaques. L'absence de données spécifiques sur les insuffisances rénales post injection de PDC chez les patients COVID limite la comparaison à la littérature. Cependant, notre étude permet une revue de nos pratiques professionnelles et une revue de la pertinence de nos indications d'angioscanner thoracique chez les patients COVID.

6 Conclusion

L'embolie pulmonaire est un événement fréquent chez les patients atteints de la maladie COVID-19. Bien que la maladie COVID-19 peut être accompagnée par des taux élevés de D-dimères en l'absence d'embolie pulmonaire, des valeurs de D-dimères plus élevées ont été trouvées dans le groupe des patients avec embolie pulmonaire. Nos résultats indiquent qu'un seuil de 3000 µg/L pourrait prédire la survenue d'une embolie pulmonaire chez les patients du groupe COVID-19 avec une VPN à 90% et un TFP à 29%. En outre, un seuil plus élevé de la valeur de D-dimères (5000 µg/L) pourrait prédire la survenue d'une EP avec une VPN à 90% et un TFP à 15%. Un taux de D-dimères>3000 µg/L était indépendamment associés à la

survenue d'embolie pulmonaire. En pratique, nous pensons que la décision de réalisation d'une angio-TDM doit tenir de ce seuil de D-dimères, mais aussi de l'appréciation clinique.

7 References

- [1] WHO. Timeline: WHO's COVID-19 response n.d. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline> (accessed March 22, 2022).
- [2] Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2021;31:8168–86. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08003-8>.
- [3] Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18028. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.28>.
- [4] Kahn SR, Wit K de. Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2116489>.
- [5] Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Kaptein FHJ, Stals M a. M, Grootenboers M, Braken SJE, Burggraaf JLI, et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res* 2021;199:143–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.019>.
- [6] Stals MAM, Grootenboers MJH, van Guldener C, Kaptein FHJ, Braken SJE, Chen Q, et al. Risk of thrombotic complications in influenza versus COVID-19 hospitalized patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:412–20. <https://doi.org/10.1002/rth2.12496>.
- [7] Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020;136:489–500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
- [8] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- [9] Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2021;159:1182–96. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005>.
- [10] Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2021;298:E70–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>.
- [11] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.

- [12] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- [13] HAS. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Place du scanner thoracique 2020.
- [14] Circulaire DHOS/SDO n° 2003-413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue. n.d.
- [15] Décret n° 2022-694 du 26 avril 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de soins critiques. 2022.
- [16] Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267–76. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
- [17] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- [18] Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385:777–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>.
- [19] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957–63.
- [20] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- [21] Sablerolles RSG, Lafeber M, van Kempen JAL, van de Loo BPA, Boersma E, Rietdijk WJR, et al. Association between Clinical Frailty Scale score and hospital mortality in adult patients with COVID-19 (COMET): an international, multicentre, retrospective, observational cohort study. *Lancet Healthy Longev* 2021;2:e163–70. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00006-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00006-4).
- [22] Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* 2008;56:45–50.
- [23] Simon R. Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV for Predictive Biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv153>.
- [24] Swift A, Heale R, Twycross A. What are sensitivity and specificity? *Evidence-Based Nursing* 2020;23:2–4. <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2019-103225>.
- [25] Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 7: Correlation and regression. *Critical Care* 2003;7:451. <https://doi.org/10.1186/cc2401>.
- [26] Liao S-C, Shao S-C, Chen Y-T, Chen Y-C, Hung M-J. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:464. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03175-z>.
- [27] Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to

d-Dimer Levels. Radiology 2020;296:E189–91.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>.

- [28] Jalaber C, Revel M-P, Chassagnon G, Bajeux E, Lapotre T, Croisille P, et al. Role of upfront CT pulmonary angiography at admission in COVID-19 patients. *Thromb Res* 2020;196:138–40. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.037>.
- [29] Porfida A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.020>.
- [30] Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecarnot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2020;56:2001811. <https://doi.org/10.1183/13993003.01811-2020>.
- [31] Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology* 2020;296:E186–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>.
- [32] Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:3058–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>.
- [33] Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>.
- [34] Ooi MWX, Rajai A, Patel R, Gerova N, Godhamgaonkar V, Liong SY. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *Eur J Radiol* 2020;132:109336. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109336>.
- [35] Lopez-Castaneda S, García-Larragoiti N, Cano-Mendez A, Blancas-Ayala K, Damian-Vázquez G, Perez-Medina AI, et al. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:1076029621999099. <https://doi.org/10.1177/1076029621999099>.
- [36] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020;395:1417–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- [37] Yu H-H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D-S. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res* 2020;195:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>.
- [38] Revel M-P, Beeker N, Porcher R, Jilet L, Fournier L, Rance B, et al. What level of D-dimers can safely exclude pulmonary embolism in COVID-19 patients presenting to the emergency department? *Eur Radiol* 2022;32:2704–12. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08377-9>.
- [39] Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029620936772. <https://doi.org/10.1177/1076029620936772>.
- [40] Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020;8:49. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>.

- [41] Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1324–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
- [42] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421–4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
- [43] Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PLoS One* 2020;15:e0238216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238216>.
- [44] Ventura-Díaz S, Quintana-Pérez JV, Gil-Boronat A, Herrero-Huertas M, Gorospe-Sarasúa L, Montilla J, et al. A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study. *Emerg Radiol* 2020;27:679–89. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01859-1>.
- [45] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2135>.
- [46] Robert-Ebadi H, Robin P, Hugli O, Verschuren F, Trinh-Duc A, Roy P-M, et al. Impact of the Age-Adjusted D-Dimer Cutoff to Exclude Pulmonary Embolism: A Multinational Prospective Real-Life Study (the RELAX-PE Study). *Circulation* 2021;143:1828–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052780>.
- [47] Geersing G-J, Takada T, Klok FA, Büller HR, Courtney DM, Freund Y, et al. Ruling out pulmonary embolism across different healthcare settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2022;19:e1003905. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003905>.
- [48] van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30885-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30885-1).
- [49] Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381:2125–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909159>.
- [50] Cui L-Y, Cheng W-W, Mou Z-W, Xiao D, Li Y-Y, Li Y-J, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021;111:154–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.017>.
- [51] Gul MH, Htun ZM, de Jesus Perez V, Suleman M, Arshad S, Imran M, et al. Predictors and outcomes of acute pulmonary embolism in COVID-19; insights from US National COVID cohort collaborative. *Respiratory Research* 2023;24:59. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02369-7>.
- [52] Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385:790–802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>.
- [53] Prince MR, Dev H, Lane EG, Margolis DJ, DeSancho MT. Major hemorrhage and mortality in COVID-19 patients on therapeutic anticoagulation for venous

- thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2022;54:431–7. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02666-w>.
- [54] Demelo-Rodriguez P, Farfán-Sedano AI, Pedrajas JM, Llamas P, Sigüenza P, Jaras MJ, et al. Bleeding risk in hospitalized patients with COVID-19 receiving intermediate- or therapeutic doses of thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2021;19:1981–9. <https://doi.org/10.1111/jth.15400>.
- [55] Cho A, Kim MJ, You JS, Shin HJ, Lee EJ, Park I, et al. Postcontrast Acute Kidney Injury After Computed Tomography Pulmonary Angiography for Acute Pulmonary Embolism. *J Emerg Med* 2019;57:798–804. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.09.006>.
- [56] Vandenberghe W, Hoste E. Contrast-associated acute kidney injury: does it really exist, and if so, what to do about it? *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-753. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16347.1>.
- [57] Vlachopoulos G, Schizas D, Hasemaki N, Georgalis A. Pathophysiology of Contrast-Induced Acute Kidney Injury (CIAKI). *Curr Pharm Des* 2019;25:4642–7. <https://doi.org/10.2174/1381612825666191210152944>.
- [58] Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1542–50. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh868>.
- [59] Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14–22. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x>.
- [60] Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 1:i6-11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1069>.
- [61] Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019;380:2146–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256>.
- [62] Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069–75. <https://doi.org/10.1172/JCI117421>.
- [63] Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992;41:1408–15. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.206>.
- [64] Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na(+)-K(+)-ATPase during ischemia. *Am J Physiol* 1992;263:F488-495. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1992.263.3.F488>.
- [65] Fang LS, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980;140:531–3.
- [66] Farmakis IT, Valerio L, Bikdeli B, Connors JM, Giannakoulas G, Goldhaber SZ, et al. Annual Mortality Related to Pulmonary Embolism in the U.S. Before and During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1579–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.721>.
- [67] Fu Z, Bai G, Song B, Wang Y, Song H, Ma M, et al. Risk factors and mortality of pulmonary embolism in COVID-19 patients: Evidence based on fifty observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e29895. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029895>.

- [68] Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care* 2020;24:285. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03006-1>.
- [69] COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:60–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>.
- [70] Dongelmans DA, Termorshuizen F, Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Arbous MS, de Lange DW, et al. Characteristics and outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU: a nationwide cohort study on the comparison between the first and the consecutive upsurges of the second wave of the COVID-19 pandemic in the Netherlands. *Ann Intensive Care* 2022;12:5. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00978-3>.