



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation



Acute renal failure during COVID-19 epidemic

Lucie Darriverre, Fabienne Fieux*,
Christophe de la Jonquière

Service d'anesthésie réanimation, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France

Disponible sur Internet le 10 juillet 2020

MOTS CLÉS

COVID-19 ;
Syndrome de
détresse respiratoire
aiguë ;
Insuffisance rénale
aiguë ;
Épuration extrarénale

Résumé L'atteinte rénale est une complication fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dû à la COVID-19. Sa prévalence semble différente à travers le monde. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués, parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique, ainsi qu'une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires proximales et les podocytes, médiée par les récepteurs de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et les protéases TMPRSS. Le recours à l'épuration extrarénale (EER) est de l'ordre de 20 % chez les patients de réanimation. La dialyse est rendue difficile par l'état d'hypercoagulabilité des patients atteints du SARS-CoV-2, qui provoque des thromboses précoces du filtre.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

COVID-19 pandemic;
Acute respiratory
distress syndrome;
Acute kidney injury;

Summary Renal impairment is a common complication in patients hospitalized in intensive care unit for acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 infection. However, the prevalence of SARS-CoV-2 kidney injury is difficult to estimate worldwide. Several pathophysiological mechanisms are involved, including decreased renal perfusion related to mechanical ventilation, sepsis and cytokines release, as well as direct virus toxicity on proximal tubular

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Fabienne.fieux@aphp.fr (F. Fieux).

Renal replacement therapy

cells and podocytes, mediated by angiotensin 2 conversion receptors (ACE 2) and TMPRSS proteases. More than 20 % of ICU COVID-19 patients require extra renal replacement therapy (ERT) for acute renal failure that is made difficult by the hypercoagulable state of these patients, responsible for filter thrombosis.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SDRA	Syndrôme de détresse respiratoire aiguë
IRA	Insuffisance rénale aiguë
EER	Épuration extrarénale
LUNG SAFE	<i>Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ADQI 21	<i>Acute Disease Quality Initiative</i>
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive

Introduction

Le coronavirus, SARS-CoV-2, est le pathogène responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui affectait, en juin 2020, près de dix millions de personnes à travers le monde et était tenu responsable de plus de 63 000 morts (chiffres de la référence 1 actualisés) [1].

Bien que l'insuffisance respiratoire aiguë constitue la dysfonction d'organe la plus sévère et la plus répandue, une insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquemment rapportée dans le cadre d'une infection au SARS-CoV-2. Son incidence semble néanmoins difficile à estimer.

Cette mise au point présente une synthèse des données épidémiologiques récentes ainsi que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de l'IRA, et aborde enfin les problématiques thérapeutiques, notamment concernant la délicate gestion de l'épuration extrarénale (EER) chez ces patients.

Épidémiologie

Le SARS-CoV-2 est un virus responsable d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), justifiant une hospitalisation prolongée en soins intensifs, dans sa forme la plus sévère (durée médiane de séjour supérieure à 10 jours).

Les données de la littérature suggéraient déjà un lien de causalité entre SDRA, quelle qu'en soit l'étiologie, et Insuffisance Rénale Aiguë (IRA). En effet, dans une large cohorte de plus de 1800 patients de réanimation, atteints de SDRA, 44,3 % présentaient une IRA, contre 27,4 % des patients de réanimation ne présentant pas de SDRA [2]. Plus récemment, les données de la cohorte prospective internationale LUNG SAFE « *Large Observational Study to Understand the Global*

Impact of Severe Acute Respiratory Failure » de plus de 2000 patients ont confirmé cette incidence élevée de l'IRA chez les patients atteints de SDRA [3].

Dans les premières études de cohorte chinoises, concernant l'infection à SARS-CoV-2, la prévalence de l'IRA semblait négligeable, voire inexistante [4]. La progression de l'épidémie à travers le monde a par la suite, été décrite par une littérature abondante qui a permis un éclairage nouveau quant à l'incidence de l'IRA, en particulier chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs. Elle est estimée à environ 6 % avec, néanmoins, de grandes variabilités selon les études, puisque les chiffres fluctuent entre 0,6 % et 29 % ! [5–9].

Différentes hypothèses ont été avancées afin d'expliquer ces différences de prévalence importantes. Les caractéristiques et la sévérité des patients de ces différentes cohortes sont à l'évidence une source d'une variabilité importante. De plus, des variations dans la prise en charge des patients et, notamment, les différentes stratégies de ventilation mécanique invasive ou non invasive et la gestion du remplissage vasculaire restrictif ou libéral peuvent avoir une influence importante sur l'apparition d'une IRA.

Certaines études semblent également suggérer des différences d'expression génétique au niveau ethnique, avec notamment un polymorphisme d'expression du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) entre des patients caucasiens et asiatiques, suggérant que les populations occidentales pourraient être plus à risque de développer une IRA [10].

Enfin, une association entre IRA et urtmortalité intrahospitalière a été retrouvée dans une étude chinoise, parue dans *Kidney International*, dans laquelle la prévalence de l'IRA était de 5,1 %. De plus, le risque de décès augmentait avec la sévérité de l'IRA, après ajustement sur l'âge, la sévérité et les comorbidités des patients [11] : *hazard ratio* (HR) à 1,90, (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) 0,76–4,76) pour l'IRA stade 1, à 3,51 (IC 95 % 1,49–8,26) pour le stade 2, et à 4,38 (IC 95 % 2,31–8,31) pour le stade 3 selon la classification KDIGO.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette atteinte rénale parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique ou une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires [12].

Interactions reins-poumons

Les interactions reins-poumons ont récemment été étudiées dans le SDRA par le groupe de travail international *Acute*

Disease Quality Initiative (ADQI 21) [13]. Les auteurs y soulignent une relation étroite entre les deux organes.

Les affections aiguës pulmonaires, comme les pneumonies ou les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), peuvent, en effet, être la source de lésions rénales par divers mécanismes, notamment l'inflammation, l'hypoxémie, l'hypercapnie ou encore l'augmentation des pressions thoraciques, contribuant fréquemment à une congestion veineuse rénale.

Lors de la ventilation mécanique du SDRA, des phénomènes de barotraumatisme, une libération de médiateurs de l'inflammation comme l'IL-6, l'hypercapnie permissive et des variations hémodynamiques peuvent conduire à une altération du débit de filtration glomérulaire et ainsi à l'apparition d'une insuffisance rénale.

Réciproquement, le développement d'une IRA peut contribuer à l'apparition de lésions pulmonaires, comme celles observées dans des modèles d'ischémie/reperfusion chez l'animal, par l'association d'une production accrue de médiateurs inflammatoires et d'un défaut de clairance de ces derniers [14,15], pouvant conduire à l'apoptose pulmonaire indépendante des caspases [16].

Atteintes rénales spécifiques du SARS-CoV-2

Sur le pan physiopathologique, la co-expression des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et des protéases TMPRSS est nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule hôte. Une atteinte rénale directe du virus a dès lors été fortement suspectée de par la forte concentration de ces récepteurs au niveau rénal, notamment au niveau du tubule proximal et des podocytes [10]. Une étude immunohistochimique de rapports d'autopsie de 26 patients chinois atteints du SARS-CoV-2 a confirmé la présence du virus au niveau du tube contourné proximal avec perte de la bordure en brosse, voire nécrose des cellules. En revanche, dans cette étude, il n'a pas été retrouvé de vascularite, ni d'atteinte interstitielle [17].

Les tubulopathies proximales se traduisent par une polyurie, une excrétion augmentée de sodium, potassium, chlore, bicarbonates, glucose et protéines de bas poids moléculaires, pouvant entraîner déshydratation, hyponatrémie, hypokaliémie, hypophosphatémie et acidose hyperchlorémique, ainsi qu'une insuffisance rénale.

Ainsi, dans une étude prospective, portant sur 701 patients admis pour infection à Sars-CoV-2, à l'admission, 44 % avaient une protéinurie, 27 % une hématurie, 13 % une créatinine élevée et seulement 5,1 % développaient une insuffisance rénale durant leur hospitalisation [11].

Plus récemment, quelques cas de glomérulopathies liées à l'atteinte des podocytes ont été décrits sans que l'on sache encore s'ils sont liés à une toxicité directe du virus ou à l'orage cytokinique [12].

Indication de l'épuration extrarénale

Les spécificités de l'EER pour les patients atteints du SARS-CoV-2 sont, à ce jour, peu connues en raison de l'absence de

données scientifiques publiées. De plus, l'afflux de patients, dans ce contexte épidémique, a complexifié l'accès à l'EER. L'incidence du recours à la dialyse en réanimation pour les patients COVID-19 est importante, de l'ordre de 17 à 21 % [9,18]. Les recommandations initiales, concernant l'infection au SARS-CoV-2 en réanimation, ne mentionnent pas de prise en charge spécifique de l'IRA [19–21]. Les recommandations anglaises préconisent, quant à elles, de suivre la stratégie d'EER habituelle en réanimation [22]. Cette stratégie a, néanmoins, été remise en question devant l'afflux massif de patients graves atteints du SARS-CoV-2, la forte prévalence d'IR et l'absence d'omoseur et de circuit d'eau adéquat dans des réanimations « délocalisées » (salle de réveil, bloc opératoire, etc.) dans lesquelles la pratique de la dialyse intermittente est impossible. L'hémofiltration continue est l'alternative de choix dans ces structures. Néanmoins, les contraintes sont différentes avec notamment une charge de travail infirmier supplémentaire et un risque de contamination du personnel paramédical plus important.

Afin d'optimiser les ressources matérielles et humaines, une stratégie visant à différer l'initiation de l'EER a été mise en place, permettant ainsi une meilleure répartition des machines entre les différents patients. Si l'on se réfère aux données publiées dans le contexte particulier du choc septique [23], l'initiation tardive de l'EER n'aurait pas d'influence sur la mortalité, en dehors des critères de dialyse urgents tels qu'une hyperkaliémie supérieure à 6,5 mmol/L ou une acidose métabolique sévère.

La sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 découle en partie de la réponse inflammatoire cytokinique. L'hypothèse selon laquelle la clairance des cytokines par l'EER diminuerait la gravité de la réponse pro-inflammatoire n'a fait l'objet que de *case-reports* [24]. Cependant, toujours dans le contexte du choc septique, cette hypothèse n'a pas été démontrée [25]. Au vu de l'accessibilité difficile aux machines d'hémofiltration en contexte de pandémie, l'absence de donnée tangible ne permet pas de préconiser l'EER comme traitement de la réponse cytokinique.

Coagulation et épuration extrarénale

La réalisation de l'EER chez les patients COVID-19 se heurte à leur état d'hypercoagulabilité et au fait que la durée de vie des filtres d'épuration extrarénale est anormalement courte, selon la NHS [22]. L'explication physiopathologique est de deux ordres. D'une part, l'hypercoagulabilité majeure entraîne une défaillance mécanique du filtre, par obstruction de sa lumière par des caillots (« *clotting* »). Il existe, d'autre part, un mécanisme fonctionnel lié à l'accumulation de composants sanguins à l'intérieur des pores du filtre (« *clogging* »). La perméabilité et la filtration sont ainsi altérées, ce d'autant que la durée de l'hémofiltration continue augmente. Ces phénomènes peuvent être limités par le contrôle strict de la fraction de filtration (< 20 %), l'anticoagulation lors de la dialyse (héparine ou citrate) et l'utilisation préférentielle de la dialyse intermittente.

Mesures associées

Il est nécessaire d'adopter une stratégie comprenant la limitation des médicaments néphrotoxiques, un apport faible en potassium, un traitement médical de l'hyperkaliémie, une limitation des apports hydriques entre les séances de dialyse. Une surveillance plus particulière doit être apportée aux patients sous antiviraux.

Dans ce contexte de pandémie, la dialyse péritonéale a été proposée pour les patients COVID-19 en l'absence de dialyseur disponible [26]. Cependant, l'augmentation de la pression intra-abdominale et le recours au décubitus ventral dans la phase aiguë du SDRA, le manque de maîtrise de la technique en réanimation, ainsi que le risque accru de péritonite, en font une solution de dernier recours. D'autre part, la société américaine de néphrologie [27] préconise une optimisation de l'épuration en contexte de pandémie avec une stratégie de CVVHF raccourcie (10 heures) avec des débits d'ultrafiltration augmentés (40 à 50 mL/kg/h).

Conclusion

L'IRA est une complication fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour SDRA dont la prévalence atteint jusqu'à 30 % dans certaines cohortes.

Le SARS-CoV-2 semble être responsable d'une toxicité rénale spécifique médiée par les récepteurs ACE 2 et TMPRSS, avec une atteinte préférentielle au niveau du tube contourné proximal et des podocytes. À cette toxicité rénale propre s'ajoutent les dégâts en lien avec la ventilation mécanique, les contraintes volémiques, les interactions rein-poumons du SDRA.

Les atteintes rénales sont diverses et s'étendent de la simple protéinurie à l'IRA avec nécessité de dialyse.

Le recours à l'EER chez les patients COVID-19 de réanimation est fréquent. Elle est rendue difficile par la durée de vie raccourcie du filtre, secondaire aux mécanismes de « clotting » et de « clogging ». Les indications d'initiation de l'EER chez ces patients semblent similaires à celles des patients développant une IRA en réanimation. Le contexte de pandémie a conduit les praticiens à développer des stratégies de gestion des ressources différentes, pouvant inclure notamment une épuration plus tardive.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] COVID-19 situation update worldwide, as of 24 July 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
- [2] Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(8):1347–53.
- [3] McNicholas BA, Rezoagli E, Pham T, Madotto F, Guiard E, Fanelli V, et al. Impact of early acute kidney injury on management and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a secondary analysis of a multicenter observational study. *Crit Care Med* 2019;47(9):1216–25.
- [4] Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020;51(5):343–8.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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].
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020 [Cited 2020 May 15 ; disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>].
- [19] Darmon M, Constantin J-M. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2 - La SFAR; 2020 [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://sfar.org/recommandations-dexperts-portant-sur-la-prise-en-charge-en-reanimation-des-patients-en-periode-depidemie-a-sars-cov2/>.

- [20] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854–87.
- [21] Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):506–17.
- [22] Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: www.england.nhs.uk/coronavirus/secondary-care/other-resources/specialty-guides/#adult-.
- [23] Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2020;395(10235):1506–15.
- [24] Dastan F, Saffaei A, Mortazavi SM, Jamaati H, Adnani N, Roudi SS, et al. Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) With Disposable Hemoperfusion Cartridge: A Promising Option for Severe COVID-19. *J Glob Antimicrob Resist* 2020 [Cited 2020 May 15 ; disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185011/>].
- [25] Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Annals of Intensive Care Springer Verlag* 2019;9:56 [Cited 2020 May 15. Disponible sur : <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0530-y>].
- [26] Adapa S, Reddy Aeddula N, Madhav Konala V, Chenna A, Naramala S, Reddy Madhira B, et al. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J Clin Med Res* 2020;12(5):276–85, <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr4160> [cited 2020 May 15].
- [27] Recommendations on the care of hospitalized patients with COVID-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy; 2020 [Disponible sur : https://www.asn-online.org/gblast/files/AKI_COVID-19_Recommendations_Document_03.21.2020.pdf].