



HAL
open science

Retentissement rénal de l'embolie pulmonaire : fréquence, intérêt pronostique et évolution.

Martin Murgier

► To cite this version:

Martin Murgier. Retentissement rénal de l'embolie pulmonaire : fréquence, intérêt pronostique et évolution.. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSES033 . tel-03721042

HAL Id: tel-03721042

<https://theses.hal.science/tel-03721042>

Submitted on 12 Jul 2022

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.



N°d'ordre NNT : 2021LYSES033

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Jean Monnet

Ecole Doctorale N° 488
Sciences, Ingénierie, Santé

Discipline : Biologie, Médecine, Santé
Spécialité : Recherche Clinique

Soutenue publiquement le 16/11/2021, par :

Martin MURGIER

Retentissement rénal de l'embolie pulmonaire : fréquence, intérêt pronostique et évolution

Devant le jury composé de :

Olivier SANCHEZ/ PU-PH / Médecine Intensive et Réanimation / AP-HP	Président
Laurent PAPAZIAN /PU-PH/ /Médecine Intensive et Réanimation / AP-HM	Rapporteur
Olivier SANCHEZ/ PU-PH / Médecine Intensive et Réanimation / AP-HP	Rapporteur
Fabrice ZENI/ PU-PH / Médecine Intensive et Réanimation / CHU St Etienne	Examineur
Manuel MONREAL / PU-PH/ Médecine Interne/ Hospital de Badalona Germans Trias i Pujol, Universidad Católica de Murcia, Spain	Examineur
Michael DARMON/ PU-PH / Médecine Intensive et Réanimation / AP-HP	Examineur
Isabelle MAHE / PU-PH / Médecine interne / AP-HP	Examinatrice
Laurent BERTOLETTI / PU-PH / Médecine Vasculaire et Thérapeutique/CHU St Etienne	Directeur de thèse

Résumé

Rationnel et objectifs - L'embolie pulmonaire (EP) est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire. La stratification actuelle du pronostic d'EP aiguë est basée sur l'évaluation de l'état hémodynamique, et chez les patients sans instabilité hémodynamique sur la combinaison d'un score clinique (comme le score PESI, pour Pulmonary Embolism Severity Index -ou sa version simplifiée sPESI), et de marqueurs de retentissement cardiaque (morphologiques et/ou biologiques). Ces investigations permettent de classer les patients dans des groupes à risque de mortalité : faible, intermédiaire (faible ou élevé) et à haut-risque. L'atteinte hémodynamique résultante d'une EP aiguë peut avoir des conséquences sur des organes distants tels que les reins, que ce soit via la congestion veineuse ou la diminution du débit de filtration glomérulaire, pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë (IRA).

Les objectifs de notre travail étaient de déterminer la fréquence de l'IRA, évaluer son impact potentiel sur l'évolution clinique, et déterminer le profil évolutif de la fonction rénale, chez des patients présentant une embolie pulmonaire aiguë.

Principaux résultats - *La première partie de la thèse* s'est concentrée sur la fréquence de l'IRA chez les patients atteints d'EP aiguë, ainsi que son impact sur l'évolution des patients. Les résultats de notre étude suggèrent que l'IRA (telle que définie par les recommandations internationales KDIGO) est fréquente, près d'un tiers, chez les patients atteints d'EP. En outre, les patients souffrant d'EP et présentant une IRA ont également un risque plus élevé de décès et d'hémorragie fatale. L'IRA en soi peut contribuer à un plus mauvais pronostic.

La deuxième partie de la thèse visait à déterminer la valeur ajoutée de l'IRA, comme potentiel outil additionnel à la stratification du risque faite sur la base de l'état hémodynamique, et du sPESI chez les patients avec une EP aiguë. La présence d'une IRA était associée à une augmentation de la mortalité à 30 jours non seulement dans l'ensemble du groupe étudié, mais aussi dans chacune des différentes strates pronostique (faible risque, à risque intermédiaire et à haut risque). De plus, la présence d'une IRA était associée à une augmentation du risque d'hémorragie majeure chez les patients à faible risque, mais aussi chez ceux à risque intermédiaire, par rapport aux patients sans IRA.

La troisième partie de la thèse a étudié la durée de l'IRA après une EP. Nous avons retrouvé une récupération fréquente (73%) et précoce (<7 jours) d'une fonction rénale normale, chez les patients atteints d'EP symptomatique aiguë. Cependant, environ un quart des patients n'avaient pas récupéré complètement au 90^{ème} jour.

Conclusion - L'IRA est une complication fréquente de l'EP, et est associée à une augmentation du risque de décès et d'hémorragie majeure. Son intégration dans la stratification pronostique semble améliorer la capacité de discrimination de celle-ci. Les $\frac{3}{4}$ des patients récupèrent une fonction rénale normale dans la semaine suivant la prise en charge.

Des travaux ultérieurs seront nécessaires pour déterminer la capacité discriminante du statut rénal après intégration des marqueurs de retentissement cardiaque (en particulier des biomarqueurs), comme de l'impact de la non-récupération d'une fonction rénale normale sur le pronostic global.

Mots clés : Embolie pulmonaire, Insuffisance rénale aiguë, pronostique

Abstract

Rational and objective - Pulmonary embolism (PE) is a leading cause of cardiovascular death. The current prognosis stratification of acute PE is based on the assessment of haemodynamic state, and in patients without haemodynamic instability on the combination of a clinical score (such as the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) score or its simplified version sPESI), and markers of cardiac impact (morphological and/or biological). These investigations allow to classify patients in groups at risk of mortality: low, intermediate (low or high) and high risk. Hemodynamic compromise resulting from acute PE can lead to dysfunction of distant organs including kidneys, either via venous congestion or decrease in glomerular filtration rate, which may lead to acute kidney injury. The objectives of our work were to determine the frequency of AKI, to evaluate its potential impact on the clinical course, and to determine the evolutionary profile of renal function in patients with acute PE.

Main results - *The first part of the thesis* focused on the frequency of AKI in acute PE patients and its impact on patient outcomes. The results of our study suggest that AKI (as defined by the international KDIGO guidelines) is common, nearly one-third, among patients with PE. In addition, PE patients with AKI also had higher risk in PE-related death and fatal bleeding. AKI itself may contribute to a worse prognosis.

The second part of the thesis aimed to determine the incremental value of AKI, as a potential additional tool to risk stratification based on hemodynamic status, and sPESI in patients with acute PE. The presence of AKI was associated with increased 30-day mortality not only in the whole study group, but also in each of the different prognostic strata (low-risk, intermediate-risk, and high-risk). In addition, the presence of AKI was associated with an increased risk of major bleeding in low-risk patients, but also in intermediate-risk patients, compared with patients without AKI.

The third part of the thesis studied the duration of AKI after PE. We found frequent (73%) and early (<7 days) recovery of normal renal function, in acute symptomatic PE patients. However, approximately one quarter of patients had not fully recovered by day 90.

Conclusion - AKI is a frequent complication of PE and is associated with an increased risk of death and major bleeding. Its inclusion in prognostic stratification appears to improve its discriminatory ability. About $\frac{3}{4}$ of patients recover normal renal function within 1 week of management. Further work will be needed to determine the discriminative capacity of renal status after integration of cardiac markers (especially biomarkers), as well as the impact of non-recovery of kidney function on the overall prognosis.

Key Words: Pulmonary embolism, acute kidney injury, prognostic

Sommaire

Table des matières

Liste des figures	1
Liste des tableaux	2
Liste des abréviations	3
Remerciements	4
I. Introduction générale	8
I.1. Épidémiologie, physiopathologie et prise en charge de l'embolie pulmonaire	8
I.1.1. Incidence et mortalité	8
I.1.2. Facteurs de risque	8
I.1.3. Physiopathologie	9
I.1.3.a. Retentissement hémodynamique	10
I.1.3.b. Conséquences respiratoires	13
I.1.4. Évaluation du pronostic et de la stratification du risque d'embolie pulmonaire	14
I.1.5. Marqueurs de dysfonction cardiaque dans l'embolie pulmonaire	16
I.1.6. Traitements de la phase aiguë : aperçu des molécules anticoagulantes et fibrinolytiques	18
I.2. L'insuffisance rénale aiguë	19
I.2.1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë	19
I.2.2. Épidémiologie	22
I.2.3. Causes de l'insuffisance rénale aiguë	22
I.2.4. Anticoagulation et insuffisance rénale aiguë	23
I.2.5. Facteurs pronostiques	24
I.3. Interrelation embolie pulmonaire et insuffisance rénale aiguë	26
I.3.1. Définition et classification du syndrome cardio-rénal	26
I.3.2. Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire et du syndrome cardio-rénal	29
I.4. Objectifs et hypothèses du travail	32
II. Fréquence et impact pronostic de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients porteurs d'une embolie pulmonaire aiguë	33
II.1. Introduction et contexte	33
II.2. Article	35
III. Impact pronostic de l'insuffisance rénale aiguë comme outil de stratification chez les patients atteints d'embolie pulmonaire aiguë. Données du registre RIETE.	42
III.1. Introduction et contexte	42
III.2. Article	44
IV. Récupération d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints d'embolie pulmonaire : une étude monocentrique	54

IV.1.	Introduction et contexte	54
IV.2.	Article	55
V.	Conclusion générale et perspectives	60
	Références	64
	Annexes	75
	Annexe 1: What's next after the clot? Residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: From imaging finding to clinical consequences	75
	Annexe 2: Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients: where do we go from here?	85

Liste des figures

<i>Figure 1 Mécanisme de l'embolie pulmonaire [25].</i>	10
<i>Figure 2 Relation entre postcharge et volume d'éjection.</i>	11
<i>Figure 3 Aspect normal et anormal du ventricule droit (VD) et gauche (VG) selon la postcharge. a) Représentation de l'aspect systolique et diastolique normal des ventricules droit et gauche. b) ventricule droit dilaté qui bombe dans le ventricule gauche suite à l'augmentation de la postcharge.</i>	12
<i>Figure 4 Physiopathologie du choc dans l'embolie pulmonaire grave [25] AP : artère pulmonaire ; DC : débit cardiaque ; EP : embolie pulmonaire ; O₂ : dioxygène, VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VES : volume d'éjection systolique. Adapté de [37].</i>	13
<i>Figure 5 Stratégie de stratification du risque d'embolie pulmonaire aiguë Adapté de [49] PAs : pression artérielle systolique ; TDM : tomодensitométrie ; ETT : échographie transthoracique ; VD : ventricule droit ; PESI : Pulmonary Embolism Severity Index ; sPESI : simplified Pulmonary Embolism Severity Index</i>	16
<i>Figure 6 Principales stratégies thérapeutiques selon la stratification du risque de l'embolie pulmonaire Adapté de [69].</i>	19
<i>Figure 7 Relation théorique entre le taux de filtration glomérulaire (GFR) et la créatinine sérique (SCr) dans le temps, en mettant l'accent sur l'impact possible d'interventions opportunes sur l'évolution des lésions rénales. Adapté des références. [78,79].</i>	21
<i>Figure 8 Conséquences d'une insuffisance rénale aiguë sur les organes distants [105]</i>	25
<i>Figure 9 Pathogénèse du syndrome cardio-rénal de type 1. ADHF: décompensation cardiaque aiguë; AKI : insuffisance rénale aiguë. CKD : insuffisance rénale chronique; CRS : syndrome cardio-rénal; RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone.....</i>	28
<i>Figure 10 Pathogénèse de l'insuffisance rénale aiguë en cas d'hypertension pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque droite [160]. RVF : dysfonction ventriculaire droite; LV : ventricule gauche ; CO : débit cardiaque ; EF : fraction d'éjection ; RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone.....</i>	31

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 Scores cliniques PESI original et simplifié</i>	<i>15</i>
<i>Tableau 2 Diagnostic et staging de l'insuffisance rénale aiguë</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 3 Estimation de la créatinine sérique basale</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 4 Classification du syndrome cardio-rénale basé sur la conférence de consensus de l' Acute Dialysis Quality Initiative</i>	<i>27</i>

Liste des abréviations

AOD : anticoagulant oraux direct

CG : Cockcroft and Gault

CrS : créatinine sérique

DFG : débit de filtration glomérulaire

EP : embolie pulmonaire

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

HTP : hypertension pulmonaire

ICD : insuffisance cardiaque droite

ICG : insuffisance cardiaque gauche

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

IVD : insuffisance ventriculaire droite

IVG : insuffisance ventriculaire gauche

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MVTE : maladie veineuse thromboembolique

PVC : pression veineuse centrale

PESI : Pulmonary Embolism Severity Index

sPESI : simplified Pulmonary Embolism Severity Index

RIETE : Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica

RVP : résistance vasculaire pulmonaire

TVP : thrombose veineuse profonde

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

Remerciements

Monsieur le Professeur Olivier Sanchez, Président et Rapporteur,

C'est pour moi un grand plaisir et un grand honneur que de vous avoir comme président et rapporteur de cette thèse. Je vous suis profondément reconnaissant de vous être rendu disponible pour juger ce travail.

Soyez assuré, Monsieur, de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Laurent Bertolotti, Directeur de thèse,

C'est avec toi que tout a commencé. Tu m'as initié à la recherche et m'as guidé tout au long de ce travail. Je tiens à te témoigner particulièrement ma reconnaissance pour ton accompagnement inconditionnel, ta patience et ta disponibilité en tant que directeur de thèse. Je mesure la chance d'avoir bénéficié de cet encadrement sur mesure qui m'a offert une autonomie bienveillante tout en m'assurant une disponibilité de chaque instant. Ton encadrement ne s'est pas limité aux conseils et directives scientifiques, tu as beaucoup donné de ton temps et de ton énergie pour me soutenir et m'accompagner.

Soyez assuré, Monsieur et Cher Maître, de ma profonde gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Laurent Papazian, Rapporteur,

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter d'être rapporteur pour cette thèse. Ce fut pour moi une très grande chance d'être lu et corrigé par une personnalité aussi reconnue à la fois dans le domaine de la Réanimation mais aussi dans celui de la recherche. J'en profite pour vous remercier infiniment pour votre accueil dans votre service lorsque j'étais interne, pour m'avoir transmis vos valeurs, vos connaissances et pour m'avoir fait rencontrer des gens formidables avec qui j'ai pu travailler et apprendre. Un grand merci pour le savoir que vous avez pu me transmettre mais aussi pour votre gentillesse, disponibilité et bienveillance qui m'ont permis d'évoluer sereinement lors de mon stage dans votre service. Ce fût une expérience inoubliable et pleine de nouveaux apprentissages.

Vous acceptez aujourd'hui de participer au jury de ma thèse d'Université : C'est un honneur pour moi, soyez assuré de mon profond respect et de mon amitié sincère. Ce travail est l'occasion de vous dire mon admiration et ma reconnaissance

Soyez assuré, Monsieur et Cher Maître, de ma profonde gratitude et de mon profond respect

Monsieur le Professeur Fabrice Zeni, Examineur,

C'est pour moi un grand honneur de vous compter dans mon jury. Je vous remercie d'avoir pris le temps nécessaire à l'évaluation de cette thèse et d'avoir accepté d'y assister. Votre présence lors de cette étape de ma vie universitaire est très importante pour moi. Je vous suis reconnaissant de m'avoir donné la chance de pouvoir travailler dans votre service de Réanimation, pour m'avoir encouragé à faire de la recherche et poursuivre ce beau métier qu'est la réanimation, et pour m'avoir guidé au cours de toutes ces années. Pour tout ce que vous m'avez apporté humainement.

Vous m'avez toujours soutenu et permis de travailler dans votre service. Je suis conscient de tout ce que je vous dois. Je tiens aujourd'hui à vous témoigner mon immense respect, ma gratitude et mon admiration. Je vous remercie aussi pour votre implication pour la faculté de Médecine de Saint-Étienne. Enfin, merci pour la confiance que vous m'avez accordé depuis le premier jour.

Soyez assuré, Monsieur et Cher Maître, de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Michael Darmon, Examineur,

Tu as aussi été à l'initiative de ce projet et tu as tout fait pour qu'il aboutisse. Tu m'as toujours soutenu et permis de mener à bien les travaux de cette thèse tout au long de mon clinat. Ta clairvoyance et ta rigueur ont guidé ce travail. Je suis conscient de toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté et de tout ce que tu m'as appris lorsque j'ai eu le privilège de travailler à tes côtés. Tu m'as appris l'importance du raisonnement physiopathologique pour les patients de Réanimation. Merci pour ta capacité à faire grandir les gens, à les pousser vers l'avant, à les guider et à valoriser les travaux réalisés.

Je tiens aujourd'hui à te témoigner mon immense respect, ma gratitude et mon admiration.

Soyez assuré, Monsieur et Cher Maître, de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Madame le Professeur Isabelle Mahe, Examinatrice,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Je vous remercie d'avoir consacré du temps à la lecture critique de mon manuscrit et d'apporter votre expertise à ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Manuel Monreal Bosch, Examineur,

It is a great pleasure and honour for me to have you as a member of my jury. I would like to express my gratitude to you for allowing me to work on the data of your RIETE register and to "join" this great team.

I can't thank you enough for the help you have given me over the last few months, your kindness, your great availability, but also for the subject that brings us together today. I thank you for having involved me in the RIETE adventure. You have accompanied me throughout this research work and you have contributed to its development.

For the honour and the pleasure you give me by taking part in my thesis committee.

Please be assured of my greatest respect and find here the expression of my deepest gratitude.

Aux services de Réanimation Médicale du CHU de Saint-Etienne et de Montbrison, médecins, internes, externes, cadres de santé, infirmières et infirmiers, aides-soignant(e)s, kinésithérapeutes, agents de service hospitaliers, secrétaires. Vous m'avez accompagné pendant toutes ces années et il en reste encore quelques-unes à faire ensemble. La Réanimation est synonyme d'EQUIPE, de familles, et c'est pour moi un symbole très fort.

J'exprime mes remerciements à tous mes collègues passés et présents

A ma famille,

A mon père : le rein est une histoire de famille...

A Nana, mes oncles et tante, cousins et cousines.

A Nasrine, merci pour ton soutien et ta présence au quotidien

À mes amis,

A La tribu (David, Sophie, Gabin et César) toujours là pour moi et merci pour tous les bons moments passés et ceux à venir,

A Idriss, Mohamed, Régine, Aurore et tous les autres

Je dédie cette thèse d'Université à ma **mamie Lucie** et ma **maman Catherine** qui ont toujours été là pour moi et c'est en pensant à vous que j'ai pu avoir la force de continuer dans les moments les plus difficiles. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon Amour pour vous. Je ne suis pas celui qui exprime le mieux ses sentiments mais sachez que je vous Aime Fort.

« Une maman formidable donne toujours une grand-mère exceptionnelle »

I. Introduction générale

I.1. Épidémiologie, physiopathologie et prise en charge de l'embolie pulmonaire

I.1.1. Incidence et mortalité

Avec la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire (EP) est l'une des principales présentations de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). L'EP est la troisième cause des décès cardiovasculaires après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral [1]. L'EP reste une cause majeure de morbi-mortalité et d'hospitalisation en Europe [2].

Le taux d'incidence annuel de l'EP se situent entre 60 et 100 pour 100 000 habitants au niveau international [3] et augmente à l'échelle mondiale au cours des dernières décennies [4]. Cette augmentation est probablement due à l'évolution démographique et à l'amélioration de l'imagerie médicale [5–8]. Le risque d'EP augmente avec l'âge avec un risque qui double approximativement à chaque décade à partir de 40 ans [4]. Paradoxalement, la mortalité liée à l'EP en Europe entre 2000 et 2015 diminue. Cette baisse de mortalité peut notamment être attribuée à sa meilleure prise en charge [9].

Le taux de récurrence de l'EP est d'environ 22% après 5 ans [10]. Dans les études observationnelles, le risque de récurrence d'EP après un premier épisode est trois fois plus important que pour les patients présentant un épisode de TVP. Outre la récurrence de MVTE, les patients qui ont survécu à une EP aiguë présentent une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire, de cancer et une qualité de vie altérée en lien avec une limitation fonctionnelle durable [11]. La limitation fonctionnelle engendrée peut-être dû à une obstruction vasculaire résiduelle pulmonaire pouvant être présente chez 46 - 66% à 3 mois [12,13]. La compréhension de cet impact m'a permis de m'associer à un travail de synthèse sur la place de la scintigraphie dans l'imagerie vasculaire pulmonaire (**Annexe 1**).

I.1.2. Facteurs de risque

La MVTE est une maladie multifactorielle combinant des facteurs de risque génétiques, acquis et d'origine mixte [14]. Dans 50% des cas, aucun facteur n'est identifié. La triade de Virchow,

i.e., stase, lésion de la paroi vasculaire et hypercoagulabilité, peut être utilisée pour évaluer le risque du patient de développer des thrombus.

Parmi les facteurs de risque acquis, on retrouve la chirurgie et l'hospitalisation prolongée. D'autres facteurs augmentant le risque de MVTE tels que le cancer [15], les maladies inflammatoires [16], les infections [17], l'hyperthyroïdie [18] et les maladies rénales [19]. La contraception orale, le traitement hormonal substitutif et la grossesse peuvent entraîner un état d'hypercoagulabilité à l'origine d'un risque accru de MVTE [20]. Enfin, l'obésité semble être associée systématiquement à un risque accru de MVTE sans que l'on sache vraiment si cela est dû à un état d'hypercoagulabilité ou à d'autres mécanismes (e.g., mobilité réduite, compression veineuse, comorbidité associée) [21].

Les facteurs de risque de l'EP se recoupent largement avec ceux de la TVP. Certains facteurs de risque peuvent être à l'origine d'un risque d'EP plus élevé que pour la TVP tels que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [22], la pneumonie [23] et la drépanocytose [24].

Enfin, la fibrillation auriculaire pourrait être liée à la survenue d'une EP, en particulier dans les semaines qui suivent un diagnostic récent de fibrillation auriculaire [25,26].

I.1.3. Physiopathologie

L'EP est définie par un processus de migration d'un thrombus veineux, dont l'origine principale se trouve au niveau des membres inférieurs, plus rarement des veines pelviennes, rénales et des membres supérieurs et très rarement au niveau de l'oreillette droite du cœur. Ce thrombus remonte ensuite à travers la veine cave puis le cœur droit pour finir sa course dans les artères pulmonaires (**Figure 1**). Après avoir atteint les artères pulmonaires, les thrombi peuvent en fonction de leur taille migrer dans les artères pulmonaires périphériques pour les plus petits, ou rester au niveau de la bifurcation de l'artère pulmonaire principale pour les plus gros. Les thrombi proximaux peuvent entraîner une augmentation brutale de la postcharge responsable d'un retentissement hémodynamique avec un collapsus et une dyspnée. Les thrombi qui migrent de façon plus distale peuvent provoquer un infarctus pulmonaire.

Les principales conséquences de l'EP peuvent donc être hémodynamique et/ou respiratoire.

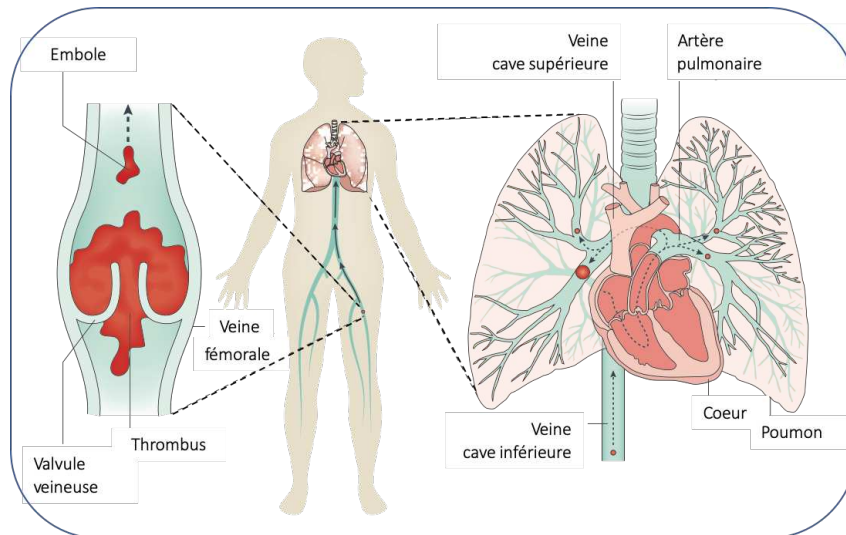


Figure 1 Mécanisme de l'embolie pulmonaire [25]

1.1.3.a. Retentissement hémodynamique

Le retentissement hémodynamique de l'EP est très variable et dépend de l'importance de l'obstruction du lit vasculaire pulmonaire et de l'état cardio-respiratoire sous-jacent [27,28]. La principale cause de décès lié à l'EP est liée à la présence d'une défaillance ventriculaire droite secondaire à l'obstruction des vaisseaux pulmonaires [29].

Dans des conditions normales, le système vasculaire pulmonaire est à faible résistance et basse pression [30]. De part les caractéristiques du ventricule droit (VD), opposables à celles du ventricule gauche (VG), le VD présente une réserve de contractilité faible le rendant beaucoup plus sensible aux variations de pressions. Chez l'individu sain, la masse du VD est faible ce qui rend sa capacité d'adaptation limitée. De plus, toujours chez le sujet sain, les propriétés d'adaptation du lit vasculaire pulmonaire (recrutement et distensibilité) limitent l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires (RAP) jusqu'à une obstruction artérielle de 50% pour ensuite augmenter rapidement au-delà de ce seuil, définissant une relation hyperbolique entre RAP et pourcentage d'obstruction du lit vasculaire pulmonaire. En l'absence de maladie cardio-pulmonaire préexistante, la pression artérielle pulmonaire moyenne résultante d'une augmentation brutale de postcharge ne peut pas dépasser 40 mmHg [31].

En cas d'EP aiguë, l'augmentation de la postcharge du VD est secondaire à l'obstruction engendré par les thrombi et, dans une moindre mesure, à la vasoconstriction associée à l'obstruction, déclenchée par les médiateurs vasoactifs libérés par les cellules endothéliales et les plaquettes [32]. L'augmentation pressionnelle au niveau de l'artère pulmonaire qui en résulte va entraîner une dilatation du VD. Pour s'adapter à cette augmentation brutale de la postcharge,

le VD doit majorer sa contractilité et se dilater. L'une des conséquences de cette augmentation brutale de postcharge est la diminution drastique du volume d'éjection (**Figure 2**).

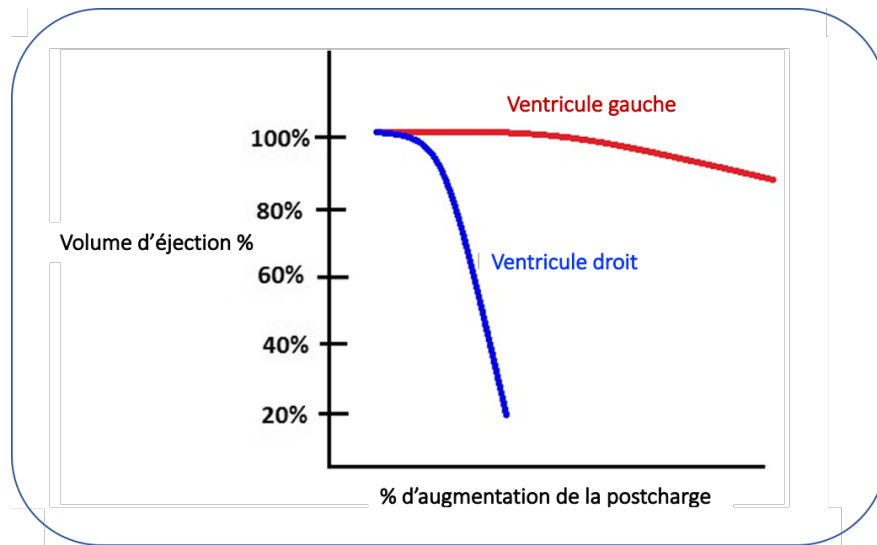


Figure 2 Relation entre postcharge et volume d'éjection

De plus, l'adaptation du VD à la dilatation va devoir s'effectuer en maximisant sa contractilité par l'optimisation de la relation longueur-tension des fibres musculaires cardiaques ; selon le principe de Frank-Starling. Une dilatation au-delà d'un certain seuil entraînera la défaillance du VD [30].

Un mécanisme important de la défaillance du VD est l'interdépendance ventriculaire, concept selon lequel la taille, la forme et la compliance d'un ventricule affectent les propriétés de l'autre ventricule par des interactions mécaniques. Il existe une interdépendance totale du VD et du VG aussi bien systolique que diastolique. En conséquence de l'augmentation de la tension de la paroi du VD, le temps de contraction du VD augmentera et se poursuivra alors que le VG est déjà dans sa phase diastolique précoce (gêne au remplissage et à la contraction), entraînant un déplacement du septum interventriculaire vers le VG (**Figure 3**), compromettant ainsi le remplissage du VG et le débit cardiaque et ajoutant une défaillance du rôle de ce septum dans la contraction ventriculaire droite [33]. La diminution du volume et de la compliance diastolique du VG entraînent aussi une dysfonction du VD (*effet Bernheim*) [34,35]. L'inadéquation entre apport et consommation en oxygène en lien avec la progression de l'insuffisance du VD est à l'origine de l'instabilité hémodynamique et des tachyarythmies responsables de la mortalité dans l'EP aiguë [36].

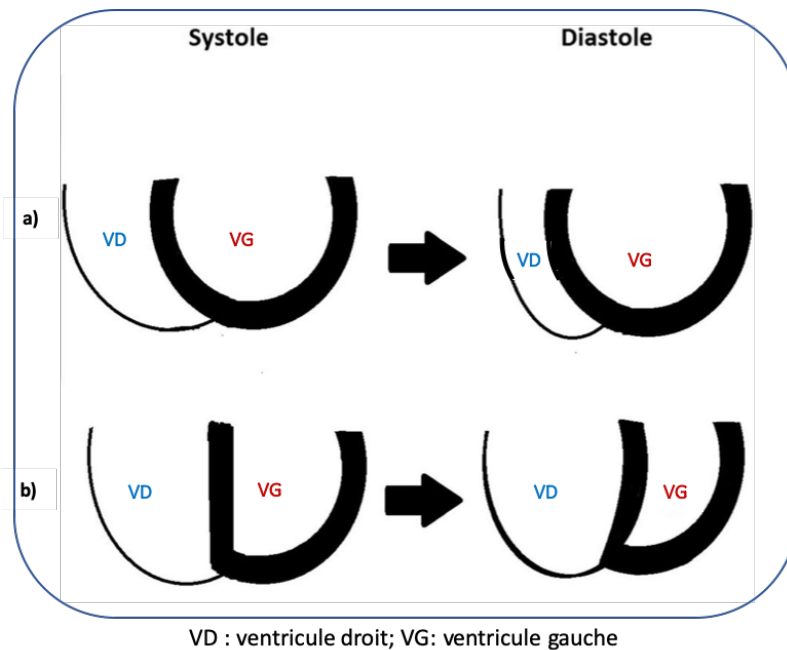


Figure 3 Aspect normal et anormal du ventricule droit (VD) et gauche (VG) selon la postcharge. a) Représentation de l'aspect systolique et diastolique normal des ventricules droit et gauche. b) ventricule droit dilaté qui bombe dans le ventricule gauche suite à l'augmentation de la postcharge.

Au cours d'une EP aiguë, les anomalies de la contractilité du VD vont être majorées par la diminution d'apport d'oxygène. Cette réduction d'apport en oxygène est la conséquence d'une altération de la perfusion coronaire et de l'hypoxémie. La perfusion du VD s'effectue habituellement durant la systole et la diastole alors que dans des conditions de postcharge ventriculaire droite augmentées, la perfusion coronaire devient presque exclusivement diastolique. De plus, si l'EP, par sa gravité, entraîne une diminution de la pression artérielle systémique, la perfusion coronaire des deux ventricules va être réduite.

Enfin, la dysfonction ventriculaire droite peut être majorée par la vasoconstriction hypoxique du système artériel pulmonaire suite à une augmentation des RVP.

Les conséquences de l'augmentation de la postcharge du VD sont résumées dans la **Figure 4** [37].

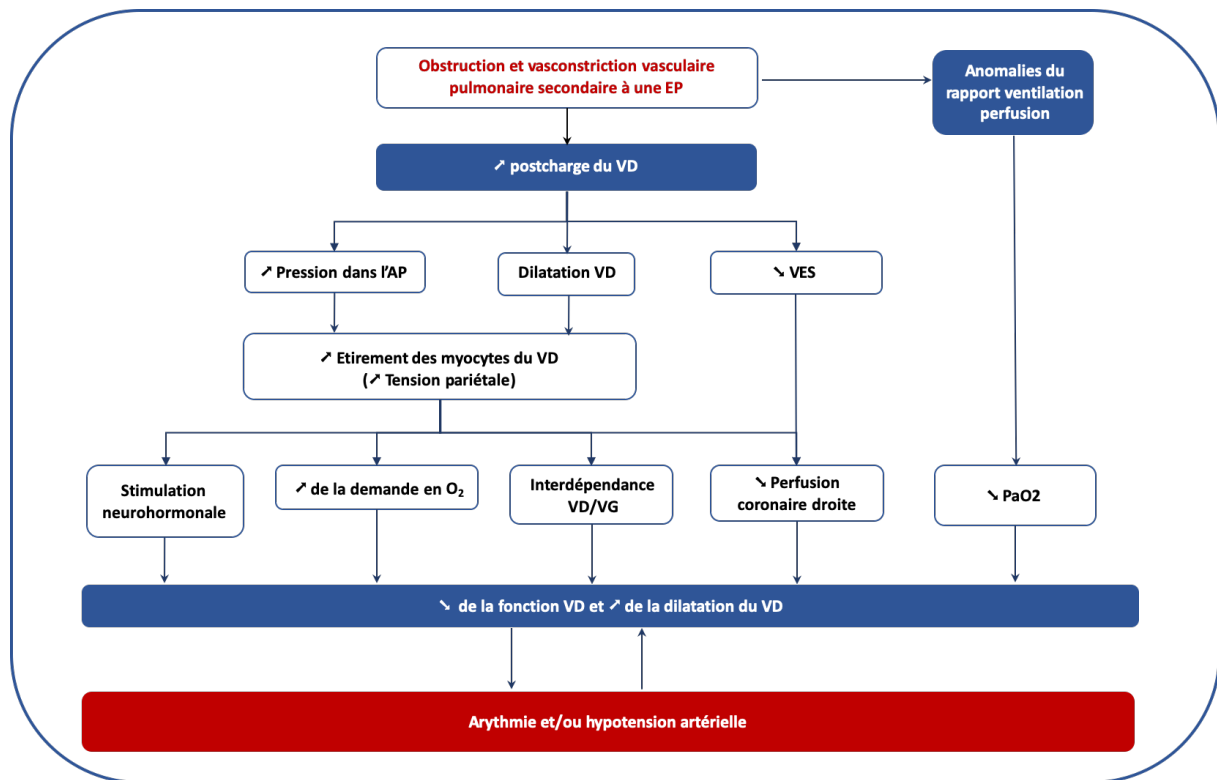


Figure 4 Physiopathologie du choc dans l'embolie pulmonaire grave [25] AP : artère pulmonaire ; DC : débit cardiaque ; EP : embolie pulmonaire ; O₂ : dioxygène, VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VES : volume d'éjection systolique. Adapté de [37]

1.1.3.b. Conséquences respiratoires

Les mécanismes à l'origine des anomalies des échanges gazeux restent complexes [38,39]. Les conséquences de l'amputation du lit vasculaire pulmonaire par les thrombi secondaire au processus embolique sont à l'origine de la création d'un effet « espace mort » (territoires ventilés, non perfusés) que l'on peut aussi définir comme des zones à haut rapport ventilation/perfusion (Va/Q). L'hypocapnie alvéolaire en résultant est responsable d'un phénomène de broncho-constriction locale permettant une redistribution de la ventilation vers des territoires perfusés. Ce phénomène de broncho-constriction sélectif peut favoriser la constitution de zones d'atélectasies à l'origine d'un effet shunt défini comme une perfusion pulmonaire de zones non ventilées. En présence d'une hypertension pulmonaire (HTP) aiguë, l'hypoxémie peut être aggravée par l'apparition d'un shunt intracardiaque droit-gauche du à une réouverture du foramen ovale par inversion du gradient de pression entre l'oreillette droite et gauche[40]. Enfin, dans les formes compliquées d'un état de choc, la compensation d'une diminution du débit cardiaque se fait par une augmentation de l'extraction périphérique en oxygène ayant pour conséquence une diminution de la pression veineuse en oxygène et une aggravation de l'hypoxémie.

I.1.4. Évaluation du pronostique et de la stratification du risque d'embolie pulmonaire

La prise en charge de l'EP aiguë repose sur trois étapes clés qui sont : l'évaluation initiale de la sévérité, l'évaluation du pronostique, et enfin, la mise en place d'un traitement curatif adapté à la sévérité et au retentissement initial de l'EP.

La stratégie thérapeutique initiale est guidée par la stratification du risque des patients atteints d'EP aiguë. Cette étape est la clé de voute pour déterminer l'approche thérapeutique appropriée. La Société européenne de cardiologie (ESC) recommande de classer l'EP selon sa sévérité et son pronostique [2].

La stratification initiale du risque est basée sur des critères hémodynamiques et cliniques. L'hypotension artérielle systolique semble être le déterminant majeur du pronostique immédiat de l'EP [29]. La présence d'une insuffisance cardiaque droite (ICD) et d'une instabilité hémodynamique augmente la mortalité [41,42] avec un risque de décès multiplié par près de 16 en cas d'état de choc [43]. L'arrêt cardio-circulatoire, la syncope et la tachycardie supérieure à 100 battements/minute sont d'autres éléments cliniques associés à l'augmentation de la mortalité [29]. L'âge supérieur à 70 ans, l'existence d'un cancer, l'existence d'une insuffisance cardiaque ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont des facteurs déterminants dans le pronostique dans le cadre d'une EP aiguë.

Selon les recommandations actuelles de l'ESC [2], les patients présentant une dysfonction du VD avec une réduction du débit cardiaque, une hypotension artérielle persistante et des signes d'hypoperfusion (donc une instabilité hémodynamique) sont classés dans la catégorie à haut risque de mortalité, ce qui représente moins de 5% des EP.

Pour la majorité des patients avec une EP aiguë et ne présentant pas d'instabilité hémodynamique, la stratification du risque est basée sur l'utilisation de marqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie regroupé en score pronostique. Le score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) [44] et sa version simplifiée (sPESI) sont basés sur des variables cliniques permettant de définir respectivement cinq et deux classes de patients atteints d'EP [45] (cf. ci-après); ils demeurent les deux scores cliniques les plus validés (**Tableau 1**).

Tableau 1 Scores cliniques PESI original et simplifié

SCORES DE PESI ET PESI SIMPLIFIÉS (PULMONARY EMBOLISM SEVERITY INDEX)		
Paramètre	Version originale	Version simplifiée
Age	Age en années	1 point (si âge <80ans)
Sexe masculin	+10 points	-
Cancer	+30 points	1 point
Insuffisance cardiaque chronique	+10 points	1 point
Maladie pulmonaire chronique	+10 points	1 point
Fréquence cardiaque ≥ 110 bpm	+20 points	1 point
Tension artérielle systolique <100 mmHg	+30 points	1 point
Fréq. respiratoire >30 cycles par minute	+20 points	-
Température <36°C	+20 points	-
Etat cognitif altéré	+60 points	-
Saturation artérielle en oxygène <90%	+20 points	1 point

Les EP à faible risque de mortalité précoce sont définis par une hémodynamique stable, sans dysfonction ventriculaire ni élévation des troponines avec un score PESI de classes I/II ou un score sPESI = 0. (**Figure 5**). Pour un score PESI I/II, la mortalité précoce est de l'ordre de 2,5 % [44] et de l'ordre de 1 % pour un score sPESI à 0 [45].

Enfin, l'identification des patients à risque intermédiaire se fait par l'absence d'état de choc et un score PESI \geq III ou sPESI \geq 1 [2] (**Figure 5**). Dans ce groupe, les biomarqueurs cardiaque tel que la troponine et le (NT)-proBNP ou l'évaluation de la dilatation ventriculaire droite par imagerie (échocardiographie ou scanner), possède un rôle pronostique additionnel [46,47]. Ces marqueurs biologiques ou d'imagerie sont seulement utilisés pour les EP à risque intermédiaire et permettent une sous classification en risque intermédiaire élevé (association d'une dysfonction ventriculaire droite et d'une élévation de la troponine), et en risque intermédiaire bas (présence de l'un ou l'autre de ces critères) (**Figure 5**) [2].

Les patients à risque intermédiaire faible sont définis par un sPESI supérieur à 0, associé ou non à une dilatation du VD ou à une augmentation d'un biomarqueur [2]. Les patients à risque intermédiaire élevé sont définis par un sPESI > 0, une dilatation ventriculaire droite (VD/VG \geq 0,9) et un bio-marqueur élevé (troponine ou NT-ProBNP) [2]. Ces patients ont un risque de décès à 30 jours de 8 % [48].

Cette classification ne prend pas en compte les patients avec des tensions artérielles systoliques que l'on pourrait considérer comme limite. En effet, les données d'un essai montrent que considérer conjointement une pression artérielle systolique de 90-100 mmHg, une fréquence cardiaque \geq 110 battements par minute, une troponine cardiaque élevée et une dysfonction

ventriculaire droite amélioreraient la stratification pronostique [46]. Cette approche permettrait d'identifier un sous-groupe de patients normotendus souffrant d'EP, avec une mortalité liée à l'EP de 15% à 30 jours.

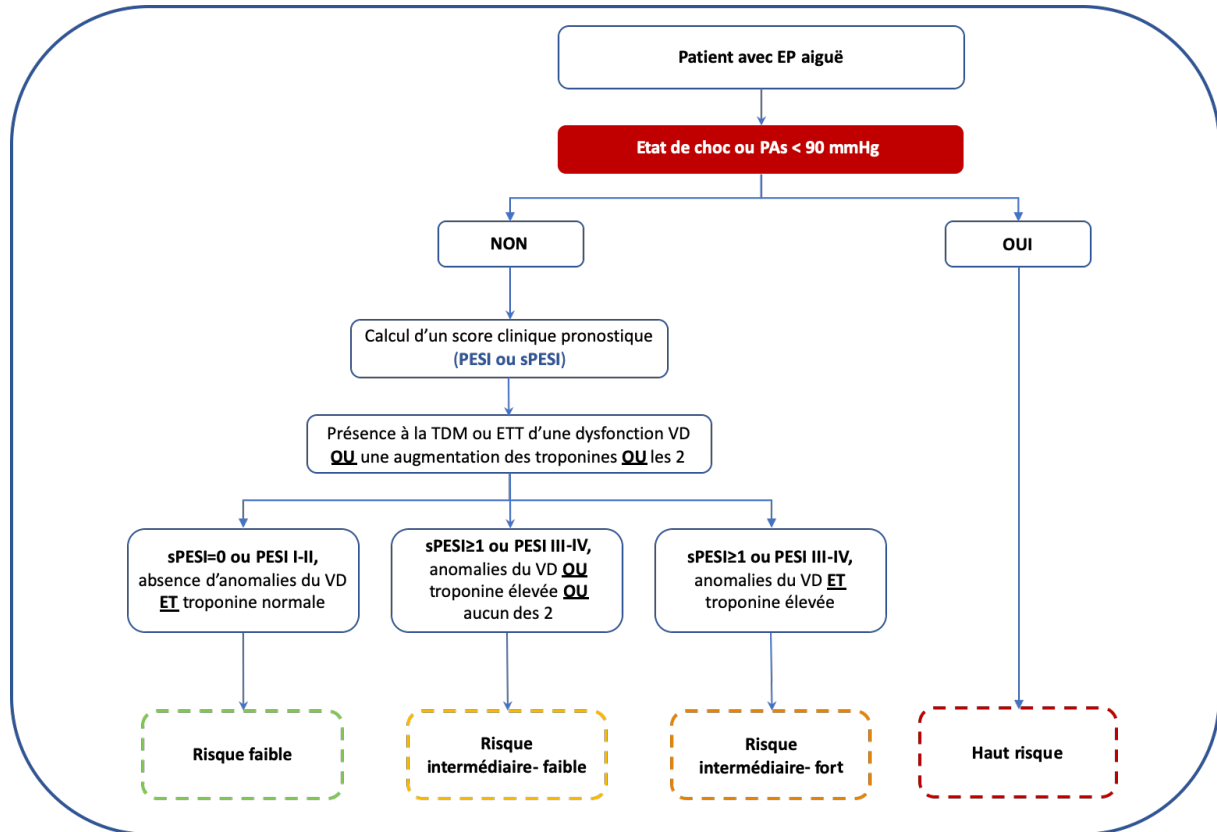


Figure 5 Stratégie de stratification du risque d'embolie pulmonaire aiguë Adapté de [49] PAs : pression artérielle systolique ; TDM : tomодensitométrie ; ETT : échographie transthoracique ; VD : ventricule droit ; PESI : Pulmonary Embolism Severity Index ; sPESI : simplified Pulmonary Embolism Severity Index

I.1.5. Marqueurs de dysfonction cardiaque dans l'embolie pulmonaire

La dysfonction du VD aiguë est la complication la plus redoutée en cas d'EP aiguë. Les EP de gravité intermédiaire peuvent aussi présenter une dysfonction cardiaque droite, raison pour laquelle les symptômes cliniques, les marqueurs biologiques ou d'imagerie de la dysfonction du VD ont été étudiés comme outils potentiels pour stratifier les patients normotendus comme décrit précédemment.

Les signes cliniques tels que l'augmentation de la fréquence cardiaque ou la tachypnée sont associés à un mauvais pronostic [29,43]. De même, la présence d'une syncope semble être associée à la présence de signes échocardiographiques de dysfonction VD et à un risque accru de mortalité [50].

Les principaux marqueurs biologiques pronostique étudiés sont représentés par la troponine I et T, peptide natriurétique de type B (BNP) et sa portion N-terminale (NT-proBNP : N-terminal pro B-type natriuretic peptide), la protéine heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) et le facteur de croissance Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15).

Pour les plus étudiés, il a été suggéré que des taux élevés de BNP ou NT-proBNP et/ou de troponine, témoigneraient d'une surcharge et/ou d'une ischémie ventriculaire droite raison pour laquelle ils sont utilisés comme marqueurs pronostiques de l'EP, et en particulier comme élément prédictif du décès intrahospitalier. En cas de surcharge volumique ou barométrique, le VD est mis en tension et il en résulte une augmentation de l'étirement des myocytes du VD ayant pour conséquence l'augmentations des taux sériques de NT-proBNP et de troponine dans l'EP aiguë [41]. Cependant, une méta-analyse a remis en question la valeur pronostique d'une augmentation isolée des troponines, considérée comme peu discriminantes chez les patients normotendus, et suggère que ce biomarqueur soit associé à d'autres facteurs pronostiques [51]. Le BNP et le NT-proBNP sont eux aussi sécrétés par les cardiomyocytes en réponse à la mise en tension de la paroi ventriculaire. Plusieurs études ont montré que ces peptides natriurétiques étaient des marqueurs de dysfonction ventriculaire droite et qu'ils étaient prédictifs de mortalité dans l'EP [52,53].

Un taux élevé de D-Dimères, dans le cadre d'une EP aiguë, pourrait être corrélé à un risque de mortalité plus élevé [54].

La protéine de liaison aux acides gras de type cardiaque (H-FABP), protéine cytoplasmique fortement exprimée par le foie et le myocarde, semble avoir des performances similaires ou supérieures à celles de la troponine et du BNP [55,56] mais reste largement moins validée.

Les protéines NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) et cystatine C, marqueurs de lésion rénale aiguë, semblent avoir une valeur pronostique en cas d'augmentation chez les patients avec une EP aiguë [57].

Le facteur de croissance GDF-15 (pour Growth Differentiation Factor 15), exprimé par les myocytes lors de l'élévation des pressions intraventriculaires, a également été évalué dans l'EP [34]. Sa présence pourrait être un facteur prédictif de décès et de complications à J30 [58] chez les patients présentant une EP.

La copeptine, marqueur de substitution de la vasopressine, libérée en cas de stress endogène, d'hypotension et de débit cardiaque abaissé, pourrait être utile pour la stratification du risque chez les patients souffrant d'EP aiguë [59,60].

Des taux élevés de créatinine sérique (CrS) et une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) sont liés à la mortalité à 30 jours, toutes causes confondues, en cas d'EP aiguë [61,62].

Cependant, l'absence de comparaison dans les études entre tous les biomarqueurs disponibles ne permet pas actuellement de savoir lequel ou quelle association aura la meilleure valeur pronostique. Concernant l'imagerie, l'échographie transthoracique (ETT) représente l'outil le plus utile et facile d'accès dans la pratique clinique pour recueillir les données à même d'établir le diagnostic de dysfonction du VD. L'ETT permet d'apprécier l'hypokinésie du VD, la dilatation du VD ($VD/VG \geq 0,9$), et les signes d'HTP. La présence d'une dilatation ou d'une dyskinésie du VD est corrélée à l'augmentation des complications comprenant les décès, le choc cardiogénique et la récurrence d'événement thrombo-embolique [63–66].

Enfin, plusieurs essais suggèrent que la prise en compte conjointe de deux marqueurs différents (biologique ou d'imagerie) et plus particulièrement lorsqu'ils ont une signification physiopathologique différente, améliore le pouvoir prédictif positif additif si les deux sont positifs. Par exemple, la troponine et le BNP/NT-proBNP ont une valeur pronostique additive [67]. De même, l'augmentation des troponines associée à des signes échocardiographiques de dysfonctionnement du VD, serait liée à une mortalité de 38 % dans les 30 jours [68].

Des études plus approfondies pour déterminer si un biomarqueur, seul ou en combinaison avec d'autres caractéristiques cliniques, radiologiques ou ECG, ajouterait une valeur pronostique supplémentaire restent nécessaires.

I.1.6. Traitements de la phase aiguë : aperçu des molécules anticoagulantes et fibrinolytiques

Les objectifs du traitement de l'EP au moment de la phase aiguë sont soit de lyser le thrombus par une thrombolyse soit de limiter l'extension des caillots et de prévenir les récurrences thromboemboliques par une anticoagulation. Le traitement anticoagulant conventionnel est dépourvu d'action fibrinolytique mais permet de prévenir l'extension de la TVP et les récurrences emboliques.

Le choix thérapeutique va s'appuyer sur l'analyse de la gravité de l'EP basé sur la stratification du risque de décès, le risque hémorragique, les éventuelles contre-indications (insuffisance rénale principalement) et la présence ou non d'un cancer.

Le schéma thérapeutique en dehors de toute contre-indication se fait selon le schéma décrit **Figure 6** [2].

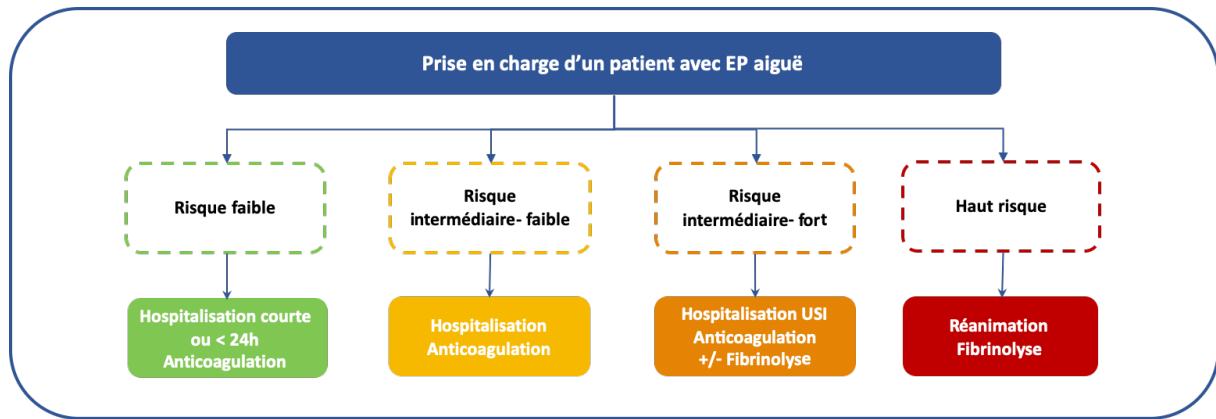


Figure 6 Principales stratégies thérapeutiques selon la stratification du risque de l'embolie pulmonaire Adapté de [69]

Pour les EP à risque faible ou intermédiaire-faible, il est recommandé d'instaurer un traitement anticoagulant du type héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux, ou anticoagulant oraux direct (AOD). L'héparine non fractionnée (HNF) est réservée aux patients ayant une contre-indication aux autres traitements.

Les patients présentant une EP à risque intermédiaire élevé ou à haut risque représentent les groupes à haut risque de mortalité précoce. Pour les EP à risque intermédiaire élevée, il est recommandé d'initier en urgence un traitement par HBPM dont les doses dépendent du poids du patient et de la présence ou non d'une insuffisance rénale (aiguë ou chronique).

Bien que l'anticoagulation immédiate soit la pierre angulaire de la prise en charge, les patients atteints d'une EP à risque intermédiaire élevé dont l'état se détériore malgré le traitement anticoagulant et ceux qui présentent une EP à haut risque doivent bénéficier d'un traitement par reperfusion. En revanche, chez les patients avec une dysfonction du VD sans signes cliniques de choc, l'administration d'un traitement fibrinolytique n'est pas systématiquement recommandée [2]. Parmi les principales options de reperfusion pulmonaire nous pouvons citer la fibrinolyse systémique et l'embolectomie chirurgicale.

En cas d'EP à haut risque, le traitement thrombolytique est l'option à privilégier. Le bénéfice hémodynamique après une thrombolyse s'accompagne toutefois d'un sur-risque hémorragique.

I.2. L'insuffisance rénale aiguë

I.2.1. Définition de l'insuffisance rénale aiguë

Au cours de ces 20 dernières années, de nombreuses méthodes d'évaluation de l'IRA ont été proposées [70]. Dans un souci de standardisation de sa définition, la classification RIFLE

(Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) a été créée [71]. Elle a ensuite été légèrement mise à jour pour devenir la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network) [72]. La dernière définition proposée par KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) les combine et est actuellement recommandée pour évaluer l'IRA [73]. L'initiative de définir l'IRA de manière uniforme était fondée sur la nécessité de pouvoir comparer les résultats des recherches et d'homogénéiser les définitions utilisées par les cliniciens.

Les recommandations KDIGO définissent l'IRA comme une diminution brutale de la fonction rénale [74] et propose une classification reposant sur trois critères diagnostiques : une augmentation de la créatinine sérique (CrS), une diminution du débit urinaire (DU) et l'instauration d'une épuration extra-rénale (**tableau 2**).

Tableau 2 Diagnostic et staging de l'insuffisance rénale aiguë

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Ils existent cependant certaines limites à l'utilisation d'une définition utilisant les variations de la CrS chez les patients présentant une IRA. La CrS est un marqueur disposant d'une sensibilité imparfaite et est considéré comme un marqueur tardif de défaillance rénale (**Figure 7**). En effet, sur des modèles animaux, il a été montré qu'en cas de clampage brutale de l'artère rénale, l'élévation de la CrS était retardée [75]. De plus, l'augmentation de la CrS n'apparaît qu'à partir d'une diminution d'environ 50 % du DFG [76]. De nombreux facteurs non rénaux influencent la CrS : l'ethnie, l'âge, le sexe, le poids corporel, les médicaments, le métabolisme musculaire et le régime protéique [77].

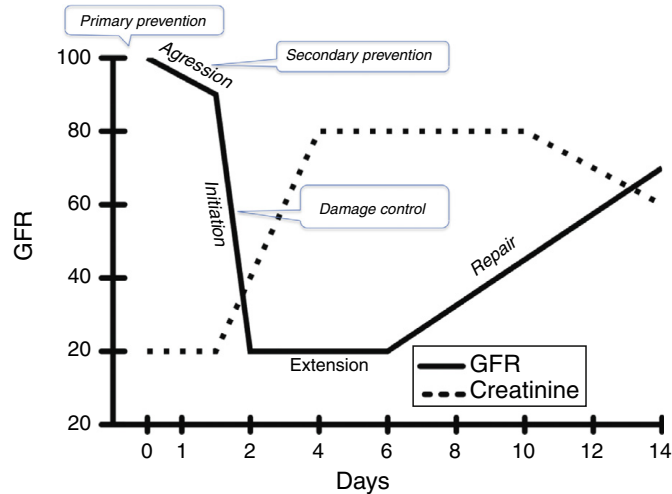


Figure 7 Relation théorique entre le taux de filtration glomérulaire (GFR) et la créatinine sérique (SCr) dans le temps, en mettant l'accent sur l'impact possible d'interventions opportunes sur l'évolution des lésions rénales. Adapté des références. [78,79]

Une autre limite importante concerne la valeur de base de la CrS, nécessaire pour la comparer à la mesure de la CrS au moment de l'admission. La CrS basale, en dehors de toute agression, est souvent non disponible au moment de l'admission des patients à l'hôpital. [80,81]. Pour pallier l'absence de la CrS de base, différentes formules ont été développées ce qui entraîne des incidences variables de l'IRA et de sa gravité [82]. De manière controversée, les recommandations KDIGO suggèrent d'utiliser une CrS calculée à partir de la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), en supposant un DFG estimé de 75 mL/min/1,73 m² lorsqu'il n'y a pas d'antécédents de maladies rénales chronique et que la fonction rénale de base est inconnue [74] (**tableau 3**).

Tableau 3 Estimation de la créatinine sérique basale

Age (years)	Black males mg/dl (μmol/l)	Other males mg/dl (μmol/l)	Black females mg/dl (μmol/l)	Other females mg/dl (μmol/l)
20-24	1.5 (133)	1.3 (115)	1.2 (106)	1.0 (88)
25-29	1.5 (133)	1.2 (106)	1.1 (97)	1.0 (88)
30-39	1.4 (124)	1.2 (106)	1.1 (97)	0.9 (80)
40-54	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.9 (80)
55-65	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.8 (71)
> 65	1.2 (106)	1.0 (88)	0.9 (80)	0.8 (71)

Estimated glomerular filtration rate=75 (ml/min per 1.73 m²)=186 × (serum creatinine [S_{Cr}])^{-1.154} × (age) - 0.203 × (0.742 if female) × (1.210 if black)=exp(5.228 - 1.154 × ln [S_{Cr}] - 0.203 × ln(age) - (0.299 if female) + (0.192 if black)).

Bien que cette approche ait été validée dans certaines études épidémiologiques sur l'IRA en milieu clinique, l'utilisation de la valeur de référence de la CrS estimée par la MDRD peut entraîner une surestimation ou une sous-estimation de l'incidence [83,84] car cette stratégie suppose un taux de filtration glomérulaire de base normal et faible (ignorant ainsi l'IRC préexistante) mais suppose également que les patients ont une masse musculaire comparable à celle des patients appariés en termes d'âge, de sexe et de poids dans la population utilisée pour

calculer l'équation du taux de filtration glomérulaire estimé, ce qui peut ne pas être le cas chez les patients avec une IRA.

I.2.2. Épidémiologie

L'IRA est un problème clinique courant auquel sont confrontés les cliniciens quel que soit leur spécialité. Malgré la présence d'une définition plus « précise » de l'IRA, elle reste difficile à diagnostiquer. Ces difficultés diagnostic et l'absence d'un " Gold-Standard" pour l'identification de l'IRA impliquent une sous-estimation probable de son incidence. Néanmoins, l'adoption généralisée de critères normalisés par KDIGO pour définir la présence et la gravité de l'IRA a facilité les comparaisons de l'épidémiologie et des résultats de l'IRA entre les différentes études [85].

Les taux et les causes de l'IRA varient fortement d'un pays à l'autre. La principale explication réside sur les ressources locales et le système de soins de santé du pays considéré.

On estime que l'IRA touche environ 20 à 200 personnes par million d'habitants dans la population. Dans toutes les études utilisant les critères actuels pour définir l'IRA, la proportion de patients qui ont développé une IRA est de 3,0 % à 18,3 % chez des adultes hospitalisés et d'environ 50 % chez les patients admis dans une unité de soins intensifs [86–88].

Dans les pays les plus développés, les patients présentent une fréquence élevée de facteurs de risque d'IRA tel que l'âge ≥ 65 ans et des comorbidités telles que l'IRC, le diabète ou une maladie cardiovasculaire [89–91].

I.2.3. Causes de l'insuffisance rénale aiguë

L'IRA n'est pas une entité unique mais plutôt un syndrome dont les étiologies peuvent être de mécanismes multifactoriels et souvent intriquées. Il est donc essentiel de pouvoir en identifier les causes car les modalités de prise en charge thérapeutique en dépendent.

Le diagnostic et la prise en charge de l'IRA est fondé sur une classification regroupant trois étiologies principales : pré-rénale, rénale et post-rénale. Ces trois étiologies seront brièvement abordées ici.

- IRA pré-rénale ou fonctionnelle. Les reins reçoivent jusqu'à 25% du débit cardiaque. Toute défaillance de la circulation générale ou une défaillance de la circulation intrarénale peut avoir un impact sur la perfusion rénale.

Dans l'IRA pré-rénale, l'hypoperfusion rénale entraîne une diminution du DFG, en tant que réponse adaptative à diverses agressions extra-rénales. Elle est liée à une diminution du flux sanguin rénal en raison d'une hypovolémie (e.g., hémorragies, diminution du débit cardiaque) ou d'une baisse la pression de perfusion (e.g., vasodilatation périphérique, une vasoconstriction de l'artériole afférente, trouble hémodynamique intrarénal).

- **IRA post-rénale ou par obstruction.** Les causes post-rénales de l'IRA se caractérisent par une obstruction aiguë du flux urinaire qui augmente la pression intra-tubulaire. L'IRA post-rénale peut se développer si l'obstruction est située à n'importe quel niveau du système de collecte urinaire (du tubule rénal à l'urètre). La pression augmente dans la chambre urinaire du glomérule jusqu'à atteindre la pression du capillaire glomérulaire. Cela a pour effet d'annuler la filtration glomérulaire et diminue ainsi le DFG.

- **IRA organique par lésion du parenchyme rénal.** Les étiologies rénales peuvent être difficile à évaluer en raison de la grande variété de lésions qui peuvent survenir au niveau du rein. Quatre structures rénales peuvent être impliquées : tubulaire, glomérulaire, interstitielle et vasculaire. En général, il peut être utile de penser aux dommages causés aux quatre structures principales du rein lorsqu'on envisage les étiologies de l'insuffisance rénale intrinsèque. Ces quatre structures sont 1) les tubules, 2) les glomérules, 3) l'interstitium et 4) les vaisseaux sanguins intrarénaux.

I.2.4. Anticoagulation et insuffisance rénale aiguë

Les deux principaux organes responsables de l'élimination des médicaments et de leurs métabolites de l'organisme sont le foie et les reins.

La dysfonction rénale ne modifie pas seulement l'excrétion rénale des médicaments et/ou de leurs métabolites, mais elle peut également entraîner des modifications de la distribution, du transport et de la biotransformation des substances médicamenteuses. La première étape de l'optimisation des traitements médicamenteux chez les patients atteints d'IRA doit passer par la connaissance et l'application des principes pharmacocinétiques. En cas d'IRA, la distribution médicamenteuse est la variable la plus compliquée à mesurer mais aussi l'une des plus importantes à considérer. Cependant, l'évaluation de la fonction rénale chez les patients atteints d'IRA est complexe [92] car tout marqueur de filtration endogène, tel que la CrS, doit être mesuré à l'état d'équilibre avant de pouvoir fournir une estimation fiable du DFG. Par conséquent, aucune équation d'estimation ne peut fournir une estimation précise du DFG dans

l'IRA. La variation de la CrS ou du DFG estimé peut donner une estimation, mais ne peut pas être utilisé comme une mesure quantifiable, et de telles valeurs ne peuvent pas être appliquées aux situations individuelles des patients car de multiples événements se produisent généralement en même temps. Actuellement, les principes de la modification de la posologie des médicaments chez la patients atteints d'IRA repose sur les données des patients atteints d'IRC.

Le diagnostic de l'IRA doit être impérativement lié aux décisions de gestion des thérapeutiques mises en œuvre. Une évaluation précise de la fonction rénale est donc obligatoire pour le choix du traitement anticoagulant avant son instauration chez les patients atteints d'une EP [2,93], mais il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon d'y parvenir. En effet, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère présentent un risque accru d'hémorragie et de décès lorsqu'ils reçoivent un traitement anticoagulant [94–97]. La mesure prospective des concentrations sériques des médicaments et la mise en place d'approches de surveillance thérapeutique pharmacocinétique et pharmacodynamique doivent être utilisées chaque fois que possible, en particulier pour les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite. Lorsque cela n'est pas possible, l'indicateur de nécessité d'un ajustement de la posologie peut être l'apparition d'un effet pharmacologique excessif ou d'une toxicité. Actuellement, il existe très peu de données pour guider l'adaptation précise des posologies des médicaments dans l'IRA.

Les patients avec IRA doivent donc bénéficier d'un traitement anticoagulant adapté à la fonction rénale et efficace pour diminuer l'aggravation des EP mais sans augmenter le risque hémorragique.

I.2.5. Facteurs pronostiques

La compréhension des conséquences futures de l'IRA revêt une importance clinique évidente pour les patients et l'organisation des soins. L'IRA est une complication fréquente d'hospitalisation et est associé à un risque élevé de mortalité. Les retards dans la reconnaissance de l'IRA sont fréquents et associés à un risque de mortalité supérieur de 30 % chez les patients hospitalisés [98].

Cette dysfonction rénale va aboutir à une accumulation des produits azotés (urée, créatinine, acide urique) et plus d'une centaine de toxines « urémiques » avec des effets multisystémique. L'IRA peut entraîner des effets indésirables à court terme (surcharge liquidienne, anomalies électrolytique ou acido-basique, un dysfonctionnement immunitaire et des complications hémorragiques) mais aussi sur du long terme avec le risque de développer une insuffisance

rénale chronique (IRC), une insuffisance rénale terminale (IRT) et une diminution de la qualité de vie même en cas d'IRA légère et réversible [99–104].

De nombreuses données cliniques et épidémiologiques montrent que l'IRA est associée à un dysfonctionnement d'organes distants tels que les poumons, le cœur, le cerveau et le foie [105] (**Figure 8**).

Hormis les risques purement rénaux, l'IRA semble être un facteur de risque à long terme pour les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardio-vasculaires, les infections, les cancers, les fractures osseuses et les hémorragies digestives hautes [106–111].

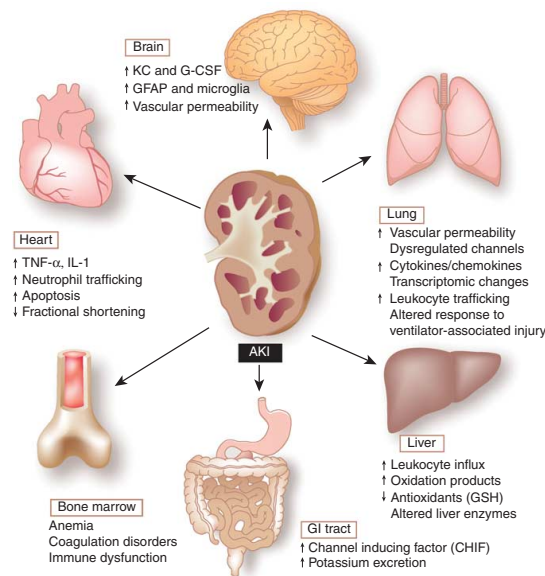


Figure 8 Conséquences d'une insuffisance rénale aiguë sur les organes distants [105]

Un facteur pronostique clé de la mortalité après une IRA est la gravité de l'événement lui-même [112,113]. Outre la gravité de l'IRA, le risque de mortalité à long terme est fortement déterminé par d'autres caractéristiques du patient qu'elles soient cliniques et démographiques tels que l'âge [43], la fonction rénale basale, la présence d'un cancer, le sepsis et le choc septique, les épisodes récurrents d'IRA, et surtout la récupération rénale [114–121]. Une récupération rénale partielle ou nulle après une IRA augmente de façon significative le risque de décès.

La reconnaissance précoce, la prévention et le suivi de l'IRA constituent donc un enjeu très important compte tenu du mauvais pronostic global. Une approche globale est donc nécessaire pour former les soignants à l'identification des patients à risque, à la prise en compte des facteurs modifiables et à la mise en œuvre des meilleures pratiques de prévention et de prise en charge [122–126].

La méthode optimale de prise en charge des patients après une IRA fait l'objet de nombreuses recherches mais aucun protocole n'est clairement défini. Il est certain qu'une surveillance étroite des patients après une IRA pourrait permettre de prévenir une récurrence, un dysfonctionnement rénal à long terme et des séquelles. L'orientation vers un néphrologue après un premier épisode d'IRA pourrait être bénéfique et est actuellement conseillé [127].

I.3. Interrelation embolie pulmonaire et insuffisance rénale aiguë

La dysfonction rénale peut aussi être secondaire à une perturbation hémodynamique. En effet, une diminution du débit cardiaque et une pression veineuse centrale (PVC) élevée peuvent contribuer à l'IRA [128]. Certaines études soulèvent le lien étroit qu'il peut exister entre l'IRA et l'EP, et son association à un mauvais pronostic à court terme [129,130]. Cependant, le lien entre EP aiguë et IRA est mal connue.

I.3.1. Définition et classification du syndrome cardio-rénal

Le Syndrome cardio-rénal (SCR) a été décrit pour la première fois en 2004 par le groupe de travail du National Heart, Lung, and Blood Institute [131], mais il faudra attendre 2008 pour que Ronco et al. [132] proposent une classification du SCR permettant une meilleure caractérisation de cette entité clinique. Cette classification a fait suite à la mise en évidence d'une augmentation de la mortalité chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec un DFG diminué, mais aussi à la présence d'un grand nombre de cas d'insuffisance rénale dans cette population. Le SCR sera alors défini comme « un désordre physiopathologique complexe touchant le cœur ou les reins dans lequel une dysfonction d'un de ces organes, aiguë ou chronique, sera à l'origine d'une dysfonction aiguë ou chronique de l'autre » [132].

En 2010, la conférence de consensus de l'«Acute Dialysis Quality Initiative» ADQI [133] a réuni les principaux experts du sujet (néphrologues, cardiologues, chirurgien cardiaque et réanimateurs) pour la mise en place d'une aide à la compréhension de la définition du SCR et la proposition d'axes thérapeutiques selon son phénotype. Malgré une simplification de cette classification du SCR en 5 catégories (**Tableau 4**), il reste difficile en pratique clinique d'identifier l'agression initiale et les situations pouvant aboutir à un SCR (aigu ou chronique décompensé) d'autant plus que les différents phénotypes peuvent se superposer et passer de l'un à autre au cours de l'évolution de la maladie.

Tableau 4 Classification du syndrome cardio-rénale basé sur la conférence de consensus de l' Acute Dialysis Quality Initiative

Table 1. Classification of CRS Based on the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative			
Phenotype	Nomenclature	Description	Clinical Examples
Type 1 CRS	Acute CRS	HF resulting in AKI	ACS resulting in cardiogenic shock and AKI, AHF resulting in AKI
Type 2 CRS	Chronic CRS	Chronic HF resulting in CKD	Chronic HF
Type 3 CRS	Acute renocardiac syndrome	AKI resulting in AHF	HF in the setting of AKI from volume overload, inflammatory surge, and metabolic disturbances in uremia
Type 4 CRS	Chronic renocardiac syndrome	CKD resulting in chronic HF	LVH and HF from CKD-associated cardiomyopathy
Type 5 CRS	Secondary CRS	Systemic process resulting in HF and kidney failure	Amyloidosis, sepsis, cirrhosis

ACS indicates acute coronary syndrome; AHF, acute heart failure; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CRS, cardiorenal syndrome; HF, heart failure; and LVH, left ventricular hypertrophy.

Cette classification ne décrit pas la possibilité d'un SCR secondaire suite à une insuffisance cardiaque droite (ICD) isolée. Pour nous aider à comprendre la dysfonction rénale dans l'ICD, nous nous intéresserons plus particulièrement à la physiopathologie du SCR dans l'insuffisance cardiaque gauche (ICG) (SCR de type 1), car les mécanismes de dysfonction rénal sont mieux connus pour ce phénotype. La pathogénèse du SCR de type 1 demeure complexe (**Figure 9**) [134]:

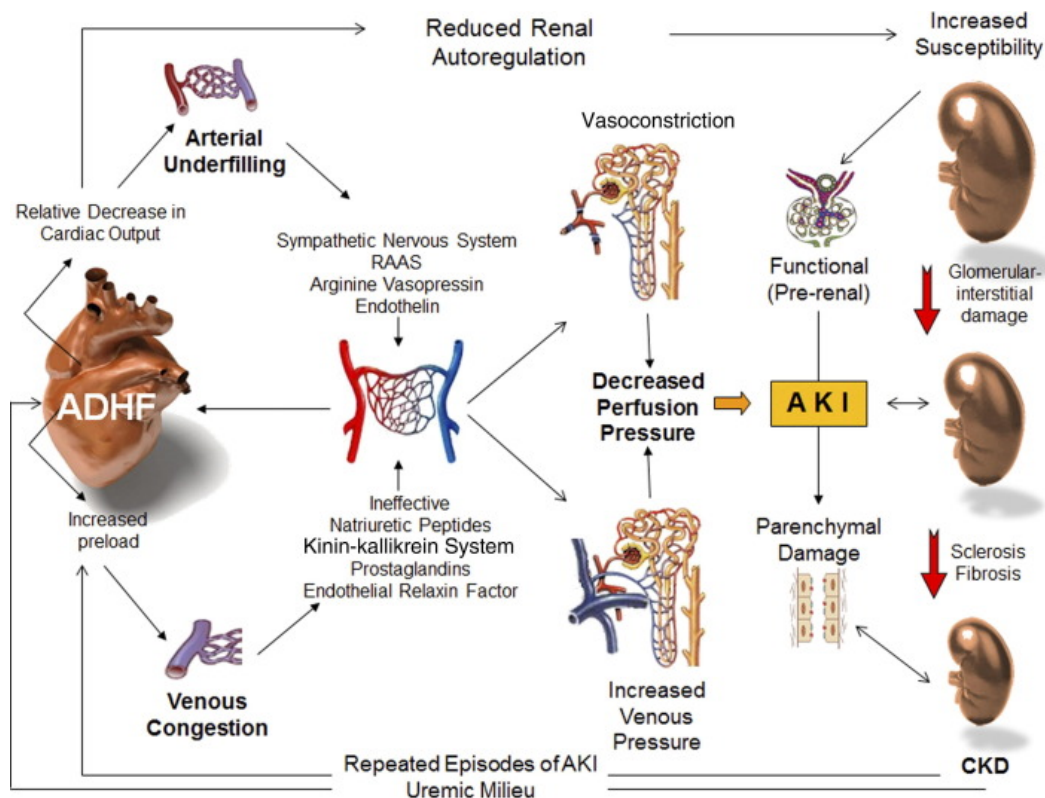


Figure 9 Pathogénèse du syndrome cardio-rénal de type 1. ADHF: décompensation cardiaque aiguë; AKI : insuffisance rénale aiguë. CKD : insuffisance rénale chronique; CRS : syndrome cardio-rénal; RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone.

La baisse du débit cardiaque va être à l'origine d'une diminution de la pression de perfusion rénale, elle-même responsable d'une hypoperfusion rénale à l'origine d'une IRA. Des données issues du registre ADHERE [135], montre que parmi les 118 465 patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë, environ 30% présentent une IRA. Néanmoins, un débit cardiaque abaissé ne semble avoir qu'un impact mineur sur la fonction rénale et, il ne semble pas exister de corrélation entre l'index cardiaque et le DFG [136]. L'essai ESCAPE, a inclus quant à lui 433 patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec des symptômes NYHA de stade 4. Cet essai n'a pas permis de démontrer d'association entre la baisse du débit cardiaque et la gravité de l'insuffisance rénale [137]. Dans cet essai, l'augmentation de l'index cardiaque n'a pas entraîné d'amélioration de la fonction rénale ou du pronostic.

De plus, cette baisse brutale du débit cardiaque entraîne l'activation des barorécepteurs responsable de l'activation de neurohormones, du système nerveux sympathique, du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et d'une élévation de la vasopressine [138]. Ces neurohormones vont provoquer une vasoconstriction systémique et rénale, et une stimulation de la rétention hydrosodée dans tout le néphron pour compenser l'hypovolémie relative artérielle et la baisse de la pression artérielle. La rétention hydrosodée induite par le SRAA entraîne une

expansion du volume intravasculaire ayant pour conséquence une augmentation des pressions de remplissage du cœur droit et une aggravation de la décompensation cardiaque [139].

L'élévation de la pression veineuse centrale (PVC) joue un rôle déterminant dans la dysfonction rénale dans le cadre du SCR de type 1 par sa participation à la congestion veineuse rénale [140,141]. La PVC et/ou la pression auriculaire droite, augmentées dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, constituent les pressions les plus basses dans la circulation. Dans le modèle physiologique établie par Guyton, elles sont considérées comme la contre-pression du retour veineux et du débit cardiaque [142,143] et agissent également comme pression de sortie du flux sanguin à travers le rein. Une PVC élevée est alors associée à une hypertension veineuse rénale. La capacité de la pression veineuse rénale à réduire le flux sanguin rénal a été démontrée il y a plus de 50 ans à l'aide de modèles animaux [144,145]. L'hypertension veineuse rénale peut induire une baisse du DFG à la suite d'une réduction du débit sanguin rénal. Ce mécanisme implique une augmentation des pressions efférentes, une diminution de la pression de perfusion transrénale, une augmentation de la pression hydrostatique intraglomérulaire, une augmentation de la pression intra-tubulaire et une réduction du débit net de filtration [128,146]. Une étude menée sur des rats sains montre que l'augmentation de la pression veineuse rénale au-delà de 15 mmHg entraîne une augmentation linéaire des pressions capillaires péri-tubulaires et intratubulaires [147]. Une augmentation mineure de la pression intra-tubulaire peut alors induire une diminution du DFG en modifiant la pression nette d'ultrafiltration [148]. En cas d'hypertension veineuse rénale persistante, les glomérules et les tubules sont affectés, ce qui peut induire une hypertrophie tubulaire, une fibrose rénale tubulo-interstitielle et une sclérose intraglomérulaire, entraînant la progression de la maladie rénale [128,133,148,149]. D'autres études montrent que l'altération de la fonction rénale peut être corrélée à une augmentation de la pression auriculaire droite (en lien avec la PVC et pas à une baisse du débit cardiaque et/ou de l'indice cardiaque) [128,146,150–152].

La congestion veineuse provoquée par ces mécanismes est à l'origine d'une libération de médiateurs inflammatoires, de neurohormones et l'activation des cellules endothéliales, qui entraînent des dysfonctions cardiaque et rénale [141,153].

I.3.2. Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire et du syndrome cardio-rénal

L'HTP est un syndrome caractérisé par la présence d'une pression moyenne de l'artère pulmonaire > 20 mmHg au repos, mesurée par cathétérisme cardiaque droit. L'HTP est classée

en cinq groupes sur la base de l'étiologie et des mécanismes [154]. L'ICD englobe les dysfonctionnements du cœur droit dus à l'une des étiologies d'HTP.

Parmi toutes les causes d'HTP, l'HTP du groupe 2 (secondaire à l'IVG) reste la cause la plus fréquente d'ICD, et la physiopathologie du SCR dans ce groupe est partagée avec les patients atteints d'IVG. Cependant, la prévalence de la dysfonction rénale chez les patients atteints d'une HTP et/ou d'une ICD isolée a été peu investiguée. Dans cette population, la présence d'une IRA ou d'une IRC varie entre 4 et 50 %, et est associée à un plus mauvais pronostic [155,156]. Chez les patients atteints d'HTP, le débit cardiaque du VG peut être diminué en raison de deux mécanismes :

- l'augmentation de la postcharge du ventricule droit (VD) qui entraîne une diminution du débit du VD et donc une diminution du remplissage de l'oreillette gauche et du VG,
- l'interdépendance ventriculaire, où toute augmentation du volume du VD va se faire aux dépens du VG (chapitre I.1.3.a).

La surcharge de pression du VD peut entraîner une contraction prolongée de la paroi libre du VD à l'origine d'un gradient de pression trans-septal de droite à gauche au début de la phase diastolique du VG, ce qui va entraîner une dyssynchronie et une déviation du septum ventriculaire vers le VG. Les conséquences vont être double avec, une contraction systolique du VD inefficace et, un remplissage diastolique précoce et insuffisant du VG, entraînant une diminution du volume systolique gauche et une réduction du débit cardiaque, et ce même avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale [33,157].

Dans une étude portant sur des patients atteints d'HTAP, l'indice du volume systolique et diastolique du VG étaient inférieurs de 25 % par rapport à des sujets sains [33].

Chez des patients avec une fonction VG normale et atteints d'une ICD due à une HTP, il a été retrouvé que l'augmentation de la pression auriculaire droite permettait de prédire de façon indépendante le DFG, contrairement à l'index cardiaque [158,159]. Une étude portant sur 2 557 patients atteints de maladies cardiovasculaires a mis en évidence une relation entre le DFG estimé et la PVC, ainsi qu'une association indépendante entre l'augmentation de la PVC et la mortalité toutes causes confondues [128].

Il est possible que, par rapport à l'IVG, les patients atteints d'une ICD soient plus enclins à avoir des conséquences rénales de la congestion veineuse centrale plus rapide. Ces conséquences se manifesteraient sans qu'il y ait besoin de rétention hydrosodée préalable significative due à une postcharge VD élevée et à un débit VD réduit, contrairement à l'IVG.

La pathogenèse potentielle de la dysfonction rénale dans l'HTP/ICD peut être illustrée par la **Figure 10** [160].

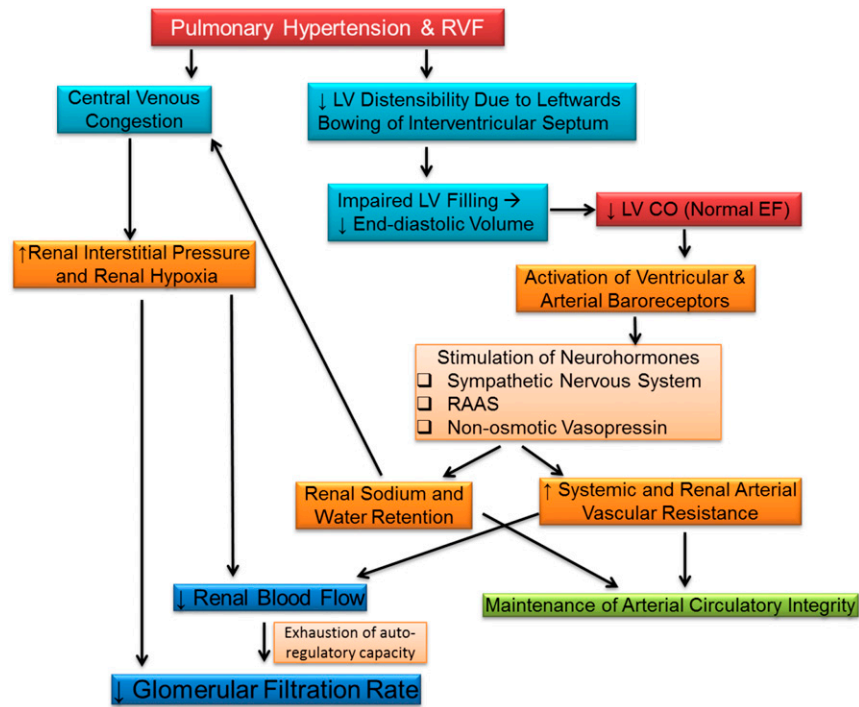


Figure 10 Pathogénèse de l'insuffisance rénale aiguë en cas d'hypertension pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque droite [160]. RVF : dysfonction ventriculaire droite; LV : ventricule gauche ; CO : débit cardiaque ; EF : fraction d'éjection ; RAAS : système rénine-angiotensine-aldostérone

Certains exemples cliniques nous montrent qu'en l'absence d'IVG, l'HTP/ICD peut contribuer au dysfonctionnement rénal. Dans le cas de l'apnée du sommeil, la gravité de l'hypoxémie nocturne et, dans le cas de la BPCO, le degré d'hypercapnie sont étroitement associés à une diminution du DSR et du DFG, suggérant une possible association causale entre le dysfonctionnement rénal et la BPCO/apnée du sommeil (groupe 3 HTP). Dans un modèle expérimental de sténose pulmonaire chez le chien, lorsque la pression de l'artère pulmonaire augmente, le débit cardiaque du ventricule gauche et la pression artérielle moyenne (PAM) diminuent, et le SRAA est activé. Une rétention hydrosodée va alors se produire au fil du temps tout comme dans le modèle de l'IVG. Par la suite, le débit cardiaque, la PAM et la rénine/aldostérone redeviennent normaux [161].

Un autre modèle canin d'ICD induite par des lésions tricuspides graduelles a montré une diminution similaire du DSR ainsi qu'une rétention intense hydrosodée [162]. Les barorécepteurs pulmonaires n'étant pas activés, la cause de l'activation neurohormonale et du dysfonctionnement rénal n'est pas claire. De même, l'IRA est fréquente chez les patients sous ventilation mécanique. Dans le premier essai ARDS Network trial du réseau sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), 24 % des patients atteints de SDRA ont développé une

IRA dans les 4 jours suivant le début de l'étude [163–165]. La mortalité était plus élevée chez les patients atteints d'IRA nécessitant une ventilation mécanique [166–168], ainsi que chez les patients ventilés développant une IRA [164]. Un dysfonctionnement rénal a déjà été observé chez des patients souffrant d'une EP aiguë et a été associé à un plus mauvais pronostic à court terme [61,62,169–171].

Le SCR dû à une HTP/IVD isolée reste une entité non reconnue et possède une pathophysiologie mal connue. La dysfonction rénale est pourtant un prédicteur indépendant important de décès et d'hospitalisation dans l'ICD. Il est donc important de sensibiliser davantage sur l'interaction entre la cardiopathie droite et les reins, car elle est bidirectionnelle. Des recherches plus approfondies dans ce domaine sont clairement nécessaires pour prouver cette hypothèse de causalité.

I.4. Objectifs et hypothèses du travail

Le retentissement hémodynamique pouvant être présent dans l'EP aiguë est associé de façon significative à une augmentation de la mortalité qui est en grande partie due à l'apparition d'une ICD. La prévalence et l'impact pronostic de la dysfonction rénale ont été évalués dans l'EP aiguë mais aucune étude n'a été spécifiquement conçue pour évaluer la prévalence ou l'impact de l'IRA sur la morbi-mortalité. La présence d'une altération de la fonction rénale chez les patients avec une EP laisse à penser qu'il pourrait exister une interrelation entre EP et IRA même si celle-ci n'est pas clairement identifiée. Le premier axe de ce travail a donc pour objectif de déterminer la fréquence de l'IRA chez les patients pris en charge pour une EP, puis secondairement d'évaluer l'influence de la sévérité de l'EP sur la fréquence et la sévérité de l'IRA, puis de décrire l'évolution des patients en fonction de la présence ou non d'une IRA.

La stratification du risque de mortalité dans l'EP représente une étape importante dans la prise en charge thérapeutique et l'évaluation du pronostic. La première étape consiste à identifier les patients présentant une instabilité hémodynamique qui sont le groupe présentant un risque élevé de décès précoce. Chez les patients sans instabilité hémodynamique, représentant la majorité des EP, les recommandations européennes préconisent une stratification utilisant des scores dont les plus utilisés restent le PESI et le sPESI pour prédire le risque de décès à court terme. Ces scores ne prennent pas en compte l'évaluation de la fonction rénale qui pourrait être une

valeur pronostique additive dans l'EP. La deuxième partie de ce travail portera sur l'analyse de l'impact de l'IRA sur la stratification du risque chez les patients atteints d'EP aiguë, en plus de l'état hémodynamique et de la stratification du sPESI.

L'évolution des patients atteints d'IRA liée à une EP aiguë est inconnue, tout comme l'impact d'une amélioration de la fonction rénale sur le pronostic du patient. La gravité de l'IRA ne se fait pas seulement sur la sévérité initiale mais aussi sur sa persistance dans le temps.

La durée de l'IRA est variable et semble être un facteur important d'évolution défavorable d'IRC, d'insuffisance rénale terminale et de mortalité. Le caractère de réversibilité de l'IRA (récupération d'au moins 25% de fonction rénale) semble être quant à lui un facteur de bon pronostic.

Le troisième axe de ce travail est de déterminer la proportion de patients récupérant une fonction rénale normale, après IRA dans le contexte d'une EP.

II. Fréquence et impact pronostic de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients porteurs d'une embolie pulmonaire aiguë

II.1. Introduction et contexte

L'EP aiguë est une pathologie pouvant être sévère avec un risque de mortalité ou de défaillance hémodynamique pouvant toucher 5 à 15% des patients. La dysfonction rénale, facteur de risque bien connu en termes de mortalité dans diverses pathologies, est déjà apparu comme un marqueur important sur le pronostic à court et à long terme de l'EP aiguë.

L'importance pronostique d'une diminution du DFG chez les patients avec une EP aiguë a donc déjà été étudiée, cependant, il existe peu de données concernant l'impact et la prévalence de l'IRA en cas d'EP aiguë. L'importance de la diminution de la fonction rénale en tant que marqueur pronostic n'est pas encore totalement déterminée.

A travers un premier travail, nous avons souhaité étudier la fréquence et l'impact pronostic de l'IRA, selon la gravité initiale de l'EP aiguë.

Pour répondre à cette question, nous avons conduit une étude rétrospective à l'aide du registre RIETE. Ce registre, prospectif, multicentrique et international, collecte des données (e.g., démographiques, épidémiologique, caractéristiques de la prise en charge initiale) sur les patients atteints d'une MVTE.

Nous avons inclus tous les patients adultes de la base de données RIETE, présentant entre mars 2001 et 2017 une EP aiguë confirmée par des techniques tels que l'angiographie pulmonaire, la scintigraphie pulmonaire ou la tomodensitométrie hélicoïdale et, disposant d'un taux de CrS mesuré à l'admission.

La gravité de l'EP a été définie selon les recommandations de l'ESC [2]. Les patients à haut risque sont définis par la présence d'un état de choc ou d'une pression artérielle systémique (PAS) inférieure à 90 mmHg. Les autres patients sont classés à l'aide du sPESI. Un sPESI nul correspond à une population à faible risque de décès (<1% à J30) et les autres patients sont considérés à risque intermédiaire (mortalité variant entre 3 et 12% à J30). Les patients à risque intermédiaire ont été sous-classés en fonction de la présence ou de l'absence d'instabilité hémodynamique (niveaux de PAS 90 à 100 mmHg), en raison de son impact potentiel sur la fonction rénale.

La CrS mesurée du patient à l'admission du patient dans le cadre de son EP aiguë a été comparée à la créatinine basale qui a été calculée selon l'équation MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). L'IRA est ensuite définie selon le critères KDIGO « Kidney Disease: Improving Global Outcomes ». Selon ces derniers, la sévérité de l'IRA est alors défini par les critères suivants :

- Stade 1. Augmentation de la CrS d'un facteur $\times 1,5$ par rapport à la CrS "de base", ou augmentation $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$);
- Stade 2. Augmentation de la CrS d'un facteur $\times 2$ à 2,9 par rapport à la CrS "de base";
- Stade 3. Augmentation de la CrS d'un facteur supérieur à $\times 3,0$ par rapport à la CrS "de base" ou supérieure ou égale à 4,0 mg/dL (353,6 $\mu\text{mol/L}$).

Sur la période de l'étude, parmi les 66 625 patients présentant une EP aiguë associée ou non à une TVP, 21 131 ont pu être inclus dans l'analyse, du fait de l'introduction tardive du dosage de créatinine dans la base de données. 6 222 (29,5 %) patients présentaient une IRA au moment du diagnostic de l'EP. L'analyse des données a montré que les patients avec une EP aiguë plus sévère étaient plus à même de présenter un tableau d'IRA. Par ailleurs, la sévérité de l'IRA augmentait significativement avec la sévérité de l'EP évaluée à la phase aiguë.

Enfin, la mortalité globale était plus importante lorsqu'il existait une IRA associée, et augmentait avec la sévérité initiale de l'IRA. De plus, la présence d'une IRA semblait être associée à une augmentation du risque d'hémorragie majeure.

En conclusion, notre travail a montré qu'à la phase aiguë d'une EP, un tiers des patients présente une IRA (définie selon les recommandations internationales KDIGO), IRA dont la sévérité suit celle de l'EP. La présence d'une IRA augmente le risque de décès ou d'hémorragie majeure à 3 mois.

Le tiré-à-part de la publication de ce travail dans *International Journal of Cardiology* 291 (2019) 121–126 est fourni ci-dessous. Cette étude a fait l'objet d'une communication orale au congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) en 2018 et au congrès de l'European Congress on Thrombosis and Haemostasis (ECTH) en 2018 (prix de la meilleure présentation des Jeunes Scientifiques).

II.2. Article



Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry[☆]



Martin Murgier^{a,*}, Laurent Bertoletti^{b,c,d}, Michael Darmon^a, Fabrice Zeni^a, Reina Valle^e, Jorge Del Toro^f, Pilar Llamas^g, Lucia Mazzolai^h, Aurora Villalobosⁱ, Manuel Monreal^j, RIETE Investigators

^a Medical-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital-Nord Saint-Etienne University Hospital, Avenue Albert Raimond, Saint-Priest-en-Jarez, 42270 Saint-Etienne, France

^b Department of Vascular and Therapeutic Medicine, Saint-Etienne University Hospital, Avenue Albert Raimond, Saint-Priest-en-Jarez, France

^c INSERM CIC1408 and UMR 1059, Saint-Etienne, France

^d INNOVTE, St-Etienne, France

^e Department of Internal Medicine, Hospital Sierrallana, Santander, Spain

^f Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^g Department of Haematology, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

^h Division of Angiology, Department of Heart and Vessel, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

ⁱ Department of Internal Medicine, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain

^j Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 January 2019

Received in revised form 7 April 2019

Accepted 26 April 2019

Available online 21 May 2019

Keywords:

Pulmonary embolism

Acute kidney injury

Bleeding

Risk

Biomarkers

Mortality

ABSTRACT

Rationale: Acute kidney injury (AKI) is associated with a poor outcome. Although pulmonary embolism (PE) may promote AKI through renal congestion and/or hemodynamic instability, its frequency and influence on outcome in patients with acute PE have been poorly studied.

Methods: The frequency of AKI (defined according to the “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” definition) at baseline and its influence on the 30-day mortality was evaluated in patients with acute PE from the RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica) registry. We used multivariate analysis to assess whether the presence of AKI influenced the risk for 30-day death.

Results: The study included 21,131 patients, of whom 6222 (29.5%) had AKI at baseline: 4385 patients (21%) in stage 1, 1385 (6.5%) in stage 2 and 452 (2%) in stage 3. The proportion of patients with high-risk PE in those with no AKI, AKI stage 1, AKI stage 2 or AKI stage 3 was: 2.8%, 5.3%, 8.8% and 12%, respectively ($p < 0.001$). After 30 days, 1236 patients (5.9%) died. Overall mortality was 4% in patients with no AKI, 8.4% in AKI stage 1, 14% in AKI stage 2 and 17% in AKI stage 3 (all $p < 0.001$). AKI was independently associated with an increased risk of all-cause death at 30 days (odds ratio = 1.25; 95%CI: 1.02–1.54).

Conclusions: One in every 3–4 patients with acute PE had AKI at baseline. The presence of AKI independently predicted 30-day mortality. This study suggests that AKI may deserve to be evaluated as a prognostic factor in patients with acute PE.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CrCl, creatinine clearance; CVP, central venous pressure; DOAC, Direct oral anticoagulants; DVT, Deep vein thrombosis; eGFR, Estimated glomerular filtration rate; ICD, International Classification of Diseases; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LMWH, Low molecular weight heparin; MDRD, Modification of the Diet in Renal Disease; PE, pulmonary embolism; RIETE, Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica; SBP, systolic blood pressure; SCr, serum creatinine; s-PESI, simplified pulmonary embolism severity index; VKA, Vitamin K antagonist; VTE, venous thromboembolism.

[☆] The work was performed at the University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Priest-en-Jarez, France.

* Corresponding author at: Medical-Surgical Intensive Care Unit, University Hospital and Jean Monnet University, 42270, Saint-Priest-en-Jarez, France.

E-mail address: martin.murgier@chu-st-etienne.fr (M. Murgier).

1. Introduction

Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) constitute manifestations of venous thromboembolism (VTE) which is a common disorder associated with significant morbidity and mortality. Pulmonary embolism (PE) is a frequent cause of cardiovascular death [1]. In patients with acute PE, the presence of arterial hypotension (defined as systolic blood pressure [SBP] levels below 90 mm Hg) is associated with an increased risk of death at day-30. Patients with mild hypotension (SBP levels between 90 and 100 mm Hg) or right ventricular failure also have a worse survival rate [2].

Acute Kidney Injury (AKI) is defined by an abrupt decrease in kidney function and is associated with adverse short-term and long-term outcomes even in the case of mild and reversible AKI [3–8]. AKI is a broad

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.083>

0167-5273/© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

clinical syndrome encompassing various etiologies, including specific kidney and extra-renal diseases. Renal macrocirculatory [9,10] or microcirculatory hypoperfusion [11,12] is believed to be a major mechanism promoting renal dysfunction. Both shock and renal congestion-increasing interstitial edema, interstitial pressure and ultimately decreasing renal perfusion—are frequent during the course of PE and might lead to AKI [13–17]. Prevalence and prognostic impact of reduced kidney function has been already evaluated in acute PE, but with various definitions which may mix acute and chronic renal dysfunction [18–21].

While these studies support the hypothesis of renal dysfunction associated with VTE, none were specifically designed to assess the prevalence of AKI or its impact on outcome. The Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica (RIETE) registry is an international, multicenter, observational, prospective registry of consecutive patients with objectively confirmed symptomatic acute VTE. The rationale and methodology of RIETE has been already published elsewhere. The aim of the current study was to assess the influence of PE severity on the risk for AKI. Secondary objectives were to assess the incidence and prognostic impact of AKI in this setting.

2. Materials and methods

2.1. Data collection

The RIETE database is an ongoing, international (see acknowledgement for countries and centers), multicenter, prospective cohort of consecutive patients presenting with symptomatic VTE confirmed by objective tests initiated in March 2001 in Spain, and externalized in others countries since 2006 [22]. Participating physicians ensure that eligible patients are consecutively enrolled. Patients were excluded only if they were currently participating in a therapeutic clinical trial with a blinded medication and a planned follow-up <3 months. Participants were contacted for information if follow-up appointments are missed.

All patients provided informed consent to their participation in the Registry, according to the requirements of the ethics committee within each hospital. To study the outcomes of patients, RIETE did not impose experimental intervention and attending physicians determined management according to the clinical practice of each participating hospital. The participating centers completed the diagnostic evaluation and imaging as standard at their hospital.

The manuscript was prepared according to the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for the communication of observational studies [23].

The following information were collected: demographic data, symptoms on presentation, type of symptomatic VTE, types and results of diagnosis methods, risk factors for VTE, and therapeutic management for both the acute phase and the subsequent 3 months. During follow-up, any signs or symptoms suggesting VTE recurrences, bleeding complications, and any other adverse events were noted.

Data were recorded on to a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralized coordinating center through a secure website. To ensure the validity of the information entered into the database, one of the specially trained monitors visited each participating hospital and compared information in 25 to 50 randomly chosen patient records with the information entered into the RIETE database. For data quality assessment, monitors assessed 4100 random records from all participating hospitals that included 1,230,000 measurements. These data showed a 95% overall agreement between the registered information and patient records. RIETE also used electronic data monitoring to detect inconsistencies or errors and attempted to resolve discrepancies by contacting the local coordinators.

2.2. Patient entry criteria

Adult patients with acute PE confirmed by objective tests (pulmonary angiography, lung scintigraphy, or helical computed tomography scan) and enrolled in the RIETE database were included. Patients without serum creatinine (SCr) levels measured at admission were excluded.

PE severity was defined according to ESC guidelines [24]. Shock or systemic systolic blood pressure (SBP) levels < 90 mm Hg identified high-risk PE patients. Patients with s-PESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) = 0 were classified at low risk and the remaining patients were considered to be at intermediate risk. Intermediate risk patients were subclassified according to the presence or absence of hemodynamic instability (SBP levels 90 to 100 mm Hg), because of its potential impact on renal function.

2.3. Acute kidney injury definition

AKI was defined according to the “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) definition [25]. Baseline serum creatinine levels was back-calculated from theoretical renal function according to MDRD equation and in accordance with international KDIGO guidelines (Supplemental Table S1) [25]. According to KDIGO guidelines, AKI

severity was staged on the following criteria: stage 1: increase in SCr levels to $\times 1.5$ times “baseline” SCr or ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) increase; stage 2: increase of >2.0 – 2.9 times “baseline” SCr; stage 3: increase of >3.0 times “baseline” SCr or more than or equal to $\times 4.0$ mg/dl ($\times 353.6$ $\mu\text{mol/l}$).

AKI severity (using KDIGO criteria) was assessed according to PE severity, in patients with low-risk, intermediate risk and high-risk PE (using ESC/ERS guidelines).

2.4. Data analysis

The results are reported as median and interquartile range or number (%). Categorical variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were compared using the nonparametric Wilcoxon signed-rank test, the Mann-Whitney *U* test, or the Friedman test.

Survival and occurrence of major bleeding were assessed using Kaplan-Meier curves and differences across pre-specified stratification group assessed using log-rank test.

We performed conditional logistic regression analyses to identify variables statistically and significantly associated with outcome and AKI, as measured by the estimated odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). Variables yielding *p* values < 0.20 in the univariate analyses or considered clinically relevant were entered in a forward stepwise logistic regression model. Non-log-linear continuous variables were dichotomized. The covariates were entered in the model with critical entry and removal *p* values of 0.20 and 0.1, respectively. Multicollinearity and interactions were tested. The Hosmer-Lemeshow test was used to check the goodness of fit of the logistic regression. Correlation between continuous variables was performed using Spearman's correlation coefficient. All tests were two-sided, and *p* values < 0.05 were considered statistically significant. The statistical tests were performed using the IBM SPSS 13 software package (IBM, Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Baseline characteristics of PE patients, according to AKI presence and severity

Among the 66,625 patients of the RIETE registry with VTE at inclusion, data regarding PE (with or without concomitant DVT) were evaluable for 21,131 patients who were included in this study (Supplemental Fig. S1). Table 1 reports the clinical characteristics. Overall, 6222 (29.5%) had some degree of AKI at baseline: 4385 patients (21%) had stage 1 AKI, 1385 (6.5%) AKI stage 2 and 452 (2%) had stage 3 AKI. Overall, patients with AKI were significantly older, and more likely to have comorbidities (chronic heart failure, atrial fibrillation, diabetes mellitus or anemia) than those with no AKI. The proportion of patients with AKI (and its severity) progressively increased according to the severity of PE. The proportion of patients with high-risk PE was: 2.8%, 5.3%, 8.8% and 12% in patients with no AKI, AKI stage 1, AKI stage 2 and AKI stage 3, respectively (*p* < 0.001). AKI patients were more likely to receive unfractionated heparin as initial therapy than patients without AKI.

Table 2 presents the baseline characteristics independently associated with AKI. The risk of AKI increased steadily with increasing severity of PE (Table 2). After adjustment for confounders, the odds ratio (OR) for AKI was of 1.65 (95%CI: 1.51–1.79) in patients with s-PESI ≥ 1 and SBP levels ≥ 100 mm Hg; 2.09 (95%CI: 1.79–2.44) in patients with s-PESI ≥ 1 and SBP levels between 90 and 100 mm Hg; and 3.86 (95% CI: 3.26–4.56) in patients with high-risk PE, compared to low risk patients (s-PESI 0). Other predictive factors were age over 65 years (OR = 4.84; 95% CI: 4.44–5.28), chronic heart failure (OR = 1.57; 95% CI: 1.42–1.73), atrial fibrillation (OR = 1.30; 95% CI: 1.18–1.44) and anemia (OR = 1.39; 95% CI: 1.29–1.48). In contrast, recent surgery, CT scan diagnosis, trauma, female gender and chronic lung disease were significantly associated with a lower risk of AKI (Table 2).

The Hosmer-Lemeshow test for predictive factors at AKI inclusion indicated goodness-of-fit χ^2 of 15.984 (*p* = 0.043), and an area under the curve of 0.748 [95% CI, 0.741–0.755] (Supplemental Fig. S2).

3.2. Predictors of mortality and bleeding at 30 days

After 30 days, 1236 patients (5.85%) died. Overall mortality (Supplemental Table S2 and Fig. 1) increased in AKI patients: the highest severity of AKI was associated with the highest mortality rate (4% in no AKI, 8.4% in AKI stage 1, 14% in AKI stage 2, 17% in AKI stage 3, all *p* <

0.001). Similarly, AKI influenced other outcome variables, including the rate of fatal PE (0.78% in no AKI, 2.8% in AKI stage 1, 5.3% in AKI stage 2, 6.4% in AKI stage 3, all $p < 0.001$) or fatal bleeding (0.22% in no AKI, 0.55% in AKI stage 1, 0.94% in AKI stage 2, 1.1% in AKI stage 3, all $p < 0.01$). Finally, the rate of major bleeding (Supplemental Table S2 and Fig. 2) also increased with the presence and severity of AKI (1.5% in no AKI, 3% in AKI stage 1, 3.6% in AKI stage 2, 5.3% in AKI stage 3, $p < 0.001$).

After adjustment for confounders (Supplemental Table S3) including initial severity of PE, AKI was independently associated with an increased 30-day all-cause mortality (OR = 1.25; 95%CI: 1.02–1.54). Model fit for predictive death at day 30 was assessed by using Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, which showed a χ^2 of 10.447 ($p = 0.235$) (Supplemental Fig. S3). The area under operating characteristic curve of 0.817 [95% CI, 0.801–0.834].

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study evaluating the frequency and the prognostic impact of AKI (according to KDIGO classification) in patients with acute PE. In some degree, AKI was found at baseline in almost one in every three patients with PE, being more frequent

and severe in patients with severe PE. Moreover, AKI was an independent risk factor for death at 30 days. Compared to general population, the prevalence of AKI is significant in PE patients. Most of previous studies focused on chronic kidney disease, while we assess the frequency of AKI according to the international guidelines.

There are very few data about the frequency and severity of AKI in patients with PE, despite these patients seem to be at high risk of AKI. In a recent retrospective cohort study of 7588 patients admitted for PE [26], AKI was found in 372 (4.9%). This lower frequency may be explained because AKI was defined according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9), when all our patients were assessed for AKI according to KDIGO guidelines. On multivariate analysis, massive PE was found to be an independent risk factor for AKI (OR: 2.92; CI 95%: 2.28–3.76, $p < 0.001$). No assessment of AKI nor PE severity were provided [26]. In our study, the risk of AKI also increased with PE severity, with an up to 4-fold higher risk in the high-risk group (3.86 95%CI [3.26–4.56]). This result is consistent with our hypothesis, as the proportion of patients with severe AKI increased with the severity of PE.

In PE patients, venous congestion may occur because of an increased central venous pressure (CVP) secondary to ventricular failure

Table 1
Baseline characteristics of PE patients according to AKI presence and severity.

Patients, (n = 21,131)	No AKI (14,909)	AKI (6222)		
		AKI 1 (4385)	AKI 2 (1385)	AKI 3 (452)
Clinical characteristics				
Female gender	7703 (52%)	2151 (49%) [†]	894 (65%) [‡]	265 (59%) [†]
Age (mean years \pm SD)	64 \pm 17	77 \pm 11 [‡]	79 \pm 9.7 [‡]	76 \pm 13 [‡]
Age > 65 years	8214 (55%)	3796 (87%) [‡]	1274 (92%) [‡]	374 (83%) [‡]
Past history of VTE	2154 (14%)	677 (15%)	191 (14%)	58 (13%)
Underlying disorders				
Chronic heart failure	1160 (7.8%)	743 (17%) [‡]	298 (22%) [‡]	96 (21%) [‡]
Chronic lung disease	2218 (15%)	784 (18%) [‡]	229 (17%)	69 (15%)
Severity of the PE				
sPESI = 0	5524 (37%)	820 (19%) [‡]	200 (14%) [‡]	68 (15%) [‡]
sPESI \geq 1 and SBP levels \geq 100 mm Hg	8262 (55%)	3069 (70%) [‡]	958 (69%) [‡]	300 (66%) [‡]
sPESI \geq 1 and SBP levels [90–100 mm Hg]	703 (4.7%)	262 (6.0%) [‡]	105 (7.6%) [‡]	30 (6.6%)
High-risk PE (SBP < 90 mm Hg)	420 (2.8%)	234 (5.3%) [‡]	122 (8.8%) [‡]	54 (12%) [‡]
Risk factors for AKI				
Exposures				
Sepsis	20 (0.13%)	7 (0.16%)	4 (0.29%)	7 (1.5%) [‡]
Trauma	611 (4.1%)	122 (2.8%) [‡]	44 (3.2%)	13 (2.9%)
Recent surgery	1842 (12%)	311 (7.1%) [‡]	83 (6.0%) [‡]	39 (8.6%) [*]
Arterial surgery	53 (0.36%)	17 (0.39%)	8 (0.58%)	1 (0.22%)
CT scan diagnosis (%)	13,338 (89%)	3516 (80%) [‡]	925 (67%) [‡]	254 (56%) [‡]
Susceptibilities				
Atrial fibrillation	1197 (8.0%)	660 (15%) [‡]	251 (18%) [‡]	77 (17%) [‡]
Liver cirrhosis	54 (0.36%)	7 (0.16%) [*]	4 (0.29%)	0
Chronic liver insufficiency	127 (0.85%)	25 (0.57%)	7 (0.51%)	6 (1.3%)
Diabetes mellitus	1978 (13%)	741 (17%) [‡]	233 (17%) [‡]	98 (22%) [‡]
Cancer	3502 (23%)	1045 (24%)	299 (22%)	105 (23%)
Anemia	4665 (31%)	1662 (38%) [‡]	656 (47%) [‡]	269 (60%) [‡]
Initial therapy				
LMWH	12,564 (84%)	3614 (82%) [†]	1134 (82%) [*]	345 (76%) [‡]
Mean LMWH doses/kg/day	180.2 \pm 40	177 \pm 41 [‡]	168 \pm 44 [‡]	157 \pm 51 [‡]
Unfractionated heparin	1120 (7.5%)	496 (11%) [‡]	190 (14%) [‡]	78 (17%) [‡]
Fondaparinux	416 (2.8%)	65 (1.5%) [‡]	8 (0.58%) [‡]	6 (1.3%)
Thrombolytics	354 (2.4%)	159 (3.6%) [‡]	38 (2.7%)	16 (3.5%)
DOACs	331 (2.2%)	14 (0.32%) [‡]	2 (0.14%) [‡]	0 [‡]
Long-term therapy				
Vitamin K antagonists	9245 (62%)	2900 (66%) [‡]	879 (63%)	254 (56%) [*]
LMWH	3740 (25%)	1032 (24%) [*]	329 (24%)	118 (26%)
Mean LMWH doses/kg/day	154.9 \pm 44.8	147.3 \pm 49.9 [‡]	141.9 \pm 49.1 [‡]	133 \pm 48.5 [‡]
DOACs	1306 (8.8%)	125 (2.9%) [‡]	18 (1.3%) [‡]	4 (0.88%) [‡]

Values are expressed as median (IQR), count (percentage) or mean \pm standard deviation.

AKI Acute kidney injury, VTE venous thromboembolism, PE pulmonary embolism, sPESI simplified pulmonary embolism severity index, SBP systolic blood pressure, CT computerized tomography, LMWH low molecular weight heparin, DOACs direct oral anticoagulants.

* $p < 0.05$.

[†] $p < 0.01$.

[‡] $p < 0.001$.

Table 2

Multivariate analysis of predictive factors for AKI at inclusion.

	OR (95%CI)	p
Patients, N		
Clinical characteristics		
Female gender	0.81 (0.76–0.86)	<0.001
Age > 65 years	4.84 (4.44–5.28)	<0.001
Underlying disorders		
Chronic heart failure	1.57 (1.42–1.73)	<0.001
Chronic lung disease	0.77 (0.70–0.84)	<0.001
Severity of the PE		
sPESI = 0	Ref.	
sPESI ≥ 1 and SBP levels ≥ 100 mm Hg	1.65 (1.51–1.79)	<0.001
sPESI ≥ 1 and SBP levels [90–100 mm Hg]	2.09 (1.79–2.44)	<0.001
High-risk PE (SBP < 90 mm Hg)	3.86 (3.26–4.56)	<0.001
Risk factors for AKI		
Exposures		
Sepsis	1.80 (0.90–3.61)	0.098
Trauma	0.76 (0.63–0.91)	0.003
Recent surgery	0.54 (0.48–0.61)	<0.001
CT scan diagnosis	0.38 (0.35–0.41)	<0.001
Susceptibilities		
Atrial fibrillation	1.30 (1.18–1.44)	<0.001
Liver cirrhosis	0.43 (0.21–0.85)	0.015
Chronic liver insufficiency	0.74 (0.50–1.10)	0.133
Diabetes mellitus	1.02 (0.93–1.11)	0.733
Anemia	1.39 (1.29–1.48)	<0.001

AKI Acute kidney injury, PE pulmonary embolism, sPESI simplified pulmonary embolism severity index, SBP systolic blood pressure, CT computerized tomography.

[15,27–29]. Sudden pressure overload in the pulmonary circulation due to PE may lead to acute right ventricular dysfunction along with tricuspid regurgitation. As a consequence, central venous pressure rises and may lead to renal congestion then injury [30]. In patients with underlying cardiovascular disease (COPD), the hemodynamic impact will be manifested for lower levels of pulmonary vascular obstruction [31,32]. Additionally, cardiogenic shock and subsequent renal hypoperfusion may occur. Several other mechanisms may be involved in the development of AKI (contrast injection for CT scan, bleeding, recent surgery, cancer) [25]. Moreover, the development of AKI may also influence the outcome, as AKI is currently known to expose patients to heart and/or lung failure [33]. In a prospective cohort study including 220 consecutive patients with acute PE, 47% had a decreased glomerular filtration rate (GFR) [18]. Additionally, GFR decreased steadily with increasing degree of PE severity, suggesting a correlation between the importance of renal failure and the severity of PE [18]. Kostrubiec et al. also suggested that outcomes were poorer in patients with persistent renal dysfunction lasting >72 h [34]. Therefore, particularly in hemodynamically stable patients who are

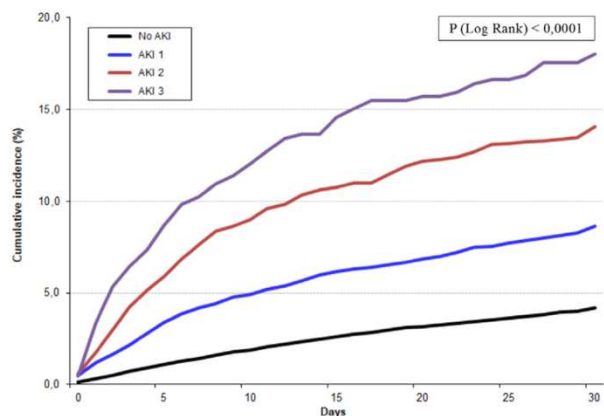


Fig. 1. Kaplan–Meier 30-day survival curves; Patients without AKI and patients with different stages of AKI according Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classification.

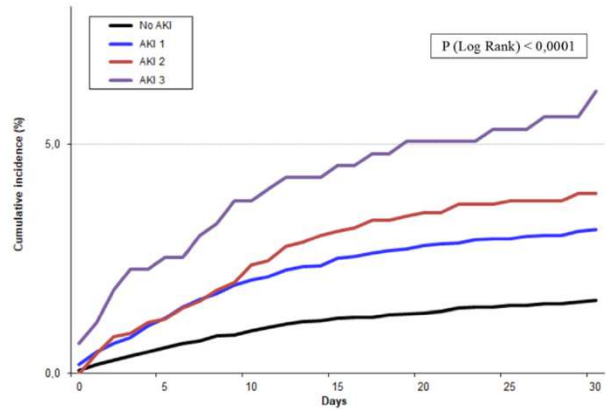


Fig. 2. Kaplan–Meier 30-day major bleeding; Patients without AKI and patients with different stages of AKI according Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classification.

believed to be at low risk of death, markers of acute kidney injury might be additionally helpful in risk stratification, as signs of right ventricular dysfunction and worse outcome. These findings are new and possibly represent an important step forward in the interactions between the cardiopulmonary and renal systems during PE.

Similarly, the prognostic impact of AKI in this specific population has been poorly studied [18,19]. An independent association between AKI and mortality has been constantly demonstrated in different subsets of diseases [7,35]. AKI has been associated with an increased short- and long-term all-cause morbi-mortality [3–8], both AKI severity [5,6,8] and duration [36] being associated with poorer short-term and long term outcome. Our study found similar results in this particular setting, with a steadily increased in mortality with AKI severity (8.4% in AKI stage 1, 14% in AKI stage 2 and 17% in AKI stage 3) and an independent association with poor outcome. Applying the Bradford–Hill criteria to evaluate the causality relationship between pulmonary embolism and AKI, most of them are validated. Moreover, AKI severity appears to directly reflect PE severity. These results are consistent with the hypothesis that AKI staging helps to identify patients with pulmonary embolism and with a poor prognosis. AKI may become part of the PE severity evaluation. A new predicting score using AKI stage could be developed to accurately define PE severity. It requires more study to validate his clinical utilities. Hence, we observed that patients presented worsened renal function, justifying intensified vigilance, for they may then suffer from a significant increase all-cause mortalities.

Renal failure is associated with an increased risk of bleeding under anticoagulant therapy [37]. Most of these data are based from patients with chronic renal failure, and are usually explain by a modified pharmacology of anticoagulant therapy. Moreover, AKI have also been linked to an increase risk of bleeding, mainly in the field of gastro-intestinal hemorrhage from the upper gastrointestinal tract [38–41]. Beside pharmacological modification of anticoagulant therapy due to AKI, the increase risk of bleeding may also be related to a potential hemostasis dysfunction.

We acknowledge several limitations to our study. First, prehospitalisation SCr levels were not known. Missing serum creatinine levels prior to the index event is a recognized problem in AKI research. While estimate baseline kidney function cannot truly be estimated, estimation was made using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula as validated in KDIGO [25]. Although widely used, estimated creatinine clearance formula are unreliable in setting of AKI [42], these formula requiring steady-state serum creatinine to be used. It can lead to underestimation of the baseline serum creatinine and can exaggerate the apparent serum creatinine rise and causing an overdiagnosis of AKI and/or an overcall of AKI stage [43,44]. This assumption has limited applicability to usual

clinical practice, where a substantial proportion of patients with AKI have pre-existing CKD [45,46]. The rate of misclassification is largely attributable to patients with CKD [43]. Depending on the surrogate selected, this misclassification can occur bidirectional misclassification of AKI incidence, severity, and prognosis – either underestimating or overestimating the disease incidence, which, in turn, impacts the staging and associated mortality of presumed AKI. As consequences, their used is discouraged by experts [47]. Despite these limitations our study suggests AKI as an independent factor of bad outcome for patients with PE. Moreover, urine output which have been repeatedly identified as important part of AKI classification in epidemiology studies, has not been included because of a lack of data.

Our results although informative may therefore not help in assessing rate of patients that may be ineligible to LWMH. Additional studies assessing measured creatinine clearance levels are needed to clarify the impact of our findings on treatment modalities.

Furthermore, the prevalence of CKD stages may have been slightly underestimated. CKD has been reported as a predisposing factor for AKI [48,49]. Based on The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) study, CKD has been clearly associated with an increased risk of VTE, particularly patients with stage 3/4 CKD [50]. Then, not having the proportion of patients with chronic kidney disease is a limit of our work. The proportion of anemia at admission in our study (41.6% in the AKI group, vs 31% in the non-AKI group) can indirectly suggest that CKD was more frequent in the AKI group than in the non-AKI group.

The study included many patients with relevant comorbidities, such as diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic lung disease, advanced age, sepsis..., which are well known to affect kidney function themselves. However, the patients were included in the most important registry of VTE, worldwide, which represent accurately the current epidemiology of PE patients.

5. Conclusion

The risk of AKI increases with PE severity. AKI occurs in about one in three patients with PE, and is associated with an increased risk of mortality. The possible role of AKI in the prognosis evaluation of PE, in association with current recommended scores (sPESI) deserves further dedicated study.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.083>.

Declaration of Competing Interest

None.

Acknowledgements

We express our gratitude to **Sanofi Spain** for supporting this Registry with an unrestricted educational grant. We also express our gratitude to **Bayer Pharma AG** for supporting this Registry. **Bayer Pharma AG's** support was limited to the part of RIETE outside Spain, which accounts for a **24,82%** of the total patients included in the RIETE Registry. We also thank the RIETE Registry Coordinating Center, S&H Medical Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma Madrid and Silvia Galindo, both Statistical Advisors in S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

Appendix A. Acknowledgements of investigators

Coordinator of the RIETE Registry: Dr. Manuel Monreal (Spain)
RIETE Steering Committee Members: Dr. Paolo Prandoni (Italy)
 Dr. Benjamin Brenner (Israel)
 Dr. Dominique Farge-Bancel (France)

RIETE National Coordinators: Dr. Raquel Barba (Spain)

Dr. Pierpaolo Di Micco (Italy)

Dr. Laurent Bertoletti (France)

Dr. Inna Tzoran (Israel)

Dr. Abilio Reis (Portugal).

Dr. Henri Bounameaux (Switzerland)

Dr. Radovan Malý (Czech Republic)

Dr. Peter Verhamme (Belgium).

Dr. Marijan Bosevski (Republic of Macedonia).

Dr. Joseph A. Caprini (USA).

RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service

Members of the RIETE Group.

SPAIN: Adarraga MD, Aibar MA, Aibar J, Alfonso M, Amado C, Aranda C, Arcelus JI, Ballaz A, Barba R, Barrón M, Barrón-Andrés B, Bascuñana J, Blanco-Molina A, Camon AM, Carrasco C, Cruz AJ, del Pozo R, del Toro J, Díaz-Pedroche MC, Díaz-Peromingo JA, Encabo M, Falgá C, Fernández-Capitán C, Fidalgo MA, Font C, Font L, Furest I, García MA, García-Bragado F, García-Morillo M, García-Raso A, Gavín O, Gómez V, González-Martínez J, Grau E, Guijarro R, Gutiérrez J, Isern V, Jara-Palomares L, Jaras MJ, Jiménez D, Jiménez J, Jou I, Joya MD, Lalueza A, Lima J, Llamas P, Lobo JL, López-Jiménez L, López-Miguel P, López-Reyes R, López-Sáez JB, Lorenzo MA, Lorenzo A, Loring M, Lumbierres M, Madridano O, Marchena PJ, Martín-Martos F, Martín-Romero M, Monreal M, Morales MV, Nieto JA, Nuñez A, Núñez MJ, Olivares MC, Ojalora S, Otero R, Pedrajas JM, Pellejero G, Pérez-Ductor C, Peris ML, Pesce ML, Porras JA, Riesco D, Rivas A, Rodríguez-Dávila MA, Rosa V, Rubio CM, Ruiz-Artacho P, Sahuquillo JC, Sala-Sainz MC, Sampérez A, Sánchez-Muñoz-Torero JF, Sancho T, Soler S, Soto MJ, Suriñach JM, Tolosa C, Torres MI, Trujillo-Santos J, Uresandi F, Usandizaga E, Valle R, Vela J, Vidal G, Villalobos A, **ARGENTINA:** Gutiérrez P, Vázquez FJ, Vilaseca A, **BELGIUM:** Vanassche T, Vandenbrielle C, Verhamme P, **CZECH REPUBLIC:** Hirmerova J, Malý R, **ECUADOR:** Salgado E, **FRANCE:** Benzidia I, Bertoletti L, Bura-Riviere A, Farge-Bancel D, Hij A, Merah A, Mahé I, Moustafa F, **ISRAEL:** Braester A, Brenner B, Ellis M, Tzoran I, **ITALY:** Bilora F, Bortoluzzi C, Brandolin B, Bucherini E, Cattabiani C, Ciammaichella M, Dentali F, Di Micco P, Giorgi-Pierfranceschi M, Grandone E, Imbalzano E, Maida R, Mastroiacovo D, Ngoc V, Pace F, Pallotti G, Parisi R, Pesavento R, Prandoni P, Quintavalla R, Rocci A, Romualdi R, Siniscalchi C, Sotgiu P, Tiraferri E, Tonello D, Tufano A, Visonà A, **LATVIA:** Skrīde A, **REPUBLIC OF MACEDONIA:** Bosevski M, Krstevski G, Zdraveska M, **SWITZERLAND:** Bounameaux H, Mazzolai L, **USA:** Caprini J.

References

- [1] J.A. Heit, M.D. Silverstein, D.N. Mohr, T.M. Petterson, C.M. Lohse, W.M. O'Fallon, et al., The epidemiology of venous thromboembolism in the community, *Thromb. Haemost.* 86 (1) (2001) 452–463.
- [2] D. Jiménez, J.L. Lobo, D. Barrios, P. Prandoni, R.D. Yusen, Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism, *Intern. Emerg. Med.* 11 (1) (2016) 11–18.
- [3] L.S. Chawla, P.L. Kimmel, Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome, *Kidney Int.* 82 (10) (2012) 516–524.
- [4] S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh, Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, *Kidney Int.* 81 (5) (2012) 442–448.
- [5] A. Linder, C. Fjell, A. Levin, K.R. Walley, J.A. Russell, J.H. Boyd, et al., Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long term survival in the critically ill, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2014) 1–35.
- [6] M. Schetz, M. Darmon, Measuring acute kidney injury around the world: are we using the right thermometer (and adequately)? *Intensive Care Med.* 41 (10) (2015) 1857–1859.
- [7] P. Susantitaphong, D.N. Cruz, J. Cerda, M. Abulfaraj, F. Alqahtani, I. Koulouridis, et al., World incidence of AKI: a meta-analysis, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 8 (9) (2013) 1482–1493.
- [8] P.G.H. Metnitz, C.G. Krenn, H. Steltzer, T. Lang, J. Ploder, K. Lenz, et al., Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients, *Crit. Care Med.* 30 (9) (2002) 2051–2058.
- [9] M. Poukkanen, E. Wilkman, S.T. Vaara, V. Pettilä, K.-M. Kaukonen, A.-M. Korhonen, et al., Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study, *Crit. Care* 17 (6) (2013) R295.

- [10] M. Raimundo, S. Crichton, Y. Syed, J.R. Martin, R. Beale, D. Treacher, et al., Low systemic oxygen delivery and BP and risk of progression of early AKI, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 10 (8) (2015) 1340–1349.
- [11] B.A. Molitoris, Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis, *J. Clin. Invest.* 124 (6) (2014) 2355–2363.
- [12] L. Zafrani, B. Ergin, A. Kapucu, C. Ince, Blood transfusion improves renal oxygenation and renal function in sepsis-induced acute kidney injury in rats, *Crit. Care* 20 (1) (2016) 406.
- [13] K.P. Chen, S. Cavender, J. Lee, M. Feng, R.G. Mark, L.A. Celi, et al., Peripheral edema, central venous pressure, and risk of AKI in critical illness, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 11 (4) (2016) 602–608.
- [14] K. Damman, V.M. van Deursen, G. Navis, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen, H.L. Hillege, Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (7) (2009) 582–588.
- [15] K. Damman, G. Navis, T.D.J. Smilde, A.A. Voors, W. van der Bij, D.J. van Veldhuisen, et al., Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction, *Eur. J. Heart Fail.* 9 (9) (2007) 872–878.
- [16] T. Herrler, A. Tischer, A. Meyer, S. Feiler, M. Guba, S. Nowak, et al., The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation, *Transplantation*. 89 (1) (2010) 40–46.
- [17] M. Legrand, C. Dupuis, C. Simon, E. Gayat, J. Mateo, A.-C. Lukaszewicz, et al., Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study, *Crit. Care* 17 (6) (2013) R278.
- [18] M. Kostrubiec, A. Łabyk, J. Pedowska-Włoszek, S. Pacho, A. Wojciechowski, K. Jankowski, et al., Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism, *J. Thromb. Haemost.* 8 (4) (2010) 651–658.
- [19] T.M. Berghaus, W. Behr, W. Von Scheidt, M. Schwaiblmair, The N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide based short-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism according to renal function, *J. Thromb. Thrombolysis* 33 (1) (2012) 58–63.
- [20] S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa, Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER), *Lancet*. 353 (9162) (1999) 1386–1389.
- [21] M. Monreal, C. Falgá, R. Valle, R. Barba, J. Bosco, J.L. Beato, et al., Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE registry, *Am. J. Med.* 119 (12) (2006) 1073–1079.
- [22] B. Bikdeli, D. Jimenez, M. Hawkins, S. Ortiz, P. Prandoni, B. Brenner, et al., Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE), *Thromb. Haemost.* 118 (1) (2018) 214–224.
- [23] E. von Elm, D.G. Altman, M. Egger, S.J. Pocock, P.C. Gøtzsche, J.P. Vandenbroucke, The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies, *Lancet*. 370 (2007) 1453–1457.
- [24] Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033–80.
- [25] Kidney Disease Improving Global Outcomes. OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4).
- [26] C.-H. Chang, C.-M. Fu, P.-C. Fan, S.-W. Chen, S.-W. Chang, C.-T. Mao, et al., Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: a population-based cohort study, *Medicine (Baltimore)* 96 (9) (2017) e5822.
- [27] M.E. Grams, M.M. Estrella, J. Coresh, R.G. Brower, K.D. Liu, National Heart, lung and BIRADS. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6 (5) (2011) 966–973.
- [28] T. Herrler, A. Tischer, A. Meyer, S. Feiler, M. Guba, S. Nowak, et al., The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation, *Transplantation*. 89 (1) (2010) 40–46.
- [29] M. Legrand, C. Dupuis, C. Simon, E. Gayat, J. Mateo, A.C. Lukaszewicz, et al., Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study, *Crit. Care* 17 (6) (2013) R278.
- [30] J.C. Scheffold, G. Filippatos, G. Hasenfuss, S.D. Anker, S. von Haehling, Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management, *Nat Rev Nephrol.* 12 (10) (2016) 610–623.
- [31] L.R.M. del Guercio, Pulmonary embolism shock, *JAMA.* 196 (9) (1966) 751.
- [32] L.W. Gorham, A study of pulmonary embolism, *Arch. Intern. Med.* 108 (2) (1961) 189.
- [33] X. Li, H.T. Hassoun, R. Santora, H. Rabb, Organ crosstalk: the role of the kidney, *Curr. Opin. Crit. Care* 15 (6) (2009) 481–487.
- [34] M. Kostrubiec, A. Łabyk, J. Pedowska-Włoszek, S. Pacho, O. Dzikowska-Diduch, P. Dul, et al., Rapid improvement of renal function in patients with acute pulmonary embolism indicates favorable short term prognosis, *Thromb. Res.* 130 (3) (2012) 37–42.
- [35] S. Nisula, K.-M. Kaukonen, S.T. Vaara, A.-M. Korhonen, M. Poukkanen, S. Karlsson, et al., Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study, *Intensive Care Med.* 39 (2013) 420–428.
- [36] J.A. Kellum, F.E. Sileanu, A. Bihorac, E.A.J. Hoste, L.S. Chawla, Recovery after acute kidney injury, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195 (6) (2017) 784–791.
- [37] N. Thorevska, Y. Amoateng-Adjepong, R. Sabahi, I. Schiopescu, A. Salloum, V. Muralidharan, et al., Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin, *Chest.* 125 (3) (2004) 856–863.
- [38] M.E. Eberst, L.R. Berkowitz, Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management, *Am. J. Med.* 96 (2) (1994) 168–179.
- [39] E. Fiaccadori, U. Maggiore, B. Klima, L. Melfa, C. Rotelli, Borghetti a. incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure, *Kidney Int.* 59 (4) (2001) 1510–1519.
- [40] S. Pavord, B. Myers, Bleeding and thrombotic complications of kidney disease, *Blood Rev.* 25 (6) (2011) 271–278.
- [41] E.M. Levy, C.M. Viscoli, R.I. Horwitz, The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis, *JAMA.* 275 (19) (1996) 1489–1494.
- [42] J. Hoste E a, J. Damen, R.C. Vanholder, N.H. Lameire, J.R. Delanghe, K. Van den Hauwe, et al., Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine, *Nephrol. Dial. Transplant.* 20 (4) (2005) 747–753.
- [43] S.M. Bagshaw, S. Uchino, D. Cruz, R. Bellomo, H. Morimatsu, S. Morgera, et al., A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury, *Nephrol. Dial. Transplant.* 24 (9) (2009).
- [44] E.D. Siew, M.E. Matheny, T.A. Ikizler, J.B. Lewis, R.A. Miller, L.R. Waitman, et al., Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury, *Kidney Int.* 77 (6) (2010) 536–542.
- [45] N. Khosla, S.B. Soroko, G.M. Chertow, J. Himmelfarb, T.A. Ikizler, E. Paganini, et al., Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4 (12) (2009) 1914–1919.
- [46] C.Y. Hsu, J.D. Ordoñez, G.M. Chertow, D. Fan, C.E. McCulloch, A.S. Go, The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease, *Kidney Int.* 74 (1) (2008) 101–107.
- [47] C. Ichai, C. Vinsonneau, B. Souweine, F. Armando, E. Canet, C. Clec'h, et al., Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies), *Ann. Intensive Care* 6 (1) (2016).
- [48] E.A.J. Hoste, G. Clermont, A. Kersten, R. Venkataraman, D.C. Angus, D. De Bacquer, et al., RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis, *Crit. Care* 10 (3) (2006) R73.
- [49] J.A. Lopes, P. Fernandes, S. Jorge, S. Gonçalves, A. Alvarez, Z. Costa e Silva, et al., Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the acute kidney injury network classifications, *Crit. Care* 12 (4) (2008) R110.
- [50] K. Wattanakit, M. Cushman, C. Stehman-Breen, S.R. Heckbert, A.R. Folsom, Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism, *J. Am. Soc. Nephrol.* 19 (1) (2008) 135–140.

III. Impact pronostique de l'insuffisance rénale aiguë comme outil de stratification chez les patients atteints d'embolie pulmonaire aiguë.

Données du registre RIETE.

III.1. Introduction et contexte

La stratification initiale de l'EP aiguë joue un rôle clé pour l'évaluation précoce du risque et de l'optimisation de la prise en charge des patients [69]. L'évaluation actuelle du risque repose en premier lieu sur l'évaluation hémodynamique puis sur les scores PESI ou sPESI. Cependant, leur précision dans l'évaluation du risque reste discutable. Plusieurs études suggèrent que les scores de gravité clinique seuls sont insuffisants pour une stratification précise mais que leur association à des biomarqueurs pourraient avoir un effet additif pour mieux classer les patients en terme de risque [129,172–176].

Il semble donc nécessaire de trouver des marqueurs plus spécifiques et plus faciles à mesurer en pratique clinique courante. De nombreuses études ont suggéré que le dysfonctionnement rénal pourrait contribuer à la stratification du risque chez les patients atteints d'EP et ainsi être inclus dans le modèle d'évaluation du risque d'EP. La dysfonction rénale pourrait être un facteur prédictif de mortalité complémentaire. Plusieurs grands registres ont démontré l'impact de la fonction rénale sur le pronostique à court et à long terme de l'EP aiguë [29,97,177,178].

Cependant, toutes les études s'étant intéressées à la place de la dysfonction rénale comme possible valeur pronostique, ont utilisés des marqueurs différents, e.g., le taux de créatinine, la ClCr, ou le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] (et calculé par différentes formules). Cette étude vise ainsi à évaluer la pertinence pronostique de l'IRA (critères KDIGO) chez les patients atteints d'EP aiguë ; le but étant d'améliorer à terme le modèle de stratification de cette maladie.

Cette étude inclut les patients atteints d'EP aiguë présents dans le registre multicentrique international RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica) entre mars 2001 et février 2020.

La gravité de l'EP a été définie selon les recommandations de l'ESC [2]. Les patients présentant une instabilité hémodynamique (pression artérielle systolique <90 mmHg) constituaient le groupe des "EP à haut risque". Les patients sans instabilité hémodynamique ont été classés selon le sPESI. Les patients avec sPESI=0 ont été classés comme "EP à faible risque", et ceux avec sPESI ≥ 1 ont été classés comme "EP à risque intermédiaire".

Nous avons identifié tous les patients présentant une IRA dans chaque sous-groupe.

La CrS mesurée du patient à l'admission du patient dans le cadre de son EP aiguë a été comparé à la créatinine basale qui a été calculée selon l'équation MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). L'IRA a ensuite été définie selon les critères KDIGO « Kidney Disease: Improving Global Outcomes ». Selon ces critères, la sévérité de l'IRA fût alors définie selon les critères précédents définis (cf. chapitre I.2.1)

Les données de 30 532 patients souffrant d'une EP aiguë ont pu être analysées, dont 3,6% étaient à haut risque, 34,6% à faible risque et 61,8% à risque intermédiaire. A l'admission, 26% des patients présentaient une IRA. La présence d'une IRA était associée à une augmentation de la mortalité à 30 jours :

- de 0,46% (en l'absence d'IRA) à 3% (en cas d'IRA), chez les patients atteints d'EP à faible risque,
- de 5,4% à 10% chez les patients atteints d'EP à risque intermédiaire,
- et de 9,4% à 18% chez les patients à haut risque (P<0,001 pour chaque comparaison).

La présence d'une IRA était aussi associée à une augmentation des taux d'hémorragie majeure chez les patients à faible risque (1,7% avec IRA vs 0,72% sans IRA), ainsi que chez ceux à risque intermédiaire (3,3% avec IRA vs 1,8% sans IRA) comme indiqué dans le Tableau 1 (p < 0,001).

Tableau 1 . Clinical outcomes during the first 30 days, according to the presence or absence of AKI.

	Normotensive PE patients				High-risk PE	
	Low-risk PE (sPESI=0)		Intermediate-risk PE (sPESI≥1)			
	AKI +	No AKI	AKI +	No AKI	AKI +	No AKI
Patients, N	1,513	9,064	5,834	13,013	532	576
All cause death	45 (3.0%)	42 (0.46%) [‡]	611 (10%)	697 (5.4%) [‡]	94 (18%)	54 (9.4%) [‡]
Major bleeding	25 (1.7%)	65 (0.72%) [‡]	192 (3.3%)	231 (1.8%) [‡]	33 (6.2%)	25 (4.3%)
VTE recurrences	6 (0.40%)	42 (0.46%)	55 (0.94%)	113 (0.87%)	8 (1.5%)	3 (0.52%)

Comparisons between subgroups (reference: AKI+): [‡] P<.001.

AKI: Acute kidney injury; AKI + : presence of AKI; PE: Pulmonary embolism; sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index, VTE: Venous thromboembolism

Outre le fait que ce travail de recherche représentait l'une des rares études utilisant le KDIGO pour définir l'IRA dans le cadre d'une EP, les résultats confirment l'intérêt de l'évaluation du statut rénal en phase aiguë chez les patients atteints d'EP aiguë pour mieux prédire la mortalité à 30 jours dans les trois sous-groupes de stratification du risque (instabilité hémodynamique, patients atteints d'EP normotendus avec un sPESI=0, patients atteints d'EP normotendus avec un sPESI \geq 1). Ils indiquent également que l'absence d'IRA au moment du diagnostic de l'EP peut améliorer la sécurité de prise en charge ambulatoire des patients à faible risque, du fait de la différence de risque hémorragique en fonction du statut rénal.

III.2. Article

Le tiré-à-part de la publication de ce travail dans *Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2022 January* est fourni ci-après.. Cette étude a été retenue en communication orale au congrès de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2021).



Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism data from the RIETE registry

Martin Murgier^{1,2} · Laurent Bertoletti^{2,3,4,5,15} · Behnood Bikdeli^{6,7,8} · David Jimenez⁹ · Javier Trujillo-Santos¹⁰ · Adel Merah^{2,3} · Cristina de Ancos¹¹ · Ángeles Fidalgo¹² · Jesús Aibar¹³ · Manuel Monreal¹⁴ · RIETE Investigators

Accepted: 9 January 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

Risk stratification is recommended for patients with pulmonary embolism (PE), and usually starts with the assessment of the hemodynamic status and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI). The influence of acute kidney injury (AKI) on the prognostic stratification has not been evaluated according to the “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO). AKI was computed according to the KDIGO definition in patients with acute PE in the RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica) registry. Patients with hemodynamic instability were considered high-risk. Normotensive patients were stratified according to the sPESI score (low-risk: sPESI = 0; intermediate-risk: sPESI > 0). The primary outcome was all-cause 30-day mortality. Secondary outcomes were major bleeding and VTE recurrences during the same period. Among 30,532 patients with PE, 1108 (3.6%) were classified to be at high-risk, 10,577 (34.6%) at low-risk, and the remaining 18,847 (61.8%) at intermediate-risk of adverse events. At baseline, 7879 (26%) had AKI. Overall, 1543 of 30,532 patients (5.1%) died within the first 30 days. The presence of AKI was associated with increased mortality rates in all subgroups of patients: in those at low-risk it increased from 0.46 to 3%, in intermediate-risk from 5.4 to 10%, and in high-risk patients from 9.4 to 18%. The presence of AKI was also associated with an increased risk of major bleeding in all subgroups. The addition of the AKI status to the sPESI score improved the prediction of the 30-day mortality and may be particularly helpful for decisions such as identification of low-risk patient for home discharge.

Keywords Pulmonary embolism · Acute kidney injury · Prognosis · Mortality

Highlights

- Prognostic stratification of acute pulmonary embolism (PE) is based on the assessment of haemodynamic and clinical status, right ventricle overload and plasma troponin concentrations
- Haemodynamic compromise in acute PE can lead to acute kidney injury (AKI)
- Presence of AKI at PE diagnosis is associated with an increased risk of death and major bleeding

- The incremental value of adding AKI on top of simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) prognostic for the prediction of 30-day mortality in patients with acute PE is unknown
- AKI is a potential adding prognostic factor to sPESI in patients with acute PE

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a leading cause of cardiovascular deaths worldwide [1]. Current guidelines recommend the use of risk stratification for the assessment of the individual outcome and to guide management strategies [1]. The first step is to identify patients with hemodynamic instability (so-called “high-risk PE”), which indicates a high-risk of early-death. In patients without hemodynamic instability, the European guidelines recommend “further stratification of patients with acute PE into intermediate- and low-risk

The members of the RIETE Investigators have been listed in acknowledgements.

✉ Laurent Bertoletti
laurent.bertoletti@gmail.com

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 24 January 2022

Springer

categories” (I-B) and suggest the “use of clinical prediction rules integrating PE severity and comorbidity, preferably the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) or simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)” (IIa-B) to predict the short-term risk of death [1]. Accurate risk assessment is a critical challenge but remains complex since the short-term (30-days) prognosis depends on PE severity, but also on the comorbidities. The items of the PESI or the sPESI convey the impact of the acute PE on the respiratory (respiratory rate, arterial oxyhaemoglobin saturation) and cardiovascular (pulse rate, systolic blood pressure) systems, and most of the comorbidities associated with a poor survival (chronic heart failure, chronic pulmonary disease, cancer).

In patients with acute venous thromboembolism (VTE), renal impairment is frequent, with a prevalence increasing over time [2–5]. Chronic renal impairment has been associated with an increased risk of venous thromboembolism [6–9]. More recently, several studies have drawn attention to the potential impact of acute PE on the development of renal dysfunction. Acute kidney injury (AKI) may occur in several clinical scenarios, and may influence all-cause mortality [10–15]. In patients with acute PE, AKI may be diagnosed in up to one third of patients [11], and is associated with higher short-term mortality [11, 16, 17]. Whether AKI adds an incremental value to that of sPESI for the prediction of clinical outcomes in patients with acute PE is controversial. In a single center prospective cohort study of 678 patients with PE, Trimaille et al. [18] found that the addition of renal impairment (the addition of chronic renal impairment and AKI) to the sPESI score identified a subgroup of patients with a higher mortality at day 30 (6.6% vs 2.5% of patients with sPESI > 0). On the opposite, Chang et al. did not find any association between the presence of AKI and mortality in a retrospective cohort study of 7588 patients with PE [19]. Thus, we used the data from the RIETE registry to evaluate the potential impact of AKI status on risk stratification in patients with acute PE, in addition to the hemodynamic status and the sPESI stratification.

Methods

The manuscript was prepared according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for the communication of observational studies [20].

Data collection

RIETE is an ongoing multicenter registry of patients with venous thromboembolism (VTE), with more than 150 collaborating centers in the Americas, Asia, and Europe. The

methodology of the registry has been described elsewhere [21]. Briefly, participating physicians ensure that eligible patients are consecutively enrolled. Patients were excluded only if they were participating in a therapeutic clinical trial with a blinded medication. All patients provided informed consent to their participation, according to the requirements of the ethics committee within each hospital. At baseline, patients were assessed in terms of their demographics, symptoms on presentation, types and results of diagnosis methods, risk factors for VTE, comorbidities, as well as by their therapeutic management. Clinical parameters included systolic blood pressure (SBP) levels, heart rate (HR) and oxygen saturation of hemoglobin levels. Routine laboratory data include quantitative creatinine levels at admission. For each patient, the sPESI at the time of hospital admission was calculated based on the clinical and demographic characteristics of each patient. At the subsequent 3 months follow up, information regarding the therapeutic management and clinical outcomes were collected from all patients. The information on serum creatinine levels was introduced in RIETE in January 2007. Thus, the study included patients from January 2007 to February 2020.

Patient entry criteria

For this study, adult patients with acute symptomatic PE confirmed by objective tests (helical computed tomography scan, pulmonary angiography, lung scintigraphy, or pulmonary angiography helical computed tomography scan) enrolled in RIETE were included. Patients without serum creatinine (SCr) levels measured at baseline were excluded.

Risk stratification of PE

PE severity was defined according to ESC guidelines [1]. Patients with hemodynamic instability (systolic blood pressure levels < 90 mm Hg) constituted the “high-risk PE” group. Patients without hemodynamic instability were classified according to sPESI [22]. Patients with sPESI = 0 were classified as “low-risk PE”, and those with sPESI ≥ 1 were classified as “intermediate-risk PE”.

Acute kidney injury definition

AKI was defined according to the “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) definition. Baseline SCr levels was back-calculated from theoretical renal function according to MDRD equation and in accordance with international KDIGO guidelines [23]. SCr measurement at admission for acute PE was compared to baseline SCr. We then applied criteria from KDIGO guidelines. According to KDIGO guidelines, AKI severity was staged on the following criteria: stage 1: increase in SCr levels to × 1.5 times

“baseline” Scr or ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) increase; stage 2: increase of more than 2.0–2.9 times “baseline” Scr; stage 3: increase of more than 3.0 times “baseline” Scr or more than or equal to $\times 4.0$ mg/dl ($\times 353.6$ $\mu\text{mol/l}$).

Study outcomes

During follow-up, any signs or symptoms suggesting VTE recurrences, bleeding complications, and any other adverse events were noted. Recurrent VTE was objectively confirmed. The primary outcome was all-cause mortality within 30 days after PE diagnosis. We assessed mortality using patient or proxy interviews, and/or hospital chart review. Secondary outcomes were major bleeding and VTE recurrences appearing during the same period. Major bleeding was defined as any bleeding events that were overt and required a transfusion of two units or more of blood, or were retroperitoneal, spinal, intracranial, or were fatal. This definition closely resembles the definition by the International Society of Thrombosis and Haemostasis bleeding definition [24].

Statistical analysis

Baseline characteristics are presented as mean (standard deviation) for continuous data and number (percentage) for categorical data. Patients were classified according to their PE severity in three groups: low-risk, intermediate-risk or high-risk. The proportion of patients with AKI, and the proportions of each outcome (death, major bleeding, VTE recurrences) were computed for each group. Quantitative variables were presented as the number of case, mean (\pm standard deviation). Differences in mean values between groups were assessed using the Student t-test analysis of variance. Categorical variables were compared using the chi-square test. For patients without hemodynamic instability, the added predictive ability of AKI with respect to the sPESI only was assessed by the net reclassification improvement (NRI) and the integrated discrimination improvement (IDI) comparing both prognostic tools. NRI and IDI were not done for patients with hemodynamic instability, as they constitute a very specific and restrained subgroup.

All analyses were performed using SPSS version 25.

Results

Patients' characteristics

Among 73,098 patients with acute VTE included in the RIETE registry between January 2007 and February 2020, 30,532 had PE (with or without concomitant DVT). Of these, 13,932 patients (30%) were excluded because of

absence of creatinine levels. Table 1 shows the clinical characteristics, predisposing conditions, and relevant findings at presentation among the included patients.

Of 30,532 patients with acute PE, 1108 (3.6%) presented with high-risk PE. Among the remaining patients, 10,577 (34.6%) were classified as low-risk PE (sPESI=0) and the remaining 18,847 (61.8%) patients were at intermediate-risk (sPESI ≥ 1). When compared to patients with low-risk PE, those with intermediate or high-risk PE were more likely to be female, significantly older, and more likely had cancer, chronic heart failure or chronic lung diseases. History of VTE was more frequent in patients with low-risk PE (16%) than in the other subgroups. Low molecular weight heparin (LMWH) was the most frequent drug used for initial therapy in patients with low-risk ($n=8848$) or intermediate-risk ($n=15,965$) PE.

AKI frequency and severity at PE diagnosis

According to the KDIGO definition, 7879 patients (26%) had AKI at baseline. Of these, 5638 patients (18%) had stage I AKI, 1683 (5.5%) stage II, and 558 (1.8%) stage III. The frequency of AKI was significantly higher in patients with high-risk (48%, $p < 0.001$) or intermediate-risk (31%, $p < 0.001$) than in those with low-risk PE (14%).

Thirty-day outcomes

The clinical outcomes during the first 30 days categorized by the severity of PE are shown in supplementary table. After 30 days, 1543 patients (5.1%) died, 571 (1.9%) developed major bleeding and 227 (0.74%) presented with VTE recurrences.

The overall mortality rate increased from 0.82% (in patients with low-risk) to 13% (in those with high-risk) (Fig. 1), and the rates of major bleeding also increased (from 0.85 to 5.2%) ($p < 0.001$ and $p < 0.001$ for linear trend) with increased severity of PE. The rates of VTE recurrences did not increase, and ranged from 0.45 to 0.99%.

Short-term evolution according to initial prognostic stratification and AKI status

The rates of 30-day mortality, major bleeding and VTE recurrences according to initial stratification (low-risk, intermediate-or high-risk PE) and AKI status (presence or absence) are presented in Table 2.

The presence of AKI was associated with an increased 30-day mortality in low-risk, intermediate-risk, and high-risk PE patients, from 0.46 to 3%, from 5.4 to 10%, and from 9.4 to 18%, respectively ($p < 0.001$ for each comparison, Fig. 1).

Table 1 Baseline characteristics of PE patients according to PE severity

	All patients	Normotensive PE patients		High-risk PE (hemodynamic instability)
		Low-risk PE (sPESI = 0)	Intermediate-risk PE (sPESI ≥ 1)	
Patients, n (%)	30,532	10,577	18,847	1108
Clinical characteristics				
Female gender	15,883 (52%)	5001 (47%)	10,268 (54%) [‡]	614 (55%) [‡]
Age (mean years ± SD)	68 ± 17	59 ± 16	72 ± 15 [‡]	69 ± 17 [‡]
Age > 65 years	19,274 (63%)	4676 (44%)	13,872 (74%) [‡]	726 (66%) [‡]
Past history of VTE	4356 (14%)	1674 (16%)	2575 (14%) [‡]	107 (9.7%) [‡]
Underlying disorders				
Chronic heart failure	3014 (9.9%)	0	2866 (15%) [‡]	148 (13%) [‡]
Chronic lung disease	4638 (15%)	0	4443 (24%) [‡]	195 (18%) [‡]
Clinical data at PE diagnosis				
SBP levels (mean mm Hg ± SD)	129 ± 24	133 ± 19	130 ± 23 [‡]	76 ± 11 [‡]
Oxygen Saturation levels (%)	91 ± 7.0	95 ± 2.5	90 ± 7.4 [‡]	87 ± 9.7 [‡]
Heart rate (mean bpm ± SD)	92 ± 20	84 ± 13	96 ± 21 [‡]	105 ± 27 [‡]
Presence of AKI				
No AKI	22,653 (74%)	9064 (86%)	13,013 (69%) [‡]	576 (52%) [‡]
AKI (any level)	7879 (26%)	1513 (14%)	5834 (31%) [‡]	532 (48%) [‡]
AKI level 1	5638 (18%)	1149 (11%)	4180 (22%) [‡]	309 (28%) [‡]
AKI level 2	1683 (5.5%)	274 (2.6%)	1253 (6.6%) [‡]	156 (14%) [‡]
AKI level 3	558 (1.8%)	90 (0.85%)	401 (2.1%) [‡]	67 (6.0%) [‡]
Risk factors for AKI				
Exposures				
Trauma	1113 (3.6%)	451 (4.3%)	620 (3.3%) [‡]	42 (3.8%)
Recent surgery	3242 (11%)	1265 (12%)	1817 (9.6%) [‡]	160 (14%) [*]
CT scan diagnosis (%)	26,762 (88%)	9475 (90%)	16,341 (87%) [‡]	946 (85%) [‡]
Susceptibilities to AKI				
Atrial fibrillation	3085 (10%)	432 (4.1%)	2496 (13%) [‡]	157 (14%) [‡]
Diabetes mellitus	4596 (15%)	1116 (11%)	3270 (17%) [‡]	210 (19%) [‡]
Cancer	5375 (18%)	0	5137 (27%) [‡]	238 (21%) [‡]
Anemia	10,193 (33%)	2502 (24%)	7160 (38%) [‡]	531 (48%) [‡]
Initial therapy				
LMWH	25,513 (84%)	8848 (84%)	15,965 (85%) [*]	700 (63%) [‡]
Unfractionated heparin	2378 (7.8%)	683 (6.5%)	1534 (8.1%) [‡]	161 (15%) [‡]
Fondaparinux	586 (1.9%)	288 (2.7%)	292 (1.5%) [‡]	6 (0.54%) [‡]
Thrombolytics	836 (2.7%)	161 (1.5%)	455 (2.4%) [‡]	220 (20%) [‡]
DOACs	887 (2.9%)	487 (4.6%)	396 (2.1%) [‡]	4 (0.36%) [‡]
Long-term therapy				
Vitamin K antagonists	17,339 (57%)	6888 (65%)	9912 (53%) [‡]	539 (49%) [‡]
LMWH	7967 (26%)	1592 (15%)	6005 (32%) [‡]	370 (33%) [‡]
DOACs	3717 (12%)	1878 (18%)	1773 (9.4%) [‡]	66 (6.0%) [‡]

AKI acute kidney injury; PE Pulmonary embolism; bpm beats per minute; CT computerized tomography; DOACs Direct oral anticoagulant; LMWH low-molecular-weight heparin; SBP systolic blood pressure; SD standard deviation; sPESI simplified Pulmonary Embolism Severity Index; VTE Venous thromboembolism
Comparisons between patients (reference: low-risk): *p < 0.05; †p < 0.01; ‡ p < 0.001

In patients without hemodynamic instability, the addition of AKI was successful for reclassification for 45 patients who died, but less accurate for the remaining 611 participants. Among the patients who did not die, 12,316 were reclassified

into a lower risk category and 1468 were reclassified in a higher risk category. This meant that the addition of AKI appropriately identified more deaths, but also led to misclassification of several patients who did not die as being at

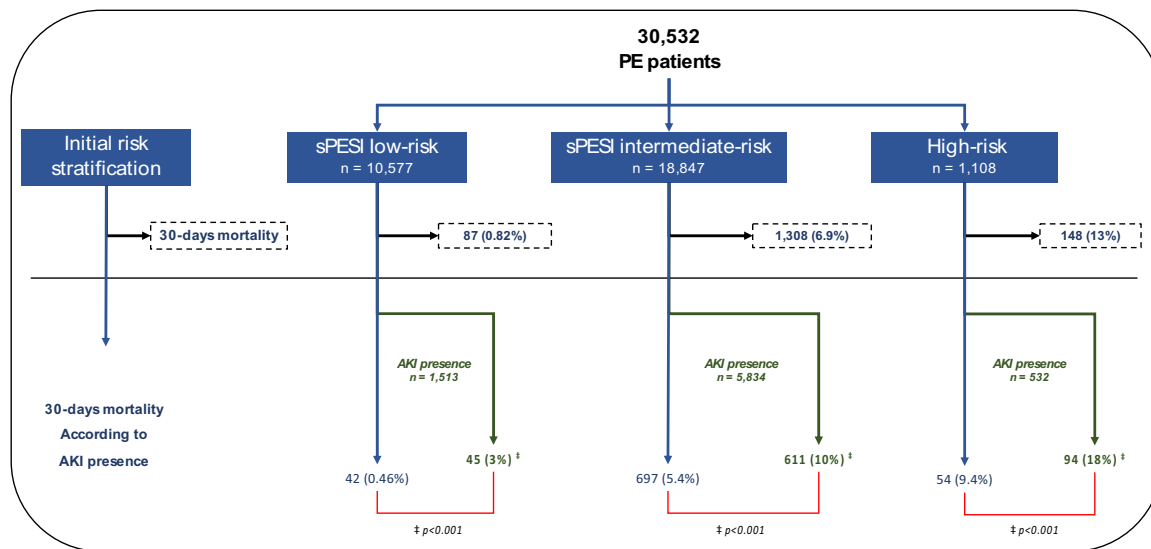


Fig. 1 Value adding AKI in sPESI risk at admission for predicting 30-day survival. PE pulmonary embolism; AKI acute kidney injury; sPESI simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Table 2 Clinical outcomes during the first 30 days, according to the presence or absence of AKI

	Normotensive PE patients				High-risk PE	
	Low-risk PE (sPESI=0)		Intermediate-risk PE (sPESI ≥ 1)		AKI+	No AKI
	AKI+	No AKI	AKI+	No AKI		
Patients, N	1513	9064	5834	13,013	532	576
All cause death	45 (3.0%)	42 (0.46%) [‡]	611 (10%)	697 (5.4%) [‡]	94 (18%)	54 (9.4%) [‡]
Major bleeding	25 (1.7%)	65 (0.72%) [‡]	192 (3.3%)	231 (1.8%) [‡]	33 (6.2%)	25 (4.3%)
VTE recurrences	6 (0.40%)	42 (0.46%)	55 (0.94%)	113 (0.87%)	8 (1.5%)	3 (0.52%)

AKI acute kidney injury; AKI+ presence of AKI; sPESI simplified Pulmonary Embolism Severity Index; PE Pulmonary embolism; VTE Venous thromboembolism
 Comparisons between subgroups (reference: AKI+): [‡]p < 0.001

“high-risk for death”. As such, the net improvement in reclassification was estimated at - 0.019 (p=0.31) with the AKI, resulting from a net 3.2% increase in non-survivors correctly identified as being at high risk but a net 5.2% increase in survivors incorrectly identified as at higher risk.

The presence of AKI was associated with increased rates of major bleeding in patients at low-risk (1.7 vs 0.72%), and also in those at intermediate-risk (3.3 vs 1.8%) compared to patients without AKI (p < 0.001, Table 2), although no difference was found in the high-risk patients. The presence of AKI was not associated with different rates of VTE recurrences (Table 2).

Discussion

Our analysis from a large international multicenter prospective cohort study reveals that integrating the AKI status (according to KDIGO guidelines) in patients with acute PE may improve the prediction for the 30-day mortality risk for every risk subgroup (as defined according to the European guidelines). Particularly, mortality was lower in low-risk PE patients with no AKI.

Our results confirm the ability of the sPESI (when sPESI = 0) to identify a subgroup of patients at a low-risk

to die, and indicate the potential of AKI status to improve the safety of outpatient management, with an improved reclassification of patients. The mortality rate was 6 times lower in patients with sPESI=0 and no AKI (0.46%) than in those with sPESI=0 but with AKI (3%). The combination of a sPESI=0 with the absence of AKI might be a good alternative to the HESTIA rule, which integrates the assessment of renal function in the risk stratification [25].

In the intermediate-risk group (normotensive patients with an sPESI ≥ 1), the short-term mortality increased from 5.6 to 10% in case of AKI, suggesting that AKI presence may help to individualize patients in whom more aggressive therapy (than anticoagulant therapy only) could be discussed. The potential of catheter-related-therapy deserves further research.

If our results suggest an improved prediction at the subgroup level (mortality being increased in case of AKI in low-risk, intermediate-risk, and high-risk subgroups), the NRI analysis suggest that the improvement is modest, at the individual level, for normotensive patients. This result is in contradiction to previous data obtained from a monocentric prospective study [18]. Of note, we assessed the potential interest of AKI status on top of simple risk stratification (hemodynamic status, sPESI score). Moreover, our analysis suggests that integrating AKI presence may overestimate the risk of dying in some patients. A majority of PE patients with AKI recover a normal renal function in the days after PE diagnosis [26]. Further research is needed to assess if the patients falsely reclassified were included in those who recover a normal renal function.

Our study suffers from several limitations. First, in the setting of acute PE, AKI can be due to previous underlying CKD and/or de novo impairment of renal function with acute PE associated hemodynamic insults [12, 27]. Missing patient pre-hospitalisation SCr data is usual in such studies evaluating renal function in acute disease. However, international KDIGO guidelines validate the estimation made using the Modification of Diet in Renal Disease formula [23]. Although widely used, estimated creatinine clearance formula may be unreliable in the setting of AKI. It can lead to underestimate of the baseline SCr and to exaggerate the apparent SCr rise and causing an overdiagnosis of AKI and/or an overcall of AKI stage. Our work illustrates an additional pitfall when conducting studies requiring the evaluation and classification of AKI during PE. These methodological issues will persist until the chosen method to define surrogate baseline creatinine values for classification of AKI exist, or until a superior biomarker for AKI becomes available in clinical practice. With the recent adoption of a widely accepted definition of AKI and use of electronic health records, integration of clinically relevant information in the RIETE Database into AKI detection, including the time course (development of acute kidney disease or

CKD) could prove useful. Moreover, we did not evaluate the effect of integrating the AKI in addition to the stratification that uses the right ventricular dysfunction markers (RV/LV ratio, cardiac biomarkers) in patients at intermediate-risk PE. This could be a subject for future investigations. However, in patients with low-risk PE, where the incorporation of RV/LV ratio is not recommended, we showed that the integration of AKI status may improve the identification of low-risk patients for discharge.

Lastly, as AKI status may be influenced by comorbidities frequently seen in patients with PE, further research is needed to assess AKI status ability to predict outcome in PE patients without any other comorbidities.

In summary, the evaluation of acute kidney injury status in patients with acute PE allows to better predict the 30-day mortality and bleeding rates in the three subgroups of risk stratification (hemodynamic instability, normotensive PE patients with a sPESI=0, normotensive PE patients with a sPESI ≥ 1). Absence of AKI at PE baseline may improve the safety of outpatient management for patients at low-risk.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02633-5>.

Acknowledgements We express our gratitude to *Sanofi Spain* and *LEO PHARMA* for supporting this Registry with an unrestricted educational grant. We also thank the RIETE Registry Coordinating Center, S&H Medical Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma Madrid and Silvia Galindo, both Statistical Advisors in S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

Coordinator of the RIETE Registry: Manuel Monreal. RIETE Steering Committee Members: Paolo Prandoni, Benjamin Brenner and Dominique Farge-Bancel. RIETE National Coordinators: Raquel Barba (Spain), Pierpaolo Di Micco (Italy), Laurent Bertoletti (France), Sebastian Schellong (Germany), Inna Tzoran (Israel), Abilio Reis (Portugal), Marijan Bosevski (R. Macedonia), Henri Bounameaux (Switzerland), Radovan Malý (Czech Republic), Peter Verhamme (Belgium), Joseph A. Caprini (USA), Hanh My Bui (Vietnam). RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service.

Members of the RIETE Group: SPAIN: Adarraga MD, Aibar J, Aibar MA, Amado C, Arcelus JI, Asuero A, Ballaz A, Barba R, Barbagelata C, Barrón M, Barrón-Andrés B, Blanco-Molina A, Botella E, Camon AM, Casado I, Castro J, Chasco L, Criado J, de Ancos C, del Toro J, Demelo-Rodríguez P, Díaz-Brasero AM, Díaz-Peromingo JA, Díaz-Simón R, Di Campli MV, Dubois-Silva A, Escribano JC, Espósito F, Falgá C, Farfán-Sedano AI, Fernández-Capitán C, Fernández-Reyes JL, Fidalgo MA, Flores K, Font C, Font L, Francisco I, Gabara C, Galeano-Valle F, García MA, García-Bragado F, García de Herreros M, García de la Garza R, García-Díaz C, García-Hernández R, García-Raso A, Gil-Díaz A, Giménez-Suau M, Gómez-Cuervo C, Grau E, Guirado L, Gutiérrez J, Hernández-Blasco L, Hernando E, Jara-Palomares L, Jaras MJ, Jiménez D, Jiménez R, Jiménez-Alfaro C, Joya MD, Lainez-Justo S, Lalueza A, Latorre A, Lima J, Llamas P, Lobo JL, López-Jiménez L, López-Miguel P, López-Núñez JJ, López-Reyes R, López-Sáez JB, Lorenzo A, Madridano O, Maestre A, Marchena PJ, Martín-Martos F, Martínez-Urbistondo D, Mella C, Mercado MI, Moisés J, Monreal M, Morales MV, Muñoz-Blanco A, Muñoz-Rivas N, Navas MS, Nieto JA, Nofuentes-Pérez E, Núñez-Fernández MJ, Obispo

B, Olid M, Olivares MC, Orcastegui JL, Osorio J, Otalora S, Otero R, Parra P, Pedrajas JM, Pellejero G, Porras JA, Portillo J, Rivera-Civico F, Rodríguez-Chiaradía DA, Rodríguez-Matute C, Rogado J, Rosa V, Ruiz-Artacho P, Ruiz-Giménez N, Ruiz-Ruiz J, Ruiz-Sada P, Salgueiro G, Sánchez-Martínez R, Sánchez-Muñoz-Torrero JF, Sancho T, Soler S, Suárez-Rodríguez B, Suriñach JM, Tirado R, Torres MI, Tolosa C, Trujillo-Santos J, Uresandi F, Valero B, Valle R, Varona JF, Vidal G, Villalobos A, Villares P, Zamora C, BELGIUM: Engelen M, Vanassche T, Verhamme P, CZECH REPUBLIC: Hirmerova J, Malý R, FRANCE: Ait Abdallah N, Bertoletti L, Bura-Riviere A, Catella J, Couturaud F, Crichi B, Debourdeau P, Espitia O, Falvo N, Farge-Bancel D, Helfer H, Lacut K, Le Mao R, Mahé I, Merah A, Moustafa F, Poenou G, Quere I, GERMANY: Schellong S, ISRAEL: Braester A, Brenner B, Tzoran I, IRAN: Nikandish R, ITALY: Bilora F, Brandolin B, Ciammaichella M, Di Micco P, Imbalzano E, Maida R, Pace F, Pesavento R, Prandoni P, Quintavalla R, Rocci A, Siniscalchi C, Tufano A, Visonà A, Zalunardo B, LATVIA: Make K, Strautmane S, Skride A, PORTUGAL: Fonseca S, Martins F, Meireles J, REPUBLIC OF MACEDONIA: Bosevski M, SWITZERLAND: Bounameaux H, Mazzolai L, Ney B, USA: Bikdeli B, Ochoa-Chaar CI, Weinberg I, VIETNAM: Bui HM.

Author contributions We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us. All authors have fulfilled at least 3 of the following criteria: (1) Has made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data: MM, LB, BB, DJ, MM. (2) Has drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content: MM, LB, BB, DJ, JTS, AM, CDA, AF, JA, MM. (3) Has provided final approval of the version to be published: MM, LB, BB, DJ, JTS, AM, CDA, AF, JA, MM.

Funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Data availability Not applicable.

Code availability Not applicable.

Declarations

Conflict of interest Dr. Bertoletti reports personal fees and non-financial support from Aspen, personal fees and non-financial support from Bayer, personal fees and non-financial support from BMS-Pfizer, personal fees and non-financial support from Léo-Pharma, grants, personal fees and non-financial support from MSD, personal fees and non-financial support from Johnson and Johnson, outside the submitted work; Dr. Bikdeli reports that he is a consulting expert, on behalf of the plaintiff, for litigation related to two specific brand models of IVC filters, outside the submitted work; Dr. Jimenez reports personal fees from Bayer, personal fees from Bristol-Myers Squibb, grants and personal fees from Daiichi Sankyo, personal fees from Leo Pharma, personal fees from Pfizer, personal fees from Rovi, personal fees from Sanofi, outside the submitted work; Dr. Monreal reports grants from Sanofi, personal fees from Sanofi, personal fees from Leo Pharma, outside the submitted work; All other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical approval This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee within each hospital.

Consent to participate All patients provided informed consent to their participation, according to the requirements of the Ethics Committee within each hospital.

Consent for publication All patients provided informed consent to publication, according to the requirements of the Ethics Committee within each hospital.


References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, Agewall S, Almeida AG, Andreotti F, Barbato E, Baumbach A, Beygui F, Carlsen J, De Carlo M, Delcroix M, Subias PE, Gaine S, Goldhaber SZ, Gopalan D, Habib G, Jenkins D, Kjellström B, Lainscak M, Lee G, Le Gal G, Messas E, Morais J, Piepoli MF, Price S, Salvi A et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 41:543–603
2. Monreal M, Falgá C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, Maestre A (2006) Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 119:1073–1079
3. Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, Zorrilla V, Gallego P, Barrón M, Monreal M (2013) Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: the influence of renal function. *Am J Med* 126:425–434.e1
4. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, Emery C, Baylin A, Linkletter C, Goldberg RJ (2011) Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis* 58:746–755
5. Catella J, Bertoletti L, Mismetti P, Ollier E, Samperiz A, Soler S, Suriñach JM, Mahé I, Lorente MA, Braester A, Monreal M (2020) Severe renal impairment and risk of bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 18:1728–1737
6. Dobrowolski C, Clark EG, Sood MM (2017) Venous thromboembolism in chronic kidney disease: epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics. *J Thromb Thrombol* 43:241–247
7. Charmet R, van Hylckama VA, Germain M, Roussel R, Marre M, Debette S, Amouyel P, Deleuze J-F, Hadjadj S, Rosendaal FR, Morange P-E, Trégouët D-A (2017) Association of impaired renal function with venous thrombosis: a genetic risk score approach. *Thromb Res* 158:102–107
8. Rattazzi M, Villalta S, De Lucchi L, Sponchiado A, Galliazzo S, Faggini E, Pagliara V, Zilli C, Callegari E, Caberlotto L, Puato M, Pauletto P (2017) Chronic kidney disease is associated with increased risk of venous thromboembolism recurrence. *Thromb Res* 160:32–37
9. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR (2008) Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 19:135–140
10. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL (2013) World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:1482–1493
11. Murgier M, Bertoletti L, Darmon M, Zeni F, Valle R, Del Toro J, Llamas P, Mazzolai L, Villalobos A, Monreal M (2019) Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *Int J Cardiol* 291:121–126

12. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M, Ciurzyński M, Pruszczyk P (2012) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 98:1221–1228
13. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR (2009) Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 53:961
14. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA (2018) Clinical decision support for in-hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 29:654–660
15. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, Haapio M, Inkinen O, Parviainen I, Suojäranta-Ylinen R, Laurila JJ, Tenhunen J, Reinikainen M, Ala-Kokko T, Ruokonen E, Kuitunen A, Pettilä V (2013) Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 39:420–428
16. Berghaus TM, Behr W, Von Scheidt W, Schwaiblmair M (2012) The N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide based short-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism according to renal function. *J Thromb Thrombol* 33:58–63
17. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, Ciurzyński M, Pruszczyk P (2010) Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 8:651
18. Trimaille A, Marchandot B, Girardey M, Muller C, Lim HS, Trinh A, Ohlmann P, Moulin B, Jesel L, Morel O (2019) Assessment of renal dysfunction improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Clin Med* 8:160
19. Chang C-H, Fu C-M, Fan P-C, Chen S-W, Chang S-W, Mao C-T, Tian Y-C, Chen Y-C, Chu P-H, Chen T-H (2017) Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 96:e5822
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 61:344–349
21. Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, Ortíz S, Prandoni P, Brenner B, Decousus H, Masoudi FA, Trujillo-Santos J, Krumholz HM, Monreal M (2018) Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost* 118:214–224
22. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD (2010) Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 170:1383–1389
23. Kidney Disease Improving Global Outcomes (2012) Official Journal of the International Society of Nephrology Kdigo Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2:1
24. Schulman S, Kearon C (2005) Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3:692–694
25. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HMA, Hovens MMC, Jonkers GJPM, van Kralingen KW, Kruij MJHA, Vlasveld T, de Vreede MJM, Huisman MV (2011) Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 9:1500–1507
26. Murgier M, Fouillet L, Ollier E, Merah A, Moulin N, Accassat S, Duillard C, De Magalhaes E, Mismetti P, Monreal M, Bertolotti L (2021) Recovery from acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: a single-center study. *Thromb Res* 199:106–109
27. Legrand M, Rossignol P (2020) Cardiovascular consequences of acute kidney injury. *N Engl J Med* 382:2238–2247

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Martin Murgier^{1,2}  · Laurent Bertolotti^{2,3,4,5,15} · Behnood Bikdeli^{6,7,8} · David Jimenez⁹ · Javier Trujillo-Santos¹⁰ · Adel Merah^{2,3} · Cristina de Ancos¹¹ · Angeles Fidalgo¹² · Jesús Aibar¹³ · Manuel Monreal¹⁴ · RIETE Investigators

¹ Medical-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital-Nord Saint Etienne University Hospital, Avenue Albert Raimond, Saint-Priest-en-Jarez, 42270 Saint-Etienne, France

² INSERM UMR1059, Saint-Etienne, France

³ Department of Vascular and Therapeutic Medicine, Saint-Etienne University Hospital, Avenue Albert Raimond, Saint-Priest-en-Jarez, France

⁴ INSERM CIC 1408, Saint-Etienne, France

⁵ INNOVTE, Saint-Etienne, France

⁶ Section of Vascular Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁷ Center for Outcomes Research and Evaluation (CORE), Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁸ Cardiovascular Research Foundation (CRF), New York, NY, USA

⁹ Respiratory Department, Hospital Ramón y Cajal and Department of Medicine, Universidad de Alcalá (IRYCIS), Madrid, Spain

¹⁰ Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Universidad Católica de Murcia, Murcia, Spain

¹¹ Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain

¹² Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

¹³ Department of Internal Medicine, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

¹⁴ Department of Internal Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol, Universidad Católica de Murcia, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, Spain

¹⁵ Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne, France

IV. Récupération d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints d'embolie pulmonaire : une étude monocentrique

IV.1. Introduction et contexte

L'IRA est une complication fréquente des maladies médico-chirurgicales aiguës et augmente les risques de maladies rénales chroniques, de maladies cardiovasculaires et de décès. Dans l'étude précédente portant sur des patients atteints d'une EP aiguë, un tiers présentait une IRA. Cependant, l'évolution naturelle de la fonction rénale après une IRA est inconnue chez les patients atteints d'EP.

La durée de l'IRA et la récupération de la fonction rénale, après un épisode d'IRA, sont des facteurs importants influençant le risque de maladie rénale chronique (MRC), d'insuffisance rénale terminale (IRT) et de mortalité.

Afin d'évaluer la proportion de la récupération rénale après un épisode d'IRA chez des patients avec une EP aiguë, nous avons conduit une étude de cohorte rétrospective de septembre 2013 à octobre 2018 au centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne.

Ont été inclus des patients âgés de plus 18 ans admis avec un diagnostic d'EP aiguë symptomatique objectivée par un angioscanner thoracique ou une scintigraphie pulmonaire. Les patients dont les CrS, pression artérielle systolique, saturation ou fréquence cardiaque étaient absentes, et ceux qui présentaient une maladie rénale chronique (MRC) préexistante connue ont quant à eux été exclus.

La gravité de l'EP a été définie selon les recommandations de l'ESC [2]. Les patients à haut risque sont définis par la présence d'un état de choc ou d'une pression artérielle systémique (PAS) inférieurs à 90 mmHg. Les autres patients sont classés à l'aide du sPESI. Un sPESI nul correspond à une population à faible risque et les autres patients sont considérés à risque intermédiaire. Les patients à risque intermédiaire ont été classés en fonction de la présence ou de l'absence d'instabilité hémodynamique (niveaux de PAS 90 à 100 mmHg), en raison de son impact potentiel sur la fonction rénale.

La CrS mesurée du patient à l'admission du patient dans le cadre de son EP aiguë a été comparée à la créatinine basale qui a été calculée selon l'équation MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). L'IRA a ensuite été définie selon le critères KDIGO « Kidney Disease: Improving Global Outcomes ». Selon ces derniers, la sévérité de l'IRA fût alors défini selon les critères précédents définis (cf. chapitre I.2.1)

La récupération de l'IRA a été définie par l'absence de critères d'IRA au cours du suivi et a été classée comme « précoce » ou « tardive ». La récupération « précoce » correspondait à une récupération complète de l'IRA dans les 7 jours, et la récupération « tardive » à une récupération complète entre le 7^{ème} et 90^{ème} jours.

Deux cents soixante-dix patients hospitalisés pour une EP aiguë symptomatique ont été inclus. L'âge moyen de la cohorte d'étude était de $67,8 \pm 15,6$ ans, avec 55 % de femmes. Quarante et un patients, soit 15,2%, ont présenté une IRA au moment du diagnostic de l'EP (85,36% une IRA de stade 1, 9,75% une IRA de stade 2 et 4,89% une IRA de stade 3). Le sPESI était égal à zéro chez 19,51% des patients, alors que 73,17% avaient un sPESI ≥ 1 avec des niveaux de PAS ≥ 100 mmHg, et 7,32% avaient un sPESI ≥ 1 avec des niveaux de PAS < 100 mmHg. Une récupération rénale définie comme complète a été constatée chez 30 patients (73%), chaque fois « précoce ».

Cette étude descriptive a mis en évidence une récupération rénale fréquente (73%) et précoce (<7 jours) chez les patients atteints d'EP symptomatique aiguë. Cependant, environ un quart des patients ne se sont pas complètement rétablis au 90^{ème} jour. L'existence d'un cancer était associée à une augmentation du risque de non-récupération, en analyse univariée.

Ces résultats peuvent avoir des implications pour développer des stratégies prophylactiques ainsi que l'arrêt précoce des traitements qui peuvent induire des changements aigus de la CrS chez les patients atteints d'EP.

IV.2. Article

Le tiré-à-part de la publication de ce travail dans *Thromb Res. 2021 Mar;199:106-109.* est fourni ci-après. Cette étude a fait l'objet d'un e-poster à ISTH 2020.



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Letter to the Editors-in-Chief



Recovery from acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: A single-center study

Pulmonary embolism (PE) ranks as the third most common cardiovascular death after coronary artery disease and stroke [1] and, the second leading cause of death after cancer among cancer patients [2]. Acute Kidney Injury (AKI), defined as an abrupt decrease in kidney function, is associated with adverse short-term and long-term outcomes even in the case of mild and reversible AKI [3]. One-third of patients with PE develop AKI and are at increased risk for bleeding and mortality compared with patients without AKI [4]. The severity and duration of AKI determines outcomes, including dialysis requirement, renal recovery and survival. However, the renal recovery after AKI in PE patients remains largely unknown. Therefore, the aim of our study is to evaluate renal recovery after AKI in PE patients.

We conducted a retrospective cohort study from September 2013 to October 2018 at University hospital of Saint-Etienne. Inclusion criteria were adult (>18 years old) patients admitted with a diagnosis of symptomatic acute PE diagnosed via computed tomography pulmonary angiography (CTPA) or lung scintigraphy. We excluded patients with missing data at admission (serum creatinine (SCr), systolic blood pressure, saturation, or heart rate), first medical care in another hospital, and those with a known preexisting chronic kidney disease (CKD). Data collection included baseline demographic variables, patient characteristics, severity of PE at admissions and risks factors for AKI. Routine laboratory data, including SCr, were extracted manually from medical records.

PE severity was defined according to ESC guidelines [5]. Shock or systemic systolic blood pressure (SBP) levels <90 mmHg identified high-risk PE patients. Patients with s-PESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) = 0 were classified at low risk and the remaining patients were considered to be at intermediate risk. Intermediate risk patients were sub-classified according to the presence or absence of hemodynamic instability (SBP levels 90 to 100 mmHg), because of its potential impact on renal function [4].

AKI was defined according to the “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) definition. Baseline SCr levels was back-calculated from theoretical renal function according to MDRD equation and in accordance with international KDIGO guidelines [6]. According to KDIGO guidelines, AKI severity was staged on the following criteria: stage 1: increase in SCr levels to $\times 1.5$ times “baseline” SCr or ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) increase; stage 2: increase of >2.0 – 2.9 times “baseline” SCr; stage 3: increase of >3.0 times “baseline” SCr or more than or equal to $\times 4.0$ mg/dl ($\times 353.6$ $\mu\text{mol/l}$). AKI severity was assessed according to PE severity, in patients with low-risk, intermediate risk and high-risk PE (using ESC/ERS guidelines).

Recovery from AKI was characterized by the absence of AKI criteria. Early recovery defined as full recovery from AKI starting within 7 days, late recovery defined as full recovery from AKI between 7 days and 90 days. If a different value of SCr were encountered during a same interval of time (early or late recovery), we considered only on the lowest.

The primary outcome was the proportion of patients who recovered from AKI. Secondary outcomes were timing of recovery, and characteristics associated with AKI recovery during follow-up, in univariable.

Descriptive statistics were calculated for the entire study population and expressed as mean \pm SD for normally distributed continuous variables, or n (%) for categorical variables. We compared variables between individuals with and without recovery after AKI by using the t, chi-squared, and Fisher exact tests as appropriate. All analyses were performed using RStudio Version 1.2.1335 (R Foundation for Statistical Computing).

Among 383 consecutive patients diagnosed with an acute symptomatic PE, 113 patients were excluded, 95 with missing data at admission (SCr, systolic blood pressure, saturation, or heart rate), 15 with first medical care in another hospital and the onset of symptoms over 48 h and 3 with a known history of chronic kidney disease.

Table 1 represents the baseline clinical characteristics of patients according to AKI presence. Table 2 identified AKI patients who recovered, and AKI patients who did not recover. Among the 41 (15%) patients with AKI at the onset of PE, 35 patients (85%) had AKI stage 1, 4 (10%) AKI stage 2 and 2 (5%) AKI stage 3 (Table 2). Complete renal recovery occurred in 30 patients (73%). There were no differences in baseline characteristics between the patients who recovered compared to those who did not, except that the latter group had more cancer.

We found that nearly three-quarters of patients who had AKI at PE diagnosis recovered completely in the first week. The remaining quarter of patients did not recover a normal renal function after 90 days of follow-up. AKI is a frequently seen complication of medical disease. It increases significantly the risk of future CKD, including end-stage renal disease (ESRD). It is independently associated with a high risk of mortality [7]. To our knowledge, no information was available about the renal recovery in population with symptomatic acute PE.

In PE patients, AKI may occur both by a decrease in cardiac output, but also by a venous congestion [8]. Several other mechanisms may be involved in the development of AKI. Moreover, the risk of AKI increased with PE severity of up to 4-fold higher risk in the high-risk group [4]. In our study, forty-one (15%) patients experienced AKI at the time of symptomatic PE diagnosis which is less than in previous studies [4]. This is probably explained by the absence of high-risk PE in our study. Moreover, 30 (73%) patients present AKI in the group sPESI = 1 + SBP levels ≥ 100 mmHg. Our findings strengthen the idea that there may well be a causal relationship between PE and adverse outcomes like AKI.

In our study, among the 30 patients who recovered, the full recovery was observed in the 7 first days in 24 (80%) patients. Half of them have recovered in the first 48 h after the onset of AKI. Regardless of disease severity, the timing of recovery may provide prognostic information regarding

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.020>

Received 29 September 2020; Received in revised form 9 December 2020; Accepted 15 December 2020

Available online 14 January 2021

0049-3848/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Table 1
Baseline characteristics.

Characteristics	NO AKI 229 (85%)	AKI 41 (15%)	p value
Gender			
Female gender (%)	126 (55)	23 (56)	0.89
Age (mean \pm Sd)	68 \pm 16	78 \pm 8	<0.001
Age > 65 years (%)	135 (59)	38 (93)	<0.001
Underlying disorders (%)			
Chronic heart failure	12 (5)	4 (10)	0.28
Chronic lung disease	20 (9)	4 (10)	0.77
Severity of the PE (%)			
sPESI = 0	90 (39)	8 (20)	0.01
sPESI \geq 1 and SBP levels \geq 100 mmHg	134 (59)	30 (73)	0.08
sPESI \geq 1 and SBP levels <100 mmHg	5 (2)	3 (7)	0.17
Risk factors for AKI			
<i>Exposures</i>			
Sepsis	NC	NC	
Trauma	Missing data		
Recent surgery arterial surgery	Missing data		
CT scan diagnosis (%)	166 (72)	22 (54)	0.002
<i>Susceptibilities (%)</i>			
Atrial fibrillation	11 (5)	4 (10)	0.27
Liver cirrhosis	0	0	
Chronic liver insufficiency	2 (1)	0	1
Cancer	47 (21)	9 (22)	0.84
Anemia	54 (24)	19 (46)	0.003
Diabetes mellitus	30 (13)	7 (17)	0.54

AKI Acute Kidney Injury CT computed tomography PE Pulmonary embolism sPESI simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

the future occurrence of loss of kidney function [9].

Our results suggest that cancer is associated with the risk of renal non-recovery. Cancer patients have a higher risk for AKI due to renal challenges including malignant cell metastasis and exposures to nephrotoxic drugs and/or radiation. The current literature in this subset of patients is poor.

These data highlight the importance of careful and individualized decision-making in patients with AKI, as some patients will have good outcomes. In patients with AKI or CKD, the proper assessment of kidney function is required. Clinicians must assess kidney function to tailor drug therapy needs of individual patients. Once kidney function is assessed, it is purposeful to correct a treatment strategy. The administration of nephrotoxic medications in such patients is discontinued, fluid overload is avoided. Early recognition of renal damage, application of preventive measures, and initiation of adequate treatment, are of crucial importance in order to avoid the development of AKI and to improve disease outcomes. The two common formulas used to assess for renal dysfunction may provide discordant results in patients with acute VTE [10]. For all these reasons, clinical outcome data are important in helping to guide treatment decisions for patients with PE and AKI.

There were notable limitations to our study. This study was a retrospective analysis and thus, may be subject to selection bias, although our analysis permitted to follow up 71% of patients undergoing symptomatic PE within a well-defined time period. Unfortunately, due to the low number of patients included, the power of the study was insufficient to evaluate the risk of non-recovery, as the recovery impact on clinical outcomes. Moreover, prehospitalisation SCr levels were not known. While estimate baseline kidney function cannot truly be estimated, estimation was made using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula as validated in KDIGO [6]. Although widely used, the estimated creatinine clearance formula is unreliable in setting of AKI and can lead to an overdiagnosis of AKI and/or an overcall of AKI stage. Lastly, due to the low number of severe PE, we probably underestimated the incidence of AKI which was lower than those find in other studies.

Our single-center experience shows that the majority of patients recovered completely from AKI after symptomatic acute PE and this early, in the first 48 h. Moreover, even patients who had low-risk PE have an increased risk of AKI, mainly stage 1. Early recovery may be explained by the high patient rate with a low risk PE and so AKI stage 1. Our results illustrate the necessity of an early diagnosis and adequate classification of these patients to improve their outcome and predictive factor of renal recovery. The pattern and duration of recovery could be an additional factor that can further aid in risk stratification and guide clinical care, such as referral for nephrologist care. Larger prospective studies are necessary to confirm our observations and, to identify both clinical impact and predictors of renal non-recovery.

Statement of ethics

This work focus on patients included in the local center of a prospective registry. Patients consents was obtained according to local national authorities, after the protocol was approved by a local ethical committee.

Funding sources

The authors did not receive any funding for this study.

Table 2
Evolution of renal dysfunction according to baseline characteristics.

	AKI (n = 41/270)	Recovery (n = 30/41)	Non recovery (n = 11/41)	p value
Gender				
Female gender, No (%)	23 (56)	19 (63)	4 (37)	0.16
Age (mean ± Sd)	78 ± 8	78 ± 9	79 ± 6	0.67
Stage of AKI at admission, No (%)				
Stage 1	35 (85)	26 (87)	9 (82)	0.65
Stage 2	4 (10)	3 (10)	1 (9)	1
Stage 3	2 (5)	1 (3)	1 (9)	0.47
Underlying disorders, No (%)				
Chronic heart failure	4 (10)	3 (10)	1 (9)	1
Chronic lung disease	4 (10)	4 (13)	0	0.56
Severity of the PE, No (%)				
sPESI = 0	8 (20)	5 (17)	3 (27)	0.66
sPESI ≥1 and SBP levels ≥100 mmHg	30 (73)	23 (77)	7 (64)	0.44
sPESI ≥1 and SBP levels <100 mmHg	3 (7)	2 (7)	1 (9)	1
Risk factors for AKI				
<i>Exposures (%)</i>				
Sepsis	–	–	–	–
Trauma	–	–	–	–
Recent surgery arterial surgery	–	–	–	–
CT scan diagnosis, No.	22(54)	19(63)	3 (27)	0.06
<i>Susceptibilities (%)</i>				
Atrial fibrillation	4 (10)	2 (7)	2 (18)	0.29
Liver cirrhosis	0	0	0	–
Chronic liver insufficiency	0	0	0	–
Cancer	9 (22)	4 (13)	5 (45)	0.04
Anemia	19 (46)	15 (50)	4 (36)	0.44
Diabetes mellitus	7 (17)	4 (13)	3 (27)	0.37
Time of recovery (%)				
<2 days	–	12 (40)	–	–
[2–7] days	–	12 (40)	–	–
[7–90] days	–	5 (17)	–	–
>90 days	–	1 (3)	–	–

AKI Acute Kidney Injury CT computed tomography PE Pulmonary embolism sPESI simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

CRedit authorship contribution statement

We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us.

All authors have fulfilled at least 3 of the following criteria:

- 1) Has made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data: MM, LF, LB
- 2) Has drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content: MM, LF, EO, AM, NM, SA, CD, EDM, PM, MM, LB.
- 3) Has provided final approval of the version to be published: MM, LF, EO, AM, NM, SA, CD, EDM, PM, MM, LB.
- 4) Has agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved: MM, LF, EO, AM, NM, SA, CD, EDM, PM, MM, LB.

Declaration of competing interest

LB. has received grant support for academic research, personal fees for symposia and non-financial support for travel to congress from ACTELION, BAYER, BMS, PFIZER, MSD and non-financial support for travel to congress from DAICHII-SANKYO.

PM has received personal fees for board membership and participation to meeting symposium from Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim and personal fees for Participation to meeting symposium from BMS/PFIZER.

SA has received non-financial support for congress from LEOPHARMA, BMS/PFIZER and for meeting investigator from BAYER.

All other authors have no conflicts of interest to declare.

References

- [1] M. Di Nisio, N. van Es, H.R. Büller, Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, *The Lancet*, 2016.
- [2] A.A. Khorana, Venous thromboembolism and prognosis in cancer, *Thromb. Res.* 125 (6) (2010) 490–493.
- [3] E.J. See, K. Jayasinghe, N. Glassford, M. Bailey, D.W. Johnson, K.R. Polkinghorne, et al., Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure, *Kidney Int.* 95 (1) (2019) 160–172.
- [4] M. Murgier, L. Bertoletti, M. Darmon, F. Zeni, R. Valle, J. Del Toro, et al., Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry, *Int. J. Cardiol.* 291 (2019) 121–126.
- [5] S.V. Konstantinides, G. Meyer, H. Bueno, N. Galié, J.S.R. Gibbs, W. Ageno, 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.* 41 (4) (2020) 543–603.
- [6] Kidney disease improving global outcomes, OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2 (4) (2012).

- [7] S.G. Coca, B. Yusuf, M.G. Shlipak, A.X. Garg, C.R. Parikh, Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, *Am. J. Kidney Dis.* 53 (6) (2009) 961–973.
- [8] J.C. Schefold, G. Filippatos, G. Hasenfuss, S.D. Anker, S. Von Haehling, Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management, *Nat. Rev. Nephrol.* 12 (10) (2016) 610–623.
- [9] E.D. Siew, K. Abdel-Kader, A.M. Perkins, R.A. Greevy, S.K. Parr, J. Horner, et al., Timing of recovery from moderate to severe AKI and the risk for future loss of kidney function, *Am. J. Kidney Dis.* 75 (2) (2020) 204–213.
- [10] J. Catella, L. Bertolletti, P. Mismetti, E. Ollier, A. Samperiz, S. Soler, et al., Severe renal impairment and risk of bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism, *J. Thromb. Haemost.* 18 (7) (2020) 1728–1737.

Martin Murgier^{a,b}, Léa Fouillet^c, Edouard Ollier^{c,d}, Adel Merah^{c,e}, Nathalie Moulin^c, Sandrine Accassat^{c,e}, Cécile Duillard^c, Elodie De Magalhaes^{c,e}, Patrick Mismetti^{b,c,e}, Manuel Monreal^f, Laurent Bertolletti^{b,c,e,*}

^a Service De Réanimation Médicale et Soins Continus, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^b INSERM UMR 1059 SAINBIOSE, Université Jean-Monnet, Saint-Etienne, France

^c Service De Médecine Vasculaire Et Thérapeutique, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^d Unité de Recherche Clinique et Innovations Pharmacologiques, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^e INSERM CIC 1408, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^f Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

* Corresponding author at: Department Médecine Vasculaire et Thérapeutique, Hospital Hôpital Nord, Albert Raimond, Country St-Etienne 42055, France.

E-mail address: laurent.bertolletti@gmail.com (L. Bertolletti).

V. Conclusion générale et perspectives

Dans le cadre de ce travail de thèse, trois études originales ont été réalisées, deux en travaillant sur le plus grand registre clinique international portant sur les patients présentant une MVTE, le registre RIETE.

Dans le cadre de la première étude, la fréquence et l'impact pronostique de l'IRA chez les patients atteints d'EP aiguë ont été déterminés. L'EP et la dysfonction rénale sont connues pour leur impact en termes de morbi-mortalité et leur coût financier sur le système de soins. Bien que la littérature montre l'interrelation entre l'altération de la fonction rénale et l'EP d'un point de vue morbi-mortalité, l'aspect épidémiologique de la prévalence de l'IRA n'est pas précisément connu. En effet, la majeure partie de ces études proposent des définitions différentes de la dysfonction rénale en utilisant la CrS seule, la ClCr ou le taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et calculé par des formules différentes.

L'altération de la fonction rénale peut être due à une maladie rénale chronique mais aussi à une altération hémodynamique aiguë. Cependant, il est difficile de faire la distinction entre une insuffisance rénale préexistante et une dysfonction rénale résultant de cette atteinte hémodynamique, d'où l'importance de distinguer précisément l'IRA et la dysfonction rénale.

Sur le plan méthodologique, notre étude est la première à caractériser l'IRA selon les critères KDIGO dans l'EP. Contrairement aux études antérieures, nous avons montré qu'à la phase aiguë d'une EP, un tiers des patients présente une IRA définie selon les critères KDIGO. Par ailleurs, notre travail a montré que la sévérité de l'IRA consécutive à une EP était liée à la sévérité même de l'EP. La présence d'une IRA à la phase initiale d'une EP aiguë augmente le risque de décès ou d'hémorragie majeure à 3 mois. Ces résultats questionnent sur l'impact de l'IRA dans le cadre de la stratification du risque d'EP et la gestion de ces patients dans la pratique clinique.

L'objectif de la seconde étude a été d'évaluer l'effet propre de l'IRA sur la stratification à la phase initiale de l'EP. Actuellement, les scores PESI ou sPESI sont utilisés pour évaluer le pronostic initial de l'EP. Ces scores ne prennent pas en compte la notion d'IRA qui a pourtant un impact pronostique non négligeable. Cette IRA, lorsqu'elle est présente, est probablement le reflet d'un dysfonctionnement du VD. Cette étude a ainsi tenté d'évaluer si la présence d'une IRA pouvait être un marqueur additif de stratification du risque chez les patients atteints d'EP

aiguë. Les résultats suggèrent que la présence d'une IRA permet une meilleure prédiction en termes de mortalité lorsqu'elle est couplée au sPESI. Cette association est retrouvée non seulement chez les patients normotendus, mais aussi chez les patients avec une PAS comprise entre 90 et 100 mmHg. Ces résultats sont en accord avec les études publiées qui ont rapporté que la présence d'une dysfonction rénale aggravait le pronostic chez les patients présentant une EP aiguë. Dans le même temps, les taux de mortalité des patients atteints d'EP avec IRA étaient plus élevés que ceux des patients sans IRA. Ceci pourrait être associé à un dysfonctionnement du VD engendrant une augmentation de la pression veineuse rénale ainsi qu'une diminution du débit cardiaque pouvant expliquer le pronostic dans cette population. L'IRA semble donc être une manifestation synchrone et consécutive de l'EP même si les mécanismes ne sont pas encore clairement élucidés. Il y a donc un besoin urgent d'intégrer la fonction rénale dans la prise en charge des patients présentant une EP à la phase aiguë pour éviter d'exposer le patient à une augmentation du risque hémorragique.

La 3^{ème} étude de cette thèse s'est attachée à étudier l'évolution de l'atteinte rénale des patients atteints d'EP et d'IRA. Les précédentes études ont montré que la sévérité de l'IRA augmentait avec celle de l'EP, ceci pouvant être expliqué par l'atteinte hémodynamique de l'EP. L'IRA dans l'EP est un facteur indépendant de décès et de risque hémorragique dans nos études. De nombreuses autres études montrent que la sévérité et la durée de l'IRA sont associées à une augmentation de la mortalité hospitalière et à long terme [179–182]. Cependant, les données sur la récupération rénale après un épisode d'IRA chez les patients présentant une EP aiguë sont limitées malgré l'importance pronostique de la récupération rénale [183,184]. Nous avons réalisé une analyse post-hoc de patients inclus dans un registre prospectif monocentrique, de septembre 2013 à octobre 2018. Tous les patients adultes présentant une EP symptomatique, chez qui une IRA (répondant aux critères KDIGO) était présente au moment de l'EP et avec au moins une évaluation de la valeur de la créatinine sérique au cours du suivi, ont été sélectionnés. Parmi les 270 patients présentant une EP aiguë, 41, soit 15,19% (IC95% [11,12-20,03]), présentaient une IRA au moment du diagnostic. La récupération était rapide, au cours de la première semaine et fréquente (73%) chez les patients atteints d'EP symptomatique aiguë. Cependant, environ un quart des patients n'ont pas récupéré une fonction rénale normale au 90^{ème} jour.

En somme, le présent travail a permis de montrer que l'EP à la phase aiguë était pourvoyeuse d'IRA, elle-même à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité. Il a été confirmé que

l'IRA, définie comme un déclin brutal de la fonction rénale, est associée à un mauvais pronostic. La gestion optimale des traitements en présence d'une IRA n'est pas encore clairement définie alors que les thérapeutiques doivent être adaptées à l'évaluation de la fonction rénale en phase initiale mais aussi dans son évolution. La notion « d'instabilité » de la fonction rénale m'a permis de participer à une réflexion autour de la problématique des anticoagulants en soins critiques (**Annexe 2**).

Notre travail permet de conforter l'hypothèse que l'intégration du statut rénal pourrait servir de facteur prédictif d'un mauvais pronostic, que ce soit en terme de mortalité globale, comme de risque de complication hémorragique, les patients atteints d'EP. Ces résultats peuvent avoir des implications dans le développement des stratégies prophylactiques ou encore dans l'arrêt précoce des traitements pouvant induire des changements aigus de la CrS chez les patients atteints d'EP.

L'absence de la CrS basale pour évaluer la sévérité de l'IRA constitue une limite pour l'interprétation des résultats et l'utilisation d'un « thermomètre » adapté d'évaluation de l'IRA n'est pas encore trouvé. Les adaptations posologiques sont toutes basées sur des études pharmacocinétiques menées chez des patients à fonction rénale altérée mais stable et ne peuvent donc pas être appliquées dans le contexte particulier de l'IRA. Lors d'une IRA, l'estimation du DFG à partir de la créatininémie ne reflète pas le niveau de fonction rénale réel. Il existe un décalage chronologique entre la baisse du DFG et l'élévation de la créatininémie pouvant entraîner une surestimation de la fonction rénale. Ainsi, si la posologie est définie en fonction du DFGe, il existe un risque important de surdosage. Au contraire, si le patient est en phase de récupération, l'adaptation posologique selon l'estimation du DFG fait courir le risque d'un sous-dosage. Afin d'essayer de trouver un marqueur simple à mettre en place en pratique clinique dans le cadre de l'évaluation de la fonction rénale mais aussi du suivi, nous avons débuté un travail prospectif au CHU de l'hôpital Nord de Saint-Etienne dans le service du Professeur Bertoletti. Pour cela, nous recueillons un échantillon urinaire sur 4 h avec mesure de la créatinurie coïncidant avec un prélèvement sanguin à la prise en charge et 3 jours plus tard. L'objectif de cette étude est d'évaluer le risque de classification erronée du stade d'IRA basée sur la formule de Cockcroft et Gault. À cette fin, nous souhaitons comparer le DFG selon Cockcroft et Gault à la clairance de la créatinine urinaire sur la base des 4 h de collecte urinaire. Ce travail a pour objectif d'évaluer l'association créatinine et UV/P sur le potentiel de récupération ou l'aggravation de la fonction rénale.

Suite à ce travail, il a été mis en place lors du suivi des patients ayant présenté une EP, un ajout systématique de la créatinine dans les biologies de contrôle pour favoriser les efforts sur le suivi des patients ayant présenté un épisode d'IRA, pour aider à la mise en place précoce d'un suivi néphrologique.

Références

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. Vol. 34, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014.
2. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3).
3. Bénard É, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie De La Maladie Thromboembolique Veineuse. *Presse Med*. 2005;34(6):415–9.
4. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides S V, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2019;41(4):522–9.
5. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol*. 2004;93(9):1197–9.
6. de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44(4):942–50.
7. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):370–2.
8. Lehnert P, Lange T, Møller C, Olsen P, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118(03):539–46.
9. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):277–87.
10. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2436–42.
11. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):501–6.
12. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. *J Nucl Med*. 2000;41(6).
13. Chopard R, Genet B, Ecartot F, Chatot M, Napporn G, Hyvert A, et al. Detection of Residual Pulmonary Vascular Obstruction by Ventilation-Perfusion Lung Scan Late After a First Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2017;119(11).
14. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149(6):824–33.
15. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–23.
16. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9715):657–63.

17. Timp JF, Cannegieter SC, Tichelaar V, Braekkan SK, Rosendaal FR, le Cessie S, et al. Antibiotic use as a marker of acute infection and risk of first and recurrent venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2017;176(6):961–70.
18. van Zaane B, Squizzato A, Huijgen R, van Zanten AP, Fliers E, Cannegieter SC, et al. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: a case-control study. *Blood.* 2010;115(22):4344–9.
19. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):135–40.
20. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet (London, England).* 1996;348(9033):983–7.
21. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139(2):289–96.
22. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(4):253–60.
23. Ribeiro DD, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1179–82.
24. Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood.* 2007;110(3):908–12.
25. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, Løchen M-L, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):10–6.
26. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011;124(13):1435–41.
27. Sharma G V, McIntyre KM, Sharma S, Sasahara AA. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med.* 1984;5(3):421–37.
28. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest.* 1974;65(5):534–43.
29. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet (London, England).* 1999;353(9162):1386–9.
30. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):236–43.
31. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28(3):288–94.
32. Tsang JYC, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm Circ.* 2014;4(2):220–36.
33. Gan CT-J, Lankhaar J-W, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JGF, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(4):H1528-33.
34. Feneley MP, Olsen CO, Glower DD, Rankin JS. Effect of acutely increased right ventricular afterload on work output from the left ventricle in conscious dogs. Systolic ventricular interaction. *Circ Res.* 1989;65(1):135–45.

35. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Postmus PE, Heethaar RM, Van Rossum AC, et al. Impaired Left Ventricular Filling Due to Right Ventricular Pressure Overload in Primary Pulmonary Hypertension: Noninvasive Monitoring Using MRI. *Chest*. 2001;119(6):1761–5.
36. Wood KE. Major Pulmonary Embolism. *Chest*. 2002;121(3):877–905.
37. Sibbald WJ, Driedger AA. Right ventricular function in acute disease states: pathophysiologic considerations. *Crit Care Med*. 1983;11(5):339–45.
38. Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):332–8.
39. Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, Formichi B, Begliomini E, Giannella-Neto A, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):336–47.
40. D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, Dantzker DR. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(1):170–2.
41. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–830.
42. Huisman M V., Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides S V., Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):18028.
43. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711–6.
44. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9785):41–8.
45. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383–9.
46. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;44(3):694–703.
47. Jiménez D, Kopecna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):718–26.
48. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016;48(3):780–6.
49. Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2117–27.
50. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4186–95.
51. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;136(4):974–82.
52. Lega J-C, Lacasse Y, Lakhall L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in

- pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax*. 2009;64(10):869–75.
53. Klok FA, Mos ICM, Huisman M V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425–30.
 54. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1937–41.
 55. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2007;28(2):224–9.
 56. Lankeit M, Dellas C, Benz V, Hasenfuß G, Konstantinides S. The predictive value of heart-type fatty acid-binding protein is independent from symptom duration in normotensive patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2013;132(5):543–7.
 57. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*. 2012;98(16):1221–8.
 58. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(9):1018–25.
 59. Wyzgał A, Koć M, Pacho S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, et al. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4).
 60. Vuilleumier N, Simona A, Méan M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, et al. Comparison of Cardiac and Non-Cardiac Biomarkers for Risk Stratification in Elderly Patients with Non-Massive Pulmonary Embolism. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155973.
 61. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):140–8.
 62. Chopard R, Jimenez D, Serzian G, Ecarnot F, Falvo N, Kalbacher E, et al. Renal dysfunction improves risk stratification and may call for a change in the management of intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: results from a multicenter cohort study with external validation. *Crit Care*. 2021;25(1):57.
 63. Kaczyńska A, Kostrubiec M, Pacho R, Kunikowska J, Pruszczyk P. Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2008;122(1):21–5.
 64. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125(4):1539–45.
 65. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med*. 2001;27(9):1481–6.
 66. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165(15).
 67. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2166–72.
 68. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary

- embolism. *Am J Cardiol.* 2005;96(2):303–5.
69. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir.* 2019;36(2):249–83.
 70. Kellum J, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(6):509–14.
 71. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-12.
 72. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
 73. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2012;120(2):1–138.
 74. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–c184.
 75. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyan DC, Schrier RW. Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological, and mitochondrial studies. *J Clin Invest.* 1984;74(5):1830–41.
 76. Waikar SS, Bonventre J V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):672–9.
 77. Schrier RW. ARF, AKI, or ATN? *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(3):125.
 78. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* 1985;27(6):928–37.
 79. Liu KD. Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure. *Crit Care Med.* 2003;31(Supplement):S572–81.
 80. Koyner JL. Assessment and diagnosis of renal dysfunction in the ICU. *Chest.* 2012;141(6):1584–94.
 81. Siew ED, Matheny ME. Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2015;131(2):107–12.
 82. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;77(6):536–42.
 83. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;
 84. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;
 85. Hsu C-Y, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007;72(2):208–12.
 86. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23.
 87. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482–93.
 88. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global

- perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457–67.
89. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2017;6(4):176–87.
 90. Roberts G, Phillips D, McCarthy R, Bolusani H, Mizen P, Hassan M, et al. Acute kidney injury risk assessment at the hospital front door: what is the best measure of risk? *Clin Kidney J.* 2015;8(6):673–80.
 91. Siew ED, Deger SM. Recent advances in acute kidney injury epidemiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(3):309–17.
 92. Bouchard J, Macedo E, Soroko S, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):102–7.
 93. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–52.
 94. Falgá C, Capdevila JA, Soler S, Rabuñal R, Muñoz-Torrero JFS, Gallego P, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. *Thromb Haemost.* 2007;98(10):771–6.
 95. Spirk D, Sebastian T, Banyai M, Beer JH, Mazzolai L, Baldi T, et al. Venous Thromboembolism and Renal Impairment: Insights from the SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(8):851–8.
 96. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, Emery C, Baylin A, Linkletter C, et al. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(5):746–55.
 97. Monreal M, Falgá C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med.* 2006;119(12):1073–9.
 98. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet (London, England).* 2015;386(10002):1465–71.
 99. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH, et al. Small Acute Increases in Serum Creatinine are Associated with Decreased Long Term Survival in the Critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;1–35.
 100. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(10):516–24.
 101. Schetz M, Darmon M. Measuring acute kidney injury around the world: are we using the right thermometer (and adequately)? *Intensive Care Med.* 2015;41(10):1857–9.
 102. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482–93.
 103. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–8.
 104. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961–73.
 105. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(10):942–8.
 106. Wu V-C, Wu P-C, Wu C-H, Huang T-M, Chang C-H, Tsai P-R, et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4).
 107. Anzai A, Anzai T, Naito K, Kaneko H, Mano Y, Jo Y, et al. Prognostic significance of acute kidney injury after reperfused ST-elevation myocardial infarction: synergistic acceleration of renal dysfunction and left ventricular remodeling. *J Card Fail.* 2010;16(5):381–9.

108. Wu V-C, Wu C-H, Huang T-M, Wang C-Y, Lai C-F, Shiao C-C, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):595–605.
109. Lai T-S, Wang C-Y, Pan S-C, Huang T-M, Lin M-C, Lai C-F, et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care*. 2013;17(5):R231.
110. Chao C-T, Wang C-Y, Lai C-F, Huang T-M, Chen Y-Y, Kao T-W, et al. Dialysis-requiring acute kidney injury increases risk of long-term malignancy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(4):613–21.
111. Wu P-C, Wu C-J, Lin C-J, Wu V-C, National Taiwan University Study Group on Acute Renal Failure Group. Long-term risk of upper gastrointestinal hemorrhage after advanced AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):353–62.
112. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*. 2008;12(4):R110.
113. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538–46.
114. Stads S, Fortrie G, van Bommel J, Zietse R, Betjes MGH. Impaired kidney function at hospital discharge and long-term renal and overall survival in patients who received CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(8):1284–91.
115. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):194–202.
116. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;81(5):477–85.
117. Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):345–52.
118. SG C, JT K, RA R, MF P, CR P. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int*. 2010;78(9).
119. Hsu C, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Go AS. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):891–8.
120. Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liano F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3859–66.
121. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006497.
122. Porter CJ, Juurlink I, Bisset LH, Bavakunji R, Mehta RL, Devonald MAJ. A real-time electronic alert to improve detection of acute kidney injury in a large teaching hospital. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1888–93.
123. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality. *Burns*. 2010;36(2):205–11.
124. Sharma SK, Ghimire A, Carminati S, Remuzzi G, Perico N. Management of chronic kidney disease and its risk factors in eastern Nepal. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(9):e506–7.
125. Huang T-M, Wu V-C, Young G-H, Lin Y-F, Shiao C-C, Wu P-C, et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):156–63.

126. Finlay S, Bray B, Lewington AJ, Hunter-Rowe CT, Banerjee A, Atkinson JM, et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med*. 2013;13(3):233–8.
127. Harel Z, Wald R, Bargman JM, Mamdani M, Etchells E, Garg AX, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int*. 2013;83(5):901–8.
128. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):582–8.
129. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):651–8.
130. Berghaus TM, Behr W, von Scheidt W, Schwaiblmair M. The N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide based short-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism according to renal function. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):58–63.
131. Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease | NHLBI, NIH [Internet].
132. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527–39.
133. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703–11.
134. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031–42.
135. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209–16.
136. Cody RJ, Ljungman S, Covit AB, Kubo SH, Sealey JE, Pondolfino K, et al. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int*. 1988;34(3):361–7.
137. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1268–74.
138. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2028–31.
139. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(8):577–85.
140. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589–96.
141. Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J Card Fail*. 2012;18(12):930–8.
142. Magder S. Point: the classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J Appl Physiol*.

- 2006;101(5):1523–5.
143. GUYTON AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev.* 1955;35(1):123–9.
 144. GOTTSCHALK CW, MYLLE M. Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. *Am J Physiol.* 1956;185(2):430–9.
 145. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol.* 1931;72(1):49–61.
 146. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589–96.
 147. Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. *Am J Physiol.* 1956;185(2):430–9.
 148. Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. Cardiorenal syndrome--current understanding and future perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):48–55.
 149. Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54(2):144–53.
 150. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):574–81.
 151. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(10):824–30.
 152. Chen KP, Cavender S, Lee J, Feng M, Mark RG, Celi LA, et al. Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):602–8.
 153. Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Sabbah HN, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(3):215–22.
 154. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
 155. Haddad F, Fuh E, Peterson T, Skhiri M, Kudelko KT, De Jesus Perez V, et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(7):533–9.
 156. Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, Ishiguro T, Yoshizawa A, Akahoshi T, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1283–9.
 157. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Postmus PE, Heethaar RM, Van Rossum AC, et al. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest.* 2001;119(6):1761–5.
 158. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872–8.
 159. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, Ter Maaten JM, et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(19):2199–208.

160. Bansal S, Prasad A, Linas S. Right Heart Failure-Unrecognized Cause of Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1795–8.
161. Watkins L, Burton JA, Haber E, Cant JR, Smith FW, Barger AC, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. *J Clin Invest.* 1976;57(6):1606–17.
162. Barger AC, Yates FE, Rudolph AM. Renal hemodynamics and sodium excretion in dogs with graded valvular damage, and in congestive failure. *Am J Physiol Content.* 1961;200(3):601–8.
163. The ARDS Network Authors for the ARDS Network TANA for the AN. Ketoconazole for Early Treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2000;283(15):1995.
164. Liu KD, Glidden D V, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2755–61.
165. Network TARDS. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–8.
166. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic Stratification in Critically Ill Patients With Acute Renal Failure Requiring Dialysis. *Arch Intern Med.* 1995;155(14):1505.
167. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. The incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(3):227–36.
168. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med.* 1991;17(1):19–24.
169. Murgier M, Bertolotti L, Darmon M, Zeni F, Valle R, Del Toro J, et al. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *Int J Cardiol.* 2019;
170. Berghaus TM, Behr W, von Scheidt W, Schwaiblmair M. The N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide based short-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism according to renal function. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(1):58–63.
171. Trimaille A, Marchandot B, Girardey M, Muller C, Lim H, Trinh A, et al. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2019;8(2):160.
172. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides S V, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902–10.
173. Singanayagam A, Scally C, Al-Khairalla MZ, Leitch L, Hill LE, Chalmers JD, et al. Are biomarkers additive to pulmonary embolism severity index for severity assessment in normotensive patients with acute pulmonary embolism? *QJM.* 2011;104(2):125–31.
174. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol.* 2018;265:223–8.
175. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1669–77.
176. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):391–8.

177. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Renal function as a cofactor for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Exp Gerontol.* 2017;100:11–6.
178. Ģībietis V, Kigitoviča D, Vītola B, Strautmane S, Skride A. Glomerular Filtration Rate as a Prognostic Factor for Long-Term Mortality after Acute Pulmonary Embolism. *Med Princ Pract.* 2019;28(3):264–72.
179. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1142–8.
180. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int.* 2010;78(9):926–33.
181. Mandelbaum T, Lee J, Scott DJ, Mark RG, Malhotra A, Howell MD, et al. Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013;39(3):414–9.
182. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2231–8.
183. Mehta S, Chauhan K, Patel A, Patel S, Pinotti R, Nadkarni GN, et al. The prognostic importance of duration of AKI: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):91.
184. Truche AS, Ragey SP, Souweine B, Bailly S, Zafrani L, Bouadma L, et al. ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):127.

Annexe 1: What's next after the clot? Residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: From imaging finding to clinical consequences

Thrombosis Research 184 (2019) 67–76



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Review Article

What's next after the clot? Residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: From imaging finding to clinical consequences

P.B. Bonnefoy^{a,*}, V. Margelidon-Cozzolino^{b,c}, J. Catella-Chatron^b, E. Ayoub^b, J.B. Guichard^{d,e}, M. Murgier^{c,f}, L. Bertoletti^{b,f,g,h}^a Service de médecine nucléaire, CHU de St-Etienne, Saint-Etienne, France^b Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de St-Etienne, Saint-Etienne, France^c Intensive Care Medicine Department (Réanimation G), Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne, France^d Department of Cardiology, University Hospital of Saint-Etienne, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France^e Department of Medicine and Research Center Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada^f INSERM, UMR1059, Equipe Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Université Jean-Monnet, F-42055 Saint-Etienne, France^g INSERM, CIC-1408, CHU Saint-Etienne, F-42055 Saint-Etienne, France^h F-CRIN INNOVTE network, Saint-Etienne, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Residual pulmonary vascular obstruction

V/Q scan

CTPA

Pulmonary embolism

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

ABSTRACT

Surviving an embolism exposes patients to potential long-term complications, such as altered quality of life, persistent dyspnea, impaired exercise capacity or pulmonary hypertension. The common objective factor in most of these situations is the presence of residual pulmonary vascular obstruction (RPVO). Planar ventilation/perfusion scintigraphy (V/Q lung scan) is the gold standard for assessing RPVO, which occurs in 46 to 66% of patients at 3 months and persists in 25 to 29% of patients a year after acute PE. Assessed early (i.e. before discharge), RPVO could predict acute PE development with a high negative predictive value. Evaluated after anticoagulation therapy, RPVO could help to manage anticoagulation treatment and predict the risk of PE recurrence and patients identified at risk of developing chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

In this comprehensive review, we provide an overview of the current knowledge of RPVO after PE from imaging diagnosis to clinical consequences. In the first part, we mainly focus on the imaging modalities capable of detecting and quantifying RPVO. We then focus on the symptoms and syndromes linked with this residual obstruction after PE. Although the occurrence of RPVO and long-term complications varies greatly from one patient to another, we finally aim to identify the patients and diseases at risk of developing residual obstruction.

1. Introduction

Major progress achieved in diagnostic and therapeutic strategies has substantially improved the short-term prognosis of patients with pulmonary embolism (PE). This has allowed to reduce overall short-term mortality of PE patients, which is now very low [1]: 30-day overall mortality have decreased from 6.6 to 4.9%, whereas mortality directly-linked to PE dropped to < 2% at 3 months [2]. The rise of direct oral anticoagulants (DOACs) has simplified the management of anticoagulant treatment [3]. These improvements in PE management have led to a shift in our conception of venous thromboembolism (VTE) from

an acute to a chronic condition. Indeed, surviving an embolism exposes patients to potential long-term complications, justifying the recent development of the “post-PE syndrome [4]” concept. This syndrome includes all the health status deteriorations of patients due to the sequelae attributed to PE [5]. Up to 50% of patients may suffer from this syndrome which is defined as altered quality of life, persistent dyspnea and/or impaired exercise capacity. The common objective factor in most of these situations is the presence of residual pulmonary vascular obstruction (RPVO) assessed by pulmonary perfusion scintigraphy. Planar ventilation/perfusion scintigraphy (V/Q lung scan) is the gold standard [6,7] for this evaluation. It is the only tool with a sufficient

Abbreviations: 6MWT, 6-min walk test; 99mTc, technetium-99m; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPA, computed pulmonary angiography; CT, computed tomography; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; MDCT, multi-detector computed tomography; DOAC, direct oral anticoagulants; PAP, pulmonary artery pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PE, pulmonary embolism; QoL, quality of life; RPVO, residual pulmonary vascular obstruction; SDCT, single-detector computed tomography; SPECT, single photon emission computed tomography; V/Q, ventilation/perfusion

* Corresponding author at: Service de Médecine Nucléaire, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne, France.

E-mail address: p.benoit.bonnefoy@chu-st-etienne.fr (P.B. Bonnefoy).

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.09.038>

Received 23 July 2019; Received in revised form 11 September 2019; Accepted 23 September 2019

Available online 28 October 2019

0049-3848/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

negative predictive value to exclude unfavorable progression. RPVO is associated with a significant clinical impact (decreased quality of life, functional impairments such as dyspnea and/or decreased exercise capacities) [8], and the cornerstone of the most threatening PE long-term complication: chronic thromboembolic hypertension (CTEPH). The factors predicting RPVO emergence (as predictive factors of CTEPH) are still unclear. RPVO appears to be a necessary, but not sufficient, condition to explain the clinical impairment and progression to CTEPH. Although RPVO is a frequent consequence of PE, it is not currently recommended to perform a systematic V/Q lung scan in all patients to screen for this adverse progression [9,10]. In the presence of CTEPH symptoms, only 55% of patients are examined using recommended imaging techniques [10,11] meaning only 20% of symptomatic patients were examined using computed tomography pulmonary angiography (CTPA) and < 6% with the gold standard (i.e. V/Q scan), reflecting poor knowledge of the impact of RPVO on clinical impairment and a possible improvement in clinical management.

In this comprehensive review, we provide an overview of the current knowledge on RPVO after PE from imaging diagnosis to clinical consequences. In the first part, we mainly focus on the imaging modalities capable of detecting and quantifying RPVO. We then focus on the symptoms and syndromes linked with this residual obstruction after PE. Although the occurrence of RPVO and long-term complications varies greatly from one patient to another, we finally aim to identify the patients and diseases at risk of developing residual obstruction.

2. Methods

2.1. Design, information sources and search strategy

We searched PubMed and Google Scholar to identify relevant eligible original article, systematic reviews and meta-analyses to conduct a comprehensive review about RPVO after PE.

The Medical Subject Heading (MeSH) terms and free keywords were used to identify article. We combined search terms for applied technique (CTPA, V/Q scan, or SPECT/CT V/Q) and disease (Residual vascular pulmonary obstruction, RPVO, embolic sequels, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH).

2.2. Inclusion and exclusion criteria

Studies were included based on the following criteria: original article, systematic reviews and meta-analyses about residual vascular obstruction after acute pulmonary embolism.

The exclusion criteria were as follows: an abstract, case report, or letter; animal study; and duplicate report. If the data were duplicated or the same population was used in > 1 study, the most recent or complete study were chosen. The published language was limited to English or French.

2.3. Study selection

After a first selection based on titles and abstracts of search results, a final selection was made after a full article reading. Articles with detailed methodology about RPVO evaluation were preferred. Apart from historical considerations or highly quality paper, the most recent articles were preferred.

3. Residual pulmonary vascular obstruction

RPVO can be defined as incomplete repermeabilization of the pulmonary arteries after acute PE. The persistent vascular occlusion causes alteration of the distribution of pulmonary perfusion which can be assessed by several imaging techniques.

3.1. RPVO assessment with ventilation/perfusion lung scan

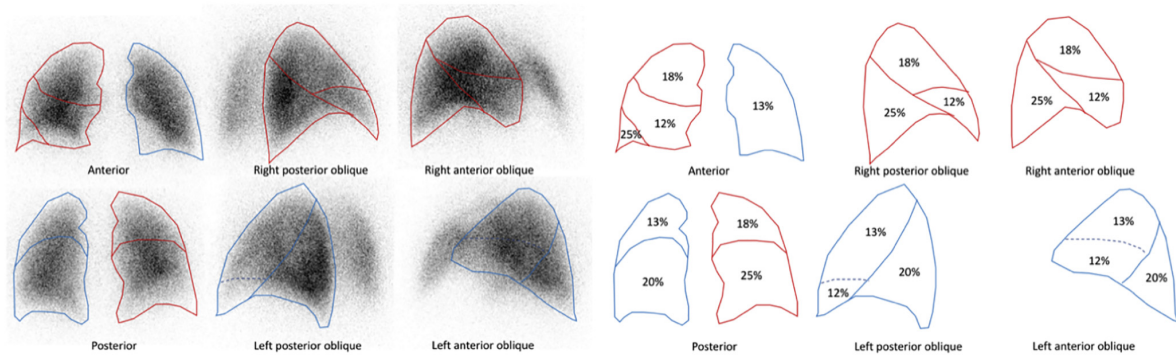
V/Q lung scan is a scintigraphy technique based on direct assessment of both perfusion and ventilation. Pulmonary perfusion (Q) is assessed by human macro-aggregated albumin labeled with ^{99m}Tc -Technetium (^{99m}Tc -MAA). These macro-molecules are distributed in the capillary network according to the blood flow. Due to their size, slightly greater than the capillary diameter, they are trapped in capillaries reflecting the perfusion distribution. Pulmonary ventilation (V) can be assessed by various agents, gas ($^{81m}\text{Krypton}$) or aerosols (aerosolized ^{99m}Tc carbon particles – Technegas®). These radiopharmaceutical tracers are distributed into the alveoli or bronchioles reflecting the ventilation distribution. A typical aspect of PE is V/Q mismatch: alteration of perfusion reflecting a vascular territory (triangular shape with peripheral base) associated with preserved ventilation. Post-embolic sequelae appear in the same pattern. Planar scintigraphy consists of an acquisition in 6 to 8 distinct projections (anterior, posterior, oblique). It is the historical technique in clinical strategies for acute PE diagnosis [12] validated by the PIOPED studies [13–15], which has demonstrated the high negative predictive value and defined the criteria of interpretation for acute PE. In acute PE diagnosis, use of the V/Q scan has decreased but remains relevant in specific populations [16]. However, V/Q scan is recommended in pulmonary hypertension to screen for CTEPH [6] because a normal V/Q scan effectively excludes CTEPH with sensitivity of 90–100% and specificity of 94–100% [17,18]. V/Q Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) is a more recent technique, mainly developed for acute PE [19]. It is based upon a volume acquisition from different angles. It can be combined with CT leading for enhanced specificity [20]. This technique appears promising compared to planar V/Q scan with increased sensitivity, specificity and better cost-efficiency [21,22]. However, appropriate specific validation is required, which is currently underway in PE diagnostic strategies through the SPECTACULAR trial (NCT02983760). Although SPECT is not yet recommended in the current guidelines, an increasing number of clinical trials are evaluating V/Q SPECT in RPVO exploration [23,24]. This technical innovation seems appropriate for RPVO assessment in order to tailor anticoagulation therapy or predict the risk of recurrence [25]. It has also been described to evaluate the response to balloon pulmonary angioplasty in CTEPH [26].

From a radiographic point of view, RPVO is defined as a pulmonary vascular obstruction score > 10% on the planar V/Q lung scan, assessed after at least 3 months of appropriate anticoagulation therapy. For its assessment, Meyer et al. suggested a visual index evaluated in comparison to pulmonary angiography [27]. It can be briefly described as follows (Fig. 1):

- (1) each lobe is assigned a weight based upon the regional distribution of pulmonary blood flow in the supine position: right lower lobe 25%, right middle lobe 12%, right upper lobe 18%, left lower lobe 20%, lingula 12% and left upper lobe 13%;
- (2) for each lobe, a semi-quantitative perfusion score (0, 0.25, 0.5, 0.75 or 1) is estimated from the film density in the anterior, posterior and oblique views by comparison with the photodensity of an apparently normally perfused area;
- (3) each lobar perfusion score is then calculated by multiplying the weight by the perfusion score; and
- (4) the overall perfusion score is determined by summing the six separate lobar perfusion scores and the percentage of vascular obstruction is then calculated as $(1 - \text{overall perfusion score}) \times 100$.

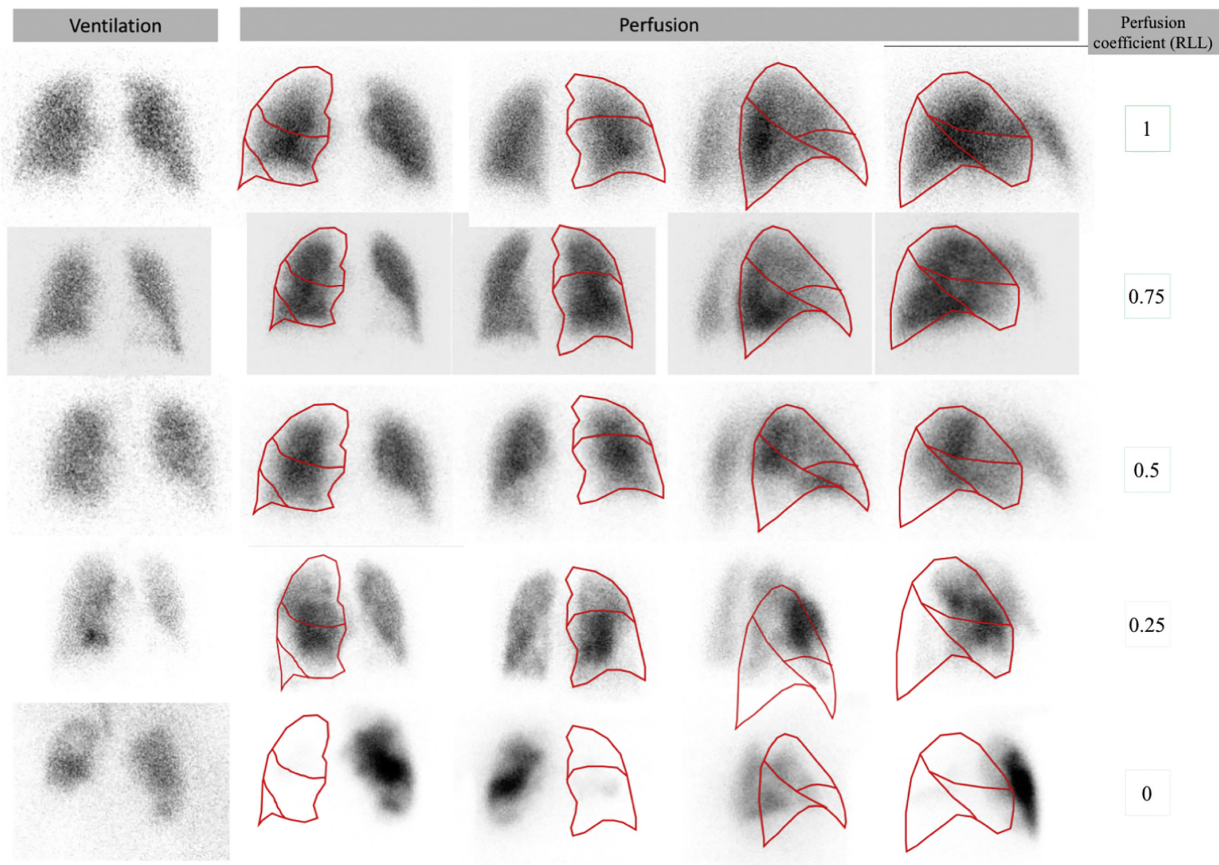
The first study to assess RPVO with a lung scan was the Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET) [28,29]. The results of this study, published in 1970, are still considered as a standard. Patients were closely followed with a lung scan from the first 14 days following PE diagnosis up to 1 year. They reported a progressive decrease in RPVO over time. At 1-year follow-up, a normal pattern was found in only

Step 1 - Each lobe is assigned a weight based upon the regional distribution of pulmonary blood flow in the supine position



Step 2 - For each lobe, a semi-quantitative perfusion score (0, 0.25, 0.5, 0.75 or 1) is estimated from the film by comparison with the photodensity of an apparently normally perfused area;

Exemple - Semi-quantitative perfusion score applied to abnormal perfusion in Right lower lobe



Step 3 - Each lobar perfusion score is then calculated by multiplying the weight by perfusion score

Step 4 - The overall perfusion score is determined by summing the six separate lobar perfusion scores and the percentage of vascular obstruction is then calculated as $(1 - \text{overall perfusion score}) \times 100$.

Fig. 1. Meyer criteria for estimation of RPVO on V/Q lung scan.

75.8% of patients. There were no significant changes in RPVO reported after 3 months of anticoagulant therapy.

In 2006, Nijkeuter et al. [30] published a systematic review on residual obstruction after acute PE. They found that 57% of patients had incomplete resolution of PE six months after diagnosis. Their work highlighted the significant variability between studies in terms of population characteristics, duration of PE treatment course, assessment techniques and duration of follow-up.

A recent study, performed in 2017 on 83 prospective patients, used SPECT lung scan to assess RPVO after acute PE [23]. RPVO was assessed after 6 months of anticoagulation therapy with semi-quantified SPECT using perfusion sequences (Q-SPECT). After a 6-month follow-up, they reported a RPVO rate similar to that of planar lung scan of approximately 52%.

3.2. Other techniques for RPVO evaluation

Radiological tools have been used in addition to scintigraphy techniques in the field of acute and chronic venous thromboembolic disease. These techniques, validated in the early 2000s [31,32], have become the first-line test in acute PE diagnosis strategies [33].

CTPA uses iodinated contrast agents to opacify the pulmonary arteries to at least the segmental level. It aims to directly visualize the clot in the acute PE. In chronic PE, CTPA aims to visualize residual clots with specific patterns such as mural filling defects, webs, irregular thickening of the vessel wall with reduced caliber or calcified residual thrombus [34]. Multi-detector computed tomography (MDCT) has progressively replaced single-detector computed tomography (SDCT) leading to an improvement in quality associated with a moderate improvement in irradiation [35–37]. Some recent advances have been achieved in RPVO assessment using CT techniques. Like Meyer with the planar lung scan, Qanadli et al. defined a specific index to quantify pulmonary arterial obstruction and compare it prospectively with the angiographic index [38]. The CT Qanadli obstruction index became a standard in many studies to evaluate initial PE severity [8,39] and/or during follow-up [40,41]. It can be determined as follows (Fig. 2):

- (A) The arterial tree of each lung is divided into 10 segmental arteries (three to the upper lobes, two to the middle lobe and to the lingula, and five to the lower lobes).
- (B) 1 point is attributed to the presence of an embolus in a segmental artery. Some emboli in the most proximal arterial level are scored a value equal to the number of segmental arteries arising distally.
- (C) To provide additional information on the residual perfusion distal to the embolus, a weighting factor is assigned to each value, depending on the degree of vascular obstruction. This factor is equal to zero when no thrombus is observed; 1, when a partially occlusive thrombus is observed; or 2 with total occlusion.
- (D) The percentage of vascular obstruction is calculated by dividing the patient score by the maximal total score (40 par patient) and by multiplying the result by 100. Therefore, the CT obstruction index can be expressed as: $\frac{\sum(n \times d)}{40} \times 100$, where n is the value of the proximal thrombus in the pulmonary arterial tree equal to the number of segmental branches arising distally (minimum, 1; maximum, 20), and d is the degree of obstruction (minimum, 0; maximum, 2)

This index was compared to the historical Miller index used in pulmonary angiography [42]. Although both indexes have good reproducibility, vascular obstruction expressed by the Qanadli index is lower than that expressed by the Miller index. Cosmi et al. [43] studied both MDCT and planar Q scan in the same study, but none of the patients received both tests for radiation protection reasons. The prevalence of RPVO after 9 months of Vitamin K antagonist (VKA) therapy was close to 15% with the CTPA index but higher in patients screened with Q lung scan (nearly 28% at 9 months). Ma et al. [41] followed 100

patients 12 months after pulmonary embolism with both CTPA and Q scan. They also reported a higher prevalence of RPVO with the Miller index (41.1% abnormal V/Q scans) than the Qanadli CT index (15.9% abnormal CT obstruction index). These data underlined a different RPVO detection sensitivity depending on the imaging technique. Unfortunately, RPVO has often been defined solely on the basis of perfusion scanning. The absence of associated ventilation scans may increase the risk of false positive RPVO, for example in patients with pulmonary parenchymal diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or interstitial pulmonary fibrosis. This gap may illustrate either a lack of specificity of lung scan or a lack of sensibility of MDCT.

Meysman et al. [44] compared dual-energy computed tomography (DECT) to V/Q SPECT to assess perfusion defects. In most of the patients (66.7%), both of these imaging techniques yielded consistent results.

In summary, these data suggest good specificity of lung scan techniques, although further evaluations are needed.

3.3. Epidemiology and evolution of RPVO

The initial UPET [28] study assessed repermeabilization of vascular obstruction after PE with heparin therapy and monitored RPVO with planar scintigraphy. They observed a resolution of obstruction of 14.4% within the first 24 h of anticoagulation therapy, 36.4% after five days, 52.2% after 14 days, 72.8% after 3 months of anticoagulation therapy and 75.8% after 1 year, reflecting some changes after 3 months of treatment.

It appears that the prevalence of RPVO varies depending on the imaging technique used, the duration of anticoagulation and the time between diagnosis and imaging assessment. Therapeutic advances have been made in PE care since the advent of VKA therapy. RPVO resolution decreased after 3 months of heparin therapy. This decrease seems to continue with VKA [8,23,39,43,45–47]. Unfortunately, the rate of RPVO has never been directly compared between heparins and VKAs.

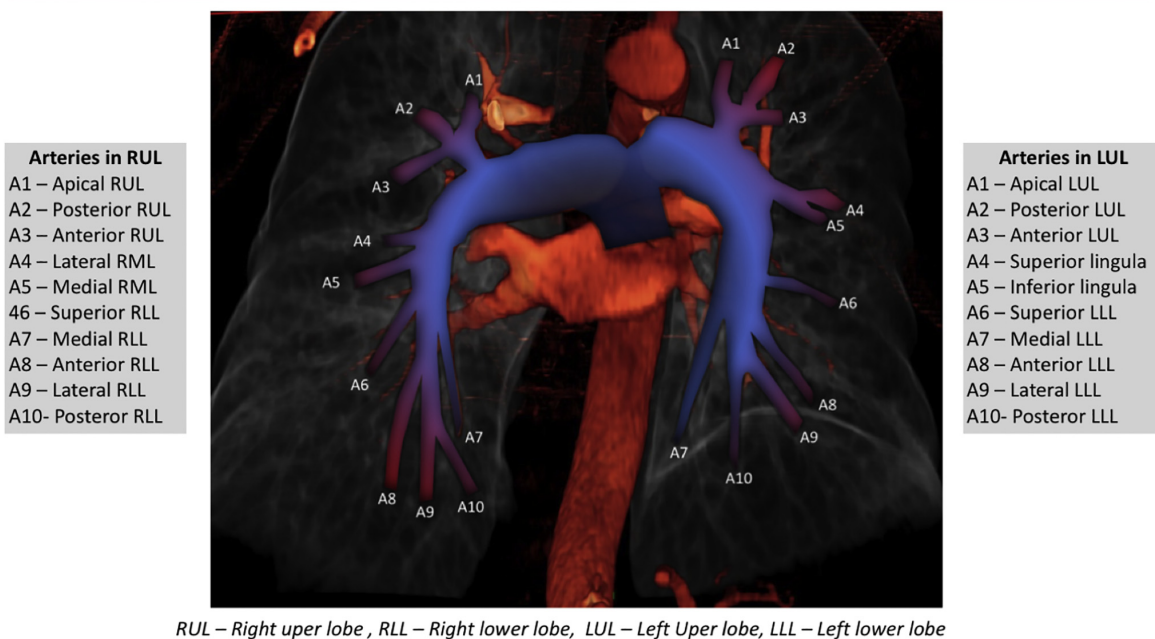
Based on clinical studies conducted over the past two decades (Table 1), which define a persistent rate of RPVO > 10% with the Miller index, the following rates of RPVO under or after VKA therapy can be proposed as follows:

- 69% at 3 weeks [48];
- 46–66% at 3 months [49,50];
- 25–52% at 6 months [23,39,45,51];
- 28% at 9 months [43];
- 26% at 11 months [46];
- 25–29% at 1 year [8,47].

Miniati et al. [52] prospectively followed 235 acute PE with a 1-year scintigraphic follow-up (planar Q scan with RPVO evaluation based on the Miller index). They showed that the extent of scintigraphic RPVO had progressively decreased over time. In this cohort, initial obstruction was > 43%. At 1 month from diagnosis, 90% of the patients had residual vascular obstruction < 30%. After 1 year, the rate of RPVO was < 15% in 90% of patients. Lung scan was considered normal in 65.1% of the patients.

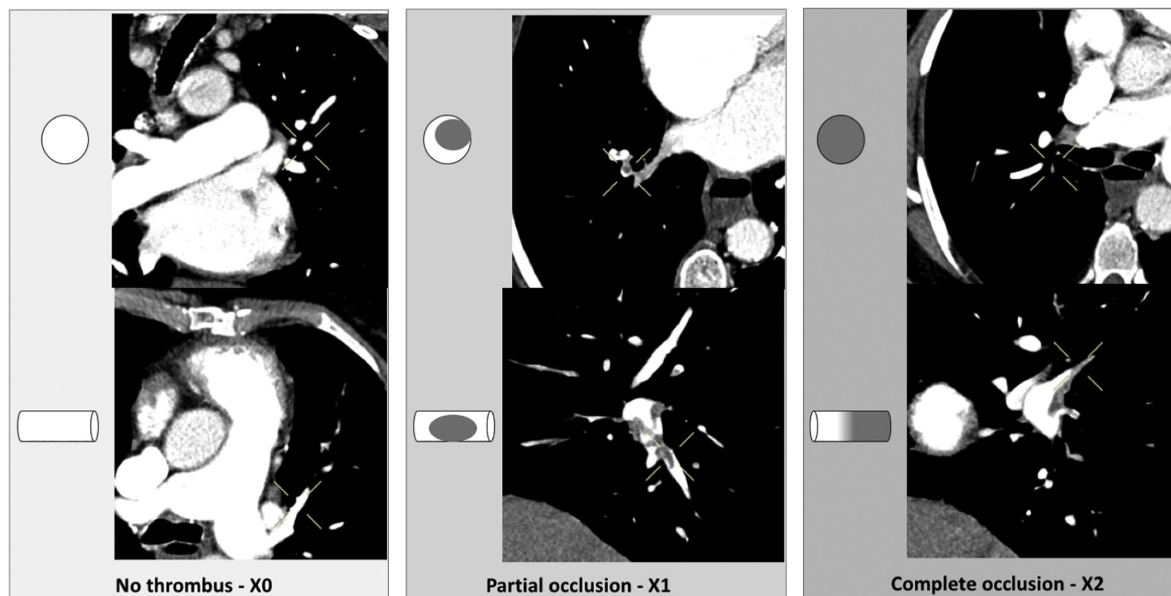
The type of anticoagulation used may have an impact on RPVO. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) have recently transformed PE treatment [53]. To our knowledge, there is only one study assessing RPVO for the anticoagulant drugs used, i.e. VKA and rivaroxaban. RPVO was evaluated with MDCT or planar Q lung scan after a 3-week course of anticoagulation in the first 400 patients included in the EINSTEIN-PE trial. The percentage of vascular obstruction was calculated using a semi-quantitative estimation of obstruction both with CT and Q lung scan and no difference in clot resolution was found between VKA and rivaroxaban. Nevertheless, this study confirms that planar lung scan was more sensitive to the detection of RPVO (normalization of perfusion in 31% of patients on planar lung scan versus 44% on CT

Step 1 - The arterial tree of each lung is divided into 10 segmental arteries



Step 2 - 1 point is attributed for the presence of an embolus in a segmental artery. Some emboli in the most proximal arterial level are scored a value equal to the number of segmental arteries arising distally.

Step 3 - To provide additional information about the residual perfusion distal to the embolus, a weighting factor is assigned to each value, depending on the degree of vascular obstruction. This factor is equal to zero when no thrombus is observed; 1, when partially occlusive thrombus is observed; or 2 with total occlusion.



Step 4 - Patient score was obtained by summing the 20 arteries scores. The percentage of vascular obstruction is calculated by dividing the patient score by the maximal total score (40 par patient) and by multiplying the result by 100.

Fig. 2. Qanadli criteria for estimation of RPVO on MDCT.

Table 1
Prevalence of RPVO according to previous studies.

Study	Year	Treatment	n patient	Prevalence of residual anomalies	Time for assessment	Technique for assessment
UPET [28]	1970	Heparin	27	24.2%	1 y	Planar V/Q lung scan
		Urokinase	30	26.7%	1 y	Planar V/Q lung scan
UPET [29]	1973		105	16%	1 y	Planar V/Q lung scan
Wartski et al. [50]	2000	VKA	157	66%	3 mo	Planar Q lung scan (Meyer index)
Miniati et al. [52]	2006	VKA	235	34.9%	1 y	Planar Q lung scan (Meyer index)
Kaczyńska et al. [45]	2008	VKA	55	70%	6 mo	Planar Q lung scan
Sanchez et al. [8]	2010	VKA	254	29%	1 y	Planar V/Q lung scan (Meyer index)
Cosmi et al. [43]	2011	VKA	80	15%	9 mo	MDCT (5 scale index)
			93	28%	9 mo	Planar Q lung scan
Alhadad et al. [25]	2012	VKA	227	49%	6 mo	V/Q SPECT (36 points score)
Van es et al. [48]	2013	VKA/rivaroxaban	129/135	56%	3 s	MDCT
			38/45	69%		Planar V/Q (Meyer index)
Poli et al. [46]	2013	VKA	235	26%	11 mo	Planar Q
Lami et al. [47]	2014	VKA	71	25%	1 y	Planar V/Q lung scan (Meyer index)
Den Exter et al. [40]	2015	VKA	157	15.9%	9 mo	MDCT (Qanadli index)
Begic et al. [24]	2015	VKA	67	35%	3 mo	V/Q SPECT (36 points score)
				17%	6 mo	
				19%	9 mo	
Planquette et al. [56]	2016	VKA	321	19%	9 mo	Planar V/Q lung scan (Meyer index)
Meysman et al. [23]	2017	VKA	46	52.2%	6 mo	Q-SPECT lung scan
Chopard et al. [49]	2017	VKA	241	29%	3 mo	Planar V/Q lung scan (Meyer index)
Wan et al. [57]	2017	VKA	289	60%	5–7 mo	Planar V/Q lung scan (Meyer index)
Pesavento et al. [39]	2017	VKA	647	50.1%	6 mo	Planar Q lung scan (Meyer index)
Ma et al. [41]	2018	VKA	100	15.9%	12 mo	MDCT (Qanadli index)
				46.4%	6 mo	Planar Q lung scan
				41.1%	12 mo	(Meyer index)
Planquette et al. [51]	2018	NA	102	28.4%	6 mo	Planar V/Q lung scan
			182	25.3%	6 mo	(Meyer index)

scan). Unfortunately, this ancillary study was not designed to assess this endpoint, which limits the scope of these conclusions. Early RPVO assessment could also explain the high residual obstruction with both imaging techniques.

4. Clinical significance of residual defect

4.1. RPVO and PE outcome

The rate of RPVO after acute PE can be a useful tool for predicting early patient outcomes. In 2013, Meneveau et al. [54] evaluated the long-term prognostic value of RPVO. Their primary endpoint was a combination of criteria including death, recurrent PE and diagnosis of signs of heart failure after a 6-month follow-up. In their trial, RPVO was measured by a V/Q lung scan before discharge (average 6 days) in patients hospitalized for intermediate- or high-risk PE who survived to the acute phase. Their results showed that RPVO was associated with a significantly higher risk of unfavorable outcomes at 6 months (OR [CI95] 13.7 [4.7–39.8], $p < 0.0001$), with a sensitivity of 78.1% (67.6–88.6%), specificity of 82.1% (71.5–92.7%), a positive predictive value of 24.5% (13.9–35.1%), and a negative predictive value of 97.7% (94.5–100%). The authors recommend a systematic assessment of RPVO prior to discharge in patients with intermediate- or high-risk PE. An RPVO threshold $> 35\%$ could be used to distinguish between patients at high risk of adverse outcomes and patients likely to have a favorable long-term prognosis, with a high negative predictive value.

4.2. RPVO and VTE recurrence

The rate of RPVO evaluated with V/Q lung scan also appears to be a predictor of PE recurrence after a first episode. Pesavento et al. [39]

assessed the impact of RPVO on the long-term outcome, with a combination of criteria including recurrent PE and CTEPH. Proven recurrent VTE was developed in 6.2% of the patients (CI95% 4.5–8.3%) and CTEPH in 1.7% (CI95% 0.9–3.0%). With these data, RPVO was identified to be an independent predictor of VTE recurrence and/or CTEPH (hazard ratio (CI95) 2.15 (1.07–4.33)). Although the proportion of VTE recurrence and CTEPH are lower than that reported in the literature [55], these data suggest that a single assessment of RPVO at 6 months could help risk-stratify patients with PE and guide therapeutic management.

Planquette et al. [56] also highlighted a link between RPVO and VTE recurrence in a monocentric cohort of 310 patients with symptomatic PE after a 3-month follow-up (excluding patients with extended anticoagulation treatment for CTEPH). They identified RPVO as an independent risk factor for VTE recurrence (HR(CI95) 1.94 (1.11–3.39)).

In the REVERSE cohort, Wan et al. attempted to refine the link between RPVO and VTE recurrence [57]. In this cohort, 35 of the 307 (11.4%) patients with initial unprovoked PE had an adjudicated episode of recurrent VTE during follow-up after discontinuation of anticoagulation. Subgroups based on the RPVO quartile show an increased incidence of VTE recurrence with RPVO extension. Compared to participants without RPVO, the HR (CI95) for recurrent VTE in patients with RPVO 0.1%–4.9%, 5.0%–9.9%, $> 10\%$ were 2.0 (0.5–7.3), 2.1 (0.5–7.8) and 5.3 (1.8–15.4) respectively. Despite the sample-limited design of this study, it suggests that V/Q scan at the end of initial oral anticoagulation therapy may be useful to stratify the risk of recurrent VTE in patients with initial unprovoked PE.

Recently, Becattini et al. [58] conducted a meta-analysis on the role of residual pulmonary obstruction on the risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism. They confirmed an increased risk of recurrent VTE (11 studies; 2916 patients; OR 2.21;

Table 2
Risk factor to present residual occlusion after APE.

Study	Year	Treatment	n patient	Risk factor (univariate)	Risk factor (multivariate)	OR[CI95] m: multivariate u: univariate
Kaczyńska et al. [45]	2008	VKA	55	- D-dimer concentration at 6 months > 350 - Right ventricular dysfunction at diagnosis	- D-dimer concentration at 6 month > 350 - Right ventricular dysfunction at diagnosis	- 18.58 (1.97–175.19) ^m - 7.03 (1.43–34.6) ^m
Sanchez et al. [8]	2010	VKA	254		- Age at PE diagnosis (> 10 years) - Time from first symptoms of VTE to diagnosis of PE, days (> 10 days) - Initial vascular obstruction (%) (> 10%) - Previous VTE (Yes vs no) - Pulmonary disease	- 1.35 (1.11–1.63) ^m - 1.17 (1.04–1.31) ^m - 1.34 (1.16–1.55) ^m - 2.06 (1.03–4.11) ^m - 11.12 (2.44–50.76) ^m
Cosmi et al. [43]	2011	VKA	93	- Pulmonary disease	- Pulmonary disease	- NA
Poli et al. [46]	2013	VKA	235	- Age		- NA
Lami et al. [47]	2014	VKA	71		- Fibrin lysis time - Time to diagnostic - Gender	- 7.1 (1.78–2.35) ^m - 11.07 (2.41–50.74) ^m - NA
Meysman et al. [23]	2017	VKA	47			
Pesavento et al. [39]	2017	VKA	647	- Older age, - Unprovoked clinical presentation, - Higher clinical severity - Extensive acute pulmonary embolism episode	- Older age - Unprovoked pulmonary embolism - -- - --	- 1.03, (1.02–1.04) ^m - 1.40, (1.01–1.95) ^m - -- - --
Planquette et al. [51]	2018	NA	102 (cohort 1) 182 (cohort 2)		- extent of pulmonary vascular obstruction at the onset of PE - fibrinogen B β -chain monosialylation	

95% CI 1.63–3.01; I₂ = 16%) or PE (7 studies, 1801 patients, OR 2.98; 95% CI 2.00–4.44; I₂ = 11%) if RPVO was observed on lung scan. The association between recurrent VTE and RPO is valid regardless of the methods used for RPO assessment on V/Q scan (i.e. visual or semi-quantitative evaluation) if the evaluation was made at least 3 months after acute PE. RPVO assessment on CTPA was not significantly associated with recurrent venous thromboembolism, probably due to significant heterogeneity.

More recently this finding was also described in the PADIS-PE cohort [59] in which initial obstruction > 40% or persistent obstruction on V/Q lung scan > 5% at 6-month follow-up were independent predictors of recurrent VTE with HR (CI95) 2.90 (1.71–4.91) and 2.58 (1.56–4.29) respectively. PADIS-PE investigators proposed a score based on age, pulmonary obstruction measured either at diagnosis or at 6 months of anticoagulation and antiphospholipid antibodies. This score would identify patients at low risk of recurrent VTE in one fifth of cases and patients at a particular high risk in one third of cases, but it is still under validation.

4.3. RPVO and functional evolution

Acute obstruction of the pulmonary arteries has a direct impact on arterial oxygenation with a decrease in PaO₂ [60]. This finding may have clinical implications. This phenomenon may be life-threatening in the acute phase and expose patients to impaired long-term quality of life (QoL) [61]. This QoL alteration is mainly due to impaired physical performance and patient-reported dyspnea [62]. Persistent dyspnea can be found in up to 50% of patients with a history of PE [63]. Restoration of pulmonary perfusion following anticoagulation therapy has been associated with a direct improvement in PaO₂ [52].

Sanchez et al. led a prospective observational cohort study to evaluate the clinical significance of RPVO [8]. At 12-month follow-up, patients with a perfusion defect on V/Q lung scan had a higher incidence of dyspnea and lower physical fitness with a reduced 6-min walking test (6MWT) distance. Systolic Pulmonary Arterial Pressure (PAP) had also increased compared to those without residual perfusion defects. In contrast, 100 patients of the ELOPE cohort [41] were followed after pulmonary embolism, with an imaging evaluation of

perfusion. In this cohort, imaging findings (based both on Q lung scan and CTPA) after pulmonary embolism was not associated with exercise limitation. However, the ELOPE cohort has some limitation as the low number of patients, or the low level of RPVO at 12 month (mean obstruction of 5.6% at 12 month on Q lung scan). RPVO is clearly not the unique cause able of dyspnea and functional limitation after PE, which are recognized as multidimensional [61]. More studies are needed to better understand role and implication of RPVO in this phenomenon.

The onset of such symptoms associated with RPVO but without pulmonary hypertension at rest is defined as chronic thromboembolic disease (CTED) [18]. The incidence of this phenomenon is largely unknown.

4.4. Pathological syndrome after PE: CTEPH

CTEPH is a major complication of acute PE associated with significant morbidity and mortality. The incidence of CTEPH is not well established, but different studies suggest that 1% to 3.8% of patients develop it within the 2 first years of follow-up [55,64]. Persistence of perfusion defects is necessary, but not sufficient to develop CTEPH. Distal pulmonary vascular remodeling plays a major role in PAP increase, although the mechanisms of remodeling and uncompleted re-permeabilization are still unknown. Several mechanisms for poor thrombus clearance have been suggested: abnormal genetic variants of fibrinogen, predisposing pulmonary endothelial cell abnormalities, impairments of angiogenic processes and bacterial infection of fresh thrombi.

The diagnosis of CTEPH is based on 1) mean PAP \geq 25 mmHg with Pulmonary artery wedge pressure (PAWP) \leq 15 mmHg and 2) mismatched perfusion defects on lung scan and specific diagnostic signs for CTEPH on pulmonary angiography, CT or MR imaging. This finding may be obtained after at least 3 months of effective anticoagulation [6].

The current challenge is to predict patients at risk of developing CTEPH in order to implement early treatment. Several parameters, mainly linked with acute PE characteristics, have been associated with the risk of CTEPH onset [4]: delayed diagnosis, large pulmonary emboli, recurrent PE, idiopathic presentation, pulmonary hypertension at baseline [65], persistent RPVO and absence of normalized PAP or right

ventricular function despite adequate anticoagulant treatment. Some of these risk factors are also proven risk factors for developing RPVO, proving the link between these two diseases.

5. Risk factors of residual perfusion defects after pulmonary embolism

Since the pathophysiology is unknown, it is difficult to predict in which patient an RPVO will persist. Some predictors of RPVO have been identified in clinical trials and could justify specific monitoring to prevent clinical progression and thrombosis recurrence (Table 2). The risk factors identified could be linked to patient history or PE characteristics at baseline.

5.1. Risk factors of RPVO linked with patient history

In a prospective observational cohort study involving 254 patients, Sanchez et al. [8] evaluated the risk factors of RPVO. They reported that persistent RPVO increases with age at PE diagnosis (OR [CI95] for an increase of 10 years: 1.35 [1.11–1.63]). In a prospective multicentric cohort of 647 patients with acute PE after a 6-month anticoagulation period, Pesavento et al. [39] also consider older age as an independent risk factor of RPVO (OR [CI95] 1.03 [1.02–1.04]). Cosmi et al. [43] and Poli et al. [46] also have age as a predictor but failed to reach statistical significance due to a lack of statistical power. Older patients may have more comorbidities and less specific symptoms in the acute phase of PE, which could delay diagnosis and initiation of anticoagulant treatment [66], accumulating the risk of developing RPVO.

The integrity of the lung parenchyma probably has a role in adaptation and regeneration after PE. Cosmi et al. [43] reported that COPD at PE diagnosis is a substantial and independent predictor of RPVO (OR [CI95] 11.12 [2.44–50.76]). This association has methodological limitations. In this study, only a perfusion lung scan was performed to evaluate RPVO. However, COPD leads to increase in the number of matched V/Q anomalies. In this specified population, the lack of ventilation data could restrict the distinction between RPVO and COPD.

In a monocentric prospective observational cohort of 47 patients, Meysman et al. [23] observed that persistence of perfusion defects was more frequent in females. This phenomenon has not been found in other cohorts and should be considered with caution.

Finally, previous VTE and RPVO appear to be associated independently (OR [CI95] 2.06 [1.03–4.11]) [8]. It is not clear that the vascular obstruction assessed during follow-up is related to long-term complications of previous VTE or acute PE. However, a similar proportion of patients with perfusion defects was observed in the group of patients without previous thromboembolic events compared to the overall population.

5.2. Risk factors of RPVO linked with clinical presentation at PE diagnosis

Late diagnosis of PE leads to an increase in short term complications and the risk of PE extension [67]. It occurs mainly in older patients due to unspecific clinical presentation. Sanchez et al. found that an increase of 10 days from the first symptoms of VTE and diagnosis of PE is a risk factor of RPVO (OR [CI95] 1.17 [1.04–1.31]) [8]. This risk factor was also described by Lami et al. in a multivariate analysis [47] (OR [CI95] 11.07 [2.41–50.74]). In this cohort, the average time-to diagnosis was 15 days in the perfusion defect group versus 1 day in the control group ($p = 0.005$).

In a population systematically evaluated with V/Q SPECT following PE, Alhadad et al. [25] clearly described the relationship between the initial extent of perfusion occlusion and defect resolution. A 10% increase in the extent of initial obstruction has also been associated with RPVO (OR [CI95] 1.34 [1.16–1.55]) [8]. This phenomenon has already been described by Planquette et al. [51] and Kaczyńska et al. [45]. They also reported that right ventricular dysfunction at diagnosis was an

independent predictor of incomplete recanalization (OR [CI95] 7.03 [1.43–34.6]). Significant obstruction of the pulmonary arteries increases pulmonary resistance which may lead to heart failure. Pesavento et al. [39] found that a high clinical severity and extensive acute PE episode were associated with the persistence of pulmonary obstruction. They also described that an unprovoked PE episode was a risk factor of RPVO (OR [CI95] 1.40 [1.01–1.95]) in a multivariate analysis.

6. Conclusion

RPVO after acute PE is a well-established complication, but with little known pathophysiology. The incidence is difficult to estimate because it is highly dependent on anticoagulant therapy, imaging techniques and the time required for evaluation. However, RPVO is linked with impaired physical performance and dyspnea (now known as CTED) and the cornerstone of CTEPH. More recently, it has been described to predict the risk of PE recurrence. The planar V/Q lung scan is currently the gold standard for the evaluation of RPVO and to rule out CTEPH. Some technical innovations such as V/Q SPECT or Dual Energy CT are promising tools but have yet to be validated against the gold standard.

Because of the major impact of post-PE syndrome, a call to action was recently launched to progress in comprehension and management of this syndrome [68]. For this reason, we propose the following recommendation and suggestions. Follow-up V/Q scan is mandatory in patients with persistent dyspnea and/or functional limitation after PE, in agreement with the ESC/ERS guidelines [10]. As RPVO scores (Figs. 1, 2) are now well validated and with a good reproducibility, we recommend to systematically quantify and notice RPVO quantified number in every report of V/Q scan. We suggest to realize a follow-up V/Q scan (ideally 6 months after the introduction of anticoagulation therapy) in patients in whom the length of therapy is not established, as in patients with an initial elevated obstruction index, based on the increased risk of PE recurrence in patients with RPVO.

Acknowledgements

The draft has been reviewed for English correction by “Laniel SA”.

References

- [1] D. Jiménez, J. de Miguel-Díez, R. Guijarro, J. Trujillo-Santos, R. Otero, R. Barba, A. Muriel, G. Meyer, R.D. Yusen, M. Monreal, RIETE Investigators, Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism, *J. Am. Coll. Cardiol.* 67 (2016) 162–170, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.060>.
- [2] S. Laporte, P. Mismetti, H. Décousus, F. Uresandi, R. Otero, J.L. Lobo, M. Monreal, J.I. Arcelus, R. Barba, A. Blanco, M. Barrón, J. Bugés, I. Casado, F. Conget, C. Falgá, C. Fernández-Capitán, L. Font, P. Gallego, F. García-Bragado, E. Grau, R. Guijarro, M. Guil, J. Gutiérrez, M.R. Gutiérrez, L. Hernández, D. Jiménez, R. Lecumberri, J.L. Lobo, F. López, L. López, I. López, O. Madridano, A. Maestre, J.J. Martín-Villasclaras, M. Monreal, J. Montes, M.D. Nauffall, J.A. Nieto, M.J. Núñez, M.T. Orue, R. Otero, J.L. Pérez, J. Portillo, R. Rabañal, E. Raguier, P. Román, N. Ruiz-Giménez, A.L. Samperiz, J.F. Sánchez, S. Soler, G. Tiberio, R. Tirado, J.A. Todolí, C. Tolosa, J. Trujillo, F. Uresandi, R. Valle, J. Vela, P. Mismetti, K. Rivron-Guillot, G. Le Gal, P. Di Micco, M.T. Iannuzo, R. Poggio, P. Prandoni, R. Quintavalla, E. Tiraferri, H. Decousus, F. Uresandi, R. Otero, J.L. Lobo, M. Monreal, RIETE Investigators, Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa (RIETE) registry, *Circulation*. 117 (2008) 1711–1716, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232>.
- [3] G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen, M. Curto, A.S. Gallus, M. Johnson, U. Masiukiewicz, R. Pak, J. Thompson, G.E. Raskob, J.I. Weitz, Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 369 (2013) 799–808, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>.
- [4] F. a Klok, T. van der Hulle, P.L. den Exter, M. Lankeit, M.V. Huisman, S. Konstantinides, The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism, *Blood Rev.* 28 (2014) 221–226, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.07.003>.
- [5] M. Tavoly, H.S. Wik, P. Simes, L. Jelsness-jørgensen, J.P. Ghanima, F.A. Klok, P. Sandset, W. Ghanima, The impact of post-pulmonary embolism syndrome and its possible determinants, *Thromb. Res.* 171 (2018) 84–91, <https://doi.org/10.1016/j.throm.2018.07.003>.

- thromres.2018.09.048.
- [6] N. Galiè, M. Humbert, J.-L. Vachiery, S. Gibbs, I. Lang, A. Torbicki, G. Simonneau, A. Peacock, A. Vonk Noordegraaf, M. Beghetti, A. Ghofrani, M.A. Gomez Sanchez, G. Hansmann, W. Klepetko, P. Lancellotti, M. Matucci, T. McDonagh, L.A. Pierard, P.T. Trindade, M. Zompatori, M. Hoeper, 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *Eur. Heart J.* 37 (2016) 67–119.
 - [7] S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, N. Danchin, D. Fitzmaurice, N. Galiè, J.S.R. Gibbs, M.V. Huisman, M. Humbert, N. Kucher, I. Lang, M. Lankeit, J. Lekakis, C. Maack, E. Mayer, N. Meneveau, A. Perrier, P. Pruszczyk, L.H. Rasmussen, T.H. Schindler, P. Svtil, A.V. Noordegraaf, J.L. Zamorano, M. Zompatori, S. Achenbach, H. Baumgartner, J.J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, Çetin Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M.F. Piepoli, P. Ponikowski, P.A. Sirnes, J.L. Tamargo, M. Tendera, W. Wijns, S. Windecker, D. Jimenez, W. Ageno, S. Agewall, R. Asteggiano, R. Bauersachs, C. Becattini, H. Bounameaux, H.R. Büller, C.H. Davos, G.J. Geersing, M.A.G. Sanchez, J. Hendriks, M. Kilickap, V. Mareev, M. Monreal, J. Morais, B.A. Popescu, O. Sanchez, A.C. Spyropoulos, 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *Eur. Heart J.* 35 (2014) 3033–3080, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
 - [8] O. Sanchez, D. Helley, S. Couchon, A. Roux, A. Delaval, L. Trinquart, M.A. Collignon, A.M. Fischer, G. Meyer, Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance, *J. Thromb. Haemost.* 8 (2010) 1248–1255, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x>.
 - [9] S. Mehta, M. Frpcp, D.H. Frpcp, S.P. Frpcp, Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline, *Can. Respir. J.* 17 (2010) 301–334.
 - [10] N. Galiè, M. Humbert, J.-L. Vachiery, S. Gibbs, I. Lang, A. Torbicki, G. Simonneau, A. Peacock, A. Vonk Noordegraaf, M. Beghetti, A. Ghofrani, M.A. Gomez Sanchez, G. Hansmann, W. Klepetko, P. Lancellotti, M. Matucci, T. McDonagh, L.A. Pierard, P.T. Trindade, M. Zompatori, M. Hoeper, 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *Eur. Heart J.* 37 (2016) 67–119, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
 - [11] V.F. Tapson, D. Platt, F. Xia, S.A. Teal, M. De la Orden, C.H. Divers, C.A. Satler, V.N. Joish, R.N. Channick, Monitoring for pulmonary hypertension following pulmonary embolism: the INFORM study, *Am. J. Med.* 129 (2016) 978–985, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.006>.
 - [12] S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, N. Danchin, D. Fitzmaurice, N. Galiè, J.S.R. Gibbs, M.V. Huisman, M. Humbert, N. Kucher, I. Lang, M. Lankeit, J. Lekakis, C. Maack, E. Mayer, N. Meneveau, A. Perrier, P. Pruszczyk, L.H. Rasmussen, T.H. Schindler, P. Svtil, A.V. Noordegraaf, J.L. Zamorano, M. Zompatori, S. Achenbach, H. Baumgartner, J.J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M.F. Piepoli, P. Ponikowski, P.A. Sirnes, J.L. Tamargo, M. Tendera, W. Wijns, S. Windecker, D. Jimenez, W. Ageno, S. Agewall, R. Asteggiano, R. Bauersachs, C. Becattini, H. Bounameaux, H.R. Büller, C.H. Davos, G.J. Geersing, M.A.G. Sanchez, J. Hendriks, M. Kilickap, V. Mareev, M. Monreal, J. Morais, B.A. Popescu, O. Sanchez, A.C. Spyropoulos, 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *Eur. Heart J.* 35 (2014) 3033–3080, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
 - [13] The PIOPED investigators, Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED), *JAMA* 263 (1990) 2753–2759, [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(91\)90350-O](https://doi.org/10.1016/0736-4679(91)90350-O).
 - [14] A. Gottschalk, J.E. Juni, H.D. Sostman, R.E. Coleman, J. Thnall, K.A. Mckusick, J.W. Froelich, A. Alavi, Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part I. Data collection and tabulation ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part I. Data collection and tabulation, *J. Nucl. Med.* 34 (1993) 1109–1118.
 - [15] A. Gottschalk, H.D. Sostman, R.E. Coleman, J.E. Juni, J. Thrall, K.A. Mckusick, J.F. W., A. Alavi, G. Alexander, H. Dirk Sostman, R. Edward Coleman, Jack E. Juni, James Thrall, Kenneth A. Mckusick, Jerry W. Froelich, Abass Alavi, A. Gottschalk, H.D. Sostman, R.E. Coleman, J.E. Juni, J. Thrall, K.A. Mckusick, J.F. W., A. Alavi, Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations, *J. Nucl. Med.* 34 (1993) 1119–1126 <http://jnm.snmjournals.org/content/34/7/1119.full.pdf> (accessed May 30, 2017).
 - [16] P.B. Bonnefoy, N. Prevot, L. Bertoletti, A. Sanchez, J. Lima, L. Font, A. Gil Diaz, P. Llamas, J. Aibar, M. Monreal, Utilisation de la scintigraphie de ventilation/perfusion chez les patients diagnostiqués avec une embolie pulmonaire – Données du registre RIETE, *Médecine Nucléaire* 43 (2019) 174–175, <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2019.01.007>.
 - [17] N. Tunariu, S.J.R. Gibbs, Z. Win, W. Gin-sing, A. Graham, P. Gishen, Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CT in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension, *J. Nucl. Med.* 48 (2007) 680–685, <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>.
 - [18] N.H. Kim, M. Delcroix, X. Jais, M.M. Madani, H. Matsubara, E. Mayer, T. Ogo, V.F. Tapson, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Eur. Respir. J.* 53 (2018), <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>.
 - [19] M. Bajc, J.B. Neilly, M. Miniati, C. Schuemichen, M. Meignan, B. Jonson, EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36 (2009) 1356–1370, <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1170-5>.
 - [20] P.B. Bonnefoy, V. Margelidon-Cozzolino, M. Glenat, Contribution of CT acquisition coupled with lung scan in exploration of pulmonary embolism, *Med. Nucl.* 42 (2018) 248–261, <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2018.06.003>.
 - [21] S. Hess, E. Frary, O. Gerke, P. Madsen, State-of-the-Art imaging in pulmonary embolism: ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography versus computed tomography angiography — controversies, results, and recommendations from a systematic review, *Semin. Thromb. Hemost.* 42 (2016) 833–845, <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593376>.
 - [22] J.J.J. Phillips, J. Stratton, R.T.T. Staff, Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison, *Eur. J. Radiol.* 84 (2015) 1392–1400, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.03.013>.
 - [23] M. Meysman, H. Everaert, W. Vincken, Factors determining altered perfusion after acute pulmonary embolism assessed by quantified single-photon emission computed tomography-perfusion scan, *Ann. Thorac. Med.* 12 (2017) 30, <https://doi.org/10.4103/1817-1737.197772>.
 - [24] A. Begic, E. Opankovi, Č. Vesna, M. Rustempa, A. Ba, M. Miniati, J. Jögi, M. Bajc, Impact of ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography on treatment duration of pulmonary embolism, *Nucl. Med. Commun.* 36 (2015) 162–167, <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000224>.
 - [25] A. Alhadad, M. Miniati, H. Alhadad, A. Gottsäter, M. Bajc, The value of tomographic ventilation/perfusion scintigraphy (V/P-SPECT) for follow-up and prediction of recurrence in pulmonary embolism, *Thromb. Res.* 130 (2012) 877–881, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.002>.
 - [26] Y. Maruoka, M. Nagao, S. Baba, T. Isoda, Y. Kitamura, Y. Yamazaki, K.K. Abe, M. Sasaki, K.K. Abe, H. Honda, Three-dimensional fractal analysis of 99mTc-MAA SPECT images in chronic thromboembolic pulmonary hypertension for evaluation of response to balloon pulmonary angioplasty: association with pulmonary arterial pressure, *Nucl. Med. Commun.* (2017) 1, <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000673>.
 - [27] G. Meyer, M.A. Collignon, F. Guinet, A.A. Jeffrey, L. Barritault, H. Sors, Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism, *Eur. J. Nucl. Med.* 17 (1990) 315–319, <https://doi.org/10.1007/BF01268022>.
 - [28] U.P. embolism T.S. Group, Urokinase pulmonary embolism trial phase 1 results a cooperative study, *Jama* 214 (1970) 2163–2172, <https://doi.org/10.1001/jama.1971.03180220083023>.
 - [29] The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study, *Circulation* 47 (1973) III-108 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4266893> (accessed September 27, 2017).
 - [30] M. Nijkeuter, M.M.C. Hovens, B.L. Davidson, M.V. Huisman, Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review, *Chest* 129 (2006) 192–197, <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.192>.
 - [31] A.B. Van Rossum, P.M.T. Pattynama, E.R.T.A. Ton, F.E.E. Treurniet, J.-W. Arndt, B. Van Eck, G.J. Kieft, Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients, *Radiology*. 201 (1996) 467–470, <https://doi.org/10.1148/radiology.201.2.888242>.
 - [32] A. Perrier, P.-M. Roy, O. Sanchez, G. Le Gal, G. Meyer, A.-L. Gourdier, A. Furber, M.-P. Revel, N. Howarth, A. Davido, H. Bounameaux, Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) 1760–1768, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042905>.
 - [33] A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides, G. Agnelli, N. Galiè, P. Pruszczyk, F. Bengel, A.J.B. Brady, D. Ferreira, U. Janssens, W. Klepetko, E. Mayer, M. Remy-Jardin, J.P. Bassand, A. Vahanian, J. Camm, R. De Caterina, V. Dean, K. Dickstein, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, I. Hellemans, S.D. Kristensen, K. McGregor, U. Sechtm, S. Silber, M. Tendera, P. Widimsky, J.L. Zamorano, F. Andreotti, M. Ascherman, G. Athanassopoulos, J. De Sutter, D. Fitzmaurice, T. Forster, M. Heras, G. Jondeau, K. Kjeldsen, J. Knuuti, I. Lang, M. Lenzen, J. Lopez-Sendon, P. Nihoyannopoulos, L. Perez Isla, U. Schwehr, L. Torraça, J.L. Vachiery, N. Galiè, P. Pruszczyk, F. Bengel, A.J.B. Brady, D. Ferreira, U. Janssens, W. Klepetko, E. Mayer, M. Remy-Jardin, J.P. Bassand, A. Vahanian, J. Camm, R. De Caterina, V. Dean, K. Dickstein, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, I. Hellemans, S.D. Kristensen, K. McGregor, U. Sechtm, S. Silber, M. Tendera, P. Widimsky, J.L. Zamorano, F. Andreotti, M. Ascherman, G. Athanassopoulos, J. De Sutter, D. Fitzmaurice, T. Forster, M. Heras, G. Jondeau, K. Kjeldsen, J. Knuuti, I. Lang, M. Lenzen, J. Lopez-Sendon, P. Nihoyannopoulos, L. Perez Isla, U. Schwehr, L. Torraça, J.L. Vachiery, Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *Eur. Heart J.* 29 (2008) 2276–2315, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
 - [34] K.H. Nishiyama, S.S. Saboo, Y. Tanabe, D. Jasinowdolinski, M.J. Landay, F.U. Kay, Chronic pulmonary embolism: diagnosis, *Cardiovasc. Diagnosis Ther.* 8 (2018) 253–271, <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.01.09>.
 - [35] J. Isidoro, P. Gil, G. Costa, J. Pedroso De Lima, C. Alves, N.C. Ferreira, Radiation dose comparison between V/P-SPECT and CT-angiography in the diagnosis of pulmonary embolism, *Phys. Medica*. 41 (2017) 93–96, <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.04.026>.
 - [36] F.A. Mettler, W. Huda, T.T. Yoshizumi, M. Mahesh, Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog, *Radiology* 248 (2008) 254–263, <https://doi.org/10.1148/radiol.2481071451>.
 - [37] P.D. Stein, L.M. Freeman, H. Dirk Sostman, L.R. Goodman, P.K. Woodard, D.P. Naidich, A. Gottschalk, D.L. Bailey, F. Matta, A.Y. Yaekoub, C.A. Hales, R.D. Hull, K.V. Leeper, V.F. Tapson, J.G. Weg, H.D. Sostman, L.R. Goodman, P.K. Woodard, D.P. Naidich, A. Gottschalk, D.L. Bailey, F. Matta, A.Y. Yaekoub, C.A. Hales, R.D. Hull, K.V. Leeper, V.F. Tapson, J.G. Weg, SPECT in acute pulmonary embolism, *J. Nucl. Med.* 50 (2009) 1999–2007, <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.063958>.
 - [38] S.D. Qanadli, M. El Hajjam, A. Vieillard-Baron, T. Joseph, B. Mesurulle, V.L. Oliva, O. Barré, F. Bruckert, O. Dubourg, P. Lacombe, New CT index to quantify arterial

- obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography, *AJR* (2001) 1415–1420.
- [39] R. Pesavento, L. Filippi, A. Palla, A. Visonà, C. Bova, M. Marzolo, F. Porro, S. Villalta, M. Ciammaichella, E. Bucherini, G. Nante, S. Battistelli, M.L. Muiiesan, G. Beltramello, D. Prisco, F. Casazza, W. Ageno, G. Palareti, R. Quintavalla, S. Monti, N. Mumoli, N. Zanatta, R. Cappelli, M. Cattaneo, V. Moretti, F. Corà, M. Bazzan, A. Ghirarduzzi, A.C. Frigo, M. Miniati, P. Prandoni, SCOPE Investigators, Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism, *Eur. Respir. J.* 49 (2017) 1601980, <https://doi.org/10.1183/13993003.01980-2016>.
- [40] P.L. den Exter, J. van Es, L.J.M. Kroft, P.M.G. Erkens, R.A. Douma, I.C.M. Mos, G. Jonkers, M.M.C. Hovens, M.F. Durian, H. ten Cate, L.F.M. Beenen, P.W. Kamphuisen, M.V. Huisman, Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism, *Thromb. Haemost.* 114 (2015) 1–9, <https://doi.org/10.1160/TH14-10-0842>.
- [41] K.A. Ma, S.R. Kahn, A. Akaberi, C. Dennie, C. Rush, J.T. Granton, D. Anderson, P.S. Wells, M.A. Rodger, S. Solymoss, M.J. Kovacs, L. Rudski, A. Shimony, P. Hernandez, S.D. Aaron, E. Pena, G. Abikhzer, A.M. Hirsch, Serial imaging after pulmonary embolism and correlation with functional limitation at 12 months: results of the ELOPE study, *Res. Pr. Thromb Haemost.* (2018) 1–8, <https://doi.org/10.1002/rth2.12123>.
- [42] G.A.H. Miller, G.C. Sutton, I.H. Kerr, R.V. Gibson, M. Honey, Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism, *Br. Med. J.* 2 (1971) 681–684.
- [43] B. Cosmi, M. Nijkeuter, M. Valentino, M.V. Huisman, L. Barozzi, G. Palareti, Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism, *Intern. Emerg. Med.* 6 (2011) 521–528, <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0577-8>.
- [44] M. Meysman, H. Everaert, N. Buls, K. Nieboer, J. De Mey, Comparison of ventilation-perfusion single-photon emission computed tomography (V/Q SPECT) versus dual-energy CT perfusion and angiography (DECT) after 6 months of pulmonary embolism (PE) treatment, *Eur. J. Radiol.* 84 (2015) 1816–1819, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.05.023>.
- [45] A. Kaczyńska, M. Kostrubiec, R. Pacho, J. Kunikowska, P. Pruszczyk, Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism, *Thromb. Res.* 122 (2008) 21–25, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.08.020>.
- [46] D. Poli, C. Cenci, E. Antonucci, E. Grifoni, C. Arcangeli, D. Prisco, R. Abbate, M. Miniati, Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy, *Thromb. Haemost.* 109 (2013) 181–186, <https://doi.org/10.1160/TH12-07-0534>.
- [47] D. Lami, A.P. aola Cellai, E. Antonucci, C. Fiorillo, M. Becatti, E. Grifoni, C. Cenci, R. Marcucci, L. Mannini, M. Miniati, R. Abbate, D. Prisco, Residual perfusion defects in patients with pulmonary embolism are related to impaired fibrinolytic capacity, *Thromb. Res.* 134 (2014) 737–741, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.013>.
- [48] J. Van Es, R.A. Douma, P.W. Kamphuisen, V.E.A. Gerdes, P. Verhamme, P.S. Wells, H. Bounameaux, A.W.A. Lensing, H.R. Büller, Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy, *J. Thromb. Haemost.* 11 (2013) 679–685, <https://doi.org/10.1111/jth.12150>.
- [49] R. Chopard, B. Genet, F. Ecartot, M. Chatot, G. Napporn, A. Hyvert, K. Didier-Petit, F. Schiele, N. Meneveau, Detection of residual pulmonary vascular obstruction by ventilation-perfusion lung scan late after a first pulmonary embolism, *Am. J. Cardiol.* 119 (2017) 1883–1889, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.002>.
- [50] M. Wartski, M. Collignon, T. Study, Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents, *J. Nucl. Med.* 41 (2000) 1043–1048.
- [51] B. Planquette, O. Sanchez, J.J. Marsh, P.G. Chiles, J. Emmerich, G. Le, G. Meyer, T. Wolfson, A.C. Gamst, R.E. Moore, G.B. Gugiu, A. Timothy, Fibrinogen and the prediction of residual obstruction manifested after pulmonary embolism treatment, *Eur. Respir. J.* 52 (2018), <https://doi.org/10.1183/13993003.01467-2018>.
- [52] M. Miniati, S. Monti, M. Bottai, E. Scoscia, C. Bauleo, L. Tonelli, A. Dainelli, C. Giuntini, Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism, *Medicine (Baltimore)* 85 (2006) 253–262, <https://doi.org/10.1097/01.md.0000236952.87590.c8>.
- [53] L. Bertoletti, E. Ollier, C. Duvallard, X. Delavenne, M.-N. Beyens, E. De Magalhaes, F. Bellet, T. Basset, P. Mismetti, S. Laporte, Direct oral anticoagulants: current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism, *Pharmacol. Res.* 118 (2017) 33–42, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.023>.
- [54] N. Meneveau, O. Ider, M.F. Seronde, R. Chopard, S. Davani, Y. Bernard, F. Schiele, Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate-to high-risk pulmonary embolism, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 693–701, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs365>.
- [55] V. Pengo, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, A. Marchiori, B.L. Davidoff, F. Tiozzo, P. Albanese, A. Biasiolo, C. Pegoraro, S. Iliceto, P. Prandoni, Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 2257–2264, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274>.
- [56] B. Planquette, A. Ferré, J. Peron, A. Vial-Dupuy, J. Pastre, G. Mourin, J. Emmerich, M.-A. Collignon, G. Meyer, O. Sanchez, Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study, *Thromb. Res.* 148 (2016) 70–75, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.10.030>.
- [57] T. Wan, M. Rodger, W. Zeng, P. Robin, M. Righini, M.J. Kovacs, M. Tan, M. Carrier, S.R. Kahn, P.S. Wells, D.R. Anderson, I. Chagnon, S. Solymoss, M. Crowther, R.H. White, L. Vickars, S. Bazarjani, G. Le Gal, Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: results from the REVERSE cohort study, *Thromb. Res.* (2017) 1–6, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.11.020>.
- [58] C. Becattini, M. Giustozzi, P. Cerdà, L.A. Cimini, A. Riera, M. Giancarlo, Risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism: role of residual pulmonary obstruction and persistent right ventricular dysfunction. A meta-analysis, *J. Thromb. Haemost.* (2019), <https://doi.org/10.1111/jth.14477>.
- [59] C. Tromeur, O. Sanchez, E. Presles, G. Pernod, L. Bertoletti, P. Jégo, E. Duhamel, K. Provost, F. Parent, P. Robin, L. Deloire, F. Leven, F. Mingant, L. Bressollette, P.Y. Le Roux, P.Y. Salaun, M. Nonent, B. Pan-Petes, B. Planquette, P. Girard, K. Lacut, S. Melac, P. Mismetti, S. Laporte, G. Meyer, D. Mottier, C. Leroyer, F. Coutraud, Risk factors for recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: the PADIS-PE randomised trial, *Eur. Respir. J.* 51 (2018), <https://doi.org/10.1183/13993003.01202-2017>.
- [60] R. Prediletto, P. Paoletti, E. Fornai, A. Perissinotto, S. Petruzzelli, B. Formichi, S. Ruschi, A. Palla, A. Giannella-Neto, C. Giuntini, Natural course of treated pulmonary embolism. Evaluation by perfusion lung scintigraphy, gas exchange, and chest roentgenogram, *Chest.* 97 (1990) 554–561, <https://doi.org/10.1378/chest.97.3.554>.
- [61] F.a. Klok, D.M. Cohn, S. Middeldorp, M. Scharloo, H.R. Büller, K.W. van Kralingen, a.a. Kaptein, M.V. Huisman, Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEEmb-QoL Questionnaire, *J. Thromb. Haemost.* 8 (2010) 523–532, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03726.x>.
- [62] M. Tavoly, K.K. Utne, H.S. Wik, F.A. Klok, P.M. Sandset, W. Ghanima, Health-related Quality of Life After Pulmonary Embolism: A Cross-sectional Study, (2016), <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013086>.
- [63] F.a. Klok, J.E. Tijmensen, M.L. a Haeck, K.W. van Kralingen, M.V. Huisman, Persistent dyspnea complaints at long-term follow-up after an episode of acute pulmonary embolism: results of a questionnaire, *Eur. J. Intern. Med.* 19 (2008) 625–629, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.02.006>.
- [64] C. Becattini, A. Giancarlo, R. Pesavento, M. Silingardi, R. Poggio, R. Taliani Maria, W. Ageno, Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism, *Chest.* 130 (2006) 172–175, <https://doi.org/10.1378/chest.130.1.172>.
- [65] S. Yang, Y. Yang, Z. Zhai, T. Kuang, J. Gong, S. Zhang, J. Zhu, L. Liang, Y.H. Shen, C. Wang, Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism, *J. Thorac. Dis.* 7 (2015) 1927–1938, <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.43>.
- [66] G. Le Gal, M. Righini, P.-M. Roy, G. Meyer, D. Aujesky, A. Perrier, H. Bounameaux, Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age, *J. Thromb. Haemost.* 3 (2005) 2457–2464, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01598.x>.
- [67] J.A. Kline, J. Hernandez-Nino, A.E. Jones, G.A. Rose, H.J. Norton, C.A. Camargo, Prospective study of the clinical features and outcomes of emergency department patients with delayed diagnosis of pulmonary embolism, *Acad. Emerg. Med.* 14 (2007) 592–598, <https://doi.org/10.1197/j.aem.2007.03.1356>.
- [68] F.A. Klok, S. Barco, B. Siegerink, Measuring functional limitations after venous thromboembolism: a call to action, *Thromb. Res.* 178 (2019) 59–62, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.003>.

EDITORIAL

Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients: where do we go from here?



Laurent Bertoletti^{1,2,3} , Martin Murgier^{2,4} and Henry T. Stelfox^{5,6,7*}

© 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

Venous thromboembolism (VTE) is an important problem and a particular challenge for critically ill patients. First, admission to an intensive care unit (ICU) is as a strong independent risk factor for provoked VTE [1] with an incidence of approximately 9% [2]. Second, establishing a diagnosis of VTE in critically ill patients is more likely to be delayed or missed than for other patient populations because of comorbid illnesses (e.g., heart failure) and therapies (e.g., sedation) that mask symptoms and signs [1]. Third, critically ill patients diagnosed with VTE experience more anticoagulant therapy-related complications because of increased bleeding risk [1, 3]. Together these three challenges make effective VTE prophylaxis particularly important for critically ill patients. Epidemiological data suggest that earlier initiation of thromboprophylaxis is associated with reduced incidence of VTE and increased survival [4]. Randomized controlled trials (RCTs) have established the efficacy of heparins in the prevention of VTE in ICU patients [5, 6]. The question remains whether new approaches to prophylaxis can further decrease the risk of VTE without increasing complications.

Direct oral anticoagulants (DOACs) are novel agents with characteristics that make them potentially attractive for VTE prophylaxis. They are easy to use, administered orally (both a strength and limitation), have short half-lives, and avoid the risk of heparin-induced thrombocytopenia [7]. Conversely, DOACs are partly metabolized by the liver, eliminated by the kidney, and interact with

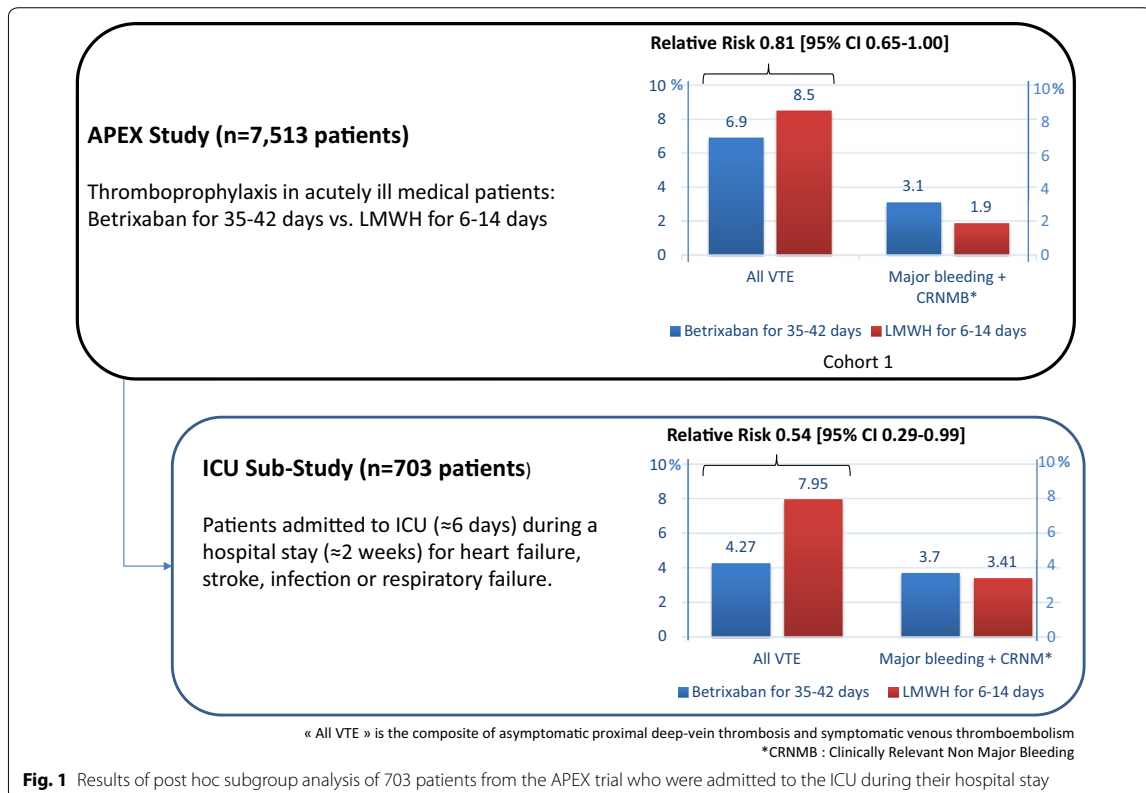
other medications [7]. Three large RCTs have evaluated the efficacy of VTE prophylaxis regimens that compared longer durations of prophylaxis (range 30–42 days) with DOACs to standard durations of prophylaxis (range 6–14 days) with low molecular weight heparin (LMWH) in patients hospitalized for an acute medical illness. The MAGELLAN trial (8101 patients) reported that rivaroxaban reduced the risk of VTE and increased the risk of bleeding compared to enoxaparin [8]. The ADOPT trial (6528 patients) reported that apixaban was not superior to enoxaparin in preventing VTE and increased the risk of major bleeding [9]. The APEX trial (7513 patients) reported no significant difference between betrixaban and enoxaparin for VTE or major bleeding [10].

In this issue of *Intensive Care Medicine*, Chi et al. report the results of a post hoc subgroup analysis of 703 patients from the APEX trial who were admitted to the ICU during their hospital stay [11]. The patients included in the analyses were older (mean age > 70 years) with diagnoses of heart failure, stroke, infection, or respiratory failure and spent approximately 6 days in the ICU and 2 weeks in hospital. Patients with septic shock, severe kidney disease (acute or chronic), recent injuries, and liver dysfunction were excluded. The authors report that at 35–42 days, patients who received betrixaban were significantly less likely to have experienced VTE (4.27% vs 7.95%, $p=0.042$) than those who received enoxaparin (Fig. 1). The incidence of major bleeding (1.14% vs 3.13%, $p=0.07$) was similar in both groups while non-major bleeding (2.56% vs 0.28%, $p=0.011$) was significantly more common in patients who received betrixaban. These findings in a subgroup of patients admitted to the ICU are distinctly different from those reported in the primary analyses of the MAGELLAN, ADOPT, and

*Correspondence: tstelfox@ucalgary.ca

⁶ Department of Community Health Sciences, University of Calgary, 3280 Hospital Drive NW, Calgary, AB T2N 4Z6, Canada

Full author information is available at the end of the article



APEX trials and raise the following question: what should clinicians caring for critically ill patients do with this data?

The simple answer is that clinicians should not change their practice. The data presented in the APEX ICU sub-study generates an important hypothesis that warrants further evaluation before informing clinical practice. As many of us have experienced, critical care has a recent history of research producing oscillating evidence that has left many clinicians confused and frustrated. The early adoption of promising therapies prior to reproduction of the findings in robust trials while tempting has left critical care medicine in repeated quandaries [12]. It has exposed patients to unnecessary risk (e.g., tight glycemic control), and introduced new care practices that are difficult to de-adopt [13]. As clinicians we want to offer our patients care that affords them the best opportunities to recover from their critical illness. Currently that means continuing with the standard of care for VTE prophylaxis, subcutaneous heparin.

Which form of heparin should clinicians use? That is less clear. A systematic review published in 2015 identified eight RCTs (5567 patients) that compared LMWH

with unfractionated heparin (UFH) for VTE prophylaxis in the ICU [2]. The pooled data suggest a 10% relative lower risk of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, major bleeding, or death for LMWH compared to UFH. An economic analysis of the largest trial (PROTECT, 3764 patients) reported LMWH to be more effective with similar or lower costs than UFH [14]. However, a recent implementation science study published in *Intensive Care Medicine* of 12,342 adult patients admitted to 11 ICUs reported no differences in clinical or economic outcomes when VTE prophylaxis was switched from UFH to LMWH in real-world clinical conditions [15]. Based on the available data, guidelines recommend the use of subcutaneous heparin for thromboprophylaxis, but disagree on the optimal formulation [6].

Where does this leave the use of DOACs for thromboprophylaxis in critically ill patients? The results of the APEX ICU sub-study are important because they suggest that there may be value in a definitive evaluation of efficacy. Furthermore, the data raise the possibility that VTE prophylaxis for critically ill patients may need to be considered beyond a patient's hospital stay. So, what question do clinicians need answered to inform their clinical

practice? The APEX study compared longer duration prophylaxis with betrixaban to standard duration prophylaxis with enoxaparin. The challenge with this approach is that it combines two distinct questions. First, what is the optimal duration of VTE prophylaxis? Second, what is the optimal agent for VTE prophylaxis? Combining both questions into a single study is efficient, but makes it impossible to know whether it is the duration of VTE prophylaxis, the specific thromboprophylaxis agent, or a combination of both that potentially promises better patient outcomes. Clinicians would benefit from future studies that disentangle these questions so that we can be informed as to which agents to use, at which stages of a patient's illness, and for how long.

Author details

¹ Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de St-Etienne, Saint-Etienne, France. ² INSERM, UMR1059, Equipe Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Université Jean-Monnet, 42055 Saint-Etienne, France. ³ INSERM, CHU Saint-Etienne, CIC-1408, 42055 Saint-Etienne, France. ⁴ Service de Médecine Intensive et Réanimation, CHU de St-Etienne, Saint-Etienne, France. ⁵ Department of Critical Care Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada. ⁶ Department of Community Health Sciences, University of Calgary, 3280 Hospital Drive NW, Calgary, AB T2N 4Z6, Canada. ⁷ Alberta Health Services, Calgary, AB, Canada.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 5 March 2019 Accepted: 18 March 2019
Published online: 25 March 2019

References

1. Minet C, Potton L, Bonadona A et al (2015) Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 19:287
2. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ et al (2013) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41:2088–2098
3. Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F et al (2011) Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 139:69–79
4. Ho KM, Chavan S, Pilcher D (2011) Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study. *Chest* 140:1436–1446
5. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 35:142–146
6. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE et al (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2:3198–3225
7. Bertolotti L, Ollier E, Duveillard C et al (2017) Direct oral anticoagulants: current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res* 118:33–42
8. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR et al (2013) Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 368:513–523
9. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK et al (2011) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 365:2167–2177
10. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ et al (2016) Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 375:534–544
11. Chi G, Gibson C, Kalayci A et al (2019) Extended-duration betrixaban versus shorter-duration enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in critically ill medical patients: an APEX trial substudy. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05565-6>
12. Niven DJ, McCormick TJ, Straus SE et al (2018) Reproducibility of clinical research in critical care: a scoping review. *BMC Med* 16:26
13. Niven DJ, Rubinfeld GD, Kramer AA, Stelfox HT (2015) Effect of published scientific evidence on glycemic control in adult intensive care units. *JAMA Intern Med* 175:801–809
14. Fowler RA, Mittmann N, Geerts WH et al (2014) Economic evaluation of the prophylaxis for thromboembolism in critical care trial (E-PROTECT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:502
15. Stelfox HT, Brundin-Mather R, Soo A et al (2019) A multicentre controlled pre-post trial of an implementation science intervention to improve venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 45:211–222