

Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires méthodologiques intégratifs[BR]- Mémoire : "Incidence de l'embolie pulmonaire lors d'une infection à Sars-Cov-2 : analyse des facteurs associés de l'embolie pulmonaire chez les patients COVID-positifs hospitalisés au CHU de Liège, une étude de cohorte rétrospective"

Auteur : Gaspard, Thibaud

Promoteur(s) : DARCIS, Gilles

Faculté : Faculté de Médecine

Diplôme : Master en sciences de la santé publique, à finalité spécialisée en praticien spécialisé de santé publique

Année académique : 2024-2025

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/22618>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Incidence de l'embolie pulmonaire lors d'une infection à SARS-CoV-2 : analyse des facteurs associés de l'embolie pulmonaire chez les patients COVID-positifs hospitalisés au CHU de Liège, une étude de cohorte rétrospective

Mémoire présenté par **Thibaud GASPARD** en vue de l'obtention
du grade de Master en Sciences de la Santé publique
Finalité spécialisée en praticien spécialisé en Santé publique
Année académique 2024 – 2025

Incidence de l'embolie pulmonaire lors d'une infection à SARS-CoV-2 : analyse des facteurs associés de l'embolie pulmonaire chez les patients COVID-positifs hospitalisés au CHU de Liège, une étude de cohorte rétrospective

Étudiant : Thibaud GASPARD

Master en Sciences de la Santé publique - Finalité spécialisée en praticien
spécialisée en Santé publique - Année académique : 2024 -2025

Promoteur : Dr Gilles DARCIS

Professeur associé à l'ULiège

Médecin spécialiste en infectiologie

Faculté de Médecine

Département des sciences de la santé publique

Département des sciences cliniques

GIGA Medical Genomics - Unit of Animal Genomics

Coordonnée : gdarcis@chuliege.be

Remerciements :

Je remercie mon promoteur le Docteur Gilles Darcis pour l'encadrement et la rigueur dont il a fait preuve durant toute la durée de ce travail.

Je remercie le service d'infectiologie du CHU de Liège, qui est partenaire de la réalisation de ce mémoire.

Je remercie l'ULiège et particulièrement les organisateurs du Master en Sciences de la Santé publique pour les aptitudes et les connaissances qu'ils m'ont apportées durant mon cursus.

Je remercie ma compagne Marine pour son soutien et ses conseils durant toute la durée de mon cursus.

Je remercie ma famille et mes proches pour leur présence et leur soutien.

Table des matières :

Remerciements :	3
Liste des figures et tableaux :	6
Résumé :	7
Mots-clés :	7
Abstract :	7
Keywords :	7
Liste des abréviations :	8
Préambule :	9
1. Introduction :	10
1.1 Le contexte de santé publique :	10
1.1.1 Contextualisation du cas du SARS-CoV-2 :	10
1.1.2 Complications du SARS-CoV-2 :	10
1.2 La situation problème :	11
1.2.1 Variant du SARS-CoV-2 et embolie pulmonaire :	11
1.2.2 Diagnostic des embolies pulmonaires :	12
1.2.3 Bonnes pratiques cliniques :	13
1.3 L'angle problématique :	13
1.3.2 Couverture vaccinale et immunité :	14
1.3.3 Connaissances sur le SARS-CoV-2 :	14
2. Matériel et méthodes : 2.1 Question de recherche :	15
2.2 Objectifs :	15
2.2.1 Objectif principal:.....	15
2.2.2 Objectif secondaire :	15
2.3 Hypothèses :	15
2.4 Explications des concepts étudiés :	16
2.5 Type d'étude :	17
2.6 Population étudiée :	18
2.7 Critère d'inclusion :	18
2.8 Critère d'exclusion :	18
2.9 Méthode d'échantillonnage et de recrutement :	18
2.10 Analyses statistiques :	19
2.10.1 Logiciels utilisés :.....	19
2.10.2 Analyses descriptives :	19
2.10.3 Modèle univarié :	19
2.10.4 Modèle multivarié :	20
2.10.5 Données manquantes :	20
2.11 Outil et collecte de données :	22
3. Résultats :	22

3.1 Statistiques descriptives :	22
3.1.1 Variables quantitatives :	22
Paramètres démographiques, cliniques et hospitaliers :	23
Paramètres biologiques :	23
3.1.2 Variables qualitatives :	24
Caractéristiques sociodémographiques et statuts cliniques :	24
Comorbidités et antécédents médicaux :	25
Données cliniques liées à l'infection au SARS-CoV-2 :	25
3.2 Régression logistique binaire :	26
3.2.1 Modèle univarié :	26
Présentation des résultats en univarié :	26
Interprétation des résultats univariés :	29
Sélection des variables pour le modèle multivarié :	30
3.2.2 Modèle multivarié :	30
Présentation des résultats du modèle multivarié global :	30
Interprétation des résultats du modèle multivarié global :	31
3.2.3 Modèles multivariés avec méthode de sélection Stepwise :	32
Présentation des résultats du modèle multivarié obtenus par sélection Stepwise :	32
Interprétation des résultats du modèle multivarié obtenus par sélection Stepwise :	32
4. Discussion :	33
4.1 Hypothèse 1 :	33
4.2 Hypothèse 2 :	34
4.3 Hypothèse 3 :	35
4.4 Hypothèse 4 :	35
4.5 Points fort et limite de l'étude :	36
4.5.1 Points forts :	36
4.5.2 Limites :	37
5. Perspective :	38
6. Conclusion :	39
6.1 Financement :	39
6.2 Conflit d'intérêt :	39
7. Bibliographie :	40
8. Annexes :	46
8.1 Accord du comité d'éthique :	46
8.2 STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies :	48
8.3 Flowchart : Diagramme de sélection des patients	50
8.4 Lettre au promoteur :	51
8.5 Engagement de non-plagiat :	52

Liste des figures et tableaux :

Tableau 1 : Distribution des paramètres démographiques, clinique et hospitaliers	23
Tableau 2 : Distribution des paramètres biologiques	24
Tableau 3 : Distribution des caractéristiques sociodémographique et des statuts cliniques ..	24
Tableau 4 : Distribution des comorbidités et des antécédents médicaux	25
Tableau 5 : Distribution des données cliniques liées à l'infection au SARS-CoV-2.....	26
Tableau 6 : Régression logistique binaire univariée	28
Tableau 7 : Régression logistique binaire multivariée	31
Tableau 8 : Régression logistique binaire multivariée avec méthode de sélection STEPWISE.	32

Résumé :

L'infection par SARS-CoV-2 a été associée à une augmentation significative du risque d'évènements thromboemboliques et particulièrement d'embolie pulmonaire. Cette étude a pour objectif d'identifier les facteurs cliniques, biologiques et virologiques associés à la survenue d'embolie pulmonaire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés au CHU de Liège. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée sur 5698 patients hospitalisés entre février 2020 et janvier 2024. Une analyse par régression logistique binaire a été réalisée afin de mettre en évidence les facteurs de risque liés aux embolies pulmonaires. L'étude n'a mis en évidence aucune association significative entre le statut vaccinal et l'incidence d'embolie pulmonaire. Néanmoins, un taux de D-dimères élevés, une fréquence cardiaque élevée et une saturation en oxygène faible sont significativement associés à la présence d'embolie pulmonaire. De plus, le sous-variant Omicron BA.5 est significativement associé à une probabilité plus faible de développer une embolie pulmonaire, suggérant ainsi un effet protecteur par rapport aux autres variants. Ce résultat souligne l'intérêt de recherches complémentaires sur les interactions entre ce variant et les pathologies thromboemboliques.

Mots-clés : Embolie pulmonaire, SARS-CoV-2, COVID-19, Variant, Facteurs de risque.

Abstract :

SARS-CoV-2 infection has been associated with a significant increase in the risk of thromboembolic events, particularly pulmonary embolism. The aim of this study is to identify the clinical, biological and virological factors associated with the occurrence of pulmonary embolism in patients infected with SARS-CoV-2 and hospitalized at the University Hospital of Liège. This is a retrospective cohort study of 5698 patients hospitalized between February 2020 and January 2024. Binary logistic regression was used to identify risk factors for pulmonary embolism. The study found no significant association between vaccination status and the incidence of pulmonary embolism. Nevertheless, high D-dimer levels, high heart rate and low oxygen saturation were significantly associated with the presence of pulmonary embolism. In addition, the Omicron BA.5 sub-variant was significantly associated with a lower probability of developing pulmonary embolism, suggesting a protective effect over the other variants. This result underlines the interest of further research into the interactions between this variant and thromboembolic pathologies.

Keywords : Pulmonary embolism, COVID-19, SARS-CoV-2, Variant, Risk factor.

Liste des abréviations :

- AIC: Akaike information criterion (critère d'information d'Akaike)
- ALAT : Alanine aminotransférase
- ASAT : Aspartate aminotransférase
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
- CT : Computed Tomography (tomodensitométrie ou scanner)
- D-dimères : Produit de dégradation de la fibrine
- G/L : Gigas par litre ($10^9/L$)
- HTA : Hypertension artérielle
- IC95% : Intervalle de Confiance à 95%
- LDH : Lactate déshydrogénase
- MAR : Missing At Random
- MCAR : Missing Completely At Random
- MNAR : Missing Not At Random
- MICE : Multiple Imputation by Chained Equations
- OR : Odds ratio (rapport de cotes)
- PAM : Pression artérielle moyenne
- RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne après transcription inverse)
- SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- SPECT-CT : Single Photon Emission Computed Tomography - Computed Tomography
- SpO₂ : Saturation en oxygène (en %)
- TVP : Thrombose veineuse profonde
- UI/L : Unité internationale / litre
- VIF : Variance inflation factor (Facteur d'inflation de la variance)

Préambule :

Ce mémoire a été réalisé dans le cadre de mon cursus de master en Sciences de la Santé publique en finalité spécialisée « Praticien spécialisé en Santé publique », à l'ULiège. De plus, les options que j'ai choisies dans le cadre du master sont les suivantes : « Épidémiologie et économie de la santé » et « Santé environnementale ». Ces options me semblent être celles qui pouvaient s'avérer les plus à même de développer au mieux ma curiosité scientifique ainsi que ma rigueur méthodologique.

Mon parcours universitaire a été suivi en parallèle de mon activité professionnelle de technologue en imagerie médicale au CHU de Liège et plus précisément au sein de l'Institut de Cancérologie Arsène Burny (ICAB). Mon expérience professionnelle m'a permis d'échanger avec bon nombre de patients et par l'occasion d'enrichir mes connaissances sur diverses pathologies.

L'idée de ce sujet de recherche est née de mes réflexions personnelles sur les patients infectés par le SARS-CoV-2, chez lesquels j'ai réalisé des scintigraphies de ventilation/perfusion pour suspicion d'embolie pulmonaire durant la crise sanitaire. Dès le début de mon cursus universitaire, j'ai envisagé ce master comme la continuité de mon bachelier de technologue en imagerie médicale, il me tenait donc à cœur que le thème de mon mémoire soit en lien avec mon activité professionnelle.

Ce travail a été réalisé sous la supervision du Docteur Gilles Darcis, spécialiste en infectiologie que je remercie sincèrement pour ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de ce travail.

1. Introduction :

1.1 Le contexte de santé publique :

1.1.1 Contextualisation du cas du SARS-CoV-2 :

Sur le plan épidémiologique, l'apparition du SARS-CoV-2 a bouleversé le monde entier, impactant la vie de l'ensemble des populations à l'échelle planétaire.

De fait, depuis la pandémie liée au virus H1N1 en 2009, qui avait fait selon les estimations 201 200 décès dans le monde (1), aucune pathologie n'avait eu un impact si global sur les populations. En octobre 2021, on dénombre sur le plan mondial 4 861 159 décès attribués au SARS-CoV-2 (2). En raison du peu de connaissances sur cette nouvelle pathologie lors de sa propagation initiale, nous nous trouvons encore aujourd'hui dans une situation où l'on ne sait pas encore tout de cette maladie.

Néanmoins, le travail acharné de bon nombre de chercheurs à travers le monde a permis d'éclaircir certaines zones d'ombre de cette pathologie. Malgré ces avancées dans le domaine, de nombreuses interrogations persistent. Répondre à ces dernières permettrait d'améliorer les bonnes pratiques cliniques, de traiter de manière précoce cette pathologie et d'endiguer bon nombre de complications liées au SARS-CoV-2.

Ces avancées dans le domaine permettraient donc de diminuer le temps d'hospitalisation, la mortalité intra-hospitalière, la gravité des cas cliniques ainsi que les coûts d'hospitalisation et permettraient donc d'avoir un impact bénéfique sur la santé publique.

1.1.2 Complications du SARS-CoV-2 :

De nombreux facteurs intrinsèques au patient peuvent impacter la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2. Les facteurs associés à une forme sévère du COVID-19 comprennent le diabète, la présence de cancer, les maladies cérébrovasculaires (AVC, rupture d'anévrisme) et l'hypertension (3). Les facteurs suivants sont quant à eux associés à une mortalité plus importante chez les patients COVID-19 : l'âge, le sexe masculin, le diabète, l'hypertension,

l'insuffisance rénale, l'arrêt cardiaque, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, des D-dimères augmentés et la BPCO (3–6). Le COVID-19 est donc une maladie complexe caractérisée par une double dimension pathologique. Premièrement, il présente de nombreuses complications à court terme : détresse psychologique, encéphalopathie, embolie pulmonaire, AVC, atteinte rénale, hépatique, pulmonaire et neurologique. Néanmoins, il présente aussi de très nombreuses complications à plus long terme : lésions pulmonaires, thromboses veineuses/artérielles, accidents vasculaires cérébraux, atteintes cardiaques et lésions neurologiques (7). Pour ce qui est des effets à long terme du COVID-19 on peut citer : fatigue, céphalées, problèmes d'attention, dyspnée, nausées, perte de mémoire, etc. (8).

Il a également été prouvé que le COVID-19 a un impact sur bon nombre de paramètres biologiques (D-dimères, CRP, lymphocytes, temps de prothrombine, lactate déshydrogénase, ferritine, fibrine, interleukine 6, plaquettes, ESR, albumine, hémoglobine, leucocyte, alanine aminotransférase, créatine kinase, bilirubine, créatine, globule blanc, neutrophile, procalcitonine, azote uréique sanguin, aspartate aminotransférase) (3,9–11).

Il a aussi été démontré qu'être infecté par le SARS-CoV-2 était corrélé à une incidence de trouble thromboembolique plus élevée (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) au sein des populations infectées et que la mortalité par embolie pulmonaire chez ces patients était significative (12,13).

Au vu du grand nombre de complications que présente le SARS-CoV-2 et des moyens qu'il faut mettre en œuvre pour prendre en charge les complications des patients, cette pathologie représente un enjeu majeur pour la santé publique. Les cas de patients infectés par le SARS-CoV-2 sont encore assez fréquents au sein des hôpitaux. Il reste donc nécessaire d'investiguer le cas du COVID-19 de manière à mettre en lumière tous les aspects de cette pathologie.

1.2 La situation problème :

1.2.1 Variant du SARS-CoV-2 et embolie pulmonaire :

Comme expliqué précédemment, on sait désormais que l'incidence d'embolie pulmonaire augmente au sein des populations infectées par le SARS-CoV-2. De fait, le COVID-19 induit plusieurs mécanismes favorisant l'apparition d'embolies pulmonaires comme une atteinte

endothéliale des tissus pulmonaires, l'apparition d'inflammation systémique intense appelée orage cytokinique ainsi que d'immunothrombose. L'ensemble de ces phénomènes, particulièrement lorsqu'ils sont associés à des formes graves de la maladie et à des facteurs cliniques défavorables, vont contribuer à un état de thrombophilie pouvant mener à l'apparition d'embolie pulmonaire (14–16). Néanmoins, cette information soulève de nouvelles questions. Notamment quant à une éventuelle variation de la prévalence de ces embolies pulmonaires en fonction du profil clinique des patients (paramètres biologiques, comorbidités, variant, etc.).

L'une des questions qui n'a pas encore été investiguée chez une population belge est : « Est-ce qu'un des variants du SARS-CoV-2 est associé à un risque accru d'embolies pulmonaires par rapport aux autres ? ». A ce jour, cette problématique n'a été investiguée qu'aux États-Unis (17–19), où la gestion de la crise du COVID-19 n'a pas été la même qu'en Europe (20). De plus, les habitudes de vie des Américains ainsi que leur système de soins diffèrent fondamentalement de ceux des Belges, ce qui limite la transposabilité des résultats obtenus dans ces études.

À ce jour, aucune étude scientifique n'a encore évalué l'association entre les différents variants du SARS-CoV-2 et l'incidence d'embolie pulmonaire au sein d'une population belge.

1.2.2 Diagnostic des embolies pulmonaires :

Ces embolies pulmonaires peuvent être diagnostiquées principalement de deux manières : la première technique est l'Angio-CT qui présente toutefois certaines contre-indications notamment en cas d'insuffisance rénale, d'allergie au produit de contraste iodé ou de traitement par antidiabétiques oraux tels que la metformine (21). La deuxième technique est la scintigraphie de ventilation/perfusion. Cette dernière ne présente pas de contre-indication à l'exception d'une adaptation de l'activité du radiopharmaceutique utilisé pour la perfusion en cas de shunt pulmonaire (22). Ces deux examens sont facilement disponibles durant l'hospitalisation et ont été largement prescrits aux patients durant la pandémie.

1.2.3 Bonnes pratiques cliniques :

Le fait que l'on sache désormais que le SARS-CoV-2 augmente l'incidence de l'embolie pulmonaire ouvre une nouvelle perspective quant à la prise en charge des patients COVID-19 positifs. Dorénavant, lorsqu'on s'intéresse aux bonnes pratiques cliniques, la question suivante se pose : « Les cliniciens devront-ils systématiquement prescrire l'un de ces deux examens chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 ? ». Certains des symptômes du COVID-19, tels que la dyspnée, la tachycardie ou la douleur pleurale peuvent être confondus avec ceux des embolies pulmonaires, ce qui pourrait amener à un diagnostic tardif chez les patients (23). Or un diagnostic tardif d'embolie pulmonaire est associé à une mortalité intra-hospitalière de 43,2 % alors qu'un diagnostic précoce quant à lui a une mortalité intra-hospitalière de 1,6 % (24).

De plus, après le diagnostic d'une embolie pulmonaire à haut risque ou d'une persistance des symptômes, les patients doivent suivre un traitement anticoagulant sur une longue durée et doivent passer à nouveau un Angio-CT ou une scintigraphie pour évaluer l'efficacité du traitement et l'absence de récidive (25,26). Diagnostiquer de manière précoce permettrait donc d'appliquer le traitement plus rapidement, ce qui contribuerait à diminuer le nombre de suivis requis ainsi que la durée de prescription des anticoagulants et in fine de diminuer l'impact sur la santé publique lié aux embolies pulmonaires.

Selon une étude concernant l'hôpital « Brigham and Women's Hospital » basé à Boston, les embolies pulmonaires engendrent des dépenses hospitalières annuelles allant de 884 814 à 1 866 489 dollars (27).

1.3 L'angle problématique :

1.3.1 Épidémie potentielle :

Sur le plan virologique, la spécificité d'un virus est sa capacité à muter et à donner naissance à de nouveaux variants (28). Les médecins des hôpitaux risquent donc un jour d'avoir à prendre en charge des cas de patients affectés par un nouveau variant du SARS-CoV-2 qui pourrait présenter des caractéristiques communes avec un des variants précédents. Il est aussi à envisager le fait qu'un des variants des précédentes vagues pourrait être plus sujet à

augmenter l'incidence d'embolies pulmonaires chez les patients en comparaison avec les autres variants du SARS-CoV-2. Il est donc nécessaire de prendre les devants et d'investiguer le SARS-CoV-2 sous cet angle.

Le fait d'étudier tous les éléments chez les patients COVID-19 positifs qui pourraient être à même de provoquer des embolies pulmonaires (la variation de la prévalence selon le variant, les paramètres hématologiques, les comorbidités,...) permettrait d'améliorer la prise en charge de ces patients via de bonnes pratiques cliniques, un diagnostic et une prise en charge précoce de ces embolies pulmonaires. Cela permettrait donc une diminution de la mortalité liée aux complications du SARS-CoV-2 et par la même occasion de diminuer les coûts d'hospitalisation engendrés par un diagnostic et une prise en charge tardive de ces patients.

1.3.2 Couverture vaccinale et immunité :

Une situation problématique qu'il est important de considérer est que la couverture vaccinale, via le booster chez les adolescents et les adultes, est assez faible par rapport à la première vague de vaccination. Selon une étude aux États-Unis, seuls 27,1 % des adultes avaient reçu leur booster en décembre 2022 (29), alors que l'immunité commence déjà à décliner 3 à 24 semaines après une vaccination complète (30). Ce faible taux de vaccination et le fait que l'immunité contre le SARS-CoV-2 soit si basse pourraient favoriser une recrudescence importante des cas de COVID-19 dans le futur. Une nouvelle épidémie au SARS-CoV-2 est donc envisageable au vu de la situation actuelle.

1.3.3 Connaissances sur le SARS-CoV-2 :

Améliorer les connaissances du monde scientifique sur le cas du SARS-CoV-2 est donc nécessaire pour pouvoir faire face à une éventuelle nouvelle épidémie. Il est donc primordial de continuer à réaliser des études sur le sujet, en explorant toutes les perspectives de cette pathologie afin d'en avoir une vision globale. La recherche sur les facteurs de risque d'embolie pulmonaire chez les patients positifs au COVID-19, en prenant en considération une présence potentiellement plus importante d'un des variants, a été très peu explorée et ce, uniquement aux États-Unis. Les deux études rétrospectives américaines qui ont investigué le sujet n'ont pas donné les mêmes résultats et ont terminé leur conclusion en disant que les recherches

devaient être approfondies (17,18). De plus, il est à noter que ces études concernent des populations nord-américaines qui ne présentent pas les mêmes habitudes de vie que les Européens. Il est aussi important de souligner que la crise du COVID-19 n'a pas été gérée de la même manière en Europe et aux États-Unis.

2. Matériel et méthodes :

2.1 Question de recherche :

« Existe-t-il une association entre certains facteurs associés et l'incidence de l'embolie pulmonaire chez les patients COVID-19 positifs hospitalisés au CHU de Liège ? »

2.2 Objectifs :

2.2.1 Objectif principal:

Étudier une éventuelle variation de l'incidence de l'embolie pulmonaire en fonction de différents facteurs associés (variants, statut vaccinal, comorbidités, paramètres sanguins) chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés entre février 2020 et janvier 2024.

2.2.2 Objectif secondaire :

Évaluer l'incidence de l'embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés au CHU de Liège et infectés par le SARS-CoV-2.

2.3 Hypothèses :

Les hypothèses émises sont :

- L'incidence de l'embolie pulmonaire varie significativement en fonction du variant du SARS-CoV-2 chez les patients COVID-19 positifs.
- L'incidence de l'embolie pulmonaire varie significativement en fonction de certains paramètres biologiques chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

- La vaccination contre le SARS-CoV-2 impacte significativement l'incidence d'embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés pour COVID-19.
- L'incidence de l'embolie pulmonaire varie significativement en fonction de la présence de certaines comorbidités chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

2.4 Explications des concepts étudiés :

Nous allons pouvoir comparer la prévalence d'embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés COVID-19 positifs au CHU de Liège avec la prévalence au sein de la population générale qui est de 0,23 % (31). L'intérêt d'une bonne couverture vaccinale en prévention des troubles thromboemboliques liés au COVID-19 pourra être étudié. Et ce, via l'investigation de la variation de l'incidence de l'embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés ayant le COVID-19 et qui ont été vaccinés contre le SARS-CoV-2. Certaines études suggèrent toutefois que la vaccination contre le SARS-CoV-2 pourrait être associée à l'apparition d'embolie pulmonaire à court, moyen et long terme (32,33).

La prévalence d'embolie pulmonaire au sein des patients présentant certains facteurs biologiques peut varier. En parcourant plusieurs études abordant le thème des variations biologiques chez les patients COVID-19 positifs, notamment via des méta-analyses et des revues systématiques, plusieurs paramètres sont ressortis. Chez les patients COVID-19 positifs qui présente des troubles thromboemboliques, les paramètres qui varient significativement et qui pourront donc servir d'indicateurs sont : une augmentation des D-dimères, de la CRP, de la fibrine, de la ferritine, du temps de prothrombine, de la lactate déshydrogénase, de l'interleukine 6, de l'ESR et du nombre de plaquettes (34,35).

L'Angio-CT et la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion sont les examens les plus souvent prescrits en matière de diagnostic d'embolie pulmonaire. Selon une étude, la scintigraphie de ventilation/perfusion possède une sensibilité de 96 % et une spécificité également de 97 % avec une courbe ROC de 0,99 (36). L'Angio-CT quant à lui, possède selon une méta-analyse, une sensibilité de 82 % et une spécificité de 91 % avec une courbe ROC de 0,74 (37).

Il est à noter que certains paramètres associés pourraient influencer l'apparition des embolies pulmonaires comme : la chirurgie ou un trauma récent, les cancers, l'alimentation, la grossesse, l'âge, l'obésité, une thérapie hormonale, l'insuffisance veineuse, une pathologie rhumatologique, le syndrome des anti-phospholipides, le tabac, l'insuffisance rénale, la présence de pathologies cardiovasculaires et les antécédents d'embolie pulmonaire (5). En ce qui concerne la présence de cancers, ceux-ci ont été classés en quatre catégories sur base de l'échelle de Khorana, selon leur risque d'embolie pulmonaire : pas de cancer, autres cancers, cancers à risque intermédiaire et cancers à haut risque (38).

La variable dépendante de cette étude est la présence d'embolie pulmonaire. Les variants, le statut vaccinal et les paramètres biologiques impactés par le COVID-19 seront des variables indépendantes et les comorbidités (pathologie, alimentation) seront considérées comme des variables confondantes. Il est à souligner que certaines comorbidités peuvent agir à la fois comme variables indépendantes et confondantes en fonction des analyses. Cette notion sera à garder en mémoire lors de l'analyse des résultats.

Les données épidémiologiques quant à la nature des variants ont été obtenues via la consultation du site GISAID et des données épidémiologiques de Sciensano (39,40). En ce qui concerne la vaccination contre le Sars-CoV-2, l'échantillon de patients partiellement vaccinés était trop faible et risquait donc d'engendrer des problèmes lors des analyses statistiques. Par conséquent, les patients ont été considérés comme vaccinés dès la première dose de vaccin. Cette démarche a été aussi utilisée dans d'autres études rétrospectives qui s'intéressaient à la vaccination comme variable indépendante (17,18).

Contrairement aux autres variables qui sont des variables qualitatives, les paramètres sanguins sont des variables quantitatives continues. Malheureusement certains paramètres n'ont pas pu être pris en compte car ils présentaient un trop grand nombre de données manquantes, les rendant trop susceptibles de générer des biais.

2.5 Type d'étude :

Étude de cohorte rétrospective

2.6 Population étudiée :

L'échantillon de cette étude concerne les patients hospitalisés au CHU de Liège et présentant une RT-PCR issue d'un prélèvement nasopharyngé positive au SARS-CoV-2. La collecte de données concerne 5698 patients hospitalisés entre février 2020 et janvier 2024. Les facteurs associés cités et disponibles dans le point précédent et qui pourraient influencer la prévalence de l'embolie pulmonaire chez ces patients ont été pris en compte (comorbidités, paramètres hématologiques, vaccination, variant, etc.). La population étudiée présente un âge médian de 71 ans avec un taux légèrement plus élevé d'hommes (53,53 %). La présence d'embolie pulmonaire est datée sur base des comptes rendus des protocoles d'Angio-CT et de SPECT-CT.

2.7 Critère d'inclusion :

Les patients d'au moins 18 ans hospitalisés au CHU de Liège et présentant une RT-PCR positive au SARS-CoV-2.

2.8 Critère d'exclusion :

Si le patient a passé un Angio-CT et une scintigraphie de ventilation/perfusion pour suspicion d'embolie pulmonaire et qu'il existe une discordance entre les protocoles (présence d'embolie pulmonaire sur l'un et absence sur l'autre), le patient a été exclu afin de limiter de potentiels biais liés à une classification erronée (faux négatif ou faux positif).

2.9 Méthode d'échantillonnage et de recrutement :

Méthode non probabiliste par échantillonnage par choix raisonné via l'analyse rétrospective de données cliniques collectées durant l'hospitalisation du patient. Le recrutement repose sur la sélection de tous les patients du CHU de Liège éligibles via leur dossier médical et sur base des critères d'éligibilité susmentionnés. La base de données, issue de l'extraction initiale des données, a fait l'objet d'un contrôle qualité ayant conduit à l'exclusion de 747 patients (voir flowchart en annexe), avant l'application des modèles statistiques. Ainsi, les valeurs aberrantes ont été corrigées après consultation des dossiers concernés et les 461 doublons ont été retirés

de l'étude. Vu que l'étude est rétrospective et conformément à la réglementation belge, le consentement n'est pas requis.

2.10 Analyses statistiques :

2.10.1 Logiciels utilisés :

Les données ont été collectées dans un fichier Excel (Version 16.89.1), l'outil ETL Power Query a aussi été utilisé pour gérer la base de données. Les analyses statistiques de cette étude ont été réalisées à l'aide du logiciel R(2024.12.1+563).

2.10.2 Analyses descriptives :

Les caractéristiques des sujets de l'étude ont été étudiées à l'aide d'analyses descriptives, dans l'optique de résumer les distributions des variables continues et catégorielles. La normalité de chaque variables continues a été testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk, de la comparaison de la moyenne avec sa médiane, par l'analyse visuelle de la distribution du QQ-Plot et de l'histogramme, ce qui a permis de déterminer si les données suivent une distribution normale ou si une asymétrie est présente au sein de la distribution (41). Aucune des variables de l'étude ne suit une distribution normale car les test du Shapiro-Wilk sont significatifs, les valeurs des moyennes sont éloignés de celles des médianes et les distributions sont visuellement anormales pour chaque variables. Au vu des résultats obtenus sur la normalité, les variables quantitatives ont été exprimées par leur médiane et leurs intervalles interquartiles. Les variables catégorielles sont quant à elles résumées à l'aide de fréquences absolues et relatives (pourcentages), et la distribution des catégories a été examinée afin de comprendre la répartition des différents groupes au sein de l'échantillon étudié. Ces analyses descriptives ont permis de fournir un aperçu général des caractéristiques de l'échantillon et ont servi de base pour les analyses statistiques (42).

2.10.3 Modèle univarié :

Une régression logistique binaire univariée a été réalisée pour évaluer indépendamment l'effet de chaque variable indépendante sur la variable dépendante (la présence d'embolie pulmonaire). Cette analyse a permis d'identifier les variables potentiellement associées à la

survenue d'une embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Chaque variable a été testée individuellement et son effet a été estimé à l'aide d'un rapport de cotes (Odds Ratio - OR), accompagné de son intervalle de confiance à 95 % (IC 95%). Les variables présentant une p valeur inférieure ou égale à 0,05 ont été retenues pour l'analyse multivariée (43). Les résultats de la régression logistique univariée ont fourni une première idée des facteurs de risque associés à l'embolie pulmonaire, mais cette étape ne tiendra pas compte des variables confondantes. Ainsi, les associations observées seront explorées plus en détails dans l'analyse multivariée pour ajuster les effets de confusion potentiels.

2.10.4 Modèle multivarié :

En fonction des résultats obtenus dans le modèle univarié, une régression logistique binaire multivariée a été réalisée. Les variables incluses dans cette régression dépendent des résultats obtenus lors de la régression logistique binaire univariée (en utilisant un seuil de $p \leq 0,05$ pour la sélection initiale des variables). Les modèles multivariés ont été comparés ensuite en utilisant une méthode de sélection des variables stepwise avant/arrière. Le modèle global a été comparé au meilleur modèle issu de cette méthode. Le meilleur modèle a été choisi en fonction du critère d'information d'Akaike (AIC), avec un ajustement vérifié par les indices de concordance et discordance. Une attention particulière a été portée à la détection de multicolinéarité entre les variables indépendantes avant l'ajustement final du modèle. Pour ce faire, l'utilisation du Variance Inflation Factor (VIF) a permis de rejeter la présence de multicolinéarité dans les modèles multivariés et ce pour chacune des variables (44).

2.10.5 Données manquantes :

Le type de données manquantes a été investigué en évaluant si les données sont absentes de manière aléatoire (MCAR : Missing Completely at Random), de manière conditionnellement aléatoire (MAR : Missing at Random), ou non aléatoire (MNAR : Missing Not at Random). Le test de Little a été réalisé afin de vérifier si les données manquantes pouvaient être MCAR. Ce test est revenu significatif (p valeur $\leq 0,05$), ne suggérant donc pas que les données manquantes sont de type MCAR.

Dans l'optique de déterminer si les données manquantes étaient de type MAR ou MNAR, une approche exploratoire a été réalisée. Dans cette optique, une variable binaire a été créé pour chaque variable présentant des données manquantes, indiquant la présence (TRUE) ou l'absence (FALSE) de données pour chaque observation. Ces variables ainsi créées ont ensuite été utilisées comme variables dépendantes dans des analyses univariées dans le but de tester si certaines variables explicatives pouvaient prédire la présence de données manquantes ou non. Les résultats ainsi obtenus n'ont pas mis en évidence d'associations significatives, ce qui suggère que les données manquantes sont vraisemblablement de type MAR.

Cette classification des données manquantes a permis de déterminer la méthode adéquate pour les traiter. Si les données étaient MAR ou MCAR, des techniques d'imputation multiple auraient été utilisées, telles que la méthode d'imputation par régression stochastique ou l'imputation multiple par l'algorithme de Monte Carlo Markov Chain (MNI) ou le bootstrap implicite multiple (BIM) (45,46). Par ailleurs, vu que dans notre cas les données sont vraisemblablement de type MAR, la méthode d'imputation choisie est MICE (Multiple Imputation by Chain Equations) (47,48). Cette méthode a été favorisée car elle est plus adéquate pour traiter les données manquantes de type MAR. Cette méthode d'imputation a permis de minimiser les biais potentiels liés à l'absence de données, le tout en garantissant la robustesse des analyses statistiques (49).

Une attention particulière a été portée à la validation de l'imputation, notamment via la comparaison des modèles avant et après imputation. Après vérification, toutes les données manquantes sont de type MAR et ont donc été imputées par la méthode d'imputation MICE. Certaines variables ont été collectées mais elles présentaient un nombre trop important de données manquantes (plus de 40%), ce qui en cas d'imputation, étaient susceptibles de générer des biais. C'est notamment le cas de l'interleukine-6 et de la vitesse de sédimentation. Certaines pathologies associées n'ont pas été prises en compte car elles risquaient de ne pas être référencées si elles avaient été prises en charge dans un autre hôpital. C'est le cas des antécédents d'infarctus du myocarde, des pathologies rhumatoïdes, du syndrome des anti-phospholipides et des antécédents d'embolie pulmonaire. Les variables qui ont fait l'objet d'une imputation sont : le statut tabagique, la saturation en oxygène, la fréquence cardiaque, l'autonomie, la pneumonie à l'admission, le taux de LDH, la CRP, l'albumine et les D-dimères.

Les modèles statistiques ont été comparés avant et après imputation des données manquantes pour vérifier la stabilité et la cohérence des résultats. Cette démarche a permis de s'assurer de la qualité de l'imputation et par la même occasion de valider cette dernière, le tout en garantissant l'absence de biais potentiels liés à l'absence de données.

2.11 Outil et collecte de données :

La collecte de données a été réalisée en partenariat avec le service d'infectiologie du CHU de Liège via l'extraction de données provenant des dossiers médicaux des patients hospitalisés et positifs au COVID-19. Les protocoles d'imagerie médicale d'Angio-CT et de SPECT-CT de ventilation/perfusion ont été consultés et la présence d'embolie pulmonaire a été référencée dans la base de données. Les données ainsi collectées ont été référencées dans un dossier Excel dans l'optique d'être importées dans le logiciel R et SAS afin de réaliser des analyses statistiques univariées et multivariées. L'accord du Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège a été obtenu le 5/11/24 et ceci avant de commencer la collecte de données, la référence de la demande est le 2024/412. Le site GISAID référence les variants présents au cours du temps dans plusieurs pays, dont la Belgique, permettant donc d'identifier les variants les plus probables d'avoir infecté chaque patient durant l'hospitalisation. De plus, les rapports épidémiologiques de Sciensano ont été consultés pour corroborer les informations obtenues sur le site GISAID. La checklist « *STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies.* » sera utilisée lors de la rédaction du mémoire (50).

3. Résultats :

3.1 Statistiques descriptives :

3.1.1 Variables quantitatives :

L'hypothèse de normalité a été évaluée à l'aide du test du Shapiro-Wilk, d'inspections graphiques (QQ-plots et histogrammes) et d'une comparaison entre la moyenne et la médiane. Aucune des variables ne suit une distribution normale, les résultats seront donc exprimés par

leur médiane et leur intervalle interquartiles (IQR). À l'aide du flowchart, 5698 patients ont été inclus dans la base de données pour les analyses statistiques.

Paramètres démographiques, cliniques et hospitaliers :

Variables	Médiane (IQR)
Âge (années)	71 (59 – 81)
IMC (kg/m ²)	25,56 (22,28 – 29,41)
Durée d'hospitalisation (en jours)	11 (5 – 24)
PAM (mmHg)	86,56 (80,33 – 92,87)
SpO ₂ (%)	94,89 (93,25 – 96,33)
Fréquence cardiaque (bpm)	76,67 (69,00 – 85,57)
Charge virale (CT)	23,73 (18,03 – 31,59)

Tableau 1 : Distribution des paramètres démographiques, clinique et hospitaliers

Paramètres biologiques :

Variables	Médiane (IQR)
GFR (ml/minute)	64,42 (44,98 – 84,98)
D Dimères (ng/ml)	1071 (581 – 2270)
Globules Blancs (G/L)	7,41 (5,36 – 10,48)
Lymphocytes (G/L)	1,00 (0,65 - 1,5)
Neutrophiles (G/L)	5,41 (3,61 – 8,24)
Éosinophiles (G/L)	0,02 (0 - 0,1)
Monocytes (G/L)	0,57 (0,36 – 0,84)
LDH (UI/L)	267 (207 - 374)
Ferritine (μg/l)	501 (204 - 1206)
Fibrine (g/l)	4,73 (3,92 – 6,22)
Plaquettes (G/L)	223 (167 - 295)
Albumine (g/l)	37 (33 - 41)
Hémoglobine (g/dl)	12,7 (10,9 – 14,2)
Temps de Quick (s)	12,6 (11,9 – 13,6)
TGP ALAT (UI/l)	37 (26 - 57)
TGO ASAT (UI/l)	26 (16 – 44)

Créatine Kinase (UI/l)	92 (48 – 204)
CRP (mg/l)	45,6 (12,7 – 109,1)
Bilirubine totale (mg/dl)	0,58 (0,41 – 0,86)
Créatinine (mg/dl)	0,96 (0,74 – 1,34)
Urée (mmol/L)	41 (28,4 – 62,3)
Procalcitonine (ng/ml)	0,06 (0,01 – 0,12)

Tableau 2 : Distribution des paramètres biologiques

3.1.2 Variables qualitatives :

Les variables qualitatives de l'étude sont exprimées sous forme de fréquence absolue et relative (pourcentage).

Caractéristiques sociodémographiques et statuts cliniques :

Variables	Catégories	Fréquence absolue (N)	Fréquence relatives (%)
Sexe	Homme	3050	53,53
	Femme	2648	46,47
Tabac	Non-fumeur	3605	74,96
	Ancien fumeur	313	6,51
	Fumeur	891	18,53
Survie	Survie	4945	86,78
	Décès	753	13,22
Passage par les soins intensifs	Non	5460	95,82
	Oui	238	4,18
Statut vaccinal contre le SARS-CoV-2	Non vacciné	2135	52,48
	Vacciné	1933	47,52
Autonomie	Autonome	1566	35,40
	Aide partielle	688	15,55
	Non autonome	2170	49,05

Tableau 3 : Distribution des caractéristiques sociodémographique et des statuts cliniques

Comorbidités et antécédents médicaux :

Variables	Catégories	Fréquence absolue (N)	Fréquence relatives (%)
Hypertension artérielle	Non	464	12,69
	Oui	3191	87,31
Cancer	Pas de cancer	4620	81,08
	Autres cancers	611	10,72
	Cancer à risque intermédiaire	432	7,58
	Cancer à haut risque	35	0,61
Présence de métastases	Non	5475	96,61
	Oui	192	3,39
Insuffisance rénale chronique	Non	4424	77,64
	Oui	1274	22,36
BPCO	Non	4420	77,57
	Oui	1278	22,43
Passage récent au bloc opératoire	Non	4912	86,21
	Oui	786	13,79
Diabète	Non	3924	68,87
	Oui	1774	31,13
Chimiothérapie récente	Non	5376	94,35
	Oui	322	5,65

Tableau 4 : Distribution des comorbidités et des antécédents médicaux

Données cliniques liées à l'infection au SARS-CoV-2 :

Variables	Catégories	Fréquence absolue (N)	Fréquence relatives (%)
Embolie pulmonaire	Non	5495	96,44
	Oui	203	3,56
Variant	Alpha	2148	37,70
	Delta	756	13,27

Omicron	947	16,62
Omicron BA.2	497	8,72
Omicron BA.5	572	10,04
Omicron BQ.1	294	5,16
Omicron EG.5	105	1,84
Omicron JN.1	98	1,72
Omicron XBB1.5	281	4,93
Pneumonie à l'admission	Non	3093
	Oui	2605

Tableau 5 : Distribution des données cliniques liées à l'infection au SARS-CoV-23.2

3.2 Régression logistique binaire :

L'outcome de ces régressions logistiques binaires est la présence d'embolie pulmonaire ; la prévalence d'embolie pulmonaire dans l'étude est de 3,56 % (203 cas). Pour chaque variable, les 5698 observations étaient présentes pour les analyses statistiques.

3.2.1 Modèle univarié :

Présentation des résultats en univarié :

Variables		OR	IC 95%	P value
Variant (ref : Alpha)	Delta	1,04	0,69 - 1,54	0,85
	Omicron	0,55	0,34 - 0,86	0,011
	Omicron BA.2	0,78	0,45 - 1,29	0,361
	Omicron BA.5	0,43	0,22 - 0,78	0,009
	Omicron BQ.1	1,02	0,54 - 1,79	0,942
	Omicron EG.5	0,43	0,07 - 1,38	0,241
	Omicron JN.1	0,70	0,17 - 1,90	0,546
	Omicron XBB1.5	0,56	0,24 - 1,14	0,15
Sexe (ref : femme)		1,27	0,95 - 1,69	0,11
Age		1,01	0,99 - 1,02	0,11

IMC		1,01	0,99 - 1,04	0,23
Tabac (ref : Non-fumeur)	Ancien fumeur	1,73	1,06 - 2,69	0,02
	Fumeur	0,77	0,50 - 1,13	0,20
HTA		0,83	0,51 - 1,43	0,49
Survie (ref : survie)		1,24	0,83 - 1,80	0,28
Durée d'hospitalisation (en jours)		1,002	1,0002 - 1,0041	0,017
PAM		1,00	0,98 - 1,02	0,87
Sp02		0,91	0,86 - 0,97	0,002
Fréquence cardiaque		1,04	1,02 - 1,05	<0,001
Passage par les soins intensifs (ref : Non)		6,33	4,29 - 9,14	<0,001
Cancer (ref : pas de cancer)	Autres cancers	1,01	0,62 - 1,57	0,96
	Cancer à risque intermédiaire	1,60	1,00 - 2,45	0,041
	Cancer à haut risque	1,72	0,28 - 5,73	0,46
Présence de métastases (ref : Non)		1,52	0,74 - 2,77	0,21
Insuffisance rénale chronique (ref : Non)		0,93	0,65 - 1,30	0,69
BPCO (ref : Non)	Oui	1,40	1,02 - 1,90	0,033
Statut vaccinale	Non vacciné	1,04	0,77 - 1,41	0,79
Charge virale		1,01	0,99 - 1,03	0,18
GFR		1,000	0,992 - 1,001	0,69
Pneumonie à l'admission (ref : non)	Présence de pneumonie à l'admission	1,95	1,46 - 2,61	<0,001
Passage récent au bloc opératoire (ref : Non)		0,83	0,53 - 1,26	0,41
Diabète (ref : Non)	Diabétique	0,86	0,62 - 1,17	0,34

Autonomie (ref : totalement autonome)	Aide partielle	1,14	0,51 - 2,39	0,74
	Non autonome	1,86	1,12 - 3,20	0,02
Chimiothérapie récente (ref : Non)	Chimiothérapie récente (moins de 10 jours)	1,35	0,76 - 2,23	0,28
D Dimères		1,0001	1,00007 - 1,00011	<0,001
Globules Blancs		1,01	0,99 - 1,02	0,33
Lymphocytes		0,99	0,87 - 1,06	0,91
Neutrophile		1,02	0,99 - 1,05	0,09
Éosinophile		1,24	0,76 - 1,73	0,22
Monocyte		0,99	0,72 - 1,10	0,90
LDH		1,0005	1,0001 – 1,0009	0,009
Ferritine		1,0000	0,9999 – 1,0001	0,24
Fibrine		1,08	0,99 - 1,17	0,06
Plaquettes		1,001	0,999 – 1,002	0,18
Albumine		0,95	0,93 – 0,98	<0,001
Hémoglobine		1,01	0,96 – 1,08	0,64
Temps de Quick		1,00	0,96 - 1,02	0,83
TGP ALAT		0,999	0,996 – 1,001	0,54
TGO ASAT		1,000	0,9978 – 1,0004	0,69
Créatine Kinase		0,9999	0,9996 – 1,0001	0,56
CRP		1,003	1,001 – 1,004	0,001
Bilirubine totale		0,92	0,71 – 1,07	0,46
Créatinine		0,85	0,69 – 1,00	0,08
Urée		0,99	0,99 – 1,00	0,85
Procalcitonine		1,00	0,99 - 1,03	0,85

Tableau 6 : Régression logistique binaire univariée

Interprétation des résultats univariés :

Variables explicatives associées à un risque augmenté d'embolie pulmonaire :

Certaines des variables de la base de données étaient significativement liées à un risque plus important d'embolie pulmonaire. Les variables concernées étaient :

- Le fait d'être un ancien fumeur (OR = 1,73 ; IC95% [1,06 – 2,69] ; p=0,02)
- La durée d'hospitalisation (OR = 1,002 ; IC95% [1,0002 – 1,0041] ; p=0,017)
- L'augmentation de la fréquence cardiaque (OR = 1,04 ; IC95% [1,02 – 1,05] ; p<0,001)
- Avoir été aux soins intensifs durant l'hospitalisation (OR = 6,33 ; IC95% [4,29 – 9,14] ; p<0,001)
- Avoir eu un cancer qui touche les poumons, l'appareil gynécologique, la vessie, les testicules ou avoir eu un lymphome (OR = 1,60 ; IC95% [1,00 – 2,45] ; p=0,041)
- Avoir une bronchopneumopathie chronique obstructive (OR = 1,40 ; IC95% [1,02 – 1,90] ; p=0,033)
- Avoir présenté une pneumonie à l'admission (OR = 1,95 ; IC95% [1,46 – 2,61] ; p<0,001)
- Le fait d'être non autonome (OR = 1,86 ; IC95% [1,12 – 3,20] ; p=0,02)
- Avoir un taux élevé de D-dimères (OR = 1,0001 ; IC95% [1,00007 – 1,00011] ; p<0,001)
- Avoir un taux élevé de LDH (OR = 1,0005 ; IC95% [1,0001 – 1,0009] ; p=0,009)
- Avoir une CRP élevée (OR = 1,003 ; IC95% [1,001 – 1,004] ; p=0,001)

Variables protectrices :

Certaines des variables réduisent significativement le risque d'embolie pulmonaire. Les variables concernées sont :

- Le fait d'être affecté par le variant Omicron (OR = 0,55 ; IC95% [0,34 – 0,86] ; p=0,011) ou d'être affecté par le sous-variant d'Omicron BA.5 (OR = 0,43 ; IC95% [0,22 – 0,78], p=0,009)
- Avoir une SP02 élevée (OR = 0,91 ; IC95% [0,86 – 0,97] ; p=0,002)
- Avoir un taux d'Albumine élevé (OR = 0,95 ; IC95% [0,93 – 0,98] ; p<0,001)

Variable non significative notable :

Le fait d'être vacciné contre le SARS-CoV-2 présente une p valeur non significative (p = 0,79).

Sélection des variables pour le modèle multivarié :

Les variables sélectionnées pour la régression logistique multivariée sont celles présentant une p valeur inférieure à 0,05. Les variables qui feront donc partie de la régression logistique binaire multivariée sont : le fait d'être un ancien fumeur, la durée d'hospitalisation, l'augmentation de la fréquence cardiaque, avoir été aux soins intensifs durant l'hospitalisation, avoir eu un cancer qui touche les poumons, l'appareil gynécologique, la vessie, les testicules ou avoir eu un lymphome, être BPCO, avoir présenté une pneumonie à l'admission, le fait d'être non autonome, avoir un taux élevé de D-dimères, avoir un taux élevé de LDH, avoir une CRP élevée.

3.2.2 Modèle multivarié :

Présentation des résultats du modèle multivarié global :

Variables		OR	IC 95%	P value
Variant (ref : Alpha)	Delta	1,23	0,79 – 1,87	0,35
	Omicron	0,66	0,39 – 1,08	0,11
	Omicron BA.2	0,83	0,45 – 1,46	0,54
	Omicron BA.5	0,46	0,22 – 0,88	0,026
	Omicron BQ.1	1,22	0,61 – 2,25	0,55
	Omicron EG.5	0,60	0,10 – 2,02	0,49
	Omicron JN.1	0,58	0,13 – 1,73	0,39
	Omicron XBB1.5	0,58	0,22 – 1,26	0,21
Tabac (ref : non-fumeur)	Ancien	1,56	0,92 – 2,54	0,08
	Fumeur	0,79	0,50 – 1,21	0,29
Durée d'hospitalisation (en jours)	1,001		0,999 – 1,003	0,63
Sp02	0,95		0,90 – 1,01	0,09
Fréquence cardiaque	1,04		1,03 – 1,05	<0,001

Passage par les soins intensifs (ref : Non)		4,82	3,08 – 7,43	<0,001
Cancer (ref : Pas de cancer)	Autres cancers	1,07	0,64 – 1,71	0,79
	Cancer à risque	1,23	0,74 – 1,97	0,41
	Cancer à très haut risque	1,54	0,23 – 5,80	0,58
BPCO (ref : Non)		1,11	0,77 – 1,59	0,57
Pneumonie à l'admission (ref : Non)	Présence de pneumonie à l'admission	1,67	1,19 – 2,37	0,004
Autonomie (ref : Totalement autonome)	Aide partielle	1,01	0,62 – 1,61	0,98
	Non autonome	0,77	0,53 – 1,11	0,16
D Dimères		1,00009	1,00007 – 1,00010	<0,001
LDH		0,9994	0,9987 – 1,0001	0,09
Albumine		0,995	0,968 - 1,023	0,72
CRP		0,999	0,998 – 1,001	0,56

Tableau 7 : Régression logistique binaire multivariée

Interprétation des résultats du modèle multivarié global :

La valeur d'AIC du modèle multivarié global est de 1530 tandis que celle du modèle nul est de 1754, ce qui témoigne d'une amélioration de l'ajustement. La présence de multicolinéarité a été investiguée via les valeurs de VIF qui sont toutes inférieures à 5.

Variables explicatives associées à un risque augmenté d'embolie pulmonaire :

Dans le modèle multivarié global, certaines des variables de la base de données étaient significativement liées à un risque plus important d'embolie pulmonaire. Les variables concernées étaient :

- La fréquence cardiaque (OR = 1,04 ; IC95% [1,03 – 1,05] ; p<0,001)

- Avoir été hospitalisé dans le service de soins intensifs OR = 4,82 ; IC95% [3,08 – 7,43] ; p<0,001)
- Avoir présenté une pneumonie à l'admission. OR = 1,67 ; IC95% [1,19 – 2,37] ; p=0,004)
- Avoir des D-dimères augmentés (OR = 1,00 ; IC95% [1,00 – 1,00] ; p<0,001)

Variables protectrices :

- Au sein du modèle multivarié global, le fait d'être affecté par le sous-variant d'Omicron BA.5 a un effet protecteur sur le fait de développer une embolie pulmonaire (OR = 0,46 ; IC95% [0,22 – 0,88] ; p=0,026).

Variable non significative notable :

- *La variant Omicron original n'est plus significatif dans le modèle multivarié (OR = 0,66 ; IC95% [0,39 – 1,08] ; p=0,11).*

3.2.3 Modèles multivariés avec méthode de sélection Stepwise :

Présentation des résultats du modèle multivarié obtenus par sélection Stepwise :

Variables		OR	IC 95%	P valeur
Autonomie (ref : Totalement autonome	Aide partielle	1,21	[0,67, 2,18]	0,5290
	Non autonome	1,18	[0,71, 1,97]	0,5170
D Dimères		1,00008	[1,00006 – 1,00010]	<0,001
Fréquence cardiaque		1,03	[1,02 – 1,04]	<0,001
SP02		0,92	[0,87 - 0,98]	0,0130

Tableau 8 : Régression logistique binaire multivariée avec méthode de sélection STEPWISE

Interprétation des résultats du modèle multivarié obtenus par sélection Stepwise :

Le modèle final sélectionné présente une valeur d'AIC de 1513,08 qui est donc une valeur inférieure à celle du modèle multivarié global qui est de 1530. La valeur d'AIC obtenue est donc

le signe d'un bon compromis entre ajustement et complexité. De plus, la présence de multicolinéarité a été investiguée via les valeurs de VIF qui sont toutes inférieures à 5.

Variables explicatives associées à un risque augmenté d'embolie pulmonaire :

Dans le modèle multivarié avec méthode de sélection Stepwise, deux des variables de la base de données étaient significativement liées à un risque plus important d'embolie pulmonaire.

Les variables concernées sont :

- Avoir des D-dimères élevés (OR = 1,00008 ; IC95% [1,00006 – 1,00010] ; p<0,001)
- L'augmentation de la fréquence cardiaque (OR = 1,03 ; IC95% [1,02 – 1,04] ; p<0,001)

Variables protectrices :

- La saturation en oxygène (SP02) est significativement liée à un effet protecteur en ce qui concerne les embolies pulmonaires (OR = 0,92 ; IC95% [0,87 – 0,98] ; p=0,013).

4. Discussion :

Dans cette étude, l'incidence d'embolie pulmonaire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés au CHU de Liège a été évaluée à 3,56 % (203/5698). L'incidence a ensuite été investiguée et mise en corrélation avec ses facteurs de risque. Il est à noter que comme indiqué précédemment, l'incidence d'embolie pulmonaire dans la population générale est de 0,23 % (31). Ce qui appuie le fait que les formes graves du COVID-19 augmentent l'incidence d'embolie pulmonaire (51). Grâce aux résultats obtenus, il est désormais possible de reconstruire les hypothèses émises au début de l'étude et de pouvoir ainsi les infirmer ou les confirmer.

4.1 Hypothèse 1 :

« L'incidence de l'embolie pulmonaire varie significativement en fonction du variant du SARS-CoV-2 chez les patients COVID-19 positifs ». Le modèle multivarié global suggère que le sous-variant d'Omicron BA.5 est significativement associé à une probabilité réduite de développer une embolie pulmonaire par rapport aux autres variants (p=0,026). Toutefois, la variable « Variant » n'a pas été retenue dans le modèle final obtenu par sélection Stepwise. Il est à

souligner que l'absence de cette variable dans le modèle Stepwise peut être due à des effets suppressifs. Ce qui signifie que certaines variables éliminées lors de la sélection Stepwise seraient potentiellement liées à d'autres prédicteurs mais pas directement à la variable dépendante (52). Par ailleurs, la variable catégorielle « Variant » est composée de 9 modalités, ce qui peut induire une sous-estimation de l'effet global de la variable. Ce phénomène surtout lorsqu'une seule des catégories est significative aurait pu induire une sous-estimation de l'effet global de la variable conduisant à son exclusion lors de la sélection Stepwise (53).

Les résultats obtenus invitent à approfondir les recherches sur le variant Omicron BA.5 et sur son incidence moindre en matière de pathologie thromboembolique. L'odds ratio obtenu dans le modèle multivarié global suggère une diminution de 54% du risque d'embolie pulmonaire chez les patients infectés par ce variant. Il est aussi nécessaire de souligner qu'aucun des autres variants n'est significativement associé à un risque accru de développer une embolie pulmonaire.

4.2 Hypothèse 2 :

« L'incidence de l'embolie pulmonaire varie significativement en fonction de certains paramètres biologiques chez les patients hospitalisés pour COVID-19 ». Les D-dimères sont significativement associés dans tous les modèles réalisés aussi bien dans le modèle global que dans le modèle à sélection Stepwise. De plus, il est important de souligner que les D-dimères étaient hautement significatifs dans chacun de ces modèles ($p<0,001$), ce qui en fait un paramètre essentiel dans la prise en charge précoce des patients pour lesquels une embolie pulmonaire est suspectée.

La quantification des D-dimères doit donc être considérée comme un paramètre primordial lors de l'évaluation clinique des patients qui sont affectés par le SARS-CoV-2 afin de garantir une prise en charge précoce des troubles thromboemboliques. Il est aussi important de mentionner que de nombreuses autres études ont eu des résultats hautement significatifs pour les D-dimères en lien avec les embolies pulmonaires (17,18). Ce résultat semble en adéquation avec les recommandations du ERS (European Respiratory Society) pour le diagnostic et la prise en charge des embolies pulmonaires (26). Toutefois, il est important de

garder à l'esprit que des taux élevés de D-dimères peuvent être dues à beaucoup d'autres pathologies (par exemple : cancer, trauma, AVC, ...) (54) et qu'il est donc important d'être particulièrement attentif au cas clinique dans sa globalité et pas seulement sur l'augmentation des D-dimères.

4.3 Hypothèse 3 :

« La vaccination contre le SARS-CoV-2 impacte significativement l'incidence d'embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés pour COVID-19 ». Aucun impact de la vaccination sur l'incidence d'embolie pulmonaire n'a été démontré dans aucun des modèles et ce dès le modèle univarié ($p=0,79$). Néanmoins, il convient de souligner que, compte tenu de la taille insuffisante de l'échantillon de patients vaccinés partiellement, les patients ont été considérés comme vacciné à partir d'une dose de vaccin (17,18). Même si ce choix méthodologique est courant dans la littérature, il pourrait limiter l'estimation d'un éventuel effet protecteur du vaccin et notamment si l'effet protecteur dépend du nombre de doses.

Du point de vue de la Santé publique, bien que la vaccination contre le SARS-CoV-2 présente des bénéfices dans la prévention de certaines complications et notamment des formes graves du COVID-19 (55), cette étude n'a mis en évidence aucun argument en faveur de la vaccination en ce qui concerne la prévention des embolies pulmonaires.

4.4 Hypothèse 4 :

« L'incidence de l'embolie pulmonaire varie significativement en fonction de la présence de certaines comorbidités chez les patients hospitalisés pour COVID-19 ». L'augmentation de la fréquence cardiaque était significativement liée à la présence d'embolie et ce, dans tous les modèles ($p<0,001$). La saturation en oxygène quant à elle, a un effet protecteur dans le modèle Stepwise mais pas dans le modèle global ($p=0,013$), ce qui est en adéquation avec les résultats d'autres études (19). Il est à souligner que certaines comorbidités n'ont pas montré de lien significatif avec le fait de développé une embolie pulmonaire, c'est le cas de l'obésité, le cancer, la BPCO, l'insuffisance rénale et le diabète.

En ce qui concerne le fait d'être passé par les soins intensifs durant l'hospitalisation, l'odds ratio du modèle multivarié suggère que chez ces patients, il y a plus de risque de développer une embolie pulmonaire, ce qui est cohérent avec les résultats présents dans la littérature (56). Ce qui appuie l'argument selon lequel ces patients devraient suivre un Angio-CT ou une scintigraphie de ventilation/perfusion à leur sortie des soins intensifs.

Le modèle multivarié a aussi mis en évidence le fait que les patients présentant une pneumonie à l'admission étaient selon l'odds ratio plus à risque de développer une embolie pulmonaire. Ce point souligne donc la nécessité de surveiller les caractéristiques cliniques des patients affectés par le SARS-CoV-2 durant l'hospitalisation et surtout ceux qui auraient présenter une pneumonie à l'admission (ces derniers étant plus sujet à développer des formes graves du COVID-19) (57). Ce résultat concernant les pneumonies à l'admission est cohérent avec la littérature (58).

4.5 Points fort et limite de l'étude :

4.5.1 Points forts :

- Après consultation de plusieurs bases de données (PubMed, Google Scholar, Scopus), il s'agit de la première fois qu'une étude se penche sur l'association entre les variants du SARS-CoV-2 et l'incidence de l'embolie pulmonaire chez une population européenne hospitalisée.
- Un contrôle de qualité a été réalisé sur la base de données grâce à l'outil Power Query et à la consultation des dossiers médicaux.
- La taille de l'échantillon est conséquente avec un nombre de 5698 patients, ce qui permet de garantir une puissance statistique au sein de l'étude.
- L'étude comprend une grande diversité de variables englobant un maximum d'aspects cliniques, biologiques et virologiques, ce qui permet une approche globale et multifactorielle.
- L'ensemble de l'étude a été construite en suivant les recommandations de la checklist *"STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies"*. Le fait de suivre cette guideline permet d'augmenter la reproductibilité de

l'étude dans le cas où une nouvelle étude multicentrique à plus grande échelle devrait être envisagée.

4.5.2 Limites :

- Vu que l'étude réalisée s'avère être une étude rétrospective, cette dernière s'avère plus à risque de biais que si une étude prospective avait été réalisée.
- Certaines variables qui devaient initialement être collectées n'ont pas pu l'être car elles étaient trop à même de générer des biais au sein de l'étude. Ce point fait référence notamment à certaines pathologies associées car ces dernières auraient pu avoir été prises en charge dans un hôpital qui ne fait pas partie du CHU de Liège, ce qui aurait engendré des faux négatifs chez certains patients. Une étude prospective aurait permis d'englober la totalité des variables initialement prévues dans le protocole et ce, en permettant de limiter la présence de données manquantes.
- Dans le cas où la RT-PCR est combinée avec un CT scan, la sensibilité est de 94% (59) mais dans le cas où la RT-PCR est réalisée seule, le résultat de la RT-PCR présente plus de faux négatifs et de faux positifs. C'est surtout le cas pour les RT-PCR réalisées en début d'infection qui présente un taux de faux négatifs de 58,9 % selon la littérature (60). Il se peut donc que certains patients n'aient pas été inclus dans l'étude à tort alors que d'autres ont été inclus à tort dans l'étude.
- Il est aussi important de souligner que certaines variables de la collecte de données ont dû être exclues, en raison d'un nombre trop élevé de données manquantes (les variables concernées par ce point sont les suivantes : la vitesse de sédimentation et l'interleukine-6). Par ailleurs, certaines catégories ont dû être regroupées ; c'est le cas de la vaccination complète et partielle.
- En ce qui concerne l'incidence des embolies pulmonaires, due à l'urgence sanitaire et le manque de données scientifiques sur le SARS-CoV-2, surtout en début de pandémie, il est fort probable que certains cas d'embolie n'aient pas été identifiés et ce surtout en ce qui concerne le cas des patients hospitalisés aux soins intensifs.

5. Perspective :

Concernant les perspectives, plusieurs points méritent d'être abordés :

- Amélioration de l'étude actuelle et pistes de recherches : Pour améliorer l'étude actuelle, il faudrait envisager d'agrandir la taille de l'échantillon par le biais d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique. Via cette démarche, il pourra être possible de réaliser une étude encore plus représentative de la population des hôpitaux liégeois ou d'augmenter la validité externe de l'étude par le biais d'une étude multicentrique à l'échelle de la Wallonie, voire de la Belgique. Il est aussi envisageable de réaliser des études plus approfondies sur l'effet du sous-variant Omicron BA.5 sur d'autres pathologies thromboemboliques (TVP, AVC, infarctus du myocarde) (61) ainsi que sur les mécanismes physiopathologiques par lesquels ce sous-variant pourrait induire une protection contre les pathologies thromboemboliques.
- Applications cliniques : Il est aussi envisageable d'effectuer une quantification systématique des D-dimères des patients infectés par le SARS-CoV-2, en vue d'une surveillance et d'une prise en charge précoce des embolies pulmonaires chez les patients concernés. La fréquence cardiaque et la saturation en oxygène étant déjà systématiquement prises en compte, une surveillance accrue des patients ayant été aux soins intensifs et ayant présenté une pneumonie à l'admission devrait dès lors être envisagée à grande échelle. Travailler sur tous ces points permettrait d'améliorer les bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne la prise en charge des embolies pulmonaires chez les patients affectés par le SARS-CoV-2.
- Santé publique : Enfin, cette étude induit une réflexion quant à la rédaction et la mise à jour des protocoles de surveillance hospitalière et des programmes de prévention à destination des patients SARS-CoV-2 à risque élevé d'embolie pulmonaire. Elle apporte aussi des éléments à considérer dans l'évaluation de la pertinence d'une nouvelle couverture globale belge contre le SARS-CoV-2.

6. Conclusion :

L'élaboration de cette étude a permis de mettre en évidence plusieurs éléments clés. Tout d'abord, elle a montré que la vaccination contre le SARS-CoV-2 n'est pas associée à une variation significative de l'incidence des embolies pulmonaires chez les patients affectés par le COVID-19. Du point de vue de la santé publique, les résultats obtenus suggèrent que dans le cas précis des embolies pulmonaires, la vaccination n'a pas démontré d'effet protecteur et ne présente donc pas un argument pour une nouvelle couverture vaccinale globale en Belgique. Néanmoins, il convient de rappeler que la vaccination a un rôle crucial dans la prévention des formes graves dues à une infection au SARS-CoV-2 ainsi que dans la diminution de la morbi-mortalité. Ensuite, certains paramètres se sont avérés significativement associés au risque de développer une embolie pulmonaire. Il s'agit des D-dimères, de la fréquence cardiaque et de la saturation en oxygène, cette dernière ayant un effet protecteur. Ces paramètres sont facilement accessibles, peu coûteux durant l'hospitalisation et pourraient donc s'avérer très utiles dans l'évaluation précoce du risque d'embolie pulmonaire. De plus, certains facteurs de risque ont été mis en évidence comme le fait de présenter une pneumonie à l'admission ou d'avoir été aux soins intensifs durant le séjour à l'hôpital. Pour terminer, l'étude suggère un effet protecteur du sous-variant Omicron BA.5 par rapport aux autres variants en ce qui concerne l'incidence des embolies pulmonaires. Ce résultat ouvre donc la porte à de nouvelles pistes de recherche concernant l'interaction du variant BA.5 avec les pathologies thromboemboliques.

6.1 Financement :

Cette étude n'a bénéficié d'aucun financement et s'inscrit dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude de Master en Sciences de la Santé publique à l'ULiège.

6.2 Conflit d'intérêt :

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt. L'étude a été réalisée en collaboration avec le service d'infectiologie du CHU de Liège et dans un cadre académique et scientifique.

7. Bibliographie :

La bibliographie a été réalisée via l'outil Zotero :

1. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* sept 2012;12(9):687-95.
2. Tazerji SS, Shahabinejad F, Tokasi M, Rad MA, Khan MS, Safdar M, et al. Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. *Gene Rep.* mars 2022;26:101505.
3. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* mars 2021;93(3):1449-58.
4. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 21 août 2021;21(1):855.
5. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* sept 2017;20(3):135-40.
6. Murillo-Zamora E, Hernandez-Suarez CM. Survival in adult inpatients with COVID-19. *Public Health.* janv 2021;190:1-3.
7. SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Behnezhad F, Salehi MA, Barzegary A, et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e14.
8. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 9 août 2021;11(1):16144.
9. Asghar M, Hussain N, Shoaib H, Kim M, Lynch TJ. Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 1 nov 2020;10(6):508-13.
10. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, De Mel S, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg.* 19 févr 2021;104(4):1188-201.
11. Teimury A, Khameneh MT, Khaledi EM. Major coagulation disorders and parameters in

- COVID-19 patients. *Eur J Med Res.* 15 févr 2022;27(1):25.
12. Liao SC, Shao SC, Chen YT, Chen YC, Hung MJ. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* déc 2020;24(1):464.
13. Liu Y, Cai J, Wang C, Jin J, Qu L. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* sept 2021;9(5):1099-1111.e6.
14. Portier I, Campbell RA, Denorme F. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr Opin Hematol.* nov 2021;28(6):445-53.
15. Lippi G, Favaloro EJ. What We Know (and Do not Know) Regarding the Pathogenesis of Pulmonary Thrombosis in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* févr 2023;49(01):027-33.
16. Ali L, Sharif M, Naqvi SGA, Mohammed I, Baig MA, Sidratul Muntaha K, et al. To Study the Correlation of Clinical Severity and Cytokine Storm in COVID-19 Pulmonary Embolism Patients by Using Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA) Qanadli Clot Burden Scoring System. *Cureus* [Internet]. 20 mai 2023 [cité 24 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/70289-to-study-the-correlation-of-clinical-severity-and-cytokine-storm-in-covid-19-pulmonary-embolism-patients-by-using-computed-tomography-pulmonary-angiography-ctpa-qanadli-clot-burden-scoring-system>
17. Wada N, Li Y, Gagne S, Hino T, Valtchinov VI, Gay E, et al. Incidence and severity of pulmonary embolism in COVID-19 infection: Ancestral, Alpha, Delta, and Omicron variants. *Medicine (Baltimore).* 1 déc 2023;102(48):e36417.
18. Law N, Chan J, Kelly C, Auffermann WF, Dunn DP. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emerg Radiol.* août 2022;29(4):625-9.
19. García-Ortega A, Oscullo G, Calvillo P, López-Reyes R, Méndez R, Gómez-Olivas JD, et al. Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection. *J Infect.* févr 2021;82(2):261-9.
20. Welfens PJJ. Macroeconomic and health care aspects of the coronavirus epidemic: EU, US and global perspectives. *Int Econ Econ Policy.* mai 2020;17(2):295-362.
21. Stein PD, Freeman LM, Sostman HD, Goodman LR, Woodard PK, Naidich DP, et al. SPECT in Acute Pulmonary Embolism. *J Nucl Med.* déc 2009;50(12):1999-2007.
22. Cobes N, Guernou M, Lussato D, Queneau M, Songy B, Bonardel G, et al. Ventilation/perfusion SPECT/CT findings in different lung lesions associated with COVID-19: a

- case series. Eur J Nucl Med Mol Imaging. sept 2020;47(10):2453-60.
23. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. Am J Med. oct 2007;120(10):871-9.
24. Mansella G, Keil C, Nickel CH, Eken C, Wirth C, Tzankov A, et al. Delayed Diagnosis in Pulmonary Embolism: Frequency, Patient Characteristics, and Outcome. Respiration. 2020;99(7):589-97.
25. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. BMJ. 5 août 2020;m2177.
26. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 21 janv 2020;41(4):543-603.
27. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital Costs of Acute Pulmonary Embolism. Am J Med. févr 2013;126(2):127-32.
28. Lauring AS, Frydman J, Andino R. The role of mutational robustness in RNA virus evolution. Nat Rev Microbiol. mai 2013;11(5):327-36.
29. Lu P jun, Zhou T, Santibanez TA, Jain A, Black CL, Srivastav A, et al. COVID-19 Bivalent Booster Vaccination Coverage and Intent to Receive Booster Vaccination Among Adolescents and Adults — United States, November–December 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 17 févr 2023;72(7):190-8.
30. Addo IY, Dadzie FA, Okeke SR, Boadi C, Boadu EF. Duration of immunity following full vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. Arch Public Health. 2 sept 2022;80(1):200.
31. Stein PD, Huang H ling, Afzal A, Noor HA. Incidence of Acute Pulmonary Embolism in a General Hospital. Chest. oct 1999;116(4):909-13.
32. Schönborn L, Seck SE, Thiele T, Kaderali L, Hoffmann T, Hlinka A, et al. Long-term outcome in vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. J Thromb Haemost. sept 2023;21(9):2519-27.
33. Wang RL, Chiang WF, Shyu HY, Chen MH, Lin CI, Wu KA, et al. COVID-19 vaccine-associated acute cerebral venous thrombosis and pulmonary artery embolism. QJM Int J Med. 5 nov 2021;114(7):506-7.

34. 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*. 23 juill 2020;136(4):489-500.
35. Liu H, Guo N, Zheng Q, Zhang Q, Chen J, Cai Y, et al. Association of interleukin-6, ferritin, and lactate dehydrogenase with venous thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 16 mars 2024;24(1):324.
36. Kan Y, Yuan L, Meeks JK, Li C, Liu W, Yang J. The accuracy of V/Q SPECT in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Acta Radiol*. mai 2015;56(5):565-72.
37. Harvey RT, Gefter WB, Hrung JM, Langlotz CP. Accuracy of CT angiography versus pulmonary angiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism: Evaluation of the literature with summary ROC curve analysis. *Acad Radiol*. oct 2000;7(10):786-97.
38. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. juin 2019;104(6):1277-87.
39. GISAID [Internet]. 2025 [cité 27 janv 2025]. hCov-19 Variants Dashboard. Disponible sur: <https://gisaid.org/hcov-19-variants-dashboard/>
40. Sciensano [Internet]. 2025 [cité 27 janv 2025]. Surveillance of SARS-CoV-2 variants. Disponible sur: https://epidata.sciensano.be/epistat/dashboard/#covid_variants
41. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 1 déc 2012;10(2):486-9.
42. O'Rourke N, Hatcher L, Stepanski EJ, Hatcher L. A step-by-step approach to using SAS for univariate & multivariate statistics. 2nd ed. New York : Cary, NC : SAS: Wiley-Interscience; 2005. 514 p.
43. Faizi N, Alvi Y. Biostatistics Manual for Health Research: A Practical Guide to Data Analysis. London: Academic Press; 2023. 1 p.
44. Craney TA, Surles JG. Model-Dependent Variance Inflation Factor Cutoff Values. *Qual Eng*. 25 mars 2002;14(3):391-403.
45. Yuan Y. Multiple Imputation Using SAS Software. *J Stat Softw* [Internet]. 2011 [cité 6 oct 2024];45(6). Disponible sur: <http://www.jstatsoft.org/v45/i06/>
46. Enders CK. An SAS Macro for Implementing the Modified Bollen-Stine Bootstrap for Missing Data: Implementing the Bootstrap Using Existing Structural Equation Modeling Software. *Struct Equ Model Multidiscip J*. oct 2005;12(4):620-41.

47. Austin PC, White IR, Lee DS, Van Buuren S. Missing Data in Clinical Research: A Tutorial on Multiple Imputation. *Can J Cardiol.* sept 2021;37(9):1322-31.
48. Woods AD, Gerasimova D, Van Dusen B, Nissen J, Bainter S, Uzdavines A, et al. Best practices for addressing missing data through multiple imputation. *Infant Child Dev.* janv 2024;33(1):e2407.
49. Buuren SV, Groothuis-Oudshoorn K. **mice** : Multivariate Imputation by Chained Equations in *R*. *J Stat Softw* [Internet]. 2011 [cité 11 mai 2025];45(3). Disponible sur: <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>
50. STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies. [Internet]. Equator; Disponible sur: https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/10/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf
51. Tilliridou V, Kirkbride R, Dickinson R, Tiernan J, Yong GL, Van Beek EJ, et al. Pulmonary embolism severity before and during the COVID-19 pandemic. *Br J Radiol.* 1 juill 2021;94(1123):20210264.
52. Michael Olusegun A. Identifying the Limitation of Stepwise Selection for Variable Selection in Regression Analysis. *Am J Theor Appl Stat.* 2015;4(5):414.
53. Cohen A. Dummy Variables in Stepwise Regression. *Am Stat.* août 1991;45(3):226-8.
54. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med.* déc 2016;74(10):443-8.
55. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* janv 2022;114:252-60.
56. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* févr 2021;298(2):E70-80.
57. Nune A, Durkowski V, Titman A, Gupta L, Hadzhiivanov M, Ahmed A, et al. Incidence and Risk Factors of Long Covid in the Uk: A Single-Centre Observational Study. *J R Coll Physicians Edinb.* déc 2021;51(4):338-43.
58. El-Sayed MS, Jones TA. Risk of acute pulmonary embolism in COVID-19 pneumonia compared to community-acquired pneumonia: a retrospective case-control study. *Clin Radiol.* juill 2021;76(7):549.e17-549.e24.
59. He JL, Luo L, Luo ZD, Lyu JX, Ng MY, Shen XP, et al. Diagnostic performance between

CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med.* juill 2020;168:105980.

60. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST, Aghamir ZS, Shabestari AN, Reis LO, et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep.* 28 déc 2020;10(1):22402.

61. Knight R, Walker V, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, et al. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation.* 20 sept 2022;146(12):892-906.

8. Annexes :

8.1 Accord du comité d'éthique :

Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)



Sart Tilman, le 05/11/2024

Monsieur le Prof. F. FRIPPIAT
Monsieur le Thibaud GASPARD
Service de INFECTIOLOGIE CHU
CHU B35

Concerné: Votre demande d'avis au Comité d'Ethique
Notre réf: 2024/412

"Incidence de l'embolie pulmonaire lors d'une infection à Sars-Cov-2 : analyse des facteurs associés de l'embolie pulmonaire chez les patients COVID-positifs hospitalisés au CHU de Liège, une étude de cohorte rétrospective."

Protocole : v1

Cher Collègue,

Le Comité d'Ethique constate que votre étude n'entre pas dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Le Comité n'émet pas d'objection éthique à la réalisation de cette étude.

Vous trouverez, sous ce pli, la composition du Comité d'Ethique.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Prof. D. LEDOUX
Président du Comité d'Ethique

Note: l'original de la réponse est envoyé au Chef de Service, une copie à l'Expérimentateur principal.

C.H.U. de LIEGE – Site du Sart Tilman – Avenue de l'Hôpital, 1 – 4000 LIEGE
Président : Professeur D. LEDOUX
Vice-Présidents : Docteur G. DAENEN – Docteur E. BAUDOUX – Professeur P. FIRKET
Secrétariat administratif : 04/323.21.58
Coordination scientifique: 04/323.22.65
Mail : ethique@chuliege.be
Infos disponibles sur: <http://www.chuliege.be/orggen.html#ceh>



MEMBRES DU COMITE D'ETHIQUE MEDICALE
HOSPITALO-FACULTAIRE UNIVERSITAIRE DE LIEGE

Monsieur le Professeur Didier LEDOUX Intensiviste, CHU	Président
Monsieur le Docteur Etienne BAUDOUX Expert en Thérapie Cellulaire, CHU	Vice-Président
Monsieur le Docteur Guy DAENEN Honoraire, Gastro-entérologue, membre extérieur au CHU	Vice-Président
Monsieur le Professeur Pierre FIRKET Généraliste, membre extérieur au CHU	Vice-Président
Monsieur Resmi AGIRMAN Représentant des volontaires sains, membre extérieur au CHU	
Madame Viviane DESSOUROUX / Monsieur Pascal GRILLI (suppléant) Représentant (e) des patients, membres extérieurs au CHU	
Madame Régine HARDY / Madame la Professeure Adélaïde BLAVIER (suppléante) Psychologue, CHU	Psychologue, membre extérieure au CHU
Madame Isabelle HIERMANS Assistante sociale, CHU	
Monsieur le Professeur Maurice LAMY Honoraire, Anesthésiste-Réanimateur, membre extérieur au CHU	
Madame la Docteure Marie-Paule LECART Rhumato-gériatre, CHU	
Madame Marie LIEBEN Philosophe, membre extérieure au CHU	
Madame Patricia MODANESE Infirmière cheffe d'unité, CHU	
Madame la Professeure Anne-Simone PARENT Pédiatre, CHU	
Monsieur le Professeur Marc RADERMECKER Chirurgien, CHU	
Monsieur Stéphane ROBIDA Juriste, membre extérieur au CHU	
Madame Isabelle ROLAND / Monsieur le Professeur Vincent SEUTIN (suppléant) Pharmacien, CHU	Pharmacologue, ULiège
Madame la Docteure Liliya ROSTOMYAN Endocrinologue, membre extérieure au CHU	
Madame la Docteure Isabelle RUTTEN Radiothérapeute, membre extérieure au CHU	
Madame Cécile THIRION Infirmière cheffe d'unité, CHU	

8.2 STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies* :

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *case-control studies*

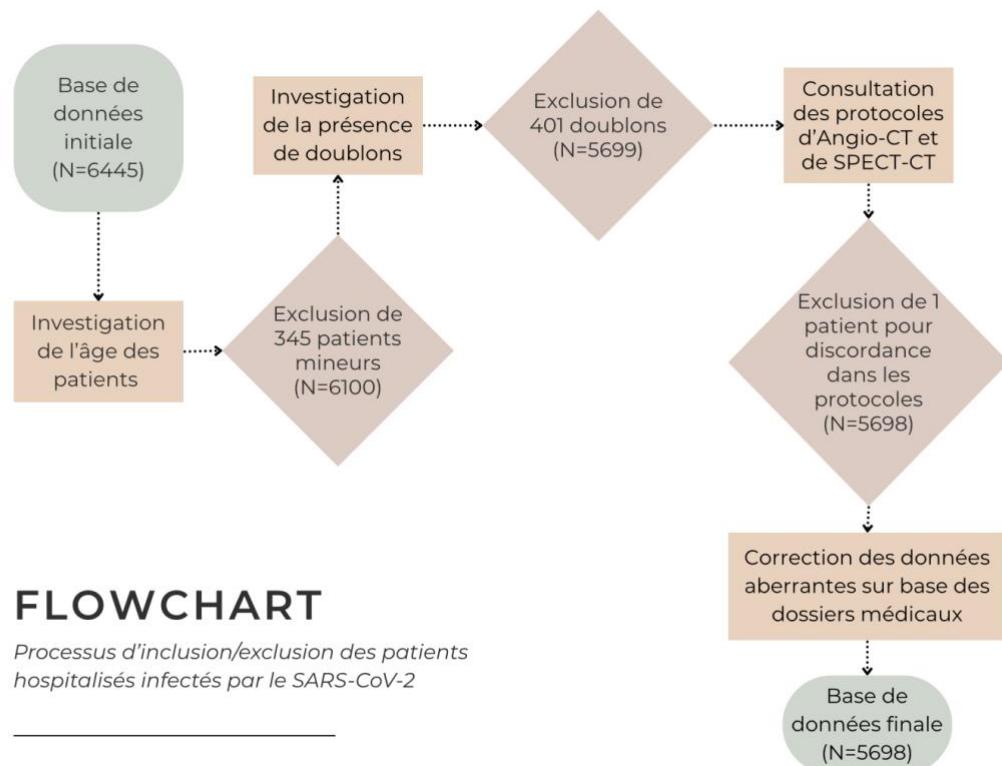
	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2 7
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	10-15
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	13-15
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	15 & 17
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	15 & 18
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls (b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	18 & 19 X
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	16 & 17
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	16-17 & 22
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	18-22
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	18 & 19
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	19-22
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed (e) Describe any sensitivity analyses	19-22 19-22 20-22 X 19 - 22
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	23 & 52 23 & 52 23 & 52
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	22-26

Outcome data	(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest		24-26
	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	24-26
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	26-33
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	30-33
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	33-36
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	37
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	33-36
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	38
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	39

*Give information separately for cases and controls.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

8.3 Flowchart : Diagramme de sélection des patients



8.4 Lettre au promoteur :



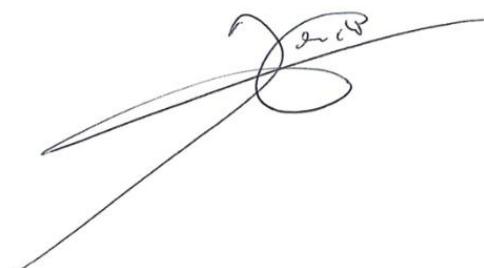
Je soussigné Dr DARCIS, Gilles, Docteur spécialiste en infectiologie, certifie avoir pris connaissance du document intitulé « Être un promoteur pour un mémoire dans le cadre du Master en Sciences de la santé publique, document à l'attention des futurs (co-) promoteurs et je m'engage à suivre et soutenir M GASPARD Thibaud dans la réalisation de son mémoire de fin d'étude.

Cet engagement est valable pour une durée de 1 année académiques. Si le travail de l'étudiant n'a pas abouti dans ce délai, sa demande de soutien devra être renouvelée.

Fait à
Liège....., le 13/10/2025

DARCIS Gilles

Signature

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'DARCIS Gilles'. The signature is fluid and cursive, with a large, stylized 'G' at the beginning.

8.5 Engagement de non-plagiat :



Engagement de non plagiat.

Je soussigné(e) GASPARD Thibaud

Matricule étudiant : S220267

Déclare avoir pris connaissance de la charte anti-plagiat de l'Université de Liège et des dispositions du Règlement général des études et des évaluations. Je suis pleinement conscient(e) que la copie intégrale ou d'extraits de documents publiés sous quelque forme que ce soit (ouvrages, publications, rapports d'étudiant, internet, etc...) sans citation (i.e. mise en évidence de la citation par des guillemets) ni référence bibliographique précise est un plagiat qui constitue une violation des droits d'auteur relatifs aux documents originaux copiés indûment ainsi qu'une fraude. En conséquence, je m'engage à citer, selon les standards en vigueur dans ma discipline, toutes les sources que j'ai utilisées pour produire et écrire le mémoire que je dépose.

Fait le 29/04/25

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gaspard Thibaud'.