

Facteurs pronostiques de l'insuffisance rénale aiguë secondaire à l'infection au SARS-COV2 aux soins intensifs du Centre de Traitement des Epidémies d'Allada

Prognostic factors of acute kidney failure secondary to SARS-COV2 infection in Intensive Care Unit of the Allada Epidemic Treatment Center

Ahounou E^{1,2}, Akodjenou J³, Nze Obiang PC⁴, Sètonджи F², Zoumènou E¹

1. Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Manga, Cotonou, Bénin
2. Centre de Traitement des épidémies d'Allada, Allada, Bénin
3. Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Lagune, Cotonou, Bénin
4. Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant de Libreville, Libreville, Gabon

Auteur Correspondant : Dr Ahounou Ernest ; Email : ahounousteph@yahoo.fr

Resume

Introduction : La COVID19 s'est révélée comme une maladie avec atteinte multi-système. L'insuffisance rénale aiguë dans l'infection au SARS-COV2 est d'étiologie multifactorielle. Elle est associée à une forte mortalité. L'objectif de notre étude était d'identifier les facteurs pronostiques de l'IRA chez les malades COVID19 graves. **Patients et méthode** : Il s'est agi d'une étude transversale, descriptive et prospective réalisée à l'unité de soins intensifs du Centre de Traitement des Epidémies d'Allada, d'avril 2020 à mars 2021. Nous avons inclus tous les cas d'insuffisance rénale aiguë associée à l'infection au SARS-COV2. Les variables étudiées étaient sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives. **Résultats** : La fréquence de l'insuffisance rénale aiguë était de 5,6%. La moyenne d'âge des patients était de 53,60 ans et le sex-ratio de 3,6. Les principales comorbidités retrouvées étaient l'hypertension artérielle (82,60%), le diabète (30,43%) et l'obésité (13,04%). Quarante-sept pourcent des malades ont présenté un DFG < 15 ml/mn/1,73 m². Une hémodialyse itérative a été pratiquée chez 10 malades (43,48%). Le recours à la ventilation mécanique était de 43,48%. La mortalité globale était de 48%. L'analyse des différentes associations au décès a montré un lien statistiquement significatif entre la gravité initiale et la mortalité d'une part, puis entre la mise sous ventilation mécanique et la mortalité d'autre part. **Conclusion** : L'insuffisance rénale aiguë sur infection au SARS-COV2 est associée à une forte mortalité. Les facteurs pronostiques liés au décès étaient la gravité initiale de l'infection et le recours à la ventilation mécanique. **Mots clés** : Insuffisance rénale aiguë ; SARS-COV2 ; Mortalité ; CTE Allada

Summary

Introduction: COVID19 has emerged as a disease with multi-system involvement. Acute renal failure in SARS-COV2 infection is of multifactorial etiology and associated with high mortality. The objective of our study was to identify the prognostic factors of acute kidney failure in severe COVID19 patients. **Patients and method**: This was a descriptive and prospective study carried out in the Intensive Care Unit of the Allada Epidemic Treatment Center, from April 2020 to March 2021. We included all cases acute kidney failure associated with SARS-COV2 infection. The variables studied were sociodemographic, clinical, therapeutic and evolutionary. **Results**: The prevalence of acute renal failure was 5.6%. The average age of the patients was 53.60 years and the sex ratio 3.6. The main comorbidities found were high blood pressure (82.60%), diabetes (30.43%) and obesity (13.04%). 86.96% of the patients presented a GFR < 15 ml/min/1.73 m². Iterative hemodialysis was performed in 10 patients (43.48%). The use of mechanical ventilation was 43.48%. Overall mortality was 48%. The use of mechanical ventilation was 43.48%. Overall mortality was 48%. Analysis of the various associations with death showed a statistically significant link between initial severity and mortality on the one hand, then between mechanical ventilation and mortality on the other. **Conclusion**: Acute kidney failure on SARS-COV2 infection is associated with high mortality. The prognostic factors linked to death were the initial severity of the infection and the use of mechanical ventilation. **Keywords**: Acute kidney failure; SARS-COV-2, Mortality; CTE Allada

Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) a été l'une des dysfonctions d'organe les plus associées à l'infection sévère au SARS-COV2, après les dysfonctions respiratoires et cardiovasculaires [1]. Elle constitue un facteur de risque de sévérité et de mortalité chez les malades COVID 19 [2]. L'étiologie de cette atteinte rénale chez le malade COVID19 est multifactorielle [3]. Le Centre de Traitement des Epidémies d'Allada (CTE Allada) a été la référence au Bénin pour la prise en charge des cas d'infection au virus SARS-COV2. Nous avons mené une étude pour identifier les facteurs pronostiques de l'IRA chez les malades COVID19 graves à l'unité de soins intensifs du CTE Allada.

Patients et méthodes

Il s'est agi d'une étude transversale, descriptive et analytique. Les données ont été recueillies de façon prospective sur 12 mois, du 1^{er} Avril 2020 au 31 Mars 2021, à l'Unité de Soins Intensifs du CTE Allada. Ils ont concerné les malades COVID19 graves admis aux soins intensifs.

Le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) était fait quand la créatinine plasmatique de base du malade était augmentée d'au moins 1,5 fois, associée ou non à une oligoanurie marquée par une diurèse horaire inférieure à 0,5ml/kg/heure pendant au moins 12 heures. La sévérité de l'insuffisance rénale avait été estimée à partir du calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon MDRD. Pour les malades qui ont été référés, les dossiers médicaux étaient examinés et un entretien téléphonique était fait avec le centre qui a référé, afin de vérifier si le malade répondait aux critères retenus pour l'IRA. Le CTE Allada disposait d'un seul appareil d'hémodialyse, géré par les néphrologues affectés au centre. Le seul appareil ne permettait pas de traiter tous les malades qui avaient une indication à l'hémodialyse. Un staff clinique était organisé tous les matins, réunissant réanimateur et néphrologue, au cours duquel étaient débattus les critères de mise sous dialyse. La sévérité de l'infection au SARS-COV2 était estimée sur les critères cliniques respiratoires et la présence ou non de comorbidités.

Résultats

Durant la période de l'étude, 412 malades COVID19 graves ont été admis aux soins intensifs du CTE Allada. Vingt-trois parmi eux ont présenté une IRA, soit une fréquence de 5,60%. L'âge moyen des patients IRA était de 53,60 ans, avec les extrêmes de 37 ans et 83 ans. Seize patients (70%) avaient un âge compris entre 40 et 65 ans. Le sexe masculin est

Les différents stades de sévérité ont été définis comme suit : le Cas léger : malades asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, sans comorbidités, avec une SPO2 \geq 96%, le Cas modéré avait été défini par la présence de comorbidités chez un cas léger et enfin le Cas grave avec plusieurs grades. Le grade 1 avait été défini par la présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, chez qui il est indiqué la mise sous oxygène à la lunette (FIO2 : 30-40%). Le grade 2 c'est la présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, chez qui il est indiqué la mise sous oxygène au masque facial à haute concentration (FIO2 : 40-80%). Les Cas graves de grade 3 avaient deux sous type : le 3A avec la présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, chez qui il est indiqué une ventilation non invasive (VNI) et le 3B par la présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, chez qui il est indiqué une ventilation invasive. Nous avons inclus les patients présentant une infection sévère au SARS-COV2 selon le score de sévérité retenu au plan national (ci-dessus cité), associée à une insuffisance rénale aiguë quel que soit le stade. Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche d'enquête, de façon prospective à partir du dossier médical du patient. Les variables étudiées ont concerné les données sociodémographiques, les données cliniques (les comorbidités, et le score de gravité initial de l'infection au SARS-COV2, le type et le degré d'atteinte rénale), les données thérapeutiques (le traitement spécifique, la ventilation mécanique, l'hémodialyse), les données évolutives (les complications, la durée d'hospitalisation et l'issue du malade). Les données ont été saisies et analysées grâce aux logiciels Epi Data 3.1. La relation entre différentes variables a été étudiée à l'aide du test de Khi-carré ou le test de Fischer selon le cas, au seuil de significativité de $p < 5\%$. Le projet a été soumis au comité d'éthique local qui a donné son accord pour le démarrage et la réalisation de l'étude. Un consentement éclairé et signé des malades ou de leur représentant légal était obtenu avant le début de l'étude.

représenté par 18 malades (78,26%) avec un sex-ratio de 3,6. Les comorbidités les plus représentatives au sein des patients inclus étaient l'hypertension artérielle (82,60%), le diabète (30,43%), et l'obésité (13,04%). Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'Unité de Soins Intensifs (USI) était de 11,13 jours.

Le tableau I représente le score de gravité initiale des malades et leur débit filtration glomérulaire (DFG). Tous les cas d'IRA sur COVID 19 inclus

dans notre étude avaient une atteinte rénale sévère avec $DFG \leq 30\text{ml/mn}/1,73\text{ m}^2$. Huit patients étaient classés Cas Grave Grade II (34,80%) et un cas était classé cas Grave 3a (4,35%).

Tableau I : répartition des patients IRA* en fonction du score de gravité initiale COVID19 et du DFG**

Caracteristiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
GRAVITE COVID19		
Cas Modérés	08	34,80
Cas Grave Grade I	06	26,08
Cas Grave Grade II	08	34,80
Cas Grave Grade III a	01	04,35
DFG		
[15-30]	03	13,04
< 15	20	86,96

*IRA : Insuffisance rénale aiguë ; **DFG : Débit de filtration glomérulaire

Le tableau II donne le panorama des principales modalités thérapeutiques appliquées chez les patients de l'étude.

Pour le traitement spécifique visant à atténuer le virus du SARS-COV2, deux protocoles ont été recommandés et utilisés au Bénin : l'association Lopinavir/Ritonavir/Ribavirine préconisée pour les cas graves à partir du Grade 2, elle a été utilisée chez 60,87% de nos patients. L'association Chloroquine/Azythromycine, préconisée pour les malades de gravité inférieure au Grade 2. Elle était administrée chez 43,48% des malades. Un traitement

adjuvant était systématiquement utilisé chez nos malades en l'absence de contre-indication. Il était composé de la Dexaméthasone, d'un inhibiteur de la pompe à proton, de la vitamine D, d'une antibiothérapie (Ceftriaxone) et d'un anxiolytique (l'Hydroxyzine). Une thromboprophylaxie a été administrée aux vingt-trois patients de l'étude. Elle était à base de Calciparine conformément aux recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimations dans l'infection au SARS-COV2.

Tableau II : répartition des modalités thérapeutiques chez les IRA* sur COVID19

Traitement	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Lopinavir / Ritonavir et Ribavirine	14	60,87
Chloroquine/Azythromicine	10	43,48
Calciparine	23	100%
Hémodialyse	10	43,48
Ventilation mécanique	10	43,48

*IRA : Insuffisance rénale aiguë

L'épuration extra rénale par hémodialyse itérative, a été pratiquée chez dix malades (43,48%). La ventilation mécanique a été indiquée chez les malade COVID 19 grave grade 3, présentant une insuffisance respiratoire ne répondant pas à l'oxygénation au masque facial à haute concentration (MFHC). Au total dix malades (43,48%) avaient été mis sous ventilation mécanique non invasive (VNI). Sur les dix malades ayant bénéficié d'une VNI, neuf avaient au cours de leur évolution, présenté une dégradation de leur état respiratoire et ont été mis sous ventilation invasive (soit 39,13%). La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,43 jours avec les extrêmes de 2 jours et 17 jours. Onze décès ont été enregistrés chez les IRA sur COVID 19, ce qui correspond à une mortalité hospitalière de 48%. Le décès a concerné neuf malades sur les dix qui avaient été mis sous

ventilation mécanique. Les causes de décès étaient le syndrome de détresse respiratoire aigu avec hypoxémie réfractaire (6 cas soit 54,55%), l'état de choc septique (2 cas soit 18,18%), l'encéphalopathie urémique (2 cas soit 18,18%) et la coagulopathie intraveineuse disséminée (1 cas soit 9,09%). Les cas d'encéphalopathie urémique décédés, n'avaient malheureusement pas été hémodialysés avant leur décès, à cause du nombre insuffisant d'appareil d'hémodialyse disponible sur le centre. L'analyse des différentes associations au décès a montré un lien statistiquement significatif entre la gravité initiale et le décès d'une part, puis entre la mise sous ventilation mécanique et le décès d'autre part. Le risque de décès était plus important chez les cas d'IRA sur COVID 19 Grave à partir du Grade 2, ou mis sous ventilation mécanique (**Tableau III**)

Tableau III : Facteurs associés au décès chez les IRA* sur COVID19

	Décès		P-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
Hémodialyse					
Non	7	6	0,5	1	
Oui	4	6		0,57	0,1 - 3,03
Ventilation mécanique					
Non	2	11	0,0006	1	
Oui	9	1		49,5	3,83 - 638,4
Score gravité COVID19					
Cas modéré	1	7		1	
Cas grave (grade I)	3	3	0,02	7	0,5 - 97,75
Cas grave (grade II)	6	2		21	1,5 - 293
Cas grave (grade IIIa)	1	0		8	1,27 - 50,04
Chloroquine/Azythromicine					
Non	8	5	0,13	1	
Oui	3	7		0,26	0,04 - 1,54
Lopinavir/Ritonavir et Ribavirine					
Non	3	6	0,26	1	
Oui	8	6		2,67	0,46 - 14,25
Débit filtration glomérulaire					
< 15	10	10	0,58	1	
≥ 15	1	2		0,5	0,03 - 6,43

*IRA : Insuffisance rénale aiguë

Discussion

Notre étude a été réalisée dans le Centre de Référence Nationale de prise en charge des malades COVID 19 au Bénin. Elle s'était intéressée aux facteurs pronostiques de l'IRA associée à l'infection sévère au SARS-COV2 aux soins intensifs du CTE Allada. L'IRA chez les malades COVID19 a été décrite dans littérature comme étant liée à l'effet de trois facteurs : l'effet direct du virus sur les néphrons (virulence), la réaction inflammatoire systémique, inappropriée de l'organisme au virus (orage inflammatoire) et l'utilisation de certains traitements (les antirétroviraux, les catécholamines et la ventilation mécanique) [4].

La prévalence l'IRA sur COVID 19 était de 5,6%. Elle était faible par rapport à la littérature. Elle oscillait entre 0,6 et 29% dans la population générale des COVID19 et dépasse les 50% en réanimation [4-6]. En effet notre population d'étude était jeune et moins grave par rapport aux cas décrits dans la littérature ; les critères d'exclusion que nous avons utilisés, ont éliminés les cas de l'IRA sur une néphropathie préexistante. Ces arguments précités étaient en faveur d'une faible prévalence dans notre population d'étude. L'incrimination de certains traitements comme le recours à la ventilation mécanique et aux vasopresseurs dans la survenue de l'IRA chez les COVID19, a été bien démontrée dans plusieurs travaux [5,7,8]. Hirsch et al montraient

dans leur étude que la prévalence de l'IRA était de 90% chez les malades sous VM, contre 22% en absence de VM [7]. Ces traitements agissent comme des facteurs de risque de survenue de l'IRA, mais également comme des facteurs modifiant l'issue des malades IRA sur COVID 19. Dans notre étude, l'IRA a été diagnostiquée chez tous les malades avant leur mise sous ventilation mécanique. Nous pouvons affirmer que la variabilité de la prévalence de l'IRA sur COVID 19 était liée à la différence de sévérité de l'infection au SARS-COV2 dans les populations étudiées.

L'âge moyen des malades était de 53,60 ans avec une forte prédominance masculine soit un sex-ratio de 3,5. Les malades étudiés étaient plus jeunes que ceux des études Nord-Américaines ou Européennes [1,9-10]. La prédominance masculine était également retrouvée dans la littérature [11-12].

Les comorbidités les plus représentatives dans notre population d'étude sont par ordre d'importance, l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité morbide. Les mêmes comorbidités ont été rapportées dans la littérature comme étant plus associées aux COVID19 avec IRA en réanimation [5].

Le délai entre les 1ers symptômes et l'hospitalisation était plus long (onze jours en moyenne). Les délais plus court de cinq jours en moyenne ont été rapportés dans une étude Française [13].

Le retard aux soins de nos malades est lié au niveau d'instruction souvent bas, aux croyances (consultation dans les églises et couvent) et à l'automédication. La chloroquine/azithromycine ou la lopinavir/ritonavir/ribavirine ont été les traitements spécifiques utilisés chez nos malades. La chloroquine était utilisée au début de la pandémie dans plusieurs pays avant d'être contestée pour ses effets négatifs cardiaques [14]. Dans un travail réalisé sur l'IRA chez les COVID19 en réanimation, la chloroquine représentait 25% des traitements, suivi des antiviraux 8% et du tocilizumab 5% [15]. Aucun de ces traitements spécifiques n'a fait la preuve de son efficacité [14]. L'association lopinavir/ritonavir/ribavirine a été incriminée dans la survenue de l'insuffisance hépatique et suspectée dans la survenue de l'insuffisance rénale aiguë chez certains malades [15]. Cette association n'a pas amélioré l'évolution clinique de nos malades. La grande majorité de nos malades soit 86,96% ont présenté une altération sévère de la fonction rénale avec les DFG < 15 ml/mn/1,73m². Le recours à l'épuration extra-rénale (EER) était de 43,48%. Le taux de recours à l'EER était deux fois plus important que celui rapporté par Lucie Darriverre et al (20 %) [5]. Dans d'autres travaux Européens, l'EER a été utilisée chez 73% des malades [9]. Nous n'avons pas noté d'association statistiquement

significative entre un DFG et le décès ($p=0,56$). Une créatinémie > 115 $\mu\text{mol/L}$ à l'admission était identifiée comme facteur associé au décès chez les IRC dans la littérature [1]. Le recours à la ventilation mécanique a été nécessaire dans 43,48% des cas. Taux proche de ceux décrits chez les malades COVID19 en réanimation [5]. Mais neuf malades sur dix mis sous ventilation mécanique étaient décédés. Le taux de décès dans notre étude était de 48%. Nos résultats étaient proches de ceux de Robbin-Juarez et al, qui ont retrouvé une mortalité de 52% aux soins intensifs [15]. Selon Gupta et al, la mortalité peut atteindre 63% chez les dialysés [15]. Mais la mise sous hémodialyse n'était pas associée au décès dans notre travail. Mais la gravité initiale de l'infection au SARS-COV2 (témoignant de la virulence du virus) et la VM ont été associés au décès. Ces deux facteurs ont modifié négativement l'évolution des malades IRA sur COVID 19 et ont constitué les facteurs de mauvais pronostic dans notre étude.

Conclusion.

La prévalence de l'IRA chez les malades COVID 19 à l'USI du CTE Allada était de faible. Quant à la mortalité, elle était importante, a touché près d'un malade sur deux et proche des résultats rapportés dans la littérature. Les facteurs de mauvais pronostic ont été la gravité initiale et la mise sous ventilation mécanique.

Référence :

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708—20.
2. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323(16):1612—4.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061—9.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497—506.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475—81.
6. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Medicine* 2020;46(6):1114—6.
7. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829—38.

8. **Nasr SH, Kopp JB.** COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: an emerging entity; *Kidney International reports* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030> [Cited 2020 May 15].
9. **Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al.** Lung—kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* 2020;46(4):654—72.
10. **Andres-Hernando A, Dursun B, Altmann C, Ahuja N, He Z, Bhargava R, et al.** Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4339—47.
11. **Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M.** Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 2003;63(2):600—6.
12. **Hassoun HT, Lie ML, Grigoryev DN, Liu M, Tudor RM, Rabb H.** Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Ren Physiol* 2009;297(1):F125—37.
13. **Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al.** Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;98(1):219—27. *Epidémiologie des produits de sante´ (EPI-PHARE). COVID-19 : facteurs de risques hospitalisation de ce` s; 2021* [www.epi-phare.fr/rapports-detudes-etpublications/covid-19-facteurs-risques/].
14. **Ahounou E, Glèlè Aho LRG, Akodjenou J, Sètonджи F, Yétongnon D, Yedonou P et al.** Evaluation de la prise en charge des cas graves de COVID19 aux soins intensifs dans un environnement aux ressources limitées : expérience du CTE ALLADA, JSBCB, 2021 ; N°038 : 107-112.
15. **Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al** (2020) SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *The Lancet* 396: 597. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31759-1