



Article Original

Devenir à Long Terme des Patients COVID-19 en Insuffisance Rénale Aiguë au Centre Hospitalier Universitaire de Libreville

Long-Term Outcome of COVID-19 Patients with Acute Renal Failure in the University Teaching Hospital of Libreville

Ifoudji Makao A¹, Essola L¹, Bitégué ML¹, Manga F¹, Nzé Obiang P², Oliveira S³, Fonda Makemgue S¹, Sima Zué A¹

- (1) Service de Réanimation du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville;
- (2) Service de Réanimation du Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant;
- (3) Service de Réanimation de l'Hôpital d'Instruction d'Akanda.

Auteur correspondant :

Dr Ifoudji Makao Arsène

Adresse e-mail :

ifoudjimakao@yahoo.fr

Boîte postale : 22 28

Libreville/Gabon

Tel : (00 228) 62 48 44 58

Mots-clés : COVID- 19, Insuffisance rénale aiguë, KDIGO, Insuffisance rénale chronique

Keywords: COVID-19, Acute kidney failure, KDIGO, Chronic kidney failure.

RÉSUMÉ

Introduction. Les formes sévères de pneumonie à SARS-CoV2 peuvent s'accompagner d'atteinte rénale. L'objectif de ce travail était de décrire les aspects épidémiologiques et le devenir à long terme des patients COVID-19 en IRA au service de réanimation du centre Hospitalier Universitaire de Libreville. **Patients et Méthodes.** Il s'agissait d'une étude monocentrique à deux volets. Le volet rétrospectif et descriptif consistait à colliger les dossiers médicaux des patients COVID-19 en IRA d'avril 2020 à mars 2021. La fréquence de l'IRA, les caractéristiques épidémiologiques, les données cliniques et paracliniques, le devenir des patients étaient les paramètres étudiés. Un volet prospectif de décembre 2022 à janvier 2023 étudiait le devenir rénal à long terme. **Résultats.** Sur 141 patients hospitalisés, l'IRA était associée à la pneumonie sévère à SARS-COV-2 dans 34,8% des cas (n=49). L'âge moyen était de $56,1 \pm 15,5$ ans. L'HTA était présente dans 88% (n=30) des cas. L'IRA était classée stade 1, stade 2 et stade 3 selon KADIGO dans 39% (n=19), 12% (n=6) et 49% (n=24) respectivement. L'épuration extra rénale était réalisée chez 8 patients (16%). La mortalité globale était de 80% (n=39). Parmi les survivants, 60% (n=6) avaient récupéré totalement la fonction rénale et 40% (n=4) avaient évolué vers une insuffisance rénale chronique terminale. **Conclusion.** L'association pneumonie sévère à SARS-COV2 et IRA est fréquente et de mauvais pronostic. Toutefois, l'évolution à long terme de l'insuffisance rénale peut se faire vers une récupération.

ABSTRACT

Introduction. Severe forms of SARS-CoV2 pneumonia can be accompanied by kidney damage. The objective of this work was to describe the epidemiological aspects and long-term outcome of COVID-19 patients in acute renal failure in the intensive care unit of the Libreville university hospital center. **Patients and Methods.** Single-center, two-part study. The retrospective and descriptive part consisted of collecting the medical records of COVID-19 patients in AKI from April 2020 to March 2021. The frequency of AKI, epidemiological characteristics, clinical and paraclinical data, and the outcome of the patients were the parameters studied. A prospective section from December 2022 to January 2023 studied long-term renal outcomes. **Results.** Of 141 hospitalized patients, AKI was associated with severe SARS-COV-2 pneumonia in 34.8% of cases (n=49). The mean age was 56.1 ± 15.5 years. Hypertension was present in 88% (n=30) of cases. AKI was classified stage 1, stage 2 and stage 3 according to KADIGO in 39% (n=19), 12% (n=6) and 49% (n=24) respectively. Extra-renal purification was carried out in 8 patients (16%). Overall mortality was 80% (n=39). Among the survivors, 60% (n=6) had fully recovered renal function and 40% (n=4) had progressed to end-stage chronic renal failure. **Conclusion.** The association of severe SARS-COV2 pneumonia and ARI is common with a poor prognosis. The long-term progression of kidney failure can be towards recovery.

POUR LES LECTEURS PRESSÉS**Ce qui est connu du sujet**

Au cours de la COVID-19, une insuffisance respiratoire aiguë est fréquemment associée dans les formes sévères à une IRA.

La question abordée dans cette étude

Fréquence et devenir de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients COVID-19 au Service de Réanimation du CHU de Libreville

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. L'IRA était associée à une pneumonie sévère à SARS-COV-2 dans 34,8% des cas.
2. L'IRA était classée stade 1 (39%), stade 2 (12%) et stade 3 (49%) selon KADIGO.
3. L'épuration extra rénale a été réalisée chez 16% des sujets.
4. La mortalité globale était de 80%.
5. Parmi les survivants, 60% ont récupéré totalement la fonction rénale et 40% ont évolué vers une insuffisance rénale chronique terminale.

INTRODUCTION

L'IRA est une entité clinico-biologique bien définie selon les critères de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [8, 9]. Elle est responsable d'une morbi-mortalité importante à court, moyen et long terme. Il est désormais admis qu'un épisode d'IRA y compris celui avec des modifications minimales de la fonction rénale, ne s'accompagne pas d'une réparation ad integrum mais qu'une cicatrice rénale persiste. Celle-ci serait secondaire à la mise en jeu de processus fibrotique et a un retentissement significatif sur le devenir rénal des patients [10].

La COVID-19 (acronyme anglais de Coronavirus Disease 19) est une maladie multi-systémique qui, dans les formes sévères, peut associer la pneumonie à une autre atteinte notamment rénale. Ceci est clairement démontré à travers les données de la cohorte prospective internationale LUNG SAFE qui rapporte qu'une insuffisance respiratoire aiguë est fréquemment associée dans les formes sévères à une IRA [1]. La progression de l'épidémie dans le monde a permis de mieux évaluer l'incidence de l'IRA en particulier chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Si les premières études de cohorte chinoise retrouvaient une incidence d'IRA négligeable [2], elle était dorénavant estimée entre 14 et 35% [3, 4]. Aux Etats-Unis et en Europe, cette prévalence était beaucoup plus élevée, souvent au-delà de 50% [5, 6]. Cette IRA au cours de la COVID-19 serait due à une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires rénales et à des mécanismes indirects tels que le sepsis et l'orage cytokinique [7].

L'objectif de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques et le devenir à long terme des patients COVID graves en IRA au service de réanimation du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville (CHUL).

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude monocentrique, descriptive à deux volets. Le volet rétrospectif concernait la période du 1er avril 2020 au 31 mars 2021. Nous avons inclus les patients COVID-19 graves qui avaient une IRA associée selon la définition Kidney Disease Improving Global Outcomes

(KDIGO). Le stade 1 correspond à une augmentation de la créatininémie > 26 μ mol/l (3mg/L) en 48 h ou > 50% en 7 jours et/ou une diurèse < 0,5ml/kg/h pendant 6 à 12h, le stade 2 à une créatininémie doublée et/ou une diurèse < 0,5ml/kg/h \geq 12h et le stade 3 à une créatininémie triplée ou une créatininémie > 354 μ mol/l (40mg/l) en l'absence de valeur antérieure ou nécessité de dialyse et/ou une diurèse < 0,3 ml/kg/h \geq 24h ou une anurie \geq 12h.

La récupération totale de l'IRA était définie par un retour de la créatinine sanguine à sa valeur de base 72h après l'épisode d'IRA ou un retour de la créatinine inférieure ou égal à 125 % au-dessus de la créatinine de base pour les patients vivants et non dépendants à la dialyse pendant le séjour en réanimation. La récupération partielle était définie par une diminution supérieure ou égale à 50 % de la créatinine sérique. Les augmentations de la créatininémie qui ne répondaient pas à la définition KDIGO étaient exclues.

Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, les antécédents, le délai d'hospitalisation, les signes généraux, les scores de gravité (Glasgow, qSOFA et Brescia), les données paracliniques (tomodensitométrie thoracique, PCR COVID-19), les moyens thérapeutiques, la durée d'hospitalisation et l'évolution.

Le volet prospectif, réalisé de décembre 2022 à janvier 2023, avait inclus les patients qui avaient survécu. Après une prise de contact téléphonique chaque patient était reçu en consultation. Un prélèvement sanguin était effectué pour l'évaluation biologique de la fonction rénale.

Toutes les données étaient saisies à l'aide du logiciel Excel 2019. L'analyse s'est faite grâce aux fonctions de calcul des logiciels Microsoft Excel. L'autorisation de réaliser l'étude a été obtenue auprès des autorités compétentes. Le consentement éclairé des patients était également obtenu, tout en garantissant le respect de la confidentialité des informations recueillies.

RÉSULTATS

Au cours de la période d'étude, 176 patients étaient admis en réanimation. Parmi eux, 141 avaient une confirmation diagnostique de pneumonie sévère à SARS-CoV-2 dont 49 avec une IRA associée soit 34,8%. L'âge moyen était de 56,1 \pm 15,5 ans avec des extrêmes de 30 et 90 ans et le sex-ratio de 3,1.

Le motif d'hospitalisation en réanimation était la détresse respiratoire aiguë (DRA) seule (84%, n= 41) ou associée à une altération de l'état de conscience (16%, n=8).

On notait l'existence d'au moins une comorbidité dans 70% des cas. L'HTA seule ou associée à une autre comorbidité représentait 88% (n=30) (Tableau I).

Tableau I: Répartition des patients en fonction des comorbidités

	n	%
HTA	19	56
HTA + Diabète	4	12
Diabète	3	9
Obésité + Diabète + HTA	1	3
HTA + accident vasculaire cérébral	6	17
Rétrovirose à VIH*	1	3
VIH : virus de l'immunodéficience humaine		

L'étendue des lésions pulmonaires à la tomодensitométrie thoracique était jugée légère (moins de 25%) chez 5 patients (10%), modérée (entre 25-50%) chez 9 patients (18%), sévère (entre 50-75%) pour 26 patients (53%) et critique (plus de 75%) pour 9 patients (18%).

L'admission en réanimation était faite dans un délai moyen de 8,7 ± 5,1 jours après l'apparition du premier symptôme. Quarante-cinq pourcent des patients (n=22) avaient une détresse respiratoire de gravité 3 et 31% (n=15) de gravité 4 selon le score de Brescia (Tableau II).

Tableau II: Répartition des patients en fonction de la gravité

qSOFA	n	%
0	3	6
1	22	45
2	19	39
3	5	10
Score de BRESCIA		
2	12	24
3	22	45
4	15	31

L'augmentation de la créatinémie correspondait au stade 1, stade 2 et stade 3 de la classification KDIGO dans 39% (n=19), 12% (n=6) et 49% (n=24) respectivement (Tableau III).

Tableau III : Répartition des patients du groupe B en fonction des variations de la créatininémie

Variations de la créatininémie (µmol/l)	Stade KDIGO	n (%)
Augmentation de la créatininémie > 50% en 7 jours	1	19 (39)
Augmentation de la créatininémie ≥ 2 fois ou > 354µmol/l	2	6 (12)
	3	24 (49)

L'oxygénothérapie était réalisée au moyen d'un masque à haute concentration dans 20% des cas (n=10), d'une ventilation non invasive dans 39% des cas (n=19) ou d'une ventilation mécanique après intubation orotrachéale dans 41% des cas (n=21). La durée moyenne de l'oxygénothérapie était de 6,9 ± 5,9 jours avec des extrêmes de 2 jours et de 24 jours.

Le décubitus ventral était pratiqué chez 6 patients (12%).

L'hémodialyse était réalisée chez 8 patients (16%).

En cours d'hospitalisation, la récupération de la fonction rénale était totale pour un patient (2%) et partielle pour 13 patients (27%). Une aggravation était observée chez 35 patients (71%).

La durée moyenne d'hospitalisation était de 6,9 ± 5,9 jours avec des extrêmes de 2 jours et 34 jours.

Trente patients (27%) avaient regagné leur domicile devant une évolution favorable mais sans normalisation de la fonction rénale. La mortalité à un mois était de 73% (n=36) et à un an de 80% (n=39). La cause de décès était la dégradation de la fonction rénale dans 24 cas (67%), l'aggravation de la détresse respiratoire dans 8 cas (22%), le choc septique dans 4 cas (10%).

Après 18 mois on retrouvait 10 patients survivants (20%). Leur bilan montrait une récupération totale chez 6 patients

(60%) et une persistance des perturbations chez 4 patients (40%) (Figure 1).

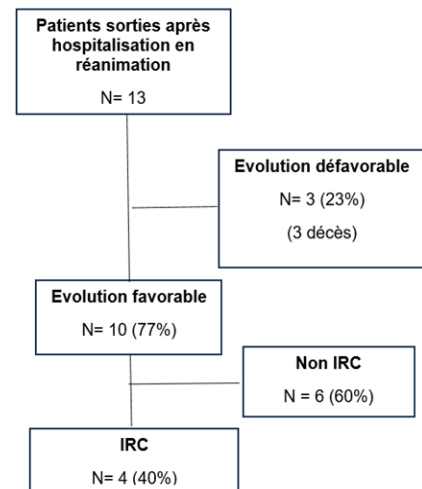


Figure 1: Évolution des patients sortie de l'hospitalisation

Sur 4 patients en IRC deux étaient connus et suivis par le service de néphrologie et les 2 autres méconnaissaient leur état. On notait l'existence d'une comorbidité chez les 4 patients. L'atteinte pulmonaire était sévère pour 3 patients et 1 patients avait été dialysée (Tableau IV).

Tableau IV: Caractéristiques des patients survivants présentant une insuffisance rénale chronique

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age (ans)	53	70	47	47
Sexe	M	M	M	F
Comorbidités	HTA	HTA et diabète	HTA	HTA
Stade KDIGO	3	1	1	1
Atteinte pulmonaire	Sévère	Sévère	Sévère	Modérée
Thérapeutique	Remplissage vasculaire	Remplissage vasculaire	Remplissage vasculaire	EER
Récupération rénale à la sortie	Partielle	Partielle	Partielle	Partielle
Situation au moment de l'étude	Non suivi	Dialyse	Non suivi	Dialyse

DISCUSSION

L'IRA au cours de la COVID-19 serait due à une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires rénales et à des mécanismes indirects tels que le sepsis et l'orage cytokinique. Dans notre étude sa prévalence était de 34,8%. Ce taux est largement supérieur à celui retrouvé par Morieri et al en Italie [11] qui était de 14,9%. Mais des fréquences plus élevées étaient retrouvées par d'autres auteurs [5, 12]. Pour Rubin et al en France, 80% des patients COVID 19 admis en réanimation présentaient une IRA [12]. Ces différences pourraient en partie s'expliquer par le type de patients, la présence des facteurs de risque et les comorbidités [13]. 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) existeraient entre des patients caucasiens et asiatiques, les populations occidentales seraient alors plus à risque de développer une IRA [13]. L'âge moyen des patients montre qu'il s'agit d'adultes jeunes. Ce résultat concorde avec ceux de Pei et al. [14] en Chine qui retrouvaient une moyenne de 57,1 ans. Une population plus âgée était retrouvée dans les séries de Hirsh et al aux USA (64 ans) [10], de Rubin et al en France (61,2 ans) [12]. Cette différence pourrait s'expliquer par le caractère jeune des populations en Afrique subsaharienne contrairement en Europe et en Amérique où la population est plus âgée. Les modifications fonctionnelles du rein liées à l'âge, le retentissement rénal de plusieurs maladies chroniques comme le diabète et l'HTA dont l'incidence augmente avec l'âge sont à l'origine de l'IRA [15]. La prédominance masculine est retrouvée comme dans les séries de la littérature [14, 16]. Pour Piñeiro et al en Espagne [16], 76,6% des patients présentant une IRA étaient des hommes. Celle-ci s'expliquerait d'une part par le fait que des études stratifiées par sexe ont identifié le sexe masculin comme étant non seulement un facteur de risque d'infection à COVID-19 mais aussi comme étant associé à la survenue de formes graves de la maladie [17] et d'autre part par le fait que l'ACE2 soit beaucoup plus exprimé chez le sexe masculin [18].

Concernant le degré d'atteinte, le stade 3 de la classification KDIGO était majoritaire comme dans la série de Pei et al en Chine [14]. Pour Hirsch et al aux Etats-Unis [5] et Rubin et al en France [12], il était autour de 30%. Les délais d'admission plus longs ($8,7 \pm 5,1$ jours dans la série) pourraient expliquer que les patients soient vus avec une atteinte rénale plus marquée, sachant qu'elle est liée directement à l'activation du SRAA, à l'action de l'orage cytokinique, à l'atteinte endothéliale et indirectement à des mécanismes tels que l'hypovolémie et le sepsis [12]. Sur le plan évolutif immédiat, la récupération rénale n'était pas effective chez tous les patients survivants. Cette observation est également faite par Chan et al aux Etats-Unis [19] et Rubin et al en France [12]. Pour Chan et al, 35% des patients survivants n'avaient pas retrouvé leur fonction rénale initiale au moment de la sortie [19]. Quant à Rubin et al, sur les 57 patients présentant une IRA, 32% n'avaient pas récupéré leur fonction rénale initiale [12]. La mortalité globale était de 80 %. Ce taux est légèrement supérieur à celui retrouvé par Nasr et al en Irlande [20] qui était de 75%. Mais, il est largement supérieur à celui de Pei et al [14] en Chine, Chan et al [19] aux Etats-Unis qui était de 11,2% et 50% respectivement. En dépit de ces différences, cette mortalité élevée témoigne de la gravité de la pathologie. Certaines études ont comparé la mortalité entre les groupes IRA et non IRA [11, 16]. Pour Morieri et al [11], la mortalité était bien plus élevée chez les patients présentant une IRA que ceux sans IRA.

S'agissant du devenir rénal à long terme, la fréquence de l'IRC après une IRA-post COVID-19 était de 40%. Le faible échantillon ne nous a pas permis de retrouver des facteurs prédictifs de survenue d'une IRC. Cependant, un SDRA sévère est en soi un facteur de risque de survenue d'une IRA qui peut évoluer vers l'IRC [21, 22]. La technique d'épuration extrarénale (EER) est également retrouvée comme facteur de risque de survenue d'une IRC

[22]. Dans la série, un des quatre patients chez qui survenait une IRC avait bénéficié d'une EER pendant l'hospitalisation. Pour Chawla et al aux Etats-Unis, les patients qui nécessitaient une dialyse couraient un risque beaucoup plus élevé de progression vers une IRC que les patients avec une IRA moins sévère. La probabilité de progression vers l'IRC était augmentée de plus de 5000% [21].

CONCLUSION

La fréquence de l'IRA au cours de la pneumonie sévère à COVID-19 est élevée. Elle s'accompagne d'une importante mortalité en réanimation. L'évolution à long terme des patients survivants peut se faire vers une récupération complète. Le passage à la chronicité impose un suivi néphrologique dès la sortie d'hospitalisation.

Conflit d'intérêt : aucun

RÉFÉRENCES

1. Mc Nicholas BA, Rezoagli E, Pham T et al. Impact of early acute kidney injury on management and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome : a secondary analysis of multicenter observational study. *Crit Care Med* 2019 ; 47 (9) : 1216-25.
2. Wang L, Li X, Chen H, 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.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 ; 323 : 1061-1069.
4. Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clin Inf Dis* 2020 ; 71 : 2089-2098.
5. Hirsch JS, Jia HN, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; 98 : 209-218.
6. The ICNARC COVID-19 Team, Richards-Belle A, Orzechowska I et al. COVID-19 in critical care : epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 2035-2047.
7. Gabarre P, Dumas G, Zafrani L. Insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID 19 en soins intensifs. *Med Intensive Réa* 2021 ; 30 (1) : 43-52.
8. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation and management of acute kidney injury ; a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013 ; 17 (1) : 204.
9. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney Injury : diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 2016 ; 20 (1) : 1-13.
10. Bataille A, Legrand M. Récupération après insuffisance rénale aiguë. *Anesth Reanim* 2018 ; 4 (5) : 406-14.
11. Morieri M, Ronco C, Avogaro A et al. In hospital risk factors for acute kidney injury and its burden in patients with SARS-CoV2 infection : a longitudinal multinational study. *Scientific Reports* 2022 ; 12 (1) : 3474.
12. Rubin S, Orioux A, Prevel R, et al. Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease-2019. *Clin Kidney J* 2020 ; 13 : 354-361.
13. Pan X, Xu D, Zhang H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak : a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 1114-1116.

14. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *JASN* 2020 ; 31 : 1157-1165.
15. Commereuc M, Rondeau E, Rindel C. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Press Med* 2014 ; 43 : 341-347.
16. Piñeiro GJ, Molina-Andujar A, Hermida E et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol* 2021 ; 34 : 285-293.
17. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc* 2020 ; 95 (10) : 2189-2203.
18. Stelzig KE, Canepa-Escaro F, Schiliro M et al. Estrogen regulates the expression of SARS-CoV2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020 ; 318 : L1280-L1281.
19. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021 ; 32 (1) : 151-160.
20. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19 associated collapsing glomerulopathy : an emerging entity. *Kidney International Reports* 2020 ; 5 (6) : 759-761.
21. Chawla LS, Amdur RL, Amadeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 79 (12) : 1361-9.
22. Ichai C. Les néphrons vont-ils récupérer ? *MAPAR* 2016 : 371-378