

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE BLIDA 1



FACULTÉ DE MÉDECINE  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

# Insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints de COVID-19

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session JUILLET 2021

Soutenu par :

- KHATIR Mohamed Abderrahmane.
- ISMAIL Soheb.

Membres du jury :

- Président : Pr ABDI Samia, professeur en biochimie médicale, chef de service de laboratoire central au niveau de CHU Blida.
- Examineur : Dr GHELLAI Faiza, maitre assistante en réanimation anesthésie au niveau de CHU Blida.
- Encadreur : Dr BENNOUAR Salam, maitre assistante en biochimie médicale au niveau de l'université de Blida et CHU Blida.

## **Remerciements**

*Louange et remerciements à Allah, le tout puissant qui nous a donné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements à notre Encadreur de mémoire, **Dr. S. BENNOUAR** d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous vous remercions tout particulièrement pour votre patience, votre disponibilité, et votre confiance.*

*Nous tiendrons à remercier chaleureusement les Membres du jury :*

***Pr ABDI Samia** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.*

***Dr GHELAI Fayza**, vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.*

*Et enfin, nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

---

## **Dédicaces**

*A mes très **CHERS PARENTS**, Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles. Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité, je n'aurai pu surmonter le stress de ces longues années d'études. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer une vie longue, bonne santé, et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.*

*A mon cher frère, **WALID** et mes Chères sœurs **KHALIDA, SOUAD** et **AMINA** pour leur appui et leur encouragement.*

*A mon Binôme **SOHEIB**, pour son entente et sa sympathie.*

*Et enfin, à mes amies **HALIM** et **BOUALEM**.*

**MOHAMED..**

---

## **Dédicaces**

### **A mon père**

*Rien au monde ne vaut tes sacrifices et tes efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être afin de m'aider à avancer dans la vie. Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Puisse dieu tout puissant, te préserver et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

### **A ma mère**

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

### **A mes frères : Merouane, Redha et Younes**

*Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection que je vous porte sans condition. Je vous remercie pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mon parcours Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant une vie meilleure pleine de bonheur, de prospérité, et de réussite.*

### **A mes sœurs : Radia, Samia, Nawel et Asma**

*Je vous remercie aussi pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mon parcours Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant une vie meilleure pleine de bonheur, de prospérité, et de réussite.*

---

***Aux épouses de mes frères : Hadjira, Zahra et Naziha***

*Pour toute l'affection que je leur porte sans condition. Je les remercie pour leurs encouragements. Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.*

***A mon collègue Mohamed Khatir***

*Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours, Je pense toujours aux Beaux moments que nous avons passé ensemble... et aussi à tous les souvenirs qu'on a partagés ensemble depuis plus de six ans. T'éte toujours là pour moi dans mes hauts et mes bas. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, santé et prospérité.*

***A mes amis: Fateh, Aymen, Issam , Moncef, Youba***

*J'ai reconnu en vous une sincérité et un amour fraternel authentique. Aucun mot ne saurait décrire à quel point je suis fière de vous. Que Dieu vous garde et vous accorde tout le bonheur du monde et vous aide à réaliser vos vœux.*

***A ma promotrice Dr. S. BENNOUAR***

*Merci de me faire part de ta générosité, ta bonté que j'admire. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

***SOHEIB..***

---

## TABLE DES MATIERES :

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

Introduction.....1

### PARTIE THEORIQUE :

Chapitre I : Covid-19.....4

1. Virologie.....5

1.1. Structure.....5

1.2. Génome.....5

1.3. Pathogenèse et réplication.....5

1.4. Pénétration du virus dans la cellule hôte.....6

2. Epidémiologie.....7

2.1. Contagiosité.....7

2.2. Anthroozoonose.....7

2.3. Transmission.....8

2.4. Taux de létalité.....9

2.5. Histoire de la maladie.....10

2.5.1. Au niveau mondial.....10

2.5.2. En Algérie.....11

3. Diagnostic.....14

3.1. Signes cliniques.....14

3.2. Diagnostic radiologique.....15

3.3. Diagnostic biologique.....16

3.3.1. Prélèvements.....16

3.3.2. RT-PCR.....16

3.3.3. Sérologies.....17

3.3.4. Tests antigéniques.....18

3.4. Signes biologiques.....18

4. Traitement et vaccination.....19

4.1. Traitement.....19

4.1.1. L'oxygénothérapie.....19

4.1.2. La chloroquine-l'hydroxychloroquine.....19

4.1.3. L'azithromycine.....20

4.1.4. Le remdesivir.....20

4.1.5. Le lopinavir-ritonavir.....20

4.1.6. Les anti-interleukine.....21

4.1.7. Corticostéroïdes.....21

4.2. Autres médicaments.....22

---

4.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	22
4.3. Vaccin.....	22
5. Complications.....	23
5.1. Rôle paradoxal de l'ACE2.....	23
5.2. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires.....	23
5.3. Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques.....	24
5.4. Neuro-invasion et lésions neurologiques.....	24
5.5. Tropisme et lésions du tube digestif.....	24
5.6. Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques.....	24
5.7. Tropisme rénal et néphropathie.....	25
Chapitre II : L'IRA .....	26
1. Introduction.....	27
2. Les définitions de l'IRA.....	28
3. Classification.....	31
3.1. Classification physiopathologique.....	31
3.1.1. Insuffisance rénale aiguë post-rénale.....	31
3.1.2. Insuffisance rénale aiguë pré-rénale.....	32
3.1.3. L'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse.....	32
3.2. Classification des IRA selon la sévérité.....	33
4. Les marqueurs de l'IRA.....	34
5. Diagnostic de l'IRA.....	35
6. Étiologies.....	36
6.1. Insuffisance rénale fonctionnelle.....	36
6.2. Insuffisance rénale organique.....	36
6.3. Insuffisance rénale aiguë obstructive.....	37
Chapitre III : L'IRA au cours du COVID-19.....	39
1. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë associée à la COVID-19.....	40
1.1. Mécanismes directs.....	40
1.1.1. Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	40
1.1.2. Le rôle des cytokines.....	40
1.1.3. Thrombose et atteinte endothéliale.....	41
1.2. Mécanismes indirects.....	41
2. Tropisme rénal du SARS-CoV-2.....	41
3. Histologie et sédiment urinaire des patients présentant une infection sévère par le SARS-CoV-2.....	42
3.1. Analyse du sédiment urinaire.....	42
3.2. Analyse histologique.....	43
3.2.1. Atteinte tubulaire.....	43

---

3.2.2. Atteinte glomérulaire.....	43
3.2.3. Atteinte vasculaire et endothéliale.....	43
4. Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la COVID-19....	44

## **PARTIE PRATIQUE :**

1. Objectifs.....	47
2. Matériel et méthodes.....	48
2.1. Type et cadre de l'étude.....	48
2.2. Population.....	48
2.3. Diagnostic de confirmation, définition de la gravité et critère d'évaluation.....	48
2.4. Biomarqueurs et définitions biologiques.....	49
2.5. Méthodes de dosage.....	50
2.5.1. Dosage de la créatinine.....	50
2.5.2. Dosage de l'urée.....	50
2.5.3. Dosage de glucose.....	51
2.5.4. Dosage de LDH.....	51
2.5.5. Dosage de l'ASAT.....	51
2.5.6. Dosage de l'ALAT.....	52
2.5.7. Dosage de la GGT.....	52
2.5.8. Dosage de la PAL.....	53
2.5.9. Dosage de la bilirubine totale.....	53
2.5.10. Ionogramme.....	53
2.5.11. Dosage de la CRP.....	53
2.5.12. FNS : Hb, GB, RNL.....	54
2.6. Analyse statistique.....	54
3. Résultats.....	55
3.1. Analyse descriptive.....	55
3.1.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	55
3.1.2. Données démographiques.....	56
3.1.2.1. Répartition des patients en fonction du sexe.....	56
3.1.2.2. L'âge moyen des patients étudiés.....	56
3.1.3. Données cliniques.....	56
3.1.3.1. Incidence de l'insuffisance rénale aiguë.....	56
3.1.3.2. Evolution vers un état critique.....	57
3.1.4. Evolution et pronostic.....	57
3.2. Covid-19 et mortalité.....	57
3.2.1. Comparaison des caractéristiques générales des survivants et des décédés.....	57
3.2.2. Comparaison des paramètres biologiques des survivants et des décédés.....	58
3.3. Impact de l'IRA sur le taux de mortalité à l'hôpital .....	64

---



3.4. Impact de l'IRA sur le risque de mortalité à court terme .....	65
4. Discussion.....	67
5. Conclusion.....	71

## BIBLIOGRAPHIE

## RÉSUMÉ

---

## **LISTE DES TABLEAUX :**

### **Partie théorique :**

Tableau 1 : Définition universelle de l'insuffisance rénale aiguë selon les KDIGO (KidneyDisease/ Improving Global Outcome 2012) .....28

Tableau 2 : les différentes définitions de l'AKI (Insuffisance rénale aiguë), CKD (maladie rénale chronique), AKD (maladie rénale aigue) .....29

Tableau 3 : Comparaison entre les 2 classifications RIFLE et AKIN.....30

Tableau 4 : Les différentes étiologies de l'IRA et leurs mécanismes.....38

### **Partie pratique :**

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.....56

Tableau 02 : Répartition des patients sévèrement atteints par la Covid-19 qui ont développées une IRA.....56

Tableau 03 : Répartition des patients selon les stades d'IRA.....56

Tableau 04 : Répartition des patients selon l'état critique.....57

Tableau 05 : L'évolution des patients de notre série (n=247) .....57

Tableau 06 : Répartition des données en fonction de l'âge.....57

Tableau 07 : Répartition des données en fonction de sexe.....58

Tableau 08 : Les marqueurs de la fonction rénale.....58

Tableau 09 : IRA .....58

Tableau 10 : Les stades d'IRA .....59

Tableau 11 : Les marqueurs inflammatoires .....60

Tableau 12 : Les électrolytes .....60

Tableau 13 : La glycémie .....60

Tableau 14 : Les enzymes et marqueurs hépatiques .....61

Tableau 15 GR et hémoglobine .....61

Tableau 16 : Les marqueurs nutritionnels .....62

Tableau 17 : Cas critiques .....62

Tableau 18 : Caractéristiques biologiques et résultats des patients sévèrement atteints de COVID-19.....63

---

Tableau 20 : Analyse de régression de Cox univariée et multivariée de l'association entre l'IRA, leurs composantes et le décès à l'hôpital chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19.....65

## **LISTE DES FIGURES :**

### **Partie théorique :**

Figure 01 : Structure virale.....6

Figure 02 : Taxonomie des Coronavirinae.....8

Figure 03 : Graphiques établis à partir des données recueillies depuis les communiqués de presse et les suivis quotidiens publiés par le ministère de la Santé montrant le nombre total cumulé et de nouveaux cas et de décès en Algérie.....13

Figure 04 : Aspect typique de pneumopathie COVID-19 sous la forme de plages de verre dépoli bilatérales multifocales, à prédominance sous-pleurale et postérieure.....16

Figure 05 : La relation entre maladie rénale aiguë, insuffisance rénale aiguë et maladie rénale chronique.....29

Figure 06 : Différents mécanismes d'insuffisance rénale aiguë.....31

Figure 07 : Physiopathologie de la nécrose tubulaire aiguë.....32

Figure 08 : Schématisations des différents types d'IRA parenchymateuses en dehors de la NTA.....33

Figure 09 : Répartition de l'Odds Ratio de mortalité par rapport à l'AKIN et le RIFLE selon l'étude P.Susantiphang.....34

Figure 10 : Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la COVID-19.....40

### **Partie pratique :**

Figure 01 : Constitution de la population étudiée.....55

Figure 02 : Taux de mortalité à l'hôpital des patients atteints et non atteints d'IRA.....59

Figure 03 : Courbe de Kaplan-Meier pour la mortalité cumulative brute en milieu hospitalier par l'IRA.....64

---

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

AC : Anticorps.

ACE2 : Angiotensin-converting enzyme.

ADH : Hormone antidiurétique.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AKD : Acute kidney diseases.

AKI : Acute kidney injury.

AKIN : Acute Kidney Injury Network.

ALAT : Alanine amino transférase.

ARN : Acide ribonucléique.

ASAT : Aspartate amino transférase.

ATB : AntibioGramme.

AZM : Azithromycine.

BT : Bilirubine totale.

CKD : Chronic kidney diseases.

CoVs : Covids.

CPAP : Continous Positive Airway Pressure.

CREAT : Créatinine.

CRP : Protéine C réactive.

CUSL : Cliniques universitaires Saint-Luc.

CVVHF : Hémodilution continue veino-veineuse.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

DTM : Double Trunk Mask.

Eni : Ente Nazionale Idrocarburi.

FDA : Food and Drug Administration.

GB : Globule blanc.

---

G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes.

GGT : Gamma-glutamyl-transpeptidase.

GOT : Transaminase glutamo-oxaloacétique.

GPT : Transaminase glutamo-pyruvique.

GR : Globule rouge.

Hb : Hémoglobine.

HCQ : Hydroxychloroquine.

HE : Héماغglutinine-estérase.

HSF : Hyalinose segmentaire et focale.

HTA : Hypertension artérielle.

HVHF : Héماغfiltration veineuse à haut volume.

IEC : Inhibiteur d'enzyme de conversion.

Ig : Immunoglobulines.

IL-2 : Interleukine 2.

IL-6 : Interleukine 6.

IL-7 : Interleukine 7.

IL-8 : Interleukine 8.

IL-10 : Interleukine 10.

IL-18 : Interleukine 18.

IP-10 : Interferon gamma-induced protein 10.

IRA : Insuffisance rénale aiguë.

K<sup>+</sup> : Kaliémie.

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes.

KIM-1 : Kidney Injury Molecule-1.

LBA : Lavage broncho-alvéolaire.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

LDH : Lactate Deshydrogénase.

MCP-1 : Monocyte chemo-attractant protein 1.

---

MIP -1 : Macrophage inflammatory protein.

Na<sup>+</sup> : Natrémie.

NGAL : Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

NTA : Nécrose tubulaire aiguë.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ORF : Open reading frame.

PAL : Phosphatases alcalines.

PEP : pression expiratoire positive.

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

RIFLE : Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End stage kidney failure.

RNL : Ratio neutrophiles/lymphocytes.

RR : Risque relatif.

RTC : Complexe réplication-transcription.

RT-PCR : Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction technique.

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

SHU : Syndrome hémolytique et urémique.

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone.

TDM : Tomodensitométrie.

TMPRSS2 : Trans membrane protéase serine 2.

TNF- $\alpha$  : Facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ .

TP : Taux de prothrombine.

USPPI : Une urgence de santé publique de portée internationale.

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

---

# INTRODUCTION :

## **Introduction :**

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus [1].

Le coronavirus, Sars-CoV-2, est le pathogène responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui affectait en septembre 2020, près de 27 millions de personnes à travers le monde et était tenu responsable de plus de 800 milles de décédées [1].

C'est une maladie infectieuse émergente dont le taux de propagation à l'échelle mondiale est sans précédent. De symptomatologie très variée, la plupart des patients infectés restent asymptomatiques ou évoluent dans une forme légère à modérée, qui a généralement une évolution clinique favorable. Dans certains cas, les formes graves à critiques peuvent menacer le pronostic vital. Les plus récents rapports publiés indiquent que le taux de mortalité de ces formes graves peut atteindre 30 à 70 % [2].

Pour faire face à cette pandémie, la tâche la plus difficile pour les cliniciens est d'éviter la progression vers des formes graves. Il est donc urgent d'identifier les conditions cliniques et biologiques associées à un mauvais pronostic. Cela permettra une meilleure stratification des risques à un stade précoce et une optimisation des soins médicaux dans un effort pour améliorer le pronostic de survie [2].

Ce virus est à l'origine d'atteintes respiratoires sévères pouvant conduire les patients en réanimation. Cependant, la COVID-19 semble être une maladie multi-systémique qui peut s'associer à une insuffisance rénale aiguë (IRA) aggravant le pronostic des patients hospitalisés en réanimation [3].

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 [1].

L'objectif de ce travail est d'étudier l'incidence de l'insuffisance rénale aigue chez les patients atteints de COVID-19 et de déterminer son impact sur le pronostic à court terme.



# PARTIE THEORIQUE :

# CHAPITRE I :

## COVID-19

## **1-Virologie :**

### **1-1-Structure :**

Le SARS-CoV-2 est un virus sphérique, enveloppé, de 60-220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur : la glycoprotéine Spike (S) (qui donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside, elle-même, icosaédrique à symétrie cubique.

Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases) [4].

### **1-2-Génome :**

Le virion SARS-CoV-2 ayant un génome de 29,9 kb (Fig. 1) possède une nucléocapside composée d'ARN génomique et de nucléocapside phosphorylé (N). La nucléocapside est enfouie à l'intérieur des bicouches phospholipidiques et couverte par deux types différents de protéines de pointe : le trimmer de glycoprotéine de pointe (S) qui existe dans tous les CoVs, et l'hémagglutinine-estérase (HE) seulement partagée parmi certains CoVs [6].

Le génome des CoVs comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux poly-protéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte [6].

### **1-3-Pathogenèse et réplication :**

Le cycle de multiplication du Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration, décapsidation et de la synthèse des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ce cycle va permettre l'assemblage des nucléocapsides, l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée [6].

Le virus s'attache spécifiquement aux cellules sensibles grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et les récepteurs Angiotensin-converting enzyme (l'ACE2). En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 qui permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 qui assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau des deux sites en tandem, heptad repeat 1 et 2 (HR1) et

(HR2). Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome et la synthèse des protéines.

Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. La formation des bourgeons (les vésicules contenant les virions) et leur fusion avec la membrane plasmique permet la libération des particules virales [6].

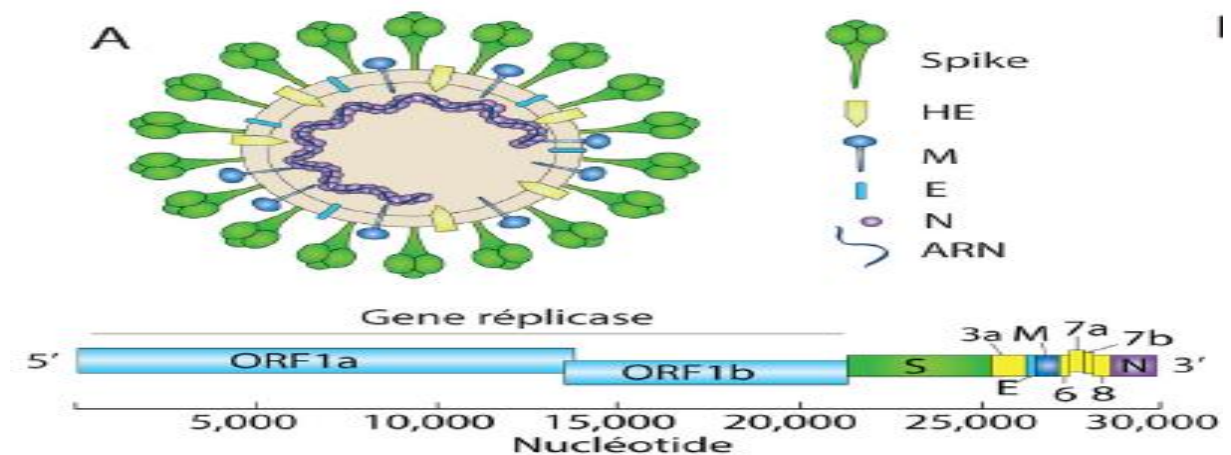
#### 1-4- Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 pour pénétrer dans la cellule hôte. L'ACE2 est une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 pour rentrer dans la cellule hôte [5].

Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à l'ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant ainsi la protéine S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [7].

Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2. Ce clivage est catalysé par une protéase membranaire TMPRSS2 (Trans membrane protéase serine 2) [8].

Dans le cas du SARS-CoV-2, un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale pourrait majorer le potentiel infectant du virus.[8]



**Fig.1. Structure virale :** le SARS-CoV-2 forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composés d'ARN simple brin polarisé positivement et de cinq protéines de structures : la protéine Spike sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, trois autres protéines transmembranaires (la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Estérase [HE]) et la protéine de capsid (N). La nucléocapside formée de l'ARN viral complexé à la protéine N est enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe. Génome viral : le gène réplicase (orf1a et orf1b) code pour deux larges polyprotéines (pp1a et pp1b) clivées en seize protéines non structurales incluant deux protéases et une ARN-polymérase ARN-dépendante [5].

## **2-Epidémiologie :**

### **2-1-Contagiosité :**

Le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux peut s'évaluer par un indicateur appelé R0(ou taux de reproduction), qui correspond au nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées à partir d'un cas index, dans une population entièrement susceptible d'être infectée, c'est-à-dire qui n'a pas été immunisée contre l'agent infectieux [9].

Si le R0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit cet indice [5].

Lors du premier mois de l'épidémie en Chine, l'OMS avait estimé R0 à 2,6 (1,5–3,5) [6].

En mars 2020, une méta-analyse montrait que ce R0 était probablement supérieur, estimé à 3,3 (médiane de 2,8, avec un intervalle interquartile à 1,2) [6].

La pratique répétée de reverse-transcriptase polymérase-chain-reaction (RT-PCR) sur les prélèvements nasopharyngés a montré que la charge virale était plus élevée au cours des premiers jours des symptômes et qu'elle diminuait à partir du 11<sup>ème</sup> jour. La durée de positivité de la RT-PCR pouvait s'étendre jusqu'à 25 jours après l'apparition des premiers symptômes et dépassait 20 jours chez 7/21 patients rapportés dans une étude chinoise [6].

Ces études suggèrent que la contagiosité est probablement plus importante lors des premiers jours de symptômes et qu'elle pourrait persister plus de trois semaines. Cependant, ces résultats doivent être pondérés, un résultat positif de RT-PCR ne signifiant pas nécessairement que le virus est vivant et qu'il est infectieux. Des cultures virales sont pour cela indispensables [6].

### **2-2-Anthropozoonose :**

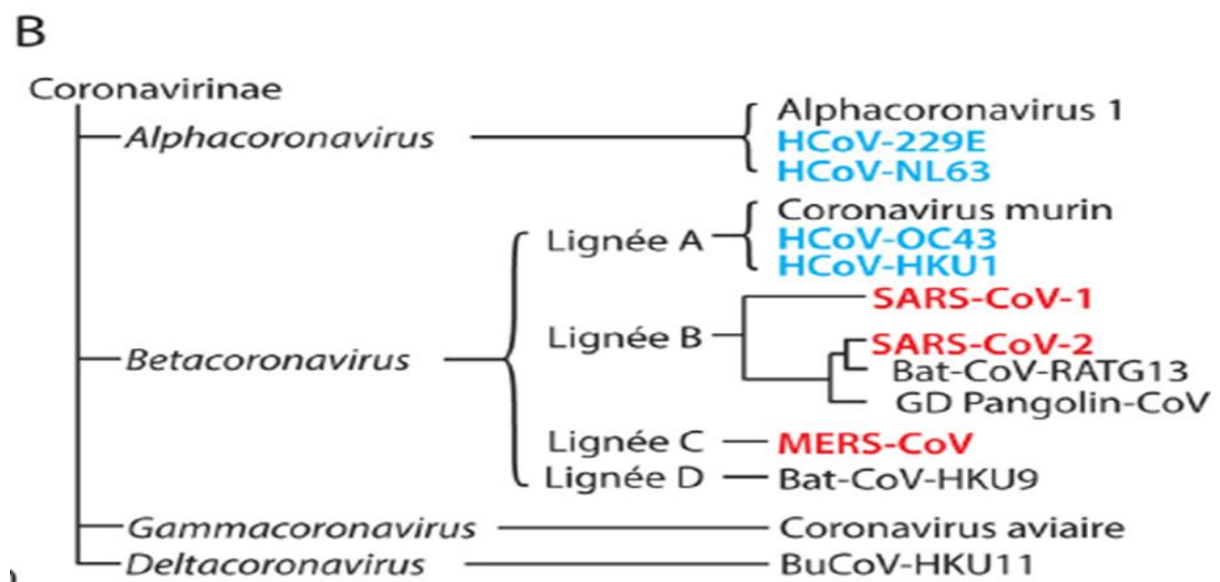
Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris (Fig. 2). Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV [5], les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) [5].

Cependant, les lieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour le MERS-CoV [5].

Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) [10].

Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2[5]. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin [10], accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison [11].

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019. Néanmoins, l'analyse phylogénétique du virus isolés en Chine révèle qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits [12].



**Fig.2.** Taxonomie des Coronavirinae [5].

### 2-3-Transmission :

En dépit du fait que certains animaux sont considérés comme l'origine du virus, le mode de transmission majeur pour le SARS CoV-2 reste la transmission interhumaine comme pour le SARS CoV et le MERS CoV [13].

Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact des mains contaminés avec les yeux, le nez et la bouche ou par inhalation des gouttelettes excrétés par un sujet malade ou un porteur sain [6].

Ces gouttelettes/secrétions chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission direct) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirect). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse

survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [5].

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés [14].

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Si certains virus ont pu être cultivés à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative [5].

Les personnes infectées par le SARS CoV-2 peuvent être contagieuses avant l'apparition des symptômes, dans une étude en chine 13% des patients étaient contagieux avant l'apparition des premiers signes cliniques [15]. La transmission pré-symptomatique représente un défi pour le suivi et le dépistage précoce. En effet, les porteurs asymptomatiques émergent comme un important groupe cible à prendre en considération dans le contrôle de la maladie [16]. De plus l'excrétion virale semble être plus longue que l'on pensait. Dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique de 191 patients adultes, la durée médiane de l'excrétion virale était de 20 jours et la plus longue durée observée de l'excrétion virale chez les survivants était de 37 jours [17].

#### **2-4-Taux de létalité :**

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de non-survie pour une personne infectée, il dépend de la stratégie diagnostique. Il sera plus faible dans le cadre d'un dépistage de masse qui identifie les personnes symptomatiques et asymptomatiques, alors qu'il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblé chez les patients symptomatiques qui présentent des facteurs de risques de maladie sévère ou des critères d'hospitalisation [6].

Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1 023 décès estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans [18].

En Corée du Sud, où plus de 150 000 tests RT-PCR ont été utilisés, 6284 cas avaient été confirmés et 42 patients étaient décédés le 6 mars 2020, soit un taux de létalité de 0,7 % [19].

#### **2-5-Histoire de la maladie :**

##### **2-5-1-Au niveau mondial :**

Le premier cas de COVID-19 était un patient de 55 ans déclaré le 17 novembre 2019 en Chine [20].

Un mois plus tard, le 15 décembre, le nombre de cas s'élève à 27. Le 20 décembre, il passe à 60, incluant plusieurs personnes qui travaillent au marché de gros de Huanan. Ces patients ont été hospitalisées à l'hôpital de Wuhan dans la région du Hubei, pour une pneumopathie. A ce stade, on ne savait pas encore si la contamination interhumaine était possible et on pensait que les malades déclarés ont pu être contaminés par une source animale commune.

À ce stade déjà, de nombreux observateurs soupçonnent les autorités chinoises d'avoir voulu étouffer la vérité, il aurait en effet été identifié depuis 2019 selon des documents chinois officiels. Le 21 décembre, un kit diagnostique ciblant vingt-deux germes pathogènes respiratoires (dix-huit virus et quatre bactéries) a été utilisé, mais aucun résultat positif n'a été trouvé, les médecins réalisaient alors qu'ils étaient en présence d'un nouvel agent pathogène respiratoire [20].

Le 31 décembre 2019, L'États-Unis informe officiellement l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de la survenue de nombreux cas d'une pneumonie d'origine inconnue dans la ville de Wuhan [20].

Le 6 janvier, les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis (US CDC) communiquent sur les risques d'une épidémie [20].

Le 7 janvier 2020, les autorités chinoises confirment qu'il s'agit bien d'un nouveau virus de la famille des coronavirus, baptisé temporairement « 2019-nCoV ». Le coronavirus de Wuhan, désigné internationalement sous le terme « 2019 novel Coronavirus » abrégé 2019-nCov, parfois appelé « virus de la pneumonie du marché aux fruits de mer de Wuhan », est le coronavirus à l'origine de l'épidémie de « pneumonie de Wuhan », nom provisoire repris par l'Institut Pasteur, car c'est à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qu'il reviendra de donner son nom définitif à cette nouvelle pathologie [20].

Le 9 janvier 2020, l'OMS lance une alerte internationale [20].

Le 21 janvier, l'OMS émet son premier rapport journalier sur l'épidémie [20].

Le 23 janvier, l'OMS annonce que la maladie est transmissible entre humains.

Le 24 janvier, l'OMS indique que les modes de transmission de la maladie sont probablement les mêmes que pour d'autres coronavirus : contact direct via les gouttelettes respiratoires éjectées lors de la parole (postillons), la toux et les éternuements ou via des objets contaminés par ces gouttelettes [20].

Le 26 janvier, la Commission nationale de la santé de Chine annonce que le nouveau virus a une période d'incubation pouvant aller jusqu'à deux semaines, et surtout que la contagion est possible durant la période d'incubation. De ce fait, s'il ne fait pas l'objet d'une politique de détection systématique et précoce, il est susceptible de se répandre avec une croissance exponentielle. Le 30 janvier, l'OMS



déclare que l'épidémie constitue une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Certains évoquent la « maladie X », nom donné en 2018 par l'OMS à une maladie susceptible de causer un danger international [20].

Le 11 février, l'OMS nomme officiellement la maladie : « maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) ». Le virus est nommé : « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) ». Le 27 février, l'OMS publie un guide sur les mesures préventives destinées à freiner l'épidémie. Le 11 mars, le directeur général de l'OMS qualifie la Covid-19 de pandémie, soulignant que c'est la première fois qu'une pandémie est causée par un coronavirus [20].

### **2-5-2-En Algérie :**

Le 25 février 2020, le ministre algérien de la Santé, Abderrahmane Benbouzid a annoncé au journal télévisé le premier cas de Covid-19. Un Italien salarié d'Eni, originaire de Lombardie, l'une des zones les plus touchées en Italie, arrivé le 18 février, sur la base Menzel Ledjmet Est dans la wilaya d'Ouargla, a été confirmé en laboratoire positif au SARS-CoV-2. L'homme a été isolé pendant quatre jours dans la base de vie avant d'être rapatrié en Italie par un vol spécial et les travailleurs ont eux aussi été confinés [21].

Le 1er mars, deux nouveaux cas de Covid-19 confirmés, une femme de 53 ans et sa fille de 24 ans dans la wilaya de Blida. Le 3 mars, deux nouveaux cas ont été confirmés, ce qui porte à cinq le nombre total de cas confirmés, les deux nouveaux cas sont issus de la même famille, d'un père et d'une fille, et résidaient en France, une enquête est déclenchée pour déterminer l'identité des personnes en contact avec eux [22].

Le ministère de la Santé a annoncé, le soir du 3 mars, que trois nouveaux cas de Covid-19 ont été enregistrés parmi les membres d'une même famille. Les trois nouveaux cas portent à huit le total des cas d'infection confirmée par le SARS-CoV-2.

Le 4 mars, quatre nouveaux cas confirmés de Covid-19, issues de la même famille, portant le nombre total à 17 cas confirmés.

Le 7 mars, deux nouveaux cas confirmés, il s'agit d'un cas enregistré dans la même famille où les cas ont été précédemment confirmés, le deuxième cas est un ressortissant algérien ayant séjourné en Europe, portant le nombre à 19.

Le 12 mars, cinq nouveaux cas de Covid-19, dont un décès, âgé de 78 ans et placé en isolement à l'hôpital de Blida. Deux cas ayant séjourné en France, un dans la wilaya de Souk Ahras, l'autre dans la wilaya de Tizi Ouzou et trois dans celle de Blida. Bilan de la soirée, 26 cas confirmés. Un deuxième décès est enregistré dans la wilaya de Skikda, un homme âgé de 55 ans ayant séjourné en France.

Le 13 mars, un nouveau cas confirmé à Alger, un ressortissant algérien de 36 ans ayant séjourné en France. [23]

Le 14 mars, le ministère de la Santé a annoncé dix nouveaux cas confirmés atteints du Covid-19 et un décès. Il s'agit d'un troisième décès à Blida, une femme âgée de 51 ans. Avec ce nouveau cas, le total des cas enregistrés en Algérie a atteint 37 cas confirmés et 3 décès. Par ailleurs, le ministère a indiqué que 12 cas confirmés ont quitté le confinement après leur guérison. [23]

Le 20 mars 2020, l'Algérie détenait le taux de mortalité par le Coronavirus le plus élevé au monde avec près de 12 %. [23]

Le 26 mars, l'Algérie est le 64e pays le plus touché au monde en nombre de cas et le 28e pays le plus touché au monde en nombre de décès [23].

Le 30 avril (Fig. 3), 158 nouveaux cas confirmés et six nouveaux décès sont recensés en 24 heures, portant le nombre total de cas confirmés à 4 006 et celui des décès à 450 [23].

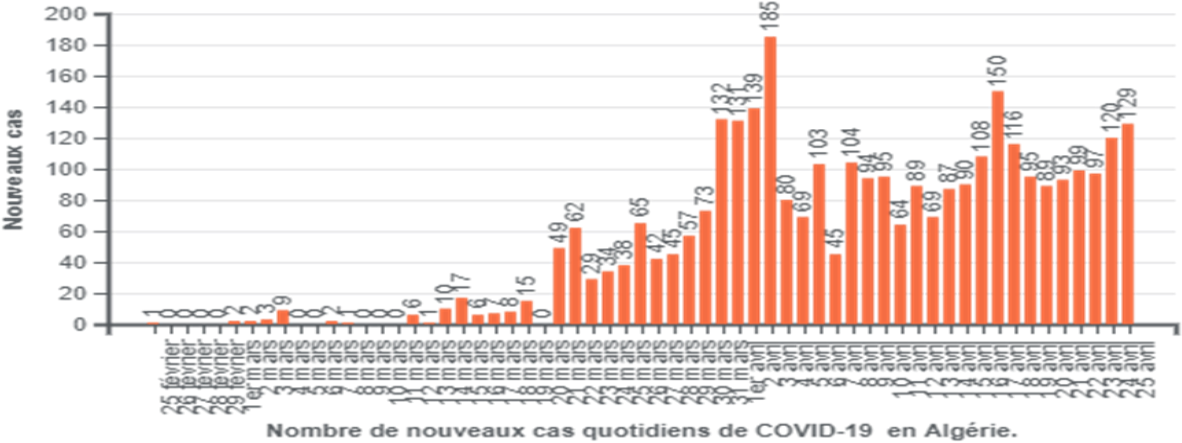
Le 31 mai, 127 nouveaux cas confirmés et sept nouveaux décès sont recensés en 24 heures, portant le nombre total de cas confirmés à 9 394 et celui des décès à 653 [23].

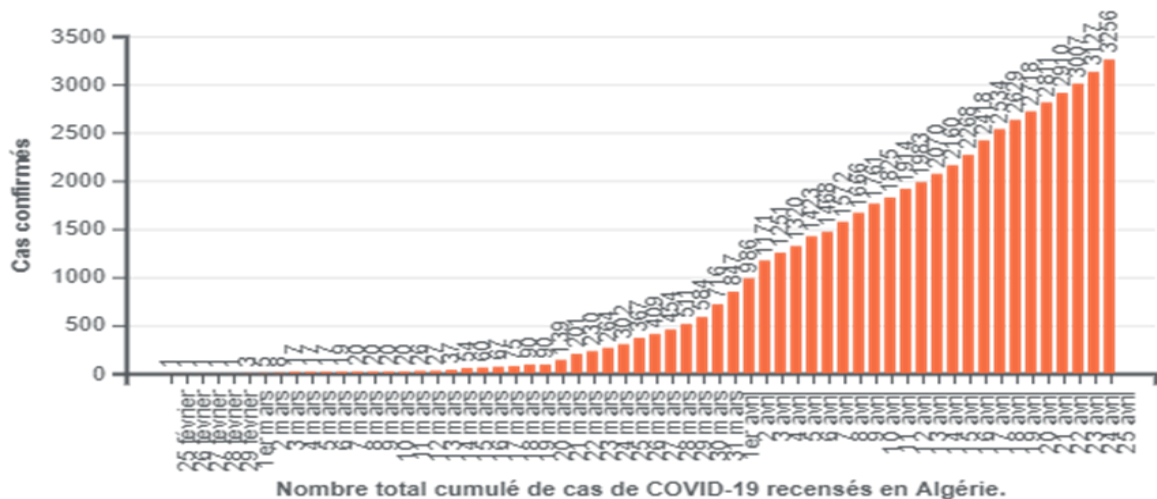
Le 21 juillet il y avait 1 100 décès et 24 278 cas confirmés en Algérie [18].

En octobre il y avait 6 574 nouveaux cas et 238 décès, portant le nombre de cas à 57 942 dont 1 964 décès [21].

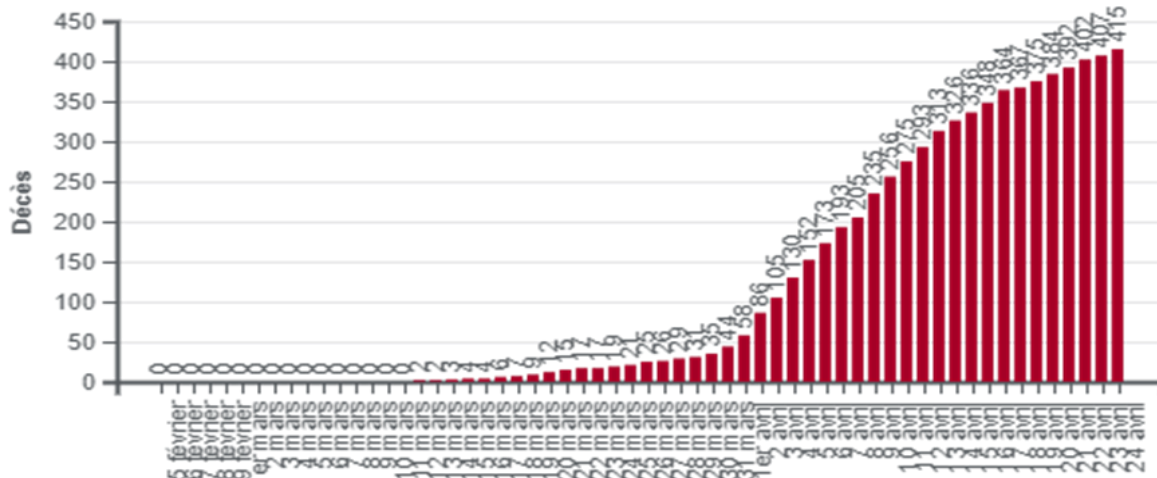
Le début janvier 2021 l'Algérie franchit la barre des 100 000 cas confirmés, Au cours du mois il y avait 7 637 nouveaux cas et 137 décès, portant le nombre de cas à 107 247 dont 2 893 décès [23].

Le 2 mars 2021 il y avait 5 753 nouveaux cas et 92 décès, portant le nombre de cas à 113 000 dont 2 985 décès [23].

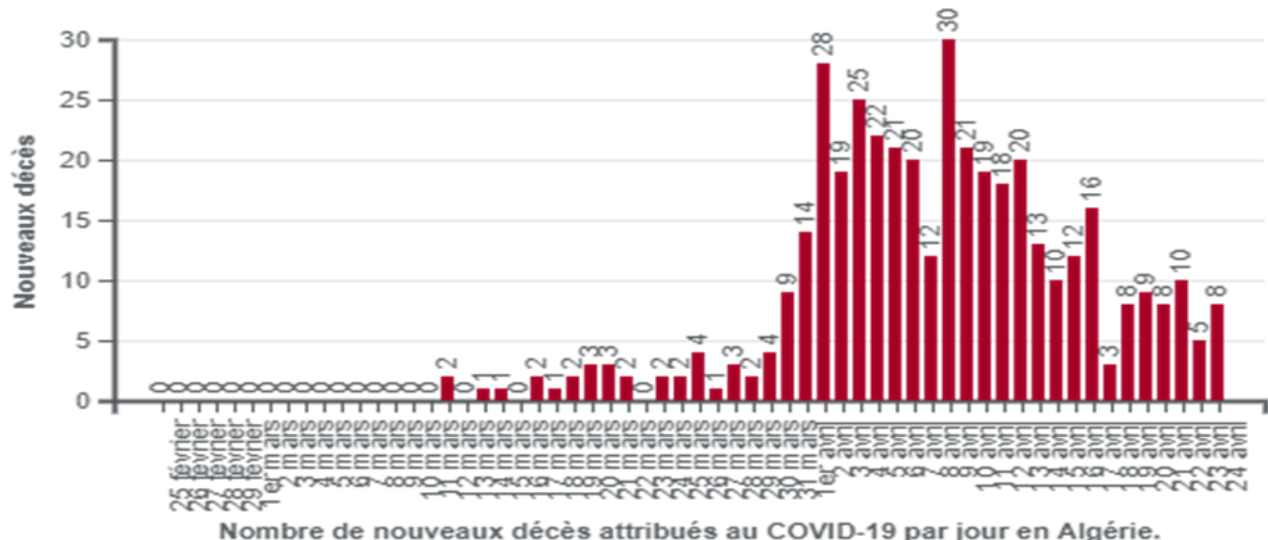




Nombre total cumulé de cas de COVID-19 recensés en Algérie.



Nombre total cumulé de décès attribués au COVID-19 en Algérie.



Nombre de nouveaux décès attribués au COVID-19 par jour en Algérie.

**Fig.3.** Graphiques établis à partir des données recueillies depuis les communiqués de presse et les suivis quotidiens publiés par le ministère de la Santé montrant le nombre total cumulé et de nouveaux cas et de décès en Algérie [23].

### 3-Diagnostic :

#### 3-1-Signes cliniques :

- Signes cliniques principaux :
  - La fièvre (sauf chez l'enfant) chez 77 % à 98 % des patients, qui peut parfois apparaître après la toux.
  - La toux, le plus souvent sèche, chez 57 % à 82 % des patients.
  - Une anosmie (perte totale de l'odorat) chez 70 % à 86 % des patients.
  - Une agueusie (perte du goût) chez 54 % à 88 % des patients.
  - La dyspnée (gêne respiratoire) chez 18 % à 57 % des patients [24].
- Signes cliniques secondaires :
  - La fatigue chez 29 % à 69 % des patients.
  - Une perte d'appétit chez 40 % des patients.
  - Des crachats chez 26 % à 33 % des patients.
  - Les douleurs musculaires chez 11 % à 44 % des patients.
  - Des maux de gorge chez 5 % à 17 % des patients [24].
- D'autres signes cliniques ont été rapportés :
  - Des symptômes dermatologiques dans 20 % des cas (exanthème, ou plus rarement taches noires sur la peau, noircissement de la peau ou pseudo-engelures) [25].
  - Des symptômes oculaires : dans une étude chinoise incluant 38 patients chinois hospitalisés pour Covid-19 dans l'hôpital de Hubei du 9 au 15 février 2020, 12 patients (soit 31,6 %) ont manifesté des troubles oculaires associés à une conjonctivite (dont hyperémie conjonctivale, chémosis, épiphora ou sécrétions anormalement abondantes) [26].
  - Des signes digestifs pouvant être inauguraux, tels que diarrhée (3,8–5 %), nausées et vomissements (4–5 %) [27].
  - Certains patients présentent une atteinte neurologique, qui avait déjà été rapportée lors de l'épidémie provoquée par le SARS-CoV-1. Dans l'étude de Mao et al., 36,4 % des 214 patients inclus présentaient des signes neurologiques. Ces signes étaient plus fréquents chez les 88 patients atteints d'une forme sévère de la maladie, parmi lesquels on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuro-musculaire (19,3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7 %). Par ailleurs, des cas d'épilepsie et d'encéphalopathie nécrotique ont été rapportés. Enfin, le tropisme neurologique viral pourrait participer à la détresse respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2 [9].
  - Une souffrance myocardique est retrouvée chez 10 à 20 % des patients, documentée par une élévation de la troponine au-delà du 99<sup>e</sup> percentile, des modifications électrocardiographiques et/ou écho cardiographiques, elle est plus fréquente en réanimation. Sur 113 patients décédés de l'infection analysés rétrospectivement, 49 % présentaient une défaillance cardiaque, dont la moitié n'avaient pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire [28].

### 3-2-Diagnostic radiologique :

La radiographie pulmonaire ou TDM (tomodensitométrie) est un outil important pour le diagnostic de la COVID-19 dans la pratique clinique.

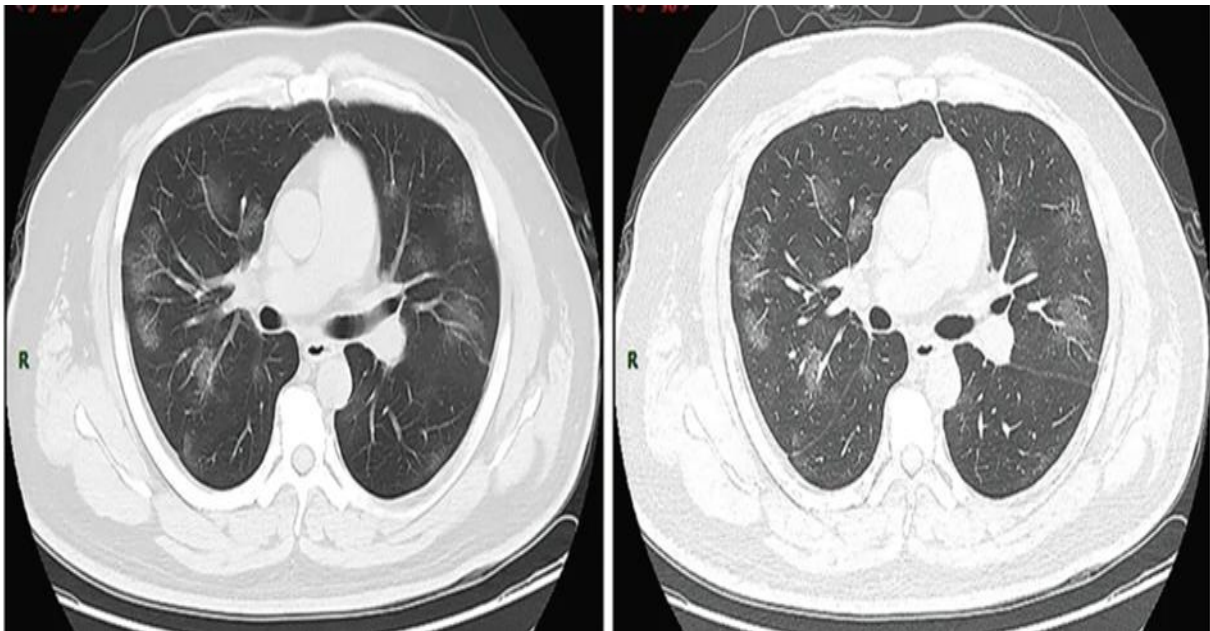
La majorité des cas de COVID-19 présentent des caractéristiques semblables sur les images radiographiques, on peut les décrire en quatre stades selon l'aspect de l'imagerie :

-Stade 1, dit précoce (jusqu'aux quatre premiers jours) : les opacités en verre dépoli c'est-à-dire des changements de densité des tissus en forme de halo, sont courants dans les affections virales. Elles représentent la principale anomalie pulmonaire, elles sont sous-pleurales et touchent les lobes inférieurs des poumons.

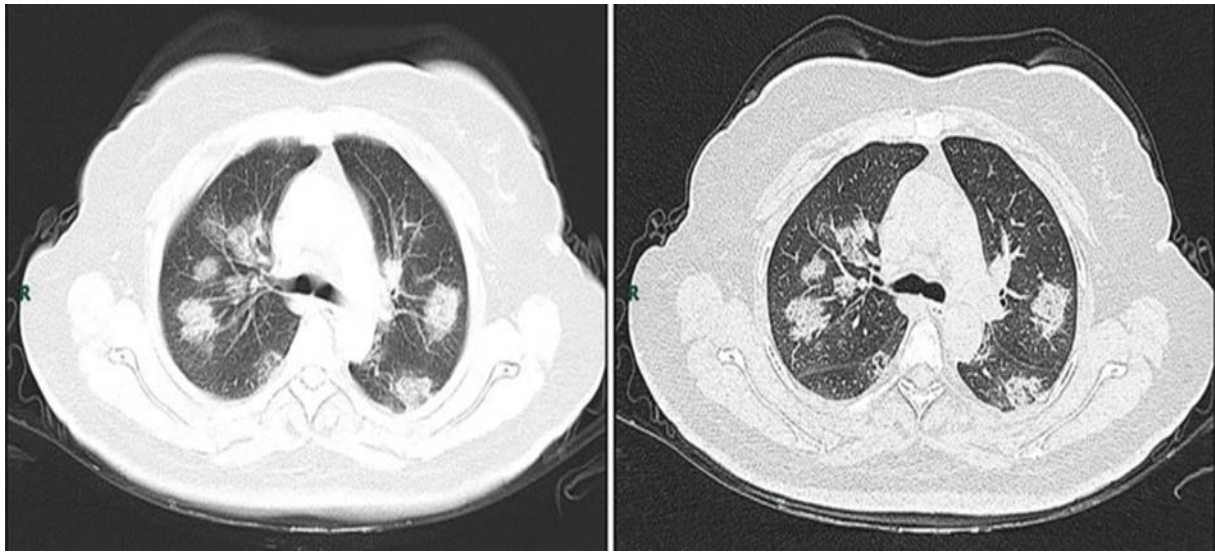
-Stade 2, dit progressif (cinq à huit jours) : les opacités en verre dépoli deviennent bilatérales et multi lobaires, des plages de condensation apparaissent (Fig. 4).

-Stade 3, dit du pic (dix à treize jours) ; les anomalies s'intensifient, notamment la condensation alvéolaire (Fig. 4).

-Stade 4, dit de résorption (après quatorze jours) : régression des anomalies, résorption de la condensation, disparition complète des plages de condensation et persistance de verre dépoli [29].



**Stade 2 (progressif)**



**Stade 3 (du pic)**

**Fig.4.** Aspect typique de pneumopathie COVID-19 sous la forme de plages de verre dépoli bilatérales multifocales, à prédominance sous-pleurale et postérieure [20].

### **3-3-Diagnostic biologique :**

#### **3-3-1-Prélèvements :**

Actuellement, le diagnostic spécifique de Covid-19 est réalisé par une RT-PCR spécifique sur un écouvillonnage nasopharyngé. Le résultat peut être obtenu généralement en quatre heures. Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic initial de Covid-19 sont les suivants : nasopharyngé et un prélèvement des voies respiratoires basses (crachats, LBA, ATB) en cas d'atteinte parenchymateuse [6].

#### **3-3-2-RT-PCR :**

Le test-diagnostic le plus utilisé est la mise en évidence du génome du virus par la technique RT-PCR (amplification génique après transcription inverse) sur des frottis nasopharyngés [30].

Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre. Depuis deux protocoles sont proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération [6].

Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le SARS-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs [31].

Bien que les études aient montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) [28].

Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints du Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR [32].

### **3-3-3-Sérologies :**

De nombreuses options de tests sérologiques sont présentes :

- Tests sérologiques :

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (AC) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du SARS-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le SARS-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple).

Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...) [6].

Toutefois, la pertinence du recours à ces tests en pratique clinique dépend de la disponibilité préalable de connaissances physiopathologiques, techniques et cliniques permettant leur évaluation et leur validation [6].

Guo et al ont montré, que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de cinq jours après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4 % et 92,7 % des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours et dans 77,9 % des cas. L'association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98,6 % des cas [33].

Une seconde étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM anti protéine M, avec un délai médian de douze jours [34].

En conclusion, le diagnostic de certitude de Covid-19 repose sur l'isolement du génome viral par RT-PCR à partir des prélèvements respiratoires. En revanche, l'accessibilité limitée à cette technique et le chiffre élevé de faux négatifs (30 %) pourraient justifier l'utilisation de l'association de symptômes cliniques courants et d'une image scanographique évocatrice pour poser le diagnostic de Covid-19. L'utilisation de la sérologie est en cours d'évaluation.

### **3-3-4-Tests antigéniques :**

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du SARS-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre du Covid-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020 [6].

### **3-4-Signes biologiques :**

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [6].

Une élévation de la CRP (la protéine C réactive), dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L). Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines [6].

Au bilan de crase, le TP (le taux de prothrombine) est diminué (94 %) et les D-dimères sont augmentés (23,3 %-46,4 %) [6].

La troponine est élevée chez 23 % des patients avec des antécédents de cardiopathies et 17% des patients sans cardiopathies [6].

L'hyper urémie est associée à un pronostic péjoratif. Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [6].

Les patients qui évoluent vers un syndrome respiratoire aigu peuvent présenter les signes suivants :

- Augmentation des D-dimères  $> 1 \mu\text{g/mL}$  et une baisse de TP.
- Augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des lymphocytes.
- Hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH.
- Elévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1- $\alpha$  (MIP -1 $\alpha$ ) et TNF- $\alpha$  [6].



## **4-Traitement et vaccination :**

### **4-1-Traitement :**

À l'heure actuelle, il est important de rappeler qu'aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection n'est disponible. La prise en charge d'un patient avec une pneumonie à COVID-19 est avant tout supportive : traitement symptomatique de la fièvre, hydratation, etc. Les formes mineures peuvent être prises en charge à domicile. En cas d'hypoxémie par contre une oxygénothérapie sera nécessaire ; c'est le motif principal d'hospitalisation [35].

#### **4-1-1- L'oxygénothérapie :**

Le traitement de support respiratoire du patient avec une pneumonie à COVID-19 a fait l'objet d'une stratégie thérapeutique propre aux CUSL (cliniques universitaires Saint-Luc). Plusieurs interfaces d'administration sont disponibles et adaptées régulièrement aux besoins en oxygène du patient [35].

Tout d'abord, les lunettes à oxygène qui permettent un débit entre 0,5 et 3l/min. Ensuite le masque facial avec Double Trunk Mask (DTM) équipé de deux tuyaux latéraux qui se positionne en sus des lunettes à oxygène, permet une augmentation de la FiO<sub>2</sub> pour le même débit d'oxygène [35].

Finalement, le masque réservoir pour des débits plus élevés (>10 l/ min). Le recours à une ventilation non-invasive est aussi possible afin d'augmenter la pression expiratoire à visée de recrutement alvéolaire : la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) soit via valve de Boussignac soit par machine à turbine classique est utilisée chez patients très hypoxémiques, tachypnéiques ou éventuellement en cas de toux incoercible (observations cliniques). En cas d'échec des mesures d'oxygénation mise en place en unité COVID, le patient est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproché (OptiFlow, ventilation invasive) [35].

#### **4-1-2- La chloroquine-l'hydroxychloroquine :**

Ces deux molécules utilisées respectivement dans le traitement du paludisme et des maladies inflammatoires ont montré leur activité in vitro sur le virus, en bloquant son entrée dans la cellule et son endocytose par différents mécanismes [36].

C'est de Chine que sont parvenues les premières informations d'efficacité clinique potentielle de la chloroquine avec amélioration radiographique, amélioration de la clairance virale et diminution de la progression de la maladie sur base de données préliminaires de 100 patients [36].

Par la suite, plusieurs études successives du groupe du Pr. Raoult [37] sont venues étayer la thèse d'un effet sur la clearance virale et d'une efficacité clinique. Toutefois, ces résultats n'ont pas pu être reproduits à grande échelle et ces études ont été fortement critiquées pour leur méthodologie. Très récemment, une étude

observationnelle de 1376 patients, n'a pas mis en évidence ni une efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ) ni un effet plus délétère sur un outcome composite (intubation ou décès toute cause) [38].

#### **4-1-3- L'azithromycine :**

L'azithromycine (AZM) est un antibiotique connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, c'est à nouveau l'équipe marseillaise de Didier Raoult qui est à l'origine de données sur une petite série sans bras comparateur suggérant une efficacité clinique et virologique (diminution de la charge virale) grâce à l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. Par ailleurs, il s'agit d'une molécule qui allonge également l'espace QT chez des patients à risque (âge, antécédents cardiaques, ...) [37].

#### **4-1-4- Le remdesivir :**

Le remdesivir est un nouvel analogue nucléosidique ayant une activité in vitro contre le SARS-CoV-2 [36].

Ce traitement a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) début mai 2020 au Etats Unis pour des cas de pneumonie à COVID-19 sévères [35].

Des premières données lors d'un usage compassionnel chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19, ont montré à une amélioration clinique chez 36 des 53 patients (68%) [36].

Par contre, dans un essai randomisé en double aveugle en Chine portant sur 237 patients atteints de COVID-19 sévère, le délai d'amélioration clinique n'était pas statistiquement différent avec le remdesivir par rapport au placebo [69]. La mortalité à 28 jours et le temps de clairance virale étaient similaires également dans les deux groupes. Par ailleurs, le remdesivir a été arrêté précocement en raison d'événements indésirables (notamment des symptômes gastro-intestinaux, des élévations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine et une aggravation de l'état cardiopulmonaire) dans 12% des cas (contre 5% dans le groupe placebo). Plusieurs limites à cette étude : celle-ci a été arrêtée précocement par manque de recrutement, des thérapies concomitantes (lopinavir-ritonavir, interféron alpha-2b et / ou corticostéroïdes) ont été utilisées chez de nombreux patients de l'étude, et les groupes n'étaient pas correctement matchés avec plus de comorbidités dans le groupe remdesivir (hypertension, diabète sucré et maladie coronarienne) [35].

#### **4-1-5- Le lopinavir-ritonavir :**

Cet inhibiteur de protéase possède une activité in vitro contre le Sars-CoV. Il n'a malheureusement pas fait la preuve de son efficacité contre le COVID-19, puisque dans une étude randomisée sur 199 patients, comparé au traitement standard, le temps de résolution clinique, ni la clearance virale ni la mortalité n'ont été diminuées [36].

#### **4-1-6- Les anti-interleukine :**

Étant donné que le COVID-19 provoque une tempête cytokinique (élevations de cytokines inflammatoires comme l'IL6, des marqueurs inflammatoires comme la ferritine, la CRP ou les D-Dimères), l'idée de bloquer la cascade inflammatoire est évidemment une piste très intéressante chez les patients présentant ces signes de tempête [38].

Le tocilizumab est un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton, ou la maladie de Still. Dans une petite étude observationnelle (21 patients) en Chine, l'administration d'une dose unique intraveineuse de tocilizumab s'est traduite par une amélioration clinique chez 91% des patients. Une étude réalisée par l'assistance publique des hôpitaux parisiens semble prometteuse et les résultats sont attendus sous peu. Le sarilumab et le siltuximab sont d'autres anti-IL-6 en cours d'évaluation dans plusieurs études internationales [39].

#### **4-1-7-Corticostéroïdes :**

Une méta-analyse incluant 11 études (5 249 sujets) sur l'impact de la corticothérapie sur les résultats des personnes infectées par le SARS-CoV-2, le SARS-CoV ou le MERS-CoV vient récemment d'être publiée. Parmi ces études, deux portaient principalement sur l'association des corticostéroïdes et la clairance virale et 10 ont exploré l'impact des corticostéroïdes sur la mortalité, la durée d'hospitalisation, l'utilisation de la ventilation mécanique et un critère d'évaluation composite. L'utilisation de corticostéroïdes a été associée à une clairance retardée du virus avec une différence moyenne de 3,78 jours, une durée d'hospitalisation prolongée et une augmentation de l'utilisation de la ventilation mécanique [40].

Il n'y a pas eu de réduction significative des décès avec un rapport de risque relatif (RR) = 1,07 (IC 90% = 0,81 ; 1,42 ; I2 = 80%). Cette analyse conclut donc que l'utilisation de corticostéroïdes chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2, le SARS-CoV et le MERS-CoV n'est pas bénéfique, mais s'agissant d'études observationnelles il est difficile d'exclure que la prescription de corticoïdes par les médecins ne soit en fait qu'une conséquence de la sévérité de la maladie [40].

Wang et al., quant à eux, ont démontré que chez les patients atteints de pneumonie sévère au COVID-19, de faibles doses de corticostéroïdes administrées précocement et brièvement (1- 2mg/kg/j durant 5-7 jours) étaient associées à une amélioration plus rapide des symptômes cliniques et à une amélioration scanographique des images pulmonaires [40].

Il faut aussi mentionner que les corticoïdes inhalés, largement utilisés pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies pulmonaires obstructives, pourraient avoir un impact bénéfique en réduisant l'expression de l'ACE2 (l'enzyme de

conversion de l'angiotensine 2) dans les cellules bronchiques probablement en limitant la production des interférons [40].

#### **4-2-Autres médicaments :**

##### **4-2-1- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :**

La problématique de l'usage des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a été médiatisée par le ministre français de la santé qui a affirmé sur Twitter que l'utilisation des AINS était responsable de l'aggravation du COVID-19. Cependant, aucune preuve scientifique n'indique que la consommation d'AINS place les patients qui ont une infection légère ou asymptomatique à risque de développer un syndrome respiratoire aigu sévère. Les personnes qui prennent des AINS pour d'autres raisons ne devraient pas cesser de le faire de peur d'augmenter leur risque de complications lié au COVID-19 [40].

##### **4-3-Vaccin :**

Dès le début de la pandémie, la recherche d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, le virus responsable, a été très intense au niveau mondial. Fin février 2020, l'Organisation mondiale de la santé estime qu'un tel vaccin ne sera pas disponible avant mi-2021 [41].

La principale cible antigénique est la sous-unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire [41].

De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules. Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être de bons candidats. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées : vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral.[42].

Au 9 avril 2020, il existait 115 projets de vaccin. Sur ces 115 projets 78 sont des projets actifs. 73 sont en phase de développement pré clinique et 5 sont à la phase I de développement clinique [42].

Le 11 août 2020, Vladimir Poutine revendique le premier vaccin anti-Covid-19, baptisé « Spoutnik V ». Il affirme que l'une de ses filles se l'était fait inoculer. Une production en masse devrait commencer à partir du mois de septembre 2020. Ses déclarations publiques n'empêchent pas certains pays de demeurer sceptiques, à commencer par l'Allemagne [43].

Le 9 novembre 2020, Pfizer, qui mène la course dans l'industrie occidentale, annonce que le candidat vaccin contre le COVID-19 qu'il prépare en partenariat avec BioNTech est efficace à 90 %. Cette nouvelle provoque un envol des bourses mondiales [44].

## **5-Complications :**

### **5-1-Rôle paradoxal de l'ACE2 :**

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement l'ACE2, soient à risque de formes graves [5].

Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis que l'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées. De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients. Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2 [5].

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'œstrogènes. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19. Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires [5].

### **5-2-Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires :**

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA (le syndrome de détresse respiratoire aiguë). Une majorité (67-85 %) des patients admis en unités de soins intensifs avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développent un SDRA [5].

Dans une étude rétrospective monocentrique, la mortalité de ces patients est rapportée élevée (61,5 %) et les déterminants de cette gravité sont encore mal compris [5].

L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique [5].

### **5-3-Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques :**

L'infection des hépatocytes par le SARS-CoV-1 avait été démontrée par RT-PCR, mais les particules virales et le génome viral n'avaient pas été détectés par immunohistochimie et microscopie électronique. Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématisés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée. De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) et l'expression d'ACE2(essentiellement dans les voies biliaires) évoque, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire [5].

### **5-4-Neuro-invasion et lésions neurologiques :**

L'ACE2 est faiblement exprimé dans le tissu cérébral, mais les particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale de patients décédés du SRAS, et localisées particulièrement dans le tronc cérébral, l'hypothalamus et le cortex. Ceci suggère l'existence de récepteurs cellulaires autres que l'ACE2. Pour certains auteurs, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine pourrait être impliqué dans la neuro-invasion. En dehors de rares cas d'encéphalites documentées à SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le LCR, il n'existe néanmoins à ce jour aucune preuve définitive d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2 [5].

### **5-5-Tropisme et lésions du tube digestif :**

L'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, et le virus est détecté plus longuement dans les selles que sur les écouvillons nasopharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains [5].

### **5-6-Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques :**

L'ACE2 est exprimé par les cellules myocardiques et plusieurs cas de myocardites ont été rapportés comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de MERS-CoV [100]. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 et une atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés [5].

En dépit de cette forte prévalence d'évènement cardio-vasculaire, aucune donnée autopsique ne soutient à ce jour le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine et aux USA [5].

### **5-7-Tropisme rénal et néphropathie :**

L'ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients) [5].

Même s'il existe de nombreuses causes d'atteintes rénales dans le contexte septique, la présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été démontré par microscopie électronique. Le mécanisme d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé, puisque l'entrée du virus nécessite, outre la présence d'ACE-2, une protéase TMPRSS2, qui est uniquement faiblement détectable dans la portion S3 du tubule proximal chez la souris [5].

Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire aiguë (s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel), des suffusions hémorragiques (à la manière des hanta viroses), quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les lésions glomérulaires s'étaient principalement des lésions de néphropathie préexistante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi intra-glomérulaires [5].

# CHAPITRE II :

## L'IRA



## **1-Introduction :**

L'IRA est une urgence diagnostique et thérapeutique définie comme une défaillance rapide et habituellement réversible de la fonction rénale.

Auparavant, le manque d'une définition consensuelle de l'insuffisance rénale aiguë a conduit à une grande disparité des données de la littérature et une certaine confusion concernant l'interprétation des données épidémiologiques et pronostiques, la création d'une définition universelle s'est alors imposée. Ce n'est qu'en 2004 que le groupe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) a proposé la classification RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End stage kidney failure), revisitée par le groupe AKIN (Acute kidney Injury Network). Les deux classifications sont basées sur le taux sérique de créatinine et le débit urinaire [45].

Les étiologies de l'insuffisance rénale aiguë diffèrent selon leurs mécanismes de survenue qui sont principalement au nombre de trois : une origine parenchymateuse, fonctionnelle ou obstructive. Ces mécanismes ont été incriminés à des degrés divers selon les études, ils peuvent même coexister mais au prix d'un pronostic réservé.

Grâce à ces définitions, plusieurs études ont été réalisées dans le but de déterminer le profil épidémiologique, étiologique, évolutif et pronostique de cette pathologie notamment en Europe et en Amérique du nord, où l'incidence est actuellement estimée entre 200 et 400 cas par million d'habitants [46].

La prise en charge de cette pathologie a connu un progrès important notamment l'amélioration des techniques d'épuration extrarénale avec ses différentes modalités ; toutefois, la mortalité reste élevée en raison de l'évolution des caractéristiques de la population en insuffisance rénale aiguë tels que : l'âge plus avancé, la coexistence de pathologies chroniques (HTA, diabète, cardiopathie, néoplasie ...), les mécanismes multiples et la découverte de l'IRA à des stades tardifs.

## **2-Les définitions de l'IRA :**

La définition classique de l'IRA correspond à une chute brutale du débit de filtration glomérulaire qui se traduit par une incapacité des reins à éliminer les produits de dégradation du métabolisme azoté (créatinine, urée, acide urique...) et à contrôler l'équilibre acido-basique, hydroélectrolytique et hormonal [45, 46].

Selon les dernières recommandations de la Kidney disease Improving Global Outcomes (KDIGO), l'insuffisance rénale aiguë correspond à une baisse brutale de la fonction rénale définie par un des trois éléments (tableau 1) :

- Une élévation absolue de la créatininémie  $\geq 3$  mg/l (26.5Umol/l) en moins de 48 heures.

- Une augmentation de la créatininémie  $\geq 50\%$  en 1 à 7 jours.
- Une oligurie  $< 0,5$  ml/kg/h sur 6 heures [47].

**Tableau 1 : Définition universelle de l'insuffisance rénale aiguë selon les KDIGO (KidneyDisease/ Improving Global Outcome 2012) [48].**

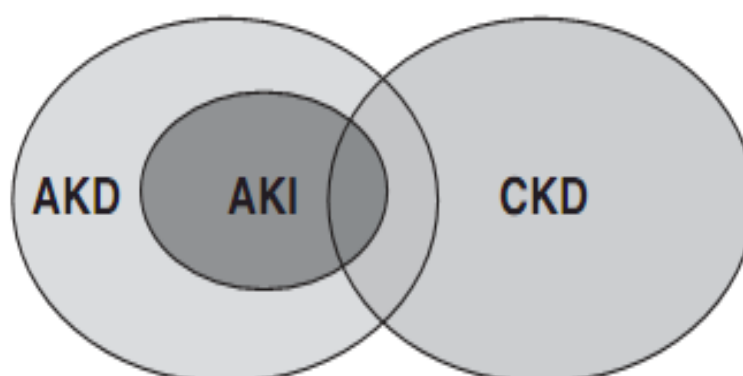
Stade IRA	Créatininémie	diurese
1	Augmentation $> 26$ $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/L) en 48 h ou $> 50\%$ en 7 jours	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	Créatininémie x 2	$< 0,5$ ml/kg/h $\geq 12$ h
3	Créatininémie x 3 ou créatininémie $> 354$ $\mu\text{mol/L}$ (40 mg/L) en l'absence de valeur antérieure ou nécessité de dialyse	$< 0,3$ ml/kg/h $\geq 24$ h ou anurie $\geq 12$ h

L'insuffisance rénale aiguë « acute kidney injury (AKI) » fait partie d'un nouveau concept appelé maladie rénale aiguë « acute kidney diseases (AKD) » qui peut se produire avec ou sans atteinte chronique « chronic kidney diseases (CKD) » (fig.5). La maladie rénale aiguë (AKD) est alors définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml / min par 1,73 m<sup>2</sup> sur une durée moins de 3 mois, ou diminution du DFG  $\geq 35\%$  ou augmentation de la Créatininémie  $> 50\%$  dans une durée moins de 3 mois, en plus des critères de définition de l'insuffisance rénale aiguë (AKI) (tableau 2) [47].

Le tableau 2 présente les différentes définitions de l'AKI (Insuffisance rénale aiguë), CKD (maladie rénale chronique), AKD (maladie rénale aiguë).

**Tableau 2 : les différentes définitions de l'AKI (Insuffisance rénale aigue), CKD (maladie rénale chronique), AKD (maladie rénale aigue) [47].**

	Critère fonctionnel	Critère structurel
AKI	Augmentation de la créatininémie > 50% pendant 7 jours ou Augmentation de la créatininémie > 0.3mg/dl (26.5Umol/l) en 2 jours ou oligurie < 0.5 ml/kg/h sur 6h	Pas de critère
CKD	DFG < 60ml/mn/1.73m <sup>2</sup> pendant > 3 mois	Dompage rénal Plus > 3mois
AKD	AKI, ou DFG < 60ml/mn/1.73m <sup>2</sup> pendant < 3 mois, ou Diminution de DFG ≥ 35% pendant < 3mois ou Augmentation de créatininémie > 50% pendant < 3mois	Dompage rénal Plus > 3mois



**Fig.5. La relation entre maladie rénale aigue, insuffisance rénale aigue et maladie rénale chronique [47].**

Dans un but de standardisation, un groupe d'experts s'est réuni en 2004 et a créé la classification « RIFLE », celle-ci définit l'IRA par l'augmentation de la créatinine par rapport à la créatinine de base et la diminution de la diurèse, selon trois stades principaux : risk, injury and failure ; deux stades supplémentaires : loss, end stage renal failure ont été décrits pour leur dépendance à la dialyse (tableau 3). Cette classification a été appliquée et validée dans différentes situations (soins intensifs, milieu hospitalier général, brûlés, nécessité de dialyse). Une association entre les stades de cette classification et la mortalité hospitalière a également été démontrée [49].

De manière contemporaine à la publication de l'échelle RIFLE par le groupe (acute disease quality initiative ADQI), des études ont montré que des augmentations,

même modestes, du taux de créatinine pouvaient être associées à une surmortalité [8]. Ainsi, dans un collectif de patients hospitalisés en unités de soins classiques, Chertow et al [50] ont mis en évidence qu'une élévation de 3mg/l (26,4 µmol/L) de la créatininémie était indépendamment associée à la mortalité, ces données ont été confirmées par Lassnigg et al dans une population de chirurgie cardiaque au sein de laquelle une augmentation postopératoire de créatininémie de 0 à 5 mg/l (0 à 44 µmol/L) était associée à un risque de décès multiplié par trois en comparaison aux patients ayant une baisse modérée de leurs taux [51].

Une seconde définition de l'IRA a donc été proposée par un groupe d'experts (Acute kidney Injury Network l'AKIN) lors d'une conférence réalisée à Amsterdam en septembre 2005. Cette nouvelle définition dénommée AKIN prend en compte ces variations plus modestes de créatininémie [52]. Elle comprend Trois stades de gravité dont les stades 2 et 3 correspondent aux items « Injury to the kidney » et « Failure of kidney function » de l'échelle RIFLE (tableau 3). Outre la plus faible variation de créatinine prise en compte, cette définition introduit la notion de délai permettant de définir l'IRA. Ce laps de temps de 48 heures permet d'éliminer les élévations progressives et modestes de la créatinine qui ne peuvent être qualifiées d'aigues et dont l'impact sur la morbidité n'est pas démontré. Enfin les patients ayant recours à l'épuration extrarénale sont, par définition, classés au niveau le plus élevé (niveau 3) quels que soient leurs taux de créatinine ou leur diurèse.

Le tableau 3 présente une comparaison entre les deux classification RIFLE et AKIN.

**Tableau 3 : Comparaison entre les 2 classifications RIFLE et AKIN [53].**

		RIFLE criteria		AKIN criteria			
		sCreatinine	Urine output criteria	sCreatinine	Urine output criteria		
	Risk	↑ sCrea × 1.5	< 0.5 ml/kg per h × 6 h		Stage 1	↑ sCrea × 1.5 or ↑ ≥ 0.3 mg/dl in sCrea	< 0.5 ml/kg per h × 6 h
	Injury	↑ sCrea × 2	< 0.5 ml/kg per h × 12 h		Stage 2	↑ sCrea × 2	< 0.5 ml/kg per h × 12 h
	Failure	↑ sCrea × 3 or ≥ 0.5 mg/dl if baseline sCrea	< 0.3 ml/kg per h × 24 h or anuria × 12 h		Stage 3	↑ sCrea × 3 or ↑ ≥ 0.5 mg/dl if baseline sCrea	< 0.3 ml/kg per h × 24 h or anuria × 12 h
		↑ > 4.0 mg/dl				> 4.0 mg/dl	
	Loss	Complete loss of renal function > 4 weeks		Patients who receive RRT are considered to have met stage 3 criteria, irrespective of the stage they are in at the time of RRT			
End-stage	End-stage renal disease						

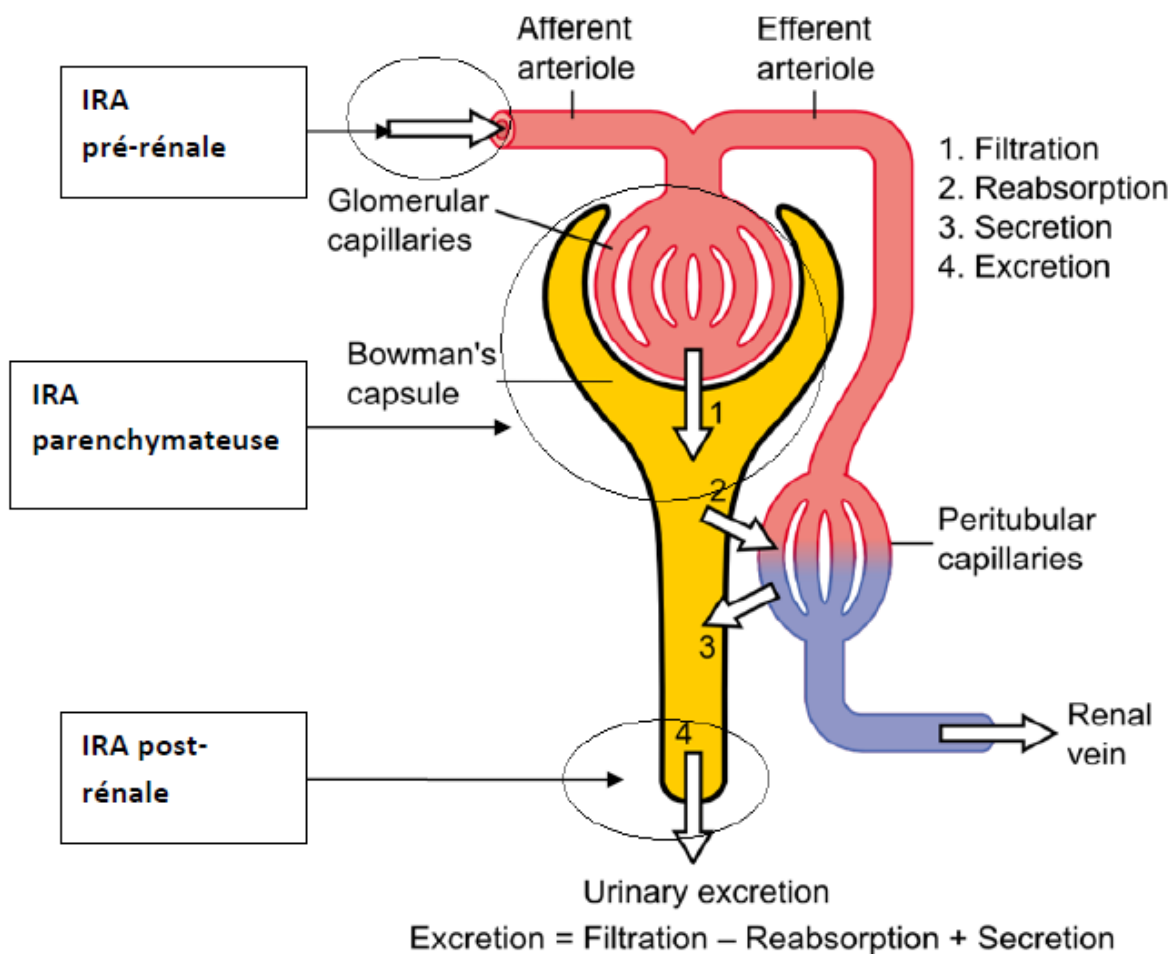
### 3- Classification :

#### 3-1- Classification physiopathologique :

On peut subdiviser L'insuffisance rénale aiguë (IRA) selon son mécanisme de survenue (fig.6) en :

- IRA post-rénale.
- IRA pré-rénale.
- IRA parenchymateuse.

La figure 6 résume les différents mécanismes de l'IRA.



**Fig.6. Différents mécanismes d'insuffisance rénale aiguë.**

#### 3-1-1- Insuffisance rénale aiguë post-rénale :

Elle est due à une obstruction aiguë des voies urinaires à l'étage supra vésical, survenant de façon bilatérale ou sur un rein unique anatomique ou fonctionnel. Son étiologie se situe en aval des reins. Elle représente 2 à 10% des causes d'IRA [54], et se répartie en IRA intra-rénale (tubulaire) et extrarénale. La précipitation tubulaire de cristaux insolubles (méthotrexate, aciclovir, sulfonamides, indinavir, acide urique, triamtèrene, acide oxalique) [55] ou de protéines (comme dans le

myélome ou les autres dyscrasies plasmocytaires) peut augmenter la pression intratubulaire, lorsqu'elle est suffisamment élevée, elle s'oppose à la pression de filtration glomérulaire et peut diminuer le DFG. De même, une obstruction du système collecteur extrarénal à un niveau quelconque (bassinets, uretère, vessie ou urètre) peut elle aussi conduire à une IRA post-rénale. Si l'obstruction se prolonge, celle-ci va s'accompagner d'une inflammation périrénale puis d'une fibrose tubulo-interstitielle. Une obstruction levée dans les 72h ne s'accompagnera généralement pas de séquelles anatomiques et fonctionnelles, mais au-delà de trois jours d'obstruction totale, le potentiel de récupération du parenchyme rénal est très limité [56].

### 3-1-2- Insuffisance rénale aigue pré-rénale :

Elle représente près de 40% au niveau communautaire et 60% en intra hospitalier Elle constitue une réponse appropriée et physiologique à une hypoperfusion rénale, avec dans un premier temps des mécanismes de régulation hémodynamique qui vont faire chuter la filtration glomérulaire et augmenter la réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire. Ce type d'insuffisance rénale reste réversible dès la normalisation de l'hémodynamique rénale sans retentissement sur le parenchyme rénal, si cette hypoperfusion se prolonge, elle peut évoluer vers une atteinte organique sous forme de nécrose tubulaire aigue [56].

### 3-1-3- L'insuffisance rénale aigue parenchymateuse :

Elle représente 30% à 40% des insuffisances rénales et la nécrose tubulaire aigue (NTA) en constitue 90%. Elle peut être due à un mécanisme toxique ou ischémique. (Fig.7)

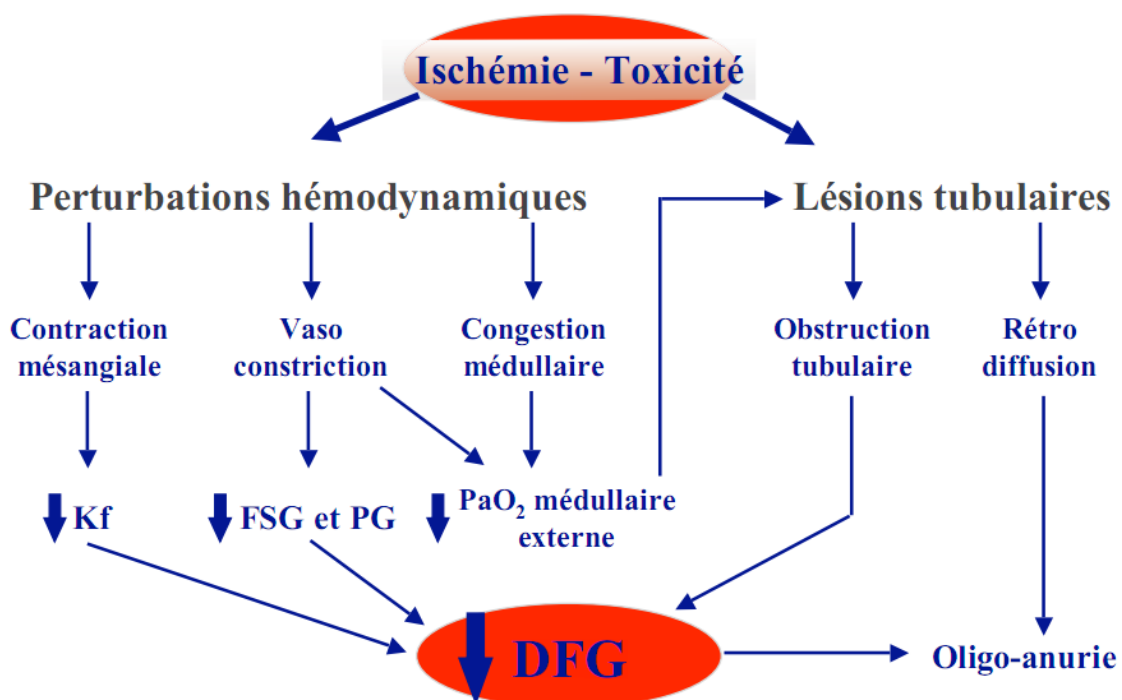
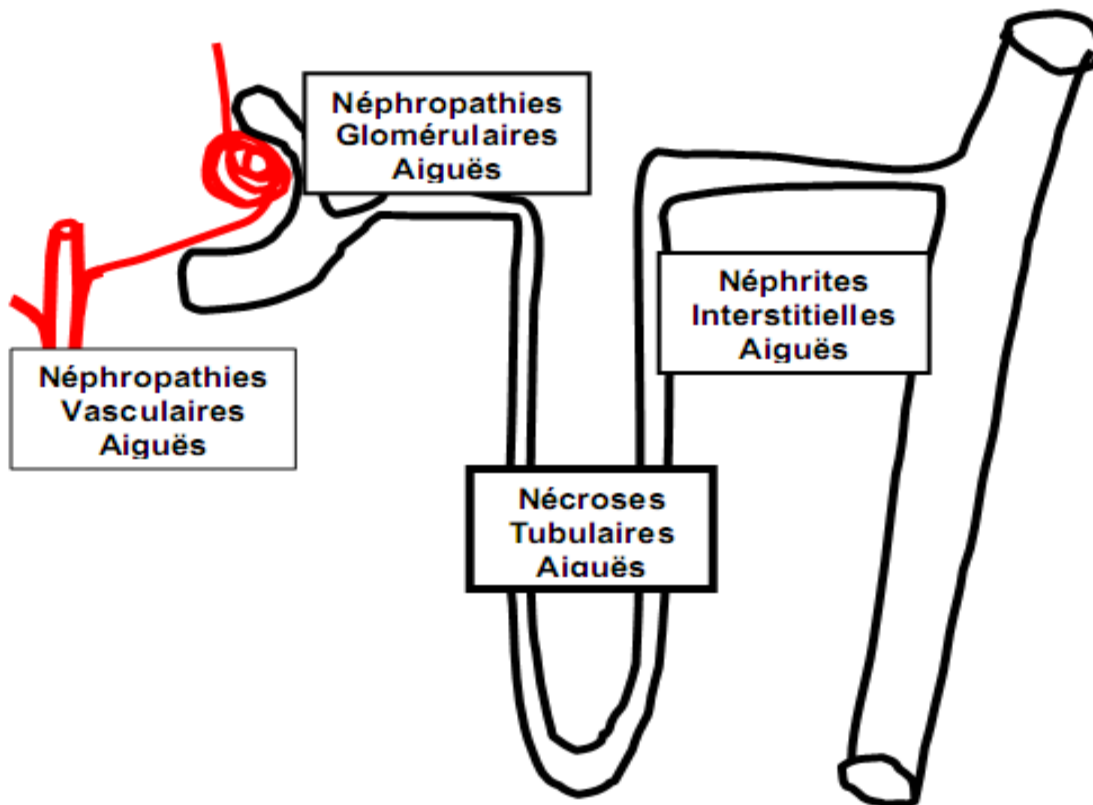


Fig.7. Physiopathologie de la nécrose tubulaire aigue.

La nécrose tubulaire aigue est l'aboutissement d'une hypoperfusion rénale prolongée dépassant les mécanismes de régulation, elle touche essentiellement les zones S3 du tubule contourné proximal et du segment ascendant de l'anse de Henle, zones à forte activité métabolique mais à faible pression partielle d'oxygène [56].

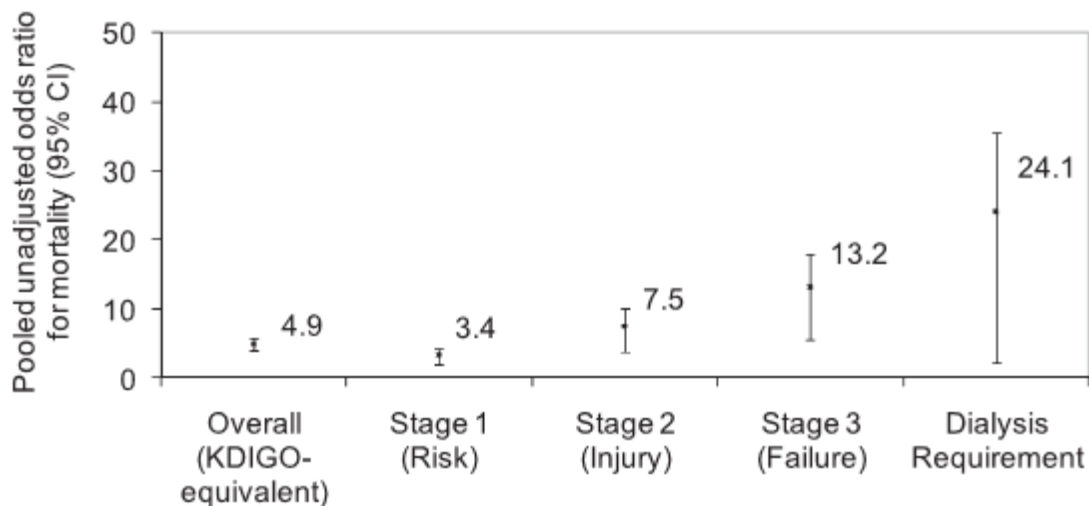
D'autres types d'insuffisances rénales aiguës parenchymateuses peuvent être rencontrés mais uniquement dans 10% des cas, par atteinte glomérulaire, interstitielle ou vasculaire, d'étiologies diverses (tableau 4).



**Fig.8. Schématisations des différents types d'IRA parenchymateuses en dehors de la NTA.**

### 3-2- Classification des IRA selon la sévérité :

Les définitions RIFLE et AKIN ont établi un ensemble de critères permettant de stratifier la population d'insuffisants rénaux aigus en sous-groupes de sévérité et de pronostic variable. L'étude prospective de Michael Bedford [57] a trouvé que la mortalité des patients selon ces classifications était de 8.1% pour le stade 1 d'AKIN, 25.6% pour le stade 2 et 33.3% pour le stade 3. La méta-analyse réalisée par P. Susantiphang [58] utilisant les deux définitions AKIN et RIFLE a relevé un odds ratio de mortalité avoisinant 3.4 pour le stade Risk de RIFLE et stade 1 d'AKIN, 7.5 pour le stade injury de RIFLE stade 2 d'AKIN et 13.2 pour le stade Failure de RIFLE et stade 3 d'AKIN (Fig.9).



**Fig.9. Répartition de l'Odds Ratio de mortalité par rapport à l'AKIN et le RIFLE selon l'étude P.Susantiphang [119].**

#### 4- Les marqueurs de l'IRA :

En règle générale, le diagnostic de l'IRA repose sur la mise en évidence soit d'une élévation de la créatinine sérique, soit d'une oligurie. La créatinine est cependant un mauvais marqueur de la dysfonction rénale précoce puisque les patients habituellement en bonne santé ont une réserve fonctionnelle rénale qui retarde l'apparition de l'élévation de la créatinine après une agression rénale ; en plus, sa concentration sérique est fortement influencée par les changements de masse musculaire très fréquents chez les patients hospitalisés en unité de réanimation (dénutrition, amyotrophie...) et par la sécrétion tubulaire [59]. D'autres facteurs influencent également la créatininémie tels : le poids corporel, l'ethnie, l'âge et le sexe [59]. Parallèlement, les patients présentant une IRA sont souvent en état hémodynamique instable, et la lenteur d'élévation de la créatinine ne reflète donc que très imparfaitement et à distance l'état réel du fonctionnement rénal.

Le débit urinaire est un marqueur beaucoup plus sensible du dysfonctionnement rénal aigu surtout lors d'une oligo-anurie. Toutefois, il est influencé par l'hydratation orale ou intraveineuse et par l'usage des diurétiques [60,61]. Son évaluation exacte requiert un sondage urinaire avec les risques liés à cette technique (occlusion, infection ...) et limite donc ce critère d'évaluation.

Le dosage de biomarqueurs libérés dans le sang ou dans les urines par le rein lésé à un stade précoce de l'agression pourrait permettre une prise en charge thérapeutique rapide afin de prévenir ou de limiter la progression de l'IRA. Un biomarqueur idéal devrait pouvoir détecter très précocement un dysfonctionnement rénal, différencier une NTA débutante des autres formes d'atteinte rénale (pré rénale, glomérulaire, vasculaire, interstitielle ou obstructive), permettre un monitoring des effets du traitement engagé et prédire



le besoin d'un recours à une épuration extrarénale, le devenir de la fonction rénale à long terme et la mortalité [62].

Certains biomarqueurs précoces de l'agression tubulaire sont actuellement en cours d'évaluation aussi bien dans le sang que dans les urines : la cystatine C [63], le NGAL [64], le KIM-1 [65], L'IL -18 [66] pour ne citer que les principaux. Dans l'état actuel des connaissances, certains de ces marqueurs ont démontré une certaine spécificité [67] :

- Pour le diagnostic plus précoce de l'IRA : cystatine C sérique, NGAL urinaire, sérique et IL-18 urinaire.
- Pour le diagnostic différentiel entre une ischémie rénale et les autres causes d'IRA : NGAL urinaire et sérique, IL-18 urinaire et KIM-1 urinaire.
- Comme marqueur prédictif de mortalité : KIM-1 urinaire, et IL -18 urinaire.

Dans les prochaines années, ces biomarqueurs devraient jouer un rôle important dans le diagnostic et la prise en charge de l'IRA.

### **5-Diagnostic de l'IRA [68] :**

Comme toute autre affection, l'approche diagnostique de l'IRA repose sur l'anamnèse qui va essayer de contextualiser la survenue de cette affection, en distinguant entre une insuffisance rénale dite communautaire qui est souvent attribuée à une seule cause alors que l'IRA acquise en milieu hospitalier reste multifactorielle et de pronostic réservé ; l'âge du patient peut également aider à nous orienter vu que chez l'enfant et le sujet âgé les causes obstructives sont fréquentes en présence d'anomalies de jet urinaire et autres troubles urinaires. Les antécédents du patient sont des éléments indispensables à chercher notamment un terrain d'immunodéficience, une hépatopathie, les facteurs de risque cardiovasculaire, les prises médicamenteuses et les signes d'une maladie systémique.

L'examen clinique appréciera la volémie, les signes de déshydratation, la diurèse, la bandelette urinaire. L'examen cardio-pulmonaire permet de déceler une insuffisance cardiaque, l'examen abdominal recherchera un globe vésical, une masse, avec l'examen de prostate au toucher rectal ; d'autres signes à l'examen dermatologique orienteront vers des pathologies systémique ou auto-immune.

A côté des données cliniques, la biologie joue un rôle primordial dans notre démarche diagnostique en cas d'insuffisance rénale, notamment les résultats de l'hémogramme qui peuvent montrer une anémie en cas d'hémorragie récente d'hémolyse ou d'IRC, une thrombopénie en cas de syndrome hémolytique et urémique ou autre anomalie de la formule leucocytaire.... L'ionogramme permet de déceler les troubles hydro-électrolytiques pouvant engager le pronostic vital du patient, le bilan phosphocalcique oriente parfois vers le caractère chronique de l'insuffisance rénale ; l'augmentation des déchets azotés "urée et créatinine" sont

des marqueurs d'IRA qui restent malgré les reproches des éléments sur lesquelles sont basés les nouvelles définitions d'IRA. D'autres analyses peuvent être réalisées selon l'orientation étiologique : l'analyse biochimique des urines, protéinurie ... .

La radiologie est un outil qui contribue énormément dans notre démarche diagnostique mettant en évidence des stigmates qui permettent de distinguer entre une insuffisance rénale aiguë et chronique en analysant l'index cortical mais aussi d'éliminer une cause obstructive d'insuffisance rénale aiguë.

Si notre démarche n'aboutit pas à retenir une cause d'IRA, la biopsie rénale après avoir éliminé les contres indications va permettre une analyse anatomopathologique pour déceler les anomalies à l'échelle microscopique pouvant expliquer cette IRA.

## **6-Étiologies [69] :**

### **6-1-Insuffisance rénale fonctionnelle :**

Elle est due à une hypoperfusion rénale au cours des hypovolémies absolues (hémorragie, brûlure, diurétique, diarrhée...) ou relatives (insuffisance cardiaque, cirrhose...). Elle peut aussi se rencontrer dans le cadre d'une vasodilatation périphérique (choc septique, traitement antihypertenseur par Inhibiteur d'enzyme de conversion, IEC, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou d'une vasoconstriction intra-rénale (sténose de l'artère rénale).

Cette IRA fonctionnelle est réversible si la cause est traitée. En l'absence de mesures correctrices, la persistance de l'hypoperfusion rénale peut conduire à une nécrose tubulaire aiguë.

### **6-2-Insuffisance rénale organique :**

**Nécrose tubulaire aiguë :** ses étiologies sont variées dont le sepsis, en post chirurgie (chirurgie cardiaque, de l'aorte, greffe hépatique), l'exposition aux produits de contraste iodés, médicaments néphrologiques, hémolyse intra vasculaire, secondaire à une rhabdomyolyse.

**Néphropathie glomérulaire aiguë :** 10% à 20% des IRA organiques, il s'agit essentiellement des glomérulonéphrites rapidement progressives, dans 20% 30 % des cas, elles conduisent à une IRA terminale. C'est une urgence thérapeutique, la ponction biopsie rénale doit être réalisée en urgence. Les différentes causes sont :

- La glomérulonéphrite aiguë post streptococcique.
- La glomérulonéphrite rapidement progressive endo et extra capillaire : dans le cadre d'un lupus, d'une cryoglobulinémie, d'un purpura rhumatoïde, le syndrome de goodpasture, d'une poly-angéite microscopique : maladie de Wegener.

**Néphropathie interstitielle aiguë** : est généralement due à une cause infectieuse ou allergique entraînant un infiltrat leucocytaire dans les tubules, il s'agit souvent d'une IRA à diurèse conservée sans protéinurie importante.

### **Néphropathie vasculaire :**

+ Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : Première cause d'IRA chez l'enfant, il est en revanche rare chez l'adulte, Il associe une anémie hémolytique, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, des troubles psychiques, des douleurs abdominales, un purpura et des hémorragies.

+ Néphro-angiosclérose bénigne : Elle est le résultat de lésions vasculaires rénales secondaires à une hypertension ancienne ou mal équilibrée soit essentielle ou secondaire à une néphropathie sous-jacente.

+ Emboles de cholestérol : L'IRA apparaît généralement après une manœuvre endovasculaire, chez un patient athéromateux ou après une chirurgie de l'aorte abdominale. Cliniquement, il existe une hypertension maligne, un livédo au niveau des membres inférieurs, avec une nécrose distale, une hématurie, une protéinurie, une hyperéosinophilie peut être observée mais inconstante. Le fond d'œil peut aider au diagnostic en objectivant des emboles de cholestérol rétiniens.

### **6-3-Insuffisance rénale aiguë obstructive :**

Elle est à rechercher en premier lieu devant toute IRA. Elle apparaît en cas d'obstacle des voies urinaires sur les deux reins ou unilatéral sur rein unique fonctionnel. La place de l'imagerie est indispensable pour poser le diagnostic d'IRA obstructive, ses étiologies sont :

- Intraluminales : caillots, lithiase ou par obstacle pariétal sur une néoplasie urothéliale.
- Extra-luminales : origine prostatique (adénome ou cancer), néoplasie utérine, tumeur colorectal, fibrose rétro péritonéale (néoplasie ou médicaments).
- Vessie neurologique.
- Micro-obstructive par précipitation intra tubulaire de :
  - Urate ou phosphate en cas de lyse tumorale après chimiothérapie.
  - Chaines légères en cas de myélome.
  - Médicaments ; acyclovir, antirétroviraux, sulfamides ....

La possibilité de récupération de la fonction rénale est généralement inversement liée à la durée de l'obstruction.

Le tableau 4 présente les différentes étiologies de l'IRA et leurs mécanismes.

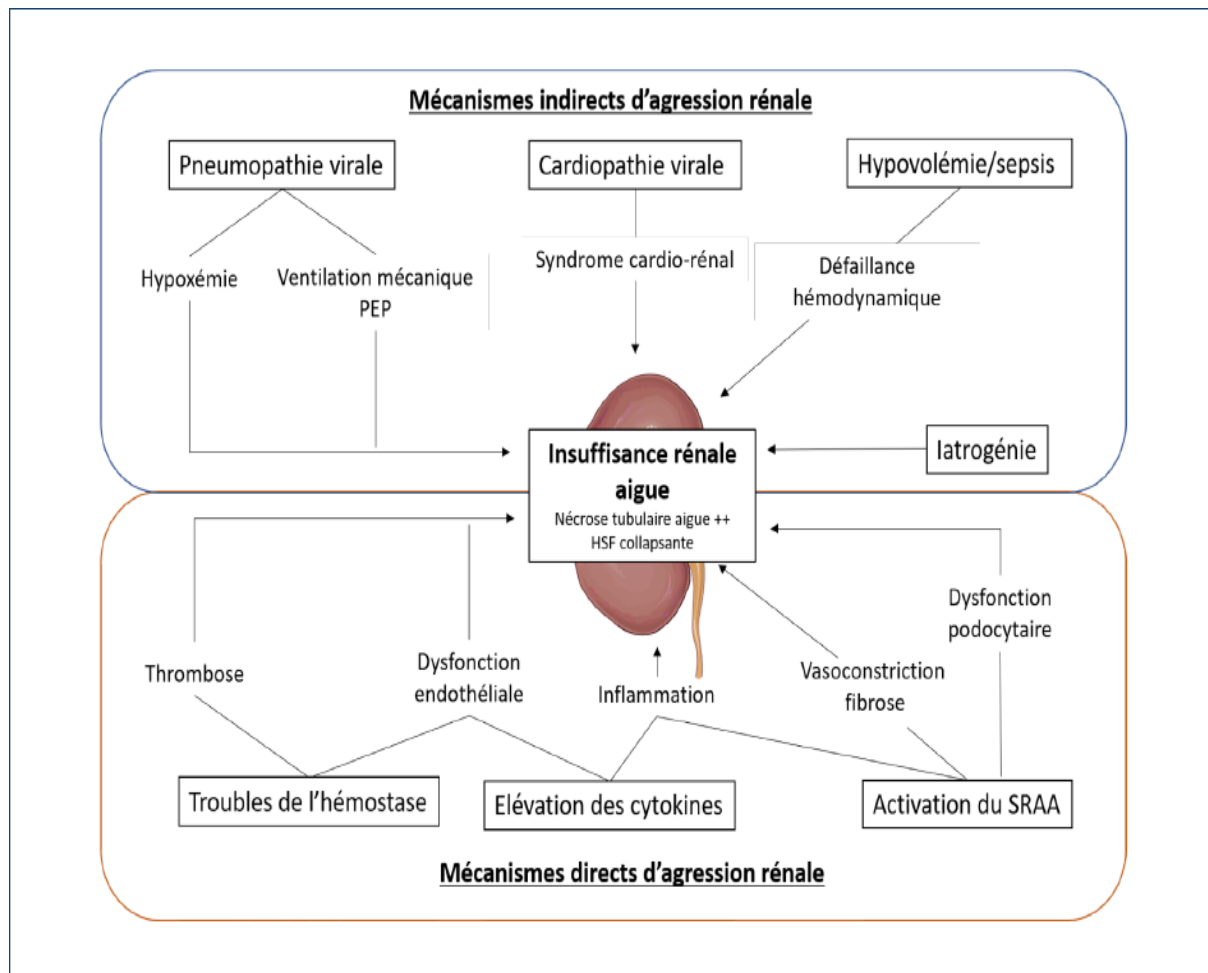
Tableau 4 : Les différentes étiologies de l'IRA et leurs mécanismes [70].

Types d'IRA	Mécanismes d'IRA	Etiologies d'IRA
IRA pré-rénale	Baisse du flux sanguin rénal =rein ischémique Par diminution de la volémie	Pertes digestives, urinaires ou cutanées Hémorragies 3 <sup>ème</sup> secteur Hypo-albuminémie
	Déséquilibre de la régulation de la FG =rein instable Vasoconstricteurs/ dilatateurs	Baisse du débit cardiaque -insuffisance cardiaque -tamponnade, -embolie pulmonaire Vasodilatation périphérique -choc septique -choc anaphylactique Vasoconstriction rénale -infection -syndrome hépatorénal -Médicaments -sténose de l'artère rénale
IRA parenchymateuse	Lésions anatomiques vasculaires	Vaisseaux extra-rénaux -thrombose, embolie, dissection, traumatisme Vaisseaux intra-rénaux -vascularite : Wegener, Takayasu, PAN Autres : micro-angiopathie thrombotique
	Lésions anatomiques glomérulaire	GNA endo ± extra capillaire GN rapidement progressive
	Lésions anatomiques interstitielles	Infection hématogène ou ascendante Toxicité médicamenteuse immuno-allergique Hypercalcémie, hyperuricémie, hyperoxalurie
	Lésions anatomiques tubulaires	Toxique, médicaments, hémolyse, myolyse, infection, choc
IRA post-rénale	Obstacles intrinsèques	Lithiase, néoplasie
	Obstacles extrinsèques	Tuberculose, endométriose, fibrose retro péritonéale, traumatisme

# CHAPITRE III :

## L'IRA au cours du COVID-19

**1-Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë associée à la COVID-19 :**  
 La physiopathologie de l'IRA associée au SARS-CoV-2 fait intervenir des mécanismes directs et indirects. L'ensemble des mécanismes associés à la survenue de l'IRA sont résumés dans la figure 10 [3].



**Fig.10. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la COVID-19.** SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone. PEP : pression expiratoire positive [3].

### 1-1- Mécanismes directs :

#### 1-1-1- Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

La liaison du SARS-CoV-2 avec l'ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule induit une internalisation d'ACE2 et une diminution de sa biodisponibilité. L'ACE2 est une protéine impliquée dans la régulation du SRAA : elle transforme l'angiotensine II en angiotensine 1-7. La diminution de l'ACE2 disponible provoque l'accumulation d'angiotensine II et l'hyperactivation du SRAA favorisant un environnement pro-inflammatoire, pro-fibrosant et une vasoconstriction [3].

#### 1-1-2- Le rôle des cytokines :

L'infection sévère par le SARS-CoV-2 est responsable d'une élévation des cytokines circulantes. Huang et al retrouvaient ainsi une élévation des niveaux circulants de

plusieurs médiateurs de l'inflammation, tels que l'interleukine-1 $\beta$ , le tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) ou le vascular endothelial growth factor (VEGF). Certains de ces médiateurs étaient plus élevés chez les formes sévères, en particulier IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes), IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10), MCP1 (monocyte chemo attractant protéine 1), MIP1A (protéine inflammatoire des macrophages 1-alpha), TNF $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale alpha). Ces cytokines sont susceptibles d'interagir avec les cellules rénales et participer à la genèse de l'IRA. Le TNF- $\alpha$ , par exemple, en se liant aux récepteurs de cellules tubulaires induit leur apoptose. L'IL-6 stimule la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par l'endothélium rénal (IL-6, IL-8, MCP1), altère la perméabilité vasculaire et la microcirculation rénale [145]. Il a été démontré que les patients décédés du SARS-CoV-2 en réanimation avaient des niveaux d'IL-6 circulants plus élevés que les survivants [3].

### **1-1-3-Thrombose et atteinte endothéliale :**

Les patients hospitalisés pour une infection grave par le SARS-CoV-2 présentent un risque accru de macro-thrombose artérielle et veineuse. Des cas d'infarctus rénaux ont été décrits chez ces patients [3].

Des micro-thromboses ont également été décrites dans le rein, où la présence de dépôts de fibrine dans les capillaires glomérulaires témoigne de l'altération de la coagulation à ce niveau. Les troubles de l'hémostase pourraient ainsi favoriser les lésions histologiques de microangiopathie thrombotique [3].

### **1-2-Mécanismes indirects :**

L'hypotension artérielle induite par les troubles digestifs, la fièvre, un sepsis bactérien surajouté chez des patients déjà atteint des problèmes vasculaires peuvent concourir au développement de l'IRA en réanimation [3].

L'infection sévère par le SARS-CoV-2 est associée à la survenue de myocardite, syndrome coronarien aigu, trouble du rythme cardiaque aggravé par la prise de médicaments cardio-toxiques, responsable d'une dysfonction cardiaque gauche et d'un syndrome cardio-rénal de type I. La dysfonction cardiaque droite secondaire aux embolies pulmonaires rencontrées au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait aussi favoriser la survenue de l'IRA [72].

Enfin, les traitements néphrotoxiques utilisés en réanimation (antibiotiques, iodes, antiviraux) pourraient aggraver la souffrance tubulaire des patients COVID-19 [3].

### **2-Tropisme rénal du SARS-CoV-2 :**

Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules via la liaison de sa protéine de paroi (S) à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) en présence d'une sérine protéase appelée TMPRSS2. Dans les reins, l'ACE2 est présente sur le versant apical des cellules tubulaires, à la surface des podocytes et des cellules

endothéliales. Une protéine transmembranaire, le CD147, serait également la cible de la protéine S et représenterait une autre voie d'entrée du virus dans la cellule. Cette protéine est très exprimée dans les cellules tubulaires proximales et les cellules inflammatoires, elle a été impliquée dans différentes pathologies rénales [71].

La présence du virus dans le parenchyme rénal est débattue. En microscopie électronique on retrouve des vacuoles cytoplasmiques dans les tubules proximaux, pouvant être en rapport avec la présence directe du virus dans les cellules tubulaires proximales. Il s'y associait des anomalies podocytaires avec un effacement des pédicelles [71].

La détection d'ARN viral au sein du parenchyme rénal est inconstante. Puelles et al, détectaient de l'ARN viral dans les glomérules de reins autopsiés, avec une charge virale d'autant plus élevée que la présence de comorbidités [73]. Dans une large étude autopsique de 63 patients décédés d'une infection par le SARS-CoV-2, de l'ARN viral était retrouvé dans les reins de 36 patients (60 %). Braun et al, constataient que le pouvoir répliatif du virus retrouvé au niveau rénal était préservé et capable d'infecter in vitro des cellules tubulaires proximales de primates [74].

La présence d'ARN viral, de particules virales en microscopie électronique ou de protéines virales en immunohistochimie n'était cependant pas détectée dans d'autres études anatomo-pathologiques. La présence d'ARN viral dans les urines des patients a été mise en évidence dans certaines études [71].

### **3-Histologie et sédiment urinaire des patients présentant une infection sévère par le SARS-CoV-2 :**

#### **3-1-Analyse du sédiment urinaire :**

La protéinurie au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est présente dans 7 à 63 % des cas [75]. Deux types de protéinurie ont été identifiés :

- La plus fréquente est une protéinurie de faible débit, mesurée à une croix sur la bandelette urinaire, témoin d'une atteinte tubulaire.
- La seconde est une protéinurie de haut débit, constituée d'albumine reflétant une atteinte glomérulaire. La prévalence de l'hématurie est de 17 à 69 % selon les études [76].

Rubin et al, retrouvaient une leucocyturie chez 47 % des patients hospitalisés en réanimation pour une infection par le SARS-CoV-2 [77]. La protéinurie et l'hématurie ont été associées à la mortalité hospitalière [75].

Par ailleurs, l'agression tubulaire proximale chez les patients présentant une infection par le SARS-CoV-2 est associée à des stigmates de syndrome de Fanconi.



Kormann et al, retrouvaient fréquemment une protéinurie tubulaire (88 %), une fuite urinaire de phosphate (55 %), une hyper-uricurie (43 %) et une glycosurie normo-glycémique (30 %). Ces anomalies étaient plus fréquentes et plus sévères chez les patients hospitalisés en réanimation. 88 % des patients développant une IRA sévère (KDIGO 2 et 3) au cours de l'hospitalisation présentaient au préalable des stigmates de tubulopathie proximale [78].

Plusieurs biais rendent délicats l'interprétation de la protéinurie et du sédiment urinaire chez ces patients. D'une part, la protéinurie n'était mesurée qu'à l'admission, sans données antérieures. Or les patients hospitalisés pour une infection sévère par le SARS-CoV-2 présentent souvent des facteurs de risque de maladie rénale tels que le diabète, l'hypertension artérielle, le surpoids. Il est donc difficile d'affirmer que la protéinurie est imputable directement à l'infection virale et non aux comorbidités sous-jacentes du patient. D'autre part, l'association du sédiment urinaire avec la mortalité ne pourrait être qu'un reflet de la gravité et/ou des comorbidités sous-jacentes [3].

Enfin, l'analyse urinaire est souvent peu fiable chez les patients en défaillance multiviscérale, oliguriques et fébriles [3].

### **3-2-Analyse histologique :**

#### **3-2-1-Atteinte tubulaire :**

La nécrose tubulaire aiguë est la lésion histologique la plus fréquemment retrouvée. Elle peut être d'origine ischémique ou toxique, des cylindres de myoglobine étant parfois observés en rapport avec la rhabdomyolyse induite par la COVID-19. Des cristaux en rapport avec une toxicité médicamenteuse ont également été décrits [79].

#### **3-2-2-Atteinte glomérulaire :**

Bien que beaucoup moins fréquente, une atteinte glomérulaire, attestée par une protéinurie de haut débit associée à l'IRA a également été décrite au cours des études biopsiques [79].

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est la principale lésion glomérulaire rencontrée au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 [79].

D'autres anomalies glomérulaires (glomérulonéphrite extra-membraneuse, glomérulonéphrites immunes) ont été décrites dans les séries autopsiques, suggérant un rôle possible de l'infection par le SARS-CoV-2 comme facteur déclenchant de maladies immunologiques à expression rénale [3].

#### **3-2-3-Atteinte vasculaire et endothéliale :**

Des lésions de microangiopathie thrombotique sont possibles chez les patients COVID-19, parfois associées à une nécrose corticale. Une ischémie glomérulaire associée à des thrombi de fibrine, témoins de l'activation de la coagulation au cours

de l'infection par la COVID-19, ont également été décrits [71]. Les autres lésions retrouvées sont une agrégation érythrocytaire et l'obstruction des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires.

L'infection sévère par le SARS-CoV-2 est associée à une dysfonction endothéliale et une endothélite multifactorielle, liée à l'inflammation et l'orage cytokinique et/ou à l'invasion des cellules endothéliales par le virus. Des inclusions virales sont ainsi retrouvées dans des études histologiques rénales. Des altérations des péricytes pourraient également favoriser la micro-vasculopathie [3].

Enfin, il est souvent retrouvé dans les séries biopsiques des lésions chroniques de néphro-angiosclérose ou de glomérulosclérose diabétique, témoins d'un facteur de fragilité rénale sous-jacente des patients présentant une IRA associée à la COVID-19 [3].

**4-Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la COVID-19 :**  
À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique de l'IRA associée au SARS-CoV-2. Le bénéfice des traitements immunomodulateurs ou antiviraux sur la fonction rénale n'a pas été étudié [3].

Concernant les modalités de l'épuration extra-rénale selon certaines recommandations, doivent non seulement corriger les troubles hydro électrolytiques mais aussi participer à l'élimination non spécifique des cytokines circulantes pro et anti-inflammatoire. Les techniques d'épuration proposées ci-dessous, en dehors de l'hémodialyse conventionnelle répondent à ce mécanisme physiopathologique [3].

#### **Indications de l'épuration extra-rénale :**

L'épuration extra-rénale doit être utilisée s'il existe une surcharge hydrosodée majeure ne répondant pas aux diurétiques, une hyperkaliémie sévère ( $> 6,5$  mmol/L), ou des signes électriques d'hyperkaliémie, une acidose métabolique sévère (pH  $<7,1$ ), ou une insuffisance rénale aiguë stade 2 ou 3 selon la classification KDIGO depuis 24 heures, associée à un sepsis chez un patient en unité de soins intensifs [3].

#### **Modalités de l'épuration extra-rénale :**

- a) L'hémofiltration continue veino-veineuse (CVVHF) à une dose  $>25$  ml/kg/h ou l'hémofiltration veineuse à haut volume (HVHF) à une dose  $\geq 100$ ml/kg/h peuvent constituer le traitement de première intention chez les patients COVID-19 positifs en unité de soins intensifs.
- b) A défaut de matériel consommable, ou de savoir-faire pour les méthodes continues, l'hémodialyse intermittente sera utilisée.

- c) Les méthodes d'épuration des cytokines : hémoperfusion, hémoadsorption ou échanges plasmatiques sont à utiliser devant une forme grave de COVID-19.

NB : Ces modalités sont à utiliser sur des générateurs de dialyse à double filtration [3].

**L'abord vasculaire :**

- a) Utiliser un cathéter temporaire bi-lumière 12 à 14 F, longueur 20 cm ou plus.
- b) Privilégier la voie fémorale chez les patients COVID-19 positifs en unité de soins intensifs [3].

**Les membranes d'épuration :**

- a) Si la filière d'eau pour hémodialyse est contrôlée, utiliser les membranes de haute perméabilité ou à medium cut-off.
- b) Si la filière d'eau pour hémodialyse est incertaine, utiliser les membranes de basse perméabilité [3].

Enfin, au-delà de la prise en charge aiguë, il paraît légitime d'initier un suivi néphrologique chez les patients présentant une insuffisance rénale persistante, une protéinurie abondante ou une hématurie, à la recherche d'une glomérulopathie sous-jacente et pour évaluer les conséquences à long terme de l'IRA associée à l'infection sévère par le SARS-CoV-2 [3].

# PARTIE PRATIQUE :

## **1-Objectif :**

L'objectif de ce travail est d'étudier l'incidence de l'insuffisance rénale aigue chez les patients atteints de COVID-19 et de déterminer son impact sur le pronostic à court terme.

## **2-Materiel et méthodes :**

### **2-1-Type et cadre de l'étude :**

Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective menée entre le 25 Avril et le 20 Juin 2020 au niveau du service de réanimation et d'anesthésie du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon.

### **2-2-Population :**

- Critère d'inclusion :
  - Tous les patients sévèrement affectés par la COVID-19.
- Critère d'exclusion :
  - Age < 18 ans.
  - Décès ou transfert des patients dans les 48 heures suivant l'admission.
  - Grossesse.
  - Patients nécessitant une dialyse avant l'admission.
  - Processus néoplasique en cours.

### **2-3-Diagnostic de confirmation, définition de la gravité et critère d'évaluation :**

Au début de cette pandémie et pendant la période de cette étude le diagnostic de la COVID-19 a été réalisé à l'Institut Pasteur d'Alger par la RT-PCR (Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction technique).

Les diagnostics cliniques ainsi que les prélèvements nasaux et pharyngés ont été réalisés par les médecins traitants.

Conformément au protocole de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [80], des échantillons prélevés sur des écouvillons nasaux et pharyngés ont été testés à cet effet.

Le critère de sévérité est l'admission en soin intensif, les cliniciens ont défini la forme sévère par la présence de l'un des critères suivants :

- 1) Dyspnée : fréquence respiratoire > 30 respirations/min au repos.
- 2) Saturation en oxygène pulsé <93%.
- 3) Pression artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) / concentration en oxygène (FIO<sub>2</sub>) <300 mmHg.

La forme critique a été définie par la présence de l'un des critères suivants :

- 1) Défaillance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.
- 2) Etat de choc.
- 3) Défaillance multi-organique nécessitant des soins intensifs [81].

Le critère de jugement final dans la présente étude était la mortalité au milieu hospitalier dans les 28 jours suivant l'admission.

## 2-4-Biomarqueurs et définitions biologiques :

Tous les patients ont été testés à l'admission puis périodiquement toutes les 48 heures pour les paramètres biologiques suivants :

- 1) La glycémie.
- 2) Les marqueurs de la fonction rénale :
  - Urée sanguine.
  - Créatinine sérique (CREAT).
- 3) Les marqueurs inflammatoires :
  - Protéine C-réactive (CRP).
  - Numération sanguine totale :
    - ✓ Globule rouge (GR).
    - ✓ Globule blanc (GB).
    - ✓ Hémoglobine (Hb).
    - ✓ Plaquettes.
    - ✓ Lymphocyte.
    - ✓ Polynucléaires neutrophiles (PNN).
- 4) Enzymes et marqueurs hépatiques :
  - Bilirubine totale.
  - Lactate déshydrogénase (LDH).
  - Aspartate amino transférase (ASAT).
  - Alanine amino transférase (ALAT).
  - Gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT).
  - Phosphatases alcalines (PAL).
- 5) Ionogramme sanguin Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>.
- 6) Les marqueurs nutritionnels :
  - Albumine sérique.
  - Protéines totales.

Le suivi biologique a été réalisé dans le même laboratoire : le laboratoire des urgences médico-chirurgicales de l'hôpital Frantz Fanon.

La valeur de base de la créatinine sérique a été défini comme la première valeur enregistrée à l'admission, cette définition a été prise par des études antérieures [82]. La valeur de référence élevée de la créatinine a été définie en fonction des valeurs de référence du laboratoire par un taux sérique supérieur à : 115 µmol / l (13 mg / l) et 94 µmol / l (11 mg / l) pour les hommes et les femmes respectivement, et pour l'urée sanguine par un taux sérique supérieur à 8,3 mmol / l (0,5 g / l) pour les deux sexes. L'IRA survenant lors de l'hospitalisation a été définie en utilisant le critère Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 : une augmentation de la créatinine de 26,5 µmol / l (3,0 mg / l) sur 48 heures ou une augmentation de 50% sur 7 jours.

Conformément aux recommandations de la KDIGO 2012, l'IRA a été classée en trois étapes : stade 1 : augmentation de la créatinine  $\geq 3,0$  mg / l (26,52  $\mu\text{mol}$  / l) ou  $\geq 1,5$  à deux fois par rapport à la valeur de départ, stade 2 : augmentation de la créatinine  $>$  deux à trois fois par rapport à la valeur initiale, et stade 3 : augmentation de la créatinine  $>$  trois fois par rapport à la valeur initiale ou  $\geq 40$  mg / l (353,60  $\mu\text{mol}$  / l) [82].

## **2-5-Méthodes de dosage :**

### **2-5-1-Dosage de la créatinine :**

Le test est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium comme décrit par Jaffé.

La créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge, la lecture est cinétique, l'intervalle de temps choisi pour les mesures 20-90 secondes, évite les interférences provenant d'autres constituants du sérum.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon.

Absorbation du blanc :  $\lambda = 505$  nm.

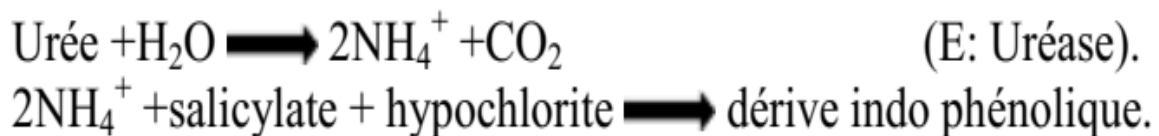
Valeurs de référence : Homme 0.7-1.4 mg/dl.

Femme 0.6-1.1 mg/dl.

### **2-5-2-Dosage de l'urée :**

Principe : Méthode Berthelot.

L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée par l'uréase, en présence de nitroprussiate, les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate pour donner un dérivé indo phénolique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.



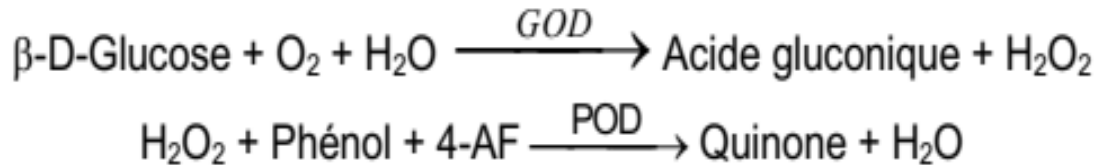
Longueur d'onde :  $\lambda = 580$  nm.

Valeurs de référence : 0.15-0.45 g/l.



### 2-5-3- Dosage de glucose :

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD):



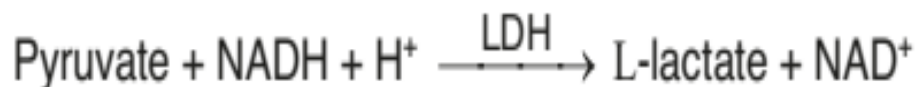
L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé.

Absorbation du blanc :  $\lambda = 505 \text{ nm}$ .

Valeurs de référence 70-110 mg/dl.

### 2-5-4-Dosage de LDH :

Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la réduction du pyruvate au moyen de la NADH, selon la réaction suivante :



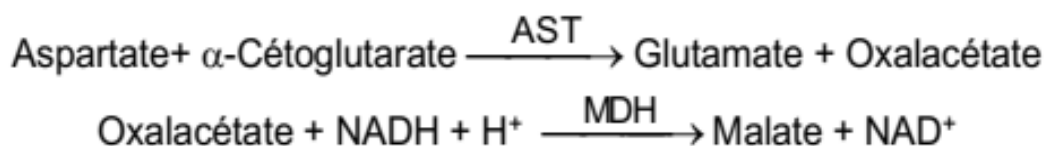
La vitesse de réduction de la concentration en NADH dans la méthode de détermination par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de LDH dans l'échantillon testé.

Longueur d'ondes :  $\lambda = 340 \text{ nm}$ .

Valeurs de référence : 230-460 U/l.

### 2-5-5-Dosage de l'ASAT :

L'aspartate aminotransférase (ASAT), initialement appelée transaminase glutamo-oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit en malate en présence du malate déshydrogénase (MDH) et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée par spectrophotométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

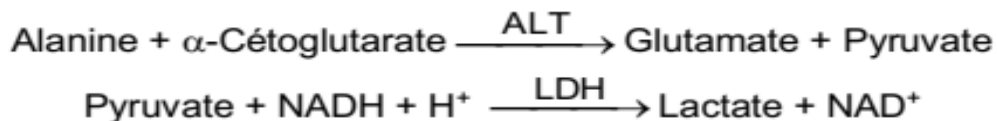
Longueur d'ondes :  $\lambda = 340 \text{ nm}$ .

Valeurs de référence : Homme < 38 U/L.

Femme < 31 U/L.

### 2-5-6-Dosage de l'ALAT :

L'alanine aminotransférase (ALAT) initialement appelée transaminase glutamopyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de la lactate déshydrogénase (LDH) et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

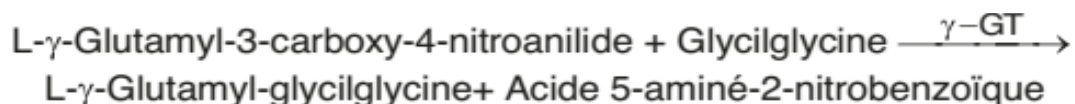
Longueur d'ondes :  $\lambda = 340 \text{ nm}$ .

Valeurs de référence : Homme < 40 U/L.

Femme < 32 U/L.

### 2-5-7-Dosage de la GGT :

La gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) catalyse le transfert d'un groupe  $\gamma$ -glutamyl de la  $\gamma$ -glutamyl-p-nitro-anilide au dipeptide accepteur glycylglycine, d'après la réaction suivante :



La vitesse de formation de l'acide 5-aminé-2-nitrobenzoïque déterminé par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de la  $\gamma$ -GT dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde :  $\lambda = 405 \text{ nm}$ .

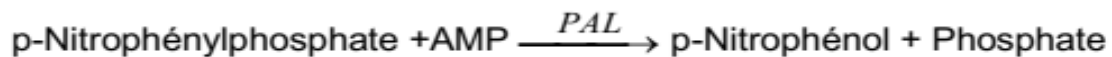
Valeurs de référence : Homme 11-50 U/L.

Femme 7 -32 U/L.

### **2-5-8-Dosage de la PAL :**

Test photométrique, conformément à l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicines (IFCC).

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1-propanol en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



La vitesse de formation du p-Nitrophénol, déterminé de manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde :  $\lambda=405$  nm.

Valeurs de référence : 26-117 U/L.

### **2-5-9-Dosage de la bilirubine totale :**

Réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanilique diazoté qui conduit à un composé, l'azobilirubine, coloré en milieu très acide ou basique.

Principe de Malloy-Evelyn modifié par Walters et al : en solution aqueuse, seule la BD réagit. Pour doser la BT il est nécessaire de rompre la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine. Cette étape est réalisée par l'addition de diméthyl sulfoxyde (DMSO).

L'absorbance de l'azobilirubine ainsi produite est proportionnelle à la concentration en bilirubine et est mesurée à 550 nm (530-580).

### **2-5-10- Ionogramme :**

Par électrode sélective, mesure la différence de potentiel entre deux électrodes : spécifique et de référence, ce potentiel est proportionnel a la concentration de l'ion dans la solution.

Valeurs de référence : K<sup>+</sup> : 3.5 - 5 mEq/l.

Na<sup>+</sup> : 133 – 143 mEq/l.

### **2-5-11- Dosage de la CRP :**

Principe : méthode quantitative immuno-turbidimétrique.

Les particules de réactif latex CRP sont sensibilisées avec des anticorps anti-protéine C-réactive humaine. Elles sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP. L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon qui peut être

quantifié en comparaison avec un calibreur d'une concentration connue de la CRP.  
Valeurs de référence : < 06 mg/l.

### **2-5-12- FNS : Hb, GB, RNL :**

Principe : la variation d'impédance. Appelé encore principe Coulter : c'est la méthode de référence.

Le compteur détecte le changement de la résistance électrique lorsque le diluant conducteur contenant la suspension de sang passe à travers une petite ouverture qui est branchée à un courant électrique. Chaque passage d'une cellule, n'étant elle-même pas conductrice, à travers cette ouverture génère une variation de la résistance. Cette variation dépend de la taille de chaque particule comptée.

### **2-6- Analyse statistique :**

Les variables qualitatives sont décrites en effectif (pourcentages). Les variables continues (quantitatives) sont présentées sous forme de moyens  $\pm$  d'écart-types ou de médianes avec interquartile. Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour analyser la normalité de distribution.

Pour comparer entre les deux groupes prédéfinis, nous avons utilisé selon les cas :

- Le test de  $\chi^2$  de Pearson pour comparer des variables qualitatives.
- Le test t Student ou le test U de Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives en fonction de la normalité de la distribution.

Les taux de survie cumulés entre les groupes prédéfinis ont été comparés à l'aide de l'approche de Kaplan-Meier. Les courbes ont ensuite été comparées à l'aide du test de classement log-rank. L'association des variables indépendantes avec la mortalité en milieu hospitalier a été évaluée par une analyse de régression proportionnelle de Cox univariée et multivariée. Les variables incluses dans le modèle d'ajustement sont celles associées à la mortalité en milieu hospitalier dans le modèle univarié ( $p < 0,1$ ).

Pour tous les tests statistiques, une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée statistiquement significatif.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 25.0 (IBM SPSS).

### 3- Résultats :

#### 3-1- Analyse descriptive :

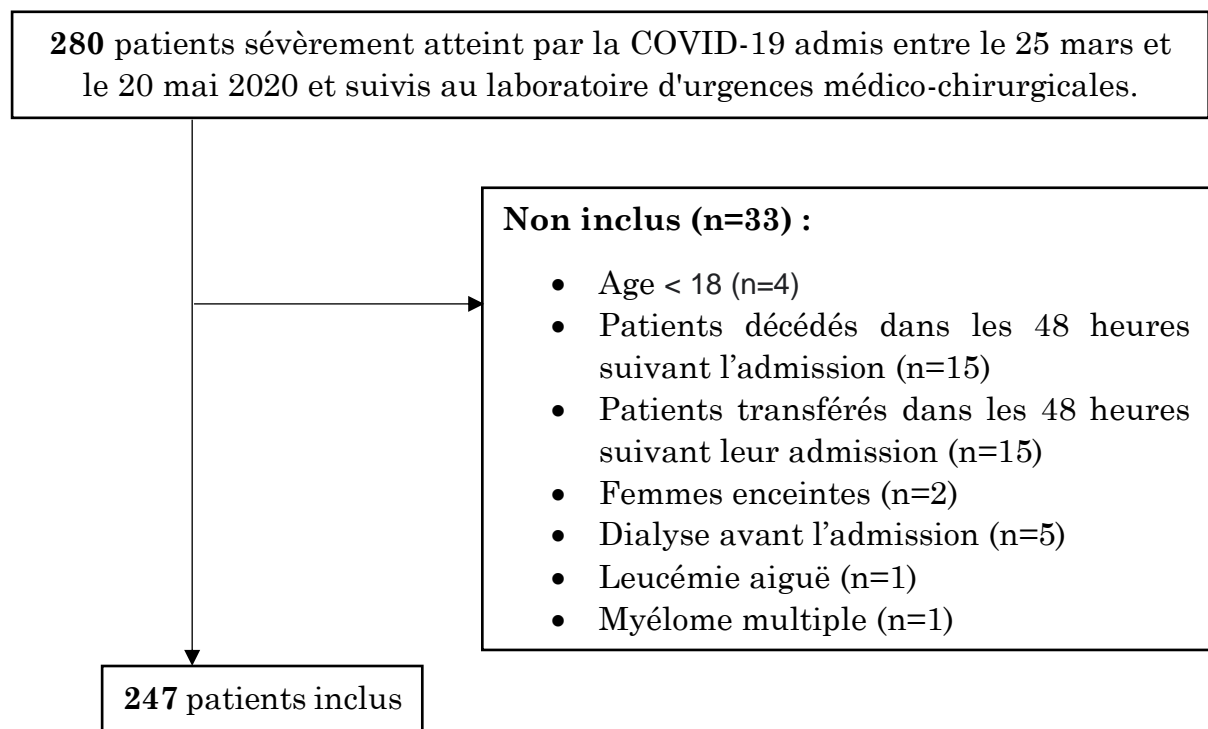
##### 3-1-1- Caractéristiques de la population étudiée :

Durant notre période d'étude nous avons colligé au total 280 patients sévèrement atteint par la Covid-19 qui ont été admis au niveau du service de réanimation et d'anesthésie et suivi biologiquement au niveau du laboratoire des urgences médico-chirurgicales du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon, entre le 25 mars et le 20 mai 2020.

Dans le but de respecter les critères d'inclusion et les objectifs que nous nous somme assignés, les cas suivants ont été exclus :

- 1) 4 patients : Age inférieure a 18 ans.
- 2) 15 patients : qui sont décédés dans les 48 heures suivant l'admission.
- 3) 15 patients : transférés dans les 48 heures suivant leur admission.
- 4) 2 patientes : femmes enceintes.
- 5) 5 patients : dialyse avant l'admission.
- 6) 1 patient : leucémie aiguë.
- 7) 1 patient : myélome multiple.

Au final, ont été inclus dans cette étude une population de 247 patients sévèrement atteint par la Covid-19.



**Figure 01 :** Constitution de la population étudiée.

### 3-1-2- Données démographiques :

#### 3-1-2-1- Répartition des patients en fonction du sexe :

Le tableau 01 présente la répartition des patients selon le sexe, les résultats sont présentés en effectif et pourcentage %.

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe.			
	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	167	80	247
<b>%</b>	67.6	32.4	100

La répartition de la population selon le sexe (Tableau 01) montre une nette prédominance masculine. La majorité des patients inclus étaient des hommes (67,6 %).

#### 3.1.2.2. L'âge moyen des patients étudiés :

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de  $64,9 \pm 10,6$  ans.

### 3-1-3- Données cliniques :

#### 3-1-3-1-Incidence de l'insuffisance rénale aiguë :

Le résultat de l'incidence de l'IRA est présent dans le tableau 2.

Dans notre étude, parmi les 247 patients sévèrement atteints par la Covid-19, 85 ont développé une IRA, soit une incidence de 34.4%.

Tableau 02 : Répartition des patients sévèrement atteints par la Covid-19 qui ont développées une IRA.			
	<b>IRA</b>	<b>NON-IRA</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	85	162	247
<b>%</b>	34.4	65.6	100

Le tableau 03 présente les stades de l'IRA développées par les patients :

- Insuffisance rénale aiguë (IRA) stade 1 : 28 patients (32.9%).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) stade 2 : 29 patients (34.1%).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) stade 3 : 28 patients (32.9%).

Tableau 03 : Répartition des patients selon les stades d'IRA.			
<b>IRA</b>	<b>Stade 1</b>	<b>Stade 2</b>	<b>Stade 3</b>
<b>N</b>	28	29	28
<b>%</b>	32.9	34.1	32.9

### 3-1-3-2- Evolution vers un état critique :

Dans notre population, 17,7% des patients ont progressé vers un état critique nécessitant une admission en l'unité de soins intensifs avec ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Etat	Critique	Non critique	Total
N	43	204	247
%	17.7	82.3	100

### 3-1-4-Evolution et pronostic :

A la fin de la période de suivi, 66 patients sont décédés en milieu hospitalier, durant les 28 jours qui suivent l'admission, soit un taux de mortalité de 26.7 %.

	Survivants	Décédés	Total
N	181	66	247
%	73.3	26.7	100

La durée moyenne de l'admission aux soins intensifs jusqu'au décès était de  $8,6 \pm 7,1$  jours, avec une fourchette de [03–28] jours.

### 3-2- Covid-19 et mortalité :

#### 3-2-1- Comparaison des caractéristiques générales des survivants et des décédés :

Dans les tableaux suivants une analyse bivariés (survivants, décédés) en fonction de l'âge et de sexe a été réalisée :

Le tableau 06 présente une comparaison en fonction de l'âge des patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

	Survivants n=181	Décédés n=66	Total	P
Age (année)	$63.4 \pm 10.3$	$69.1 \pm 10.3$	$64.9 \pm 10.6$	<b>&lt; 0.0001</b>

Les patients décédés était plus âgé que les survivants ( $p < 0.0001$ ).

Le tableau 07 présente une comparaison en fonction du sexe entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de médiane et d'interquartile.

Tableau 07 : Répartition des données en fonction de sexe.				
Sexe	Survivants	Décédés	Total	P
Hommes	116 (69.4)	51 (30.6)	167 (100)	0.05
Femmes	65 (81.2)	15 (18.8)	80 (100)	

Le taux de mortalité était plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes cependant cette association était à la limite de significativité.

### 3-2-2- Comparaison clinico-biologiques des survivants et des décédés :

Dans les tableaux suivants une analyse bivariés (survivants, décédés) des paramètres clinico-biologiques a été réalisée :

#### Les marqueurs de la fonction rénale :

Le tableau 08 présente une comparaison des taux des marqueurs de la fonction rénale entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

Tableau 08 : Les marqueurs de la fonction rénale.				
	Survivants	Décédés	Total	P
<b>CREAT (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	154 $\pm$ 130	204 $\pm$ 173	167 $\pm$ 144	<b>0.013</b>
<b>Urée (mmol/l)</b>	10.3 $\pm$ 8.0	16.4 $\pm$ 10.5	12 $\pm$ 9.1	<b>&lt; 0.0001</b>

Comparé aux survivants les patients décédés avaient des marqueurs rénaux significativement plus élevés.

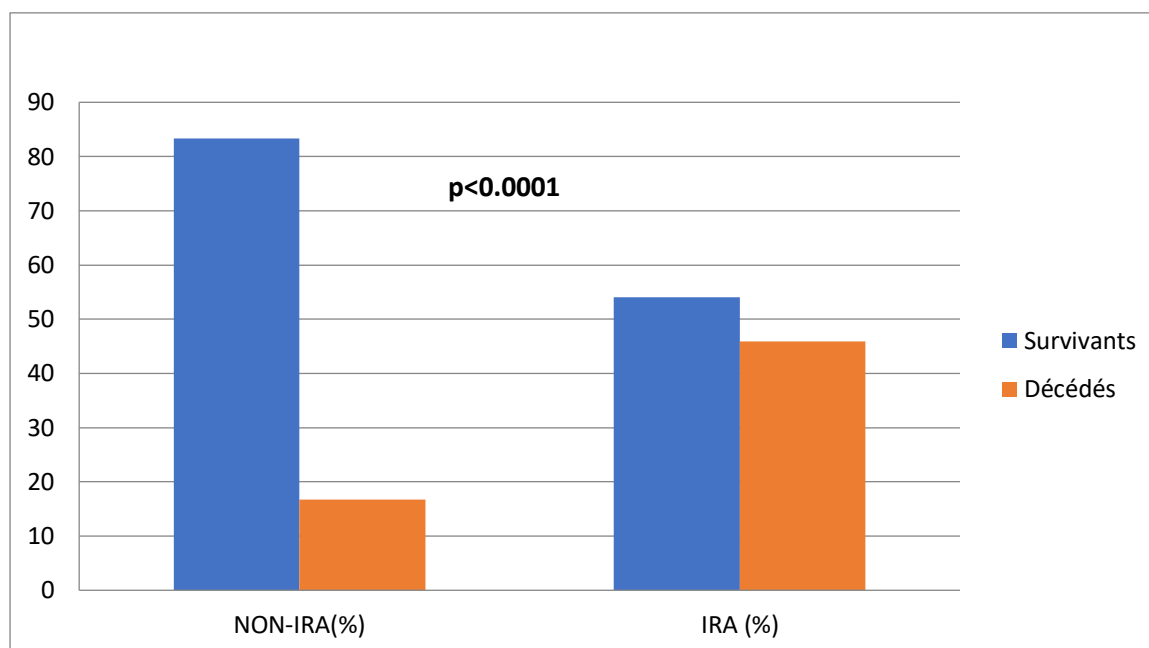
Le tableau 09 montre une comparaison du taux de mortalité entre les sujets ayant et ayant pas développé une IRA, les résultats sont présentés en nombre et pourcentage.

Tableau 09 : IRA				
IRA	Survivants	Décédés	Total	P
<b>Oui</b>	46 (25.4%)	39 (59.1%)	85 (34.4%)	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Non</b>	135 (74.6%)	27 (40.9%)	162 (65.6%)	

L'atteinte des patients par l'IRA augmente de taux de mortalité (59.1 %) de façon significative ( $p < 0.0001$ ).



Ce graphe présente une comparaison du taux de mortalité des patients atteints et non atteints d'IRA.



**Figure 02 :** Taux de mortalité à l'hôpital des patients atteints et non atteints d'IRA.

Le tableau 10 présente les différents stades d'IRA des patients survivants et décédés, les résultats sont présentés en effectif et pourcentage %.

Stade d'IRA n (%)	Survivants	Décédés	Total	P
<b>Stade 1</b>	19 (41.3%)	9 (23.1%)	28 (32.9%)	<b>0.016</b>
<b>Stade 2</b>	17 (37.0%)	12 (30.8%)	29 (34.1%)	
<b>Stade 3</b>	10 (35.7%)	18 (46.2%)	28 (32.9%)	

Le taux de mortalité augmente de façon linéaire avec le stade d'IRA ; le taux de mortalité le plus élevé a été signalé chez les patients qui ont progressé jusqu'à l'étape 3 de l'IRA (46,2 %,  $p = 0,016$ ).

### Les marqueurs inflammatoires :

Le tableau 11 présente une comparaison des taux des marqueurs inflammatoires entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

Tableau 11 : Les marqueurs inflammatoires.				
	<b>Survivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>CRP (mg/l)</b>	21.9 $\pm$ 12.6	85.5 $\pm$ 27.6	38.9 $\pm$ 33.3	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>GB (10<sup>3</sup> e/<math>\mu</math>l)</b>	10.5 $\pm$ 7.1	14 $\pm$ 6.53	11.4 $\pm$ 7.1	
<b>PNN (10<sup>3</sup> e/<math>\mu</math>l)</b>	8.4 $\pm$ 6.2	11.9 $\pm$ 6.2	9.3 $\pm$ 6.4	
<b>Plaquettes (10<sup>3</sup> e/<math>\mu</math>l)</b>	318 $\pm$ 139	251 $\pm$ 113	300 $\pm$ 136	

Comparé aux survivants les patients décédés présentaient des marqueurs inflammatoires significativement plus élevés ( $p < 0.0001$ ) sauf pour les plaquettes qui présentaient des niveaux significativement plus faibles ( $p < 0.0001$ ).

### Les électrolytes :

Le tableau 12 présente une comparaison des taux des électrolytes entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

Tableau 12 : Les électrolytes.				
	<b>Survivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Sodium (mmol/l)</b>	135.9 $\pm$ 4.6	129.2 $\pm$ 7.1	134.1 $\pm$ 6.1	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Potassium (mmol/l)</b>	4.18 $\pm$ 0.78	4.3 $\pm$ 0.95	4.21 $\pm$ 0.83	0.25

Comparé aux survivants les patients décédés présentaient des taux de natrémie significativement plus faibles ( $p < 0.0001$ ) et pour la kaliémie la différence était non significative ( $p = 0.25$ ).

### La glycémie :

Le tableau 13 présente une comparaison des taux de la glycémie entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

Tableau 13 : La glycémie.				
	<b>Survivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Glucose (mmol/l)</b>	9.7 $\pm$ 4.8	12.3 $\pm$ 7.2	10.3 $\pm$ 5.6	<b>0.001</b>

Comparé aux survivants les patients décédés présentaient des taux de glycémie significativement plus élevés ( $p = 0.001$ ).

### Les enzymes et marqueurs hépatiques :

Le tableau 14 présente une comparaison des taux des enzymes et marqueurs hépatiques entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

Tableau 14 : Les enzymes et marqueurs hépatiques.				
	<b>Survivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>LDH (IU/l)</b>	436.8 $\pm$ 311	655.5 $\pm$ 426	495 $\pm$ 358.5	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>ASAT (IU/l)</b>	57.8 $\pm$ 47.7	127.7 $\pm$ 216	76 $\pm$ 122	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>ALAT (IU/l)</b>	41.4 $\pm$ 37.4	86.9 $\pm$ 173	53 $\pm$ 96.9	<b>0.001</b>
<b>GGT (IU/l)</b>	48.1 $\pm$ 37.8	76 $\pm$ 118.1	55.5 $\pm$ 69.8	<b>0.006</b>
<b>PAL (IU/l)</b>	170.8 $\pm$ 91	228.7 $\pm$ 323	186 $\pm$ 186	<b>0.038</b>
<b>Bilirubine total(<math>\mu</math>mol/l)</b>	21 $\pm$ 11	47 $\pm$ 71	15.8 $\pm$ 21.9	<b>&lt; 0.0001</b>

Comparé aux survivants les patients décédés présentaient tous des marqueurs et enzymes hépatiques significativement élevés et cela se voit clairement dans les valeurs de P :

- LDH :  $p < 0.0001$
- ASAT :  $p < 0.0001$
- ALAT :  $p = 0.001$
- GGT :  $p = 0.006$
- PAL :  $p = 0.038$
- BT :  $p < 0.0001$

### GR et hémoglobine :

Le tableau 15 présente une comparaison des taux de GR et hémoglobine entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

Tableau 15 : GR et hémoglobine.				
	<b>Survivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>GR (<math>10^6</math> e/<math>\mu</math>l)</b>	4.47 $\pm$ 0.77	4.15 $\pm$ 0.88	4.38 $\pm$ 0.81	<b>0.013</b>
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	12.7 $\pm$ 2.02	12.1 $\pm$ 2.4	12.5 $\pm$ 2.1	0.11

Comparé aux survivants les patients décédés présentaient des niveaux significativement plus faibles de GR ( $p = 0.013$ ) et pour l'hémoglobine la différence était non significative ( $p = 0.11$ ).

### Les marqueurs nutritionnels :

Le tableau 16 présente une comparaison des taux des marqueurs nutritionnels entre les patients survivants et décédés, les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  écarts types.

Tableau 16 : Les marqueurs nutritionnels.				
	<b>Survivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Albumine (g/l)</b>	36.5 $\pm$ 5.1	30 $\pm$ 4.5	34.7 $\pm$ 5.7	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Protéines totales (g/l)</b>	69.5 $\pm$ 7.2	62 $\pm$ 7.7	67.5 $\pm$ 8	<b>&lt; 0.0001</b>

Comparé aux survivants les patients décédés présentaient des marqueurs nutritionnels significativement plus faibles ( $p < 0.0001$ ).

### Cas critiques :

Le tableau 17 montre le taux de mortalité chez les patients qui ont développé un état critique, les résultats sont présentés en effectif et pourcentage %.

Tableau 17 : Cas critiques.				
<b>Cas critiques</b>	<b>Survivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Oui</b>	18 (9.9%)	25 (37.9%)	43 (17.7%)	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Non</b>	163 (90.1%)	41 (62.1%)	204 (82.3%)	

Le nombre des patients décédés qui ont un état critique et admis en soin intensive est significativement plus élevé ( $p < 0.0001$ ).

Le tableau 18 est un tableau récapitulatif de tous les paramètres :

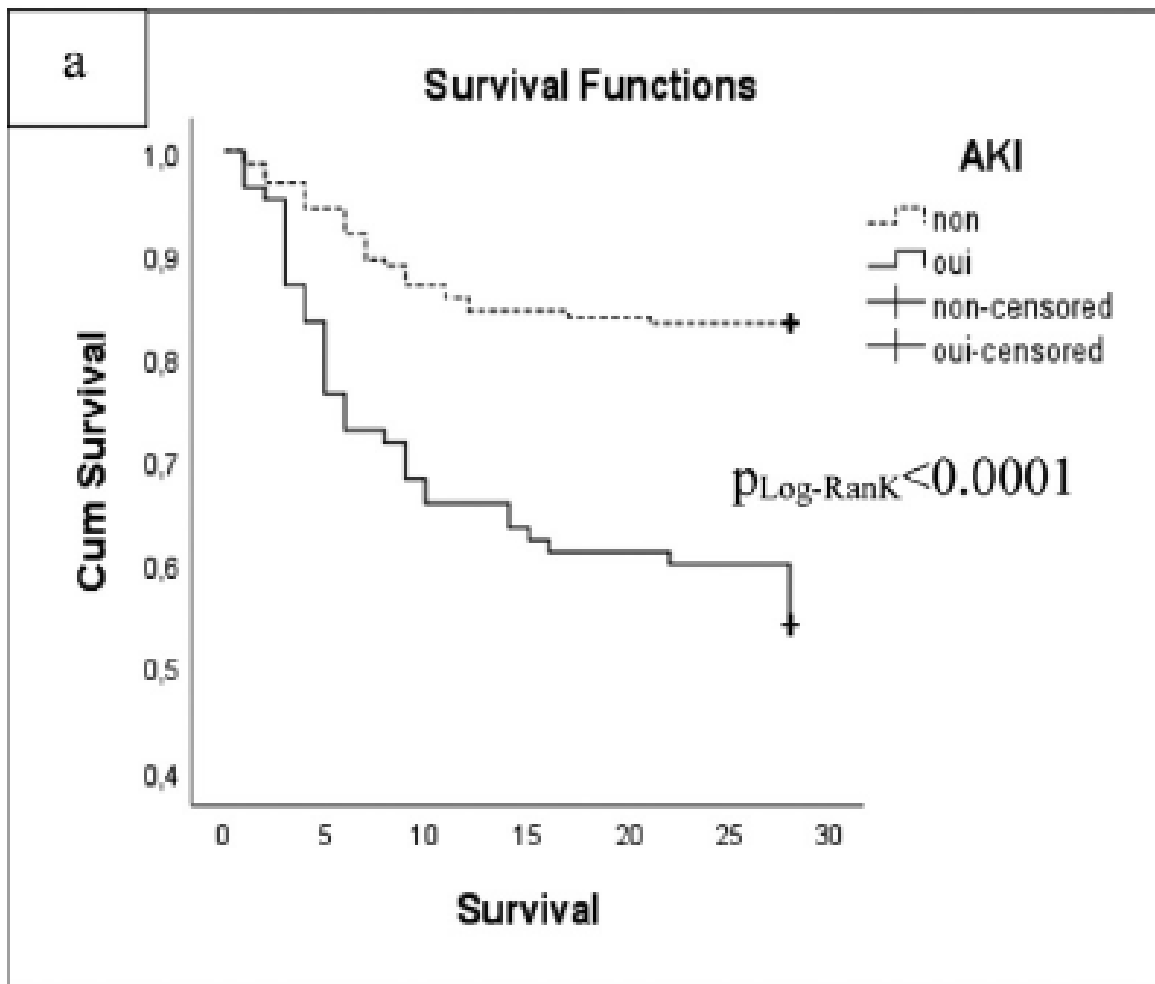
Tableau 18 : Caractéristiques biologiques et résultats des patients sévèrement atteints de COVID-19.				
Paramètres	Total n=247	Survivants n=181 (73.3)	Décédés n=66 (26.7)	P
Hommes n (%)	167 (67.6)	116 (64.1)	51 (77.3)	0.05
Femmes n (%)	80 (32.4)	65 (81.2)	15 (18.8)	
Age (année)	64.9 ± 10.6	63.4 ± 10.3	69.1 ± 10.3	< 0.0001
GR (10 <sup>6</sup> e/µl)	4.38 ± 0.81	4.47 ± 0.77	4.15 ± 0.88	0.013
Hb (g/dl)	12.5 ± 2.1	12.7 ± 2.02	12.1 ± 2.4	0.11
GB (10 <sup>3</sup> e/µl)	11.4 ± 7.1	10.5 ± 7.1	14 ± 6.53	< 0.0001
PNN (10 <sup>3</sup> e/µl)	9.3 ± 6.4	8.4 ± 6.2	11.9 ± 6.2	< 0.0001
Plaquettes (10 <sup>3</sup> e/µl)	300 ± 136	318 ± 139	251 ± 113	< 0.0001
CRP (mg/l)	38.9 ± 33.3	21.9 ± 12.6	85.5 ± 27.6	< 0.0001
Glucose (mmol/l)	10.3 ± 5.6	9.7 ± 4.8	12.3 ± 7.2	0.0001
CREAT (µmol/l)	167 ± 144	154 ± 130	204 ± 173	0.013
Urée (mmol/l)	12 ± 9.1	10.3 ± 8.0	16.4 ± 10.5	< 0.0001
Sodium (mmol/l)	134.1 ± 6.1	135.9 ± 4.6	129.2 ± 7.1	< 0.0001
Potassium (mmol/l)	4.21 ± 0.83	4.18 ± 0.78	4.3 ± 0.95	0.25
LDH (IU/l)	495 ± 358.5	436.8 ± 311	655.5 ± 426	< 0.0001
ASAT (IU/l)	76 ± 122	57.8 ± 47.7	127.7 ± 216	< 0.0001
ALAT (IU/l)	53 ± 96.9	41.4 ± 37.4	86.9 ± 173	0.001
GGT (IU/l)	55.5 ± 69.8	48.1 ± 37.8	76 ± 118.1	0.006
PAL (IU/l)	186 ± 186	170.8 ± 91	228.7 ± 323	0.038
Bilirubine total(µmol/l)	15.8 ± 21.9	21 ± 11	47 ± 71	< 0.0001
Albumine (g/l)	34.7 ± 5.7	36.5 ± 5.1	30 ± 4.5	< 0.0001
Protéines totales (g/l)	67.5 ± 8	69.5 ± 7.2	62 ± 7.7	< 0.0001
Cas critiques n (%)	43 (17.7)	18 (9.9)	25 (37.9)	< 0.0001
IRA n (%)	85 (34.4)	46 (25.4)	39 (59.1)	< 0.0001
IRA stade 1 n (%)	28 (32.9%)	19 (41.3%)	9 (23.1%)	0.016
IRA stade 2 n (%)	29 (34.1%)	17 (37.0%)	12 (30.8%)	0.016
IRA stade 3 n (%)	28 (32.9%)	10 (35.7%)	18 (46.2%)	0.016
Durée de survie (jours) [min-max]	8.6 ± 7.1 [03–28]	/	/	/

### 3-3-Impact de l'IRA sur le taux de mortalité à l'hôpital :

Dans notre étude les IRA survenant au cours des périodes d'hospitalisation étaient fortement liées à une augmentation considérable du taux de mortalité :

Le taux de mortalité chez les patients non atteints d'IRA est de 16.7 %, par rapport aux patients atteints d'IRA qui est de 45.9 % (Fig. 2).

L'analyse de la courbe de survie de Kaplan-Meier ou la mortalité cumulée en milieu hospitalier confirme la qualité pronostique de ce facteur. En effet, la courbe semble significativement décalée dans les premiers jours de l'hospitalisation ( $p_{\text{Log-Rank}} < 0.0001$ ), ce qui indique une probabilité réduite de survie dans le groupe à risque (Fig. 3).



**Figure 03 :** Courbe de Kaplan-Meier pour la mortalité cumulé brute en milieu hospitalier par l'IRA.

### 3-4- Impact de l'IRA sur le risque de mortalité à court terme :

Le risque relatif de mortalité à court terme lié à l'IRA chez les patients sévèrement atteints par la Covid-19 a été évalué au moyen d'une régression de Cox proportionnelle univariée et multivariée. Une analyse multivariée utilisant la régression logistique permet de calculer les RR et leurs intervalles de confiance. Ces derniers représentent une mesure de dépendance entre les différentes variables.

Tableau 19 : Analyse de régression de Cox univariée et multivariée de l'association entre l'IRA, ses composantes et le décès à l'hôpital chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19.						
Biomarqueurs de la fonction rénale	Model 1		Model 2		Model 3	
	RR (95%IC)	P	RR (95%IC)	P	RR (95%IC)	P
NON-IRA	1	-	1	-	1	-
IRA	3.25 (1.99–5.3)	<b>&lt;0.0001</b>	3.2 (1.94–5.28)	<b>&lt;0.0001</b>	2.03 (1.17–3.6)	<b>0.012</b>
CREAT normale	1	-	1	-	1	-
CREAT élevé	2.85 (1.7–4.76)	<b>&lt;0.0001</b>	3.01 (1.78–5.1)	<b>&lt;0.001</b>	1.9 (1.1–3.4)	<b>0.027</b>
Urée normale	1	-	1	-	1	-
Urée élevé	3.3 (1.9–5.7)	<b>&lt;0.0001</b>	3.26 (1.87–5.6)	<b>&lt;0.0001</b>	2.4 (1.35–4.3)	<b>0.003</b>

RR : risque relatif, 95% IC : 95% intervalle de confiance, CREAT : créatinine, modèle 1 : modèle non ajusté, Modèle 2 : ajusté en fonction de l'âge et du sexe, Modèle 3 : ajusté en fonction de la gravité de la maladie, de la glycémie, du ASAT, du CRP et du LDH.

A travers ces résultats, on note que :

1-Dans le modèle non ajusté (model 1), on a constaté que :

- Les patients avec IRA acquise pendant l'hospitalisation présentaient un risque relatif (RR) pour la mortalité à l'hôpital d'environ 3,25 fois plus élevé (IRA : RR = 3,25, IC à 95 % [1,99–5,3],  $p < 0,0001$ ).
- Les patients avec un taux de créatinine sérique élevé ont un risque relatif (RR) pour la mortalité à l'hôpital d'environ 2.85 fois plus élevé (IRA : RR = 2.85, IC à 95 % [1,7–4.76],  $p < 0,0001$ ).
- Les patients avec un taux d'urée élevé ont un risque relatif (RR) pour la mortalité à l'hôpital d'environ 3.3 fois plus élevé (IRA : RR = 3.3, IC à 95 % [1,9–5.7],  $p < 0,0001$ ).

2- l'ajustement en fonction de l'âge et du sexe (model 2) n'a pas eu d'influence sur ce risque.

3-Toutefois, après ajustement supplémentaire (model 3) pour la sévérité de la maladie, la glycémie, ASAT, CRP et LDH, les risques relatifs étaient légèrement atténués à 2,03 pour l'IRA, 1.9 pour CREAT élevé et 2.4 pour urée élevé, bien que la significativité statistique ait toujours été maintenue (IRA : RR ajustée = 2,03, IC à 95 % [1,17–3,6],  $p = 0,012$ ). (CREAT : RR ajustée= 1.9, IC à 95 % [1.1–3.4],  $p = 0,027$ ). (Urée élevé : RR ajustée = 2.4, IC à 95 % [1.35–4.3],  $p = 0,003$ ).

La régression de Cox univariée et multivariée montre que les niveaux élevés de créatinine et d'urée, mesurés à l'admission, étaient significativement associés à un risque plus élevé de mortalité à court terme.



#### **4-Discussion :**

La COVID-19 est une nouvelle pathologie virale principalement considérée comme une maladie respiratoire, mais le rein peut être l'une des cibles de l'infection par le Sars-CoV-2, puisque le virus pénètre dans les cellules par le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, qui se trouve en abondance dans le rein. L'information sur l'atteinte rénale liée à la COVID-19 évolue rapidement.

L'insuffisance rénale aiguë au cours de l'infection sévère par le SARS-CoV-2 est fréquente, et est associée à une surmortalité. Elle est multifactorielle, faisant intervenir des mécanismes plus spécifiques à la COVID-19 (invasion virale, endothélite et thrombose, activation du système rénine angiotensine aldostérone, et élévation de cytokines pro-inflammatoires) et des mécanismes indirects (défaillance hémodynamique, effet de la ventilation mécanique, iatrogénie).

Notre étude rétrospective, monocentrique est effectuée dans le but d'étudier l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints du COVID-19 et de déterminer son impact sur la mortalité.

Il s'agit d'une étude de cohorte, comprenant 247 patients sévèrement atteints de COVID-19. Les résultats les plus pertinents de cette étude sont décrits par la présence d'un lien positif entre l'apparition de l'IRA pendant l'hospitalisation et la mortalité à court terme liée à la COVID-19.

Dans notre étude, parmi les 247 patients, 34,4 % ont développés une insuffisance rénale aiguë (IRA) avec une prédominance masculine. Cette incidence n'est pas trop éloignée de celles retrouvées dans les premières études effectuées en Chine qui est de 23% (moyenne 14-35%) [83].

En revanche, les études les plus récentes, principalement réalisées en Europe ou aux États-Unis, retrouvent une incidence plus élevée d'IRA, souvent au-delà de 50 % [84].

Argenziano [85], dans une étude réalisée aux États-Unis (New York) incluant 1000 patients a rapporté une incidence rénale de 33.9% et pour les patients admis en soin intensif (n=236) l'incidence était de 78%. Dans une autre étude récente réalisée en Europe par Joseph et al [95], ayant porté sur 100 patients, 81% ont développées une insuffisance rénale aiguë (IRA). En Chine, Xia [79] a trouvé sur une population de 81 patients victimes de Covid-19 une incidence d'IRA de l'ordre de 50,6 %. Et enfin, Pei et al [96] ont trouvé sur une population de 333 patients victimes de COVID-19 à Wuhan une incidence d'IRA de 10.5%.

Ces différences d'incidence observées entre notre population, la Chine et les pays occidentaux sont probablement attribuables à la non-uniformité des définitions de l'IRA et à la grande hétérogénéité des patients étudiés, surtout en ce qui concerne l'âge, les comorbidités et la gravité des symptômes. 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.

Notre étude a permis d'identifier les différents stades d'IRA qui ont été développés par les patients atteints de COVID-19, on a constaté que 32.9% des patients ont développés une IRA de stade 1 et 3 et 34.1% des patients ont développés une IRA de stade 2.

Joseph et al [95], ont également identifier les différents stades d'IRA qui ont été développés parmi les 100 patients étudiés, ils ont trouvé que 44% des patients ont développés une IRA de stade 1, 10% une IRA de stade 2 et 27 % une IRA de stade 3. Pei et al [96] ont trouvé sur 35 patients atteints d'IRA, 45.7% des patients ont développés une IRA de stade 1, 22.9% une IRA de stade 2 et 31.4 % une IRA de stade 3.

Selon différentes études de littérature [79,84] l'IRA a été survenu avec des sévérité variable, 25 à 35 % des patients ont développé une IRA de stade 1, 4 à 35 % des patients ont développé une IRA de stade 2 et 30 à 63 % des patients ont développé une IRA de stade 3.

La survenue de l'IRA associée à l'infection sévère par le SARS-CoV-2 est également fortement corrélée à la mortalité. Durant notre étude, 59.1 % des patients développant une IRA étaient décédés au cours de leurs hospitalisations. Dans une méta-analyse menée par Robbin-Juarez et al [86], la mortalité chez les patients développant une IRA était environ de 52 %, avec un Odd ratio de 15,27 ; (95 % CI 4,82-48,36). Pei et al [96], ont trouvé un taux de mortalité de 57.1% chez les patients atteints d'IRA qui est en accord avec le taux de mortalité de notre étude. Par contre Joseph et al [95], ont trouvé un taux de mortalité de 35% qui est plus bas par rapport au notre étude.

Les résultats de l'analyse de régression de Cox univariée et multivariée de l'association entre l'IRA, ses composantes et le décès à l'hôpital chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19 dans notre étude ont montré que les patients atteints d'IRA ont un risque relatif 3,25 fois plus élevé de mortalité par rapport aux patients non atteints d'IRA, cet résultat de risque relatif concorde avec les résultats trouver par d'autres études comme celle de Joseph et al [95] qui ont trouvé un risque relatif de 3.08 fois plus élevé.

D'après les résultats de notre étude le taux de mortalité chez les patients atteints de Covid-19 augmente de façon linéaire avec la sévérité de l'IRA, plus le stade d'IRA avance plus la mortalité augmente. Des résultats comparables ont été rapportés par une étude chinoise, parue dans *Kidney International*, dans laquelle le risque de décès augmentait avec la sévérité de l'IRA, après ajustement à l'âge,

la sévérité et les comorbidités des patients [87], les risques relatifs rapportés par l'auteur sont : Risque relatif (RR) 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.

En outre, il a été signalé que des niveaux élevés des marqueurs rénaux (CREAT et urée), évalués dès la phase d'admission, ainsi que la perte soudaine de la fonction rénale, sont de puissants prédicteurs de mauvais pronostic à court terme de la COVID-19 [88,89,90]. Cette perte soudaine de la fonction rénale est susceptible d'être multifactorielle [88,91], déclenchée par une infiltration cellulaire directe par le virus SARS-COV-2.

En effet, Des résultats ont été rapportés par plusieurs études qui ont démontré que ce virus utilise la voie de conversion de l'enzyme angiotensine 2 (ACE2) récepteur comme une passerelle intracellulaire [92,93,94], ces récepteurs sont particulièrement abondants dans les voies urinaires, où ils sont plus de 100 fois plus disponibles que dans les organes respiratoires [8]. D'autres mécanismes indirects peuvent également être impliqués, comme ceux qui sont secondaires à l'hémolyse, à la rhabdomyolyse, au syndrome cardio-rénal, à l'hypoxie, à l'hypoperfusion et à divers processus inflammatoires exacerbés en réponse à l'infection virale ou à la surinfection bactérienne [91].

Dans notre enquête, on a constaté une élévation d'autres paramètres biologiques tels que les marqueurs inflammatoires (CRP, GB, PNN), la glycémie, GR, les enzymes et marqueurs hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, BT, LDH, GGT) chez les patients décédés qui présentaient des taux nettement élevés par rapport aux patients survivants, des résultats similaires ont été tirées par d'autres études [90,102] où ils ont trouvé des valeurs élevées chez les décédés par rapport aux survivants. Par contre on a constaté une diminution de quelques paramètres biologiques chez les patients décédés par rapport aux patients survivants tels que les plaquettes, la natrémie, et les marqueurs nutritionnelles (albumine, Protéines totales), des résultats pareils sont retrouvés dans la littérature, comme l'étude de Roberto de la Rica et al [97] portant sur l'association des faibles niveaux d'albumine et le mauvais résultat des patients atteints de COVID-19 dans une étude rétrospective de cohorte de 52 patients hospitalisé en Espagne.

L'âge moyen de nos patients était de  $63.4 \pm 10.3$ , un âge plus élevé que celui rapporté dans d'autres enquêtes comme l'étude de Argenziano [85] (où l'âge est compris entre 51 et 77 ans) et l'étude de Joseph [95] où l'âge moyen était de 60 ans (54–68), ce paramètre justifie probablement le taux élevé de mortalité dans notre population (26.7%) vu qu'il a été constaté que l'âge avancé est significativement lié à mortalité chez les patients COVID-19 en raison d'une fréquence élevée de pathologies chroniques chez les individus de cette tranche d'âge.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés en tenant compte de certaines limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude uni-centrique ; des études portant sur des échantillons de plus grande taille sont encouragées. Deuxièmement, le diagnostic de lésion rénale ainsi que les valeurs de protéinurie et le débit urinaire n'ont pas été documentés dans cette étude donc certain cas peut être mis-classifié. Troisièmement, c'est la 1ère étude qui a été réalisé en Algérie et la prévalence d'IRA peut être sous-estimer.

## **5-Conclusion :**

La COVID-19 affecte les individus par différentes manières, la plupart des personnes infectées développent une forme légère à modérée de la maladie et guérissent sans hospitalisation. Mais dans un certain cas, ce virus pose un grand problème à l'échelle organique chez l'homme, plusieurs perturbations des bilans biochimiques ont été remarqués chez les patients atteints de COVID-19.

Dans notre étude, nous avons étudié l'incidence de l'insuffisance rénale aigue chez les patients atteints du COVID-19 et son impact sur le pronostic à court terme.

L'IRA est très fréquente chez les patients sévèrement atteints de COVID-19 dont l'incidence dans notre étude est de 34.4% et dans certaines cohortes atteint jusqu'à 30 %.

Dans notre étude, une interaction a été mise en évidence entre l'IRA et la mortalité à court terme due à la Covid-19. La surveillance de la fonction rénale devrait être effectuée systématiquement dès les premiers stades d'admission.

Le taux de créatinine sérique et d'urée mesurés à l'admission étaient significativement associés à un risque plus élevé de mortalité à court terme.

En outre, des tests de créatinine sérique plus fréquents doivent être effectués chez tous les patients afin d'augmenter la probabilité d'un diagnostic précoce d'IRA et afin d'améliorer le pronostic vital.

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude suggèrent que l'évaluation biochimique initiale fournit un outil utile de stratification des risques pour les patients atteint de la COVID-19.

## BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Darriverre, Lucie, Fabienne Fieux, et Christophe de la Jonquière. « COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation ». *Le Praticien En Anesthésie Réanimation* 24, n° 4 (septembre 2020) : 207-11. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.004>.
- [2] Masson, Elsevier. « Combined effect of Controlling Nutritional Status and Acute Kidney Injury on severe COVID-19 short-term outcomes ». EM-Consulte. Consulté le 21 juin 2021. <https://www.em-consulte.com/article/1449134/combined-effect-of-controlling-nutritional-status->.
- [3] SRLF. « Insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID-19 en soins intensifs ». Consulté le 11 avril 2021. <https://www.srlf.org/article-revue/insuffisance-renale-aigue-patients-covid-19-soins-intensifs>.
- [4] Jia HP, Look DC, Shi L et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005;79(23):14614-21.
- [5] Bonny, V., A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier. « COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages ». *La Revue De Medecine Interne* 41, n° 6 (juin 2020): 375-89. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.
- [6] Jamai Amir, Imane, Zina Lebar, Ghita yahyaoui, et Mustapha Mahmoud. « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique ». *Option/Bio* 31, n° 619 (2020): 15-20. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(20\)30178-1](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(20)30178-1).
- [7] De Wilde, A. H., Snijder, E. J., Kikkert, M., & van Hemert, M. J. (2017). Host Factors in Coronavirus Replication. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. doi:10.1007/82\_2017\_25
- [8] Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S. Schiergens, et al. « SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor ». *Cell* 181, n° 2 (16 avril 2020): 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [9] Plaçais, L., et Q. Richier. « COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie ». *La Revue de Médecine Interne* 41, n° 5 (1 mai 2020): 308-18. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>.
- [10] Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.

- [11] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
- [12] Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.30.926477>.
- [13] Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> sitrep3.
- [14] Chen, Huijun, Juanjuan Guo, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, Wei Zhang, Jiafu Li, et al. « Clinical Characteristics and Intrauterine Vertical Transmission Potential of COVID-19 Infection in Nine Pregnant Women: A Retrospective Review of Medical Records ». *The Lancet* 395, n° 10226 (7 mars 2020): 809-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
- [15] Du, Z., Xu, X., Wu, Y., Wang, L., Cowling, B. J., & Meyers, L. A. (2020). Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerging Infectious Diseases*, 26(6). doi:10.3201/eid2606.200357.
- [16] Bulut, Cemal, et Yasuyuki Kato. « Epidemiology of COVID-19 ». *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES* 50, n° SI-1 (21 avril 2020): 563-70.
- [17] Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. « Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study ». *The Lancet* 395, n° 10229 (28 mars 2020): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [18] « Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis - *The Lancet Infectious Diseases* ». Consulté le 30 janvier 2021. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30243-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30243-7/fulltext).
- [19] Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. *Int J Infect Dis* 2020 ;93 :33-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.031>.
- [20] « Maladie à coronavirus 2019 ». In Wikipédia, 5 février 2021. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Maladie %C3%A0 coronavirus 2019&oldid=179604945](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Maladie_%C3%A0_coronavirus_2019&oldid=179604945).
- [21] « L'Algérie se mobilise face aux trois cas de Covid-19 ». *Le Monde.fr*, 3 mars 2020. [https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/03/03/l-algerie-se-mobilise-face-aux-trois-cas-de-covid-19\\_6031670\\_3212.html](https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/03/03/l-algerie-se-mobilise-face-aux-trois-cas-de-covid-19_6031670_3212.html).

[22] « Carte épidémiologique – وزارة الصحة و السكان و إصلاح المستشفيات بمساهمة وزارة البريد و المواصلات السلكية واللاسلكية ». Consulté le 8 février 2021. <http://covid19.sante.gov.dz/carte/>.

[23] « Pandémie de Covid-19 en Algérie — Wikipédia ». Consulté le 8 février 2021. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Pand%C3%A9mie\\_de\\_Covid-19\\_en\\_Alg%C3%A9rie](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pand%C3%A9mie_de_Covid-19_en_Alg%C3%A9rie).

[24] Guan, Wei-jie, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, et al. « Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China ». *New England Journal of Medicine* 382, n° 18 (30 avril 2020): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

[25] Sciences et Avenir. « Coronavirus : des engelures aux mains ou aux pieds pourraient être un nouveau symptôme du Covid-19 ». Consulté le 27 février 2021. [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/dermato/coronavirus-des-engelures-aux-mains-ou-aux-pieds-pourraient-etre-un-nouveau-symptome-du-covid-19\\_143285](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/dermato/coronavirus-des-engelures-aux-mains-ou-aux-pieds-pourraient-etre-un-nouveau-symptome-du-covid-19_143285).

[26] Loon, S-C. « The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in Tears ». *British Journal of Ophthalmology* 88, n° 7 (1 juillet 2004): 861-63. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>.

[27] Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, et al. « Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China ». *The Lancet* 395, n° 10223 (15 février 2020): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

[28] Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, et al. « Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China ». *JAMA* 323, n° 11 (17 mars 2020): 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

[29] Pan, Feng, Tianhe Ye, Peng Sun, Shan Gui, Bo Liang, Lingli Li, Dandan Zheng, et al. « Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ». *Radiology* 295, n° 3 (13 février 2020): 715-21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.

[30] Hopitaux Universitaires de Genève. Nouveau coronavirus : réalité et incertitudes, 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=-tqQzQSKiEg>.

[31] Xie X, Zhong Z, Zhao W et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;200343.

[32] Li Y, Yao L, Li J et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. *J Med Virol*. 2020 ; 1-6.

[33] Guo L, Ren L, Yang S et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (Covid-19). *Clin Infect Dis* 2020 ; ciaa310.



- [34] Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to Sars-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*2020.
- [35] Maes, Tania, Ken Bracke, et Guy G. Brusselle. « COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? » *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 202, n° 1 (1 juillet 2020): 8-10. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1651ED>.
- [36] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269-271.
- [37] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents*. 2020:105949.
- [38] Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. May 7. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
- [39] <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesiviraccelerates-recovery-advanced-COVID-19> accessed on April 29, 2020.
- [40] Li H, Chen C, Hu F, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020. May 5;1-9. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3.
- [41] Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*2009; 7:226–36.
- [42] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;11:298.
- [43] Zone International- ICI.Radio-Canada.ca, 'Poutine affirme que la Russie a inventé un vaccin contre la COVID-19 | Coronavirus', Radio-Canada.ca (Radio-Canada.ca) <<https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1725751/poutine-vaccin-covid-coronavirus>> [accessed 1 March 2021].
- [44] Le Point magazine, 'Covid-19 : un vaccin « efficace à 90 % », selon des résultats préliminaires', Le Point, 2020 <[https://www.lepoint.fr/sante/covid-19-un-vaccin-efficace-a-90-selon-des-resultats-preliminaires-09-11-2020-2400143\\_40.php](https://www.lepoint.fr/sante/covid-19-un-vaccin-efficace-a-90-selon-des-resultats-preliminaires-09-11-2020-2400143_40.php)> [accessed 1 March 2021].
- [45] X.Valette, N.Terzi, D.du Cheyron. Quelle définition pour l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. *Réanimation* (2010)19,431.440.

- [46] Marie-Noëlle. perladi. Néphrologie et trouble hydro électrolytique. St-Louis. Paris: Elsevier mâcon SAS ;2014.
- [47] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 2 : AKI Definition. *Kidney International Supplements* 2012, 2 :7–24.
- [48] CUEN de NÉPHROLOGIE 7em édition collection dirigée par J.-S. Hulot ; Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie.
- [49] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute rénal failure – définition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conférence of the Acute dialysis quality initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8: R204-12.
- [50] Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and Costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365—70.
- [51] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of sérum créatinine Predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery:a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1597—605.
- [52] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11: R31.
- [53] Lai Singbartl and jhon A.Kellum. Akin the ICU: définition, epidemiology, risk, stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012 ;81(9) :819-825.
- [54] D.Guerrot, F.Tamion, insuffisance rénal aigue : le point de vue de réanimateur, *journal européen des urgences et de réanimation* (2013) 25,13-17.
- [55] Don BR, Rodriguez RA, Humphries MA. Acute renal failure Associated with pigmenturia or Crystal deposits.In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney*.Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins;2001.p.1299–328.
- [56] Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62:1539-49.
- [57] Michael Bedford, Paul E Stevens, Toby WK Wheeler and Christopher KT Farmer; What is the real impact of acute kidney injury? *BMC nephrology* 2014, 15,95.
- [58] Paweena Susantitaphong, Dinna N.Cruz, Jorge Cerda, Maher Abulfaraj, Fahad Alqahtani, Ioannis Koulouridis, and Bertrand L. Jaber, World incidence of AKI : A méta-analyse *Clin j Am Soc Nephrol* 8 : 1482-1493, septembre ,2013 DOI:10.2215/CJN.00710113.

- [59] Tomlanovich S, Golbetz H, Perlroth M, et al. Limitation of creatinine in quantifying the severity of cyclosporin-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:332–7.
- [60] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality and non-Recovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288:2547–53.
- [61] Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1669–77.
- [62] Lameire N, Van Biessen W, Vanholder R. Acute kidney injury. *Lancet* 2008; 372:1863–5.
- [63] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, et al. Early detection of Acute renal failure by serum cystatine C. *Kidney Int* 2004; 66:1115–22.
- [64] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, et al. NGAL as a biomarker for Acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005 ; 365 :1231–8.
- [65] Hanw K, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62:237–44.
- [66] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early Diagnostic marker for acute kidney injury and predict mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3046–52.
- [67] Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk Stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:9.
- [68] R.-J.Anderson, D.-W.Barry, diagnostic clinique et biologique de l'insuffisance rénale aiguë, *EMC néphrologie* 2005.
- [69] C. cornet, M-R, Losser, L. jacob. Insuffisance rénale aiguë *Encyclopédie médico-chirurgicale*.2008.
- [70] Lacour, Bernard, et Ziad Massy. « L'insuffisance rénale aiguë ». *Revue Francophone des Laboratoires, Rein et pathologies* (1), 2013, n° 451 (1 avril 2013) : 55-58. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71995-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71995-6).
- [71] Su H, Yang M, Wan C, et al (2020) Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International* 98: 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
- [72] Chen C, Lee J, Johnson AE, et al (2017) Right Ventricular Function, Peripheral Edema, and Acute Kidney Injury in Critical Illness. *Kidney Int Rep* 2: 1059–1065. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.05.017.

- [73] Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al (2020) Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 383: 590-592. DOI: 10.1056/NEJMc2011400.
- [74] 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.
- [75] Cheng Y, Luo R, Wang K, et al (2020) kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 97: 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- [76] Hong D, Long L, Wang AY, et al (2020) Kidney manifestations of mild, moderate and severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Clinical Kidney Journal* 13: 340–346. DOI: org/10.1093/ckj/sfaa083.
- [77] Rubin S, Orieux A, Prevel R, et al (2020) Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. *Clinical Kidney Journal* 13: 354-361. DOI: 10.1093/ckj/sfaa099.
- [78] Kormann R, Jacquot A, Alla A, et al (2020) Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clinical Kidney* 13: 362-370. DOI: 10.1093/ckj/sfaa109.
- [79] Xia P, Wen Y, Duan Y, et al (2020) Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol* 8: 475-481. DOI: 10.1681/ASN.2020040426.
- [80] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, the species and its viruses—a statement of the CoronavirusStudy Group. *Microbiology* 2020, preprint: PPR112387.
- [81] Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97:829–38.
- [82] Kellum A, Lameire N, Aspelin P, et al. kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1.
- [83] Hu L, Chen S, Fu Y, et al (2020) Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71: 2089-2098. DOI: 10.1093/cid/ciaa539.
- [84] Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al (2020) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International* 98: 209–218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006

- [85] Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al (2020) Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 369. DOI: 10.1136/bmj.m1996.
- [86] Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al (2020) Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney International Reports* 5: 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013.
- [87] Li C, Xu L, Guan C, et al. Malnutrition screening and acute kidney injury in hospitalised patients: a retrospective study over a 5-year period from China. *Br J Nutr* 2020;123:337–46.
- [88] Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97:829–38.
- [89] Kuroda D, Sawayama H, Kurashige J, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *Gastric Cancer* 2018; 21:204–12.
- [90] Bennouar S, Bachir Cherif A, Kessira A, et al. Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80:1–8.
- [91] Hassanein M, Thomas G, Taliercio J, et al. Management of acute kidney injury in COVID-19. *Clev Clin J Med* 2020;87, ccc034v1.
- [92] Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med* 2020; 76:97–9.
- [93] 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; 51:343–8.
- [94] Zhang G, Hu C, Luo L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 2020; 127:104364.
- [95] Joseph, A., Zafrani, L., Mabrouki, A., Azoulay, E., & Darmon, M. (2020). Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. *Annals of Intensive Care*, 10(1). doi:10.1186/s13613-020-00734-z.
- [96] Pei G, Zhang Z, Peng J, et al (2020) Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *JASN* 31 :1157–1165. DOI : 10.1681/ASN.2020030276.

[97] Roberto de la Rica, Marcio Borges, María Aranda, Alberto del Castillo, Antonia Socias, Antoni Payeras, Gemma Rialp, Lorenzo Socias, Lluís Masmiquel, View ORCID ProfileMarta Gonzalez-Freire doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20094987>.

## Résumé :

**Objectifs :** L'objectif de ce travail est d'étudier l'incidence de l'insuffisance rénale aigue chez les patients atteints du COVID-19 et de déterminer son impact sur le pronostic à court terme.

**Méthodologie :** Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective menée entre le 25 Avril et le 20 Juin 2020 au niveau du service de réanimation et d'anesthésie du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon. Le diagnostic de la COVID-19 a été réalisé à l'Institut Pasteur d'Alger par la RT-PCR. Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour analyser la normalité de distribution. Pour comparer entre les deux groupes prédéfinis, nous avons utilisé selon les cas : Le test de  $\chi^2$  de Pearson pour comparer des variables qualitatives, le test t Student ou le test U de Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives en fonction de la normalité de la distribution. Les taux de survie cumulés entre les groupes prédéfinis ont été comparés à l'aide de l'approche de Kaplan-Meier. Les courbes ont ensuite été comparées à l'aide du test de classement log-rank. L'association des variables indépendantes avec la mortalité en milieu hospitalier a été évaluée par une analyse de régression proportionnelle de Cox univariée et multivariée.

**Résultats :** l'incidence de l'IRA était de 34.4% avec prédominance masculine. Le taux de mortalité était de 26.7 %. L'atteinte des patients par l'IRA augmente le taux de mortalité de façon significative. L'IRA était significativement associés à la mortalité d'une manière dose à effet (pLog-Rank < 0,0001). Les risques relatifs pour l'IRA étaient (IRA : RR = 2.85, IC à 95 % [1,7–4.76], p<0,0001). Les risques relatifs pour un taux de créatinine sérique élevé étaient (RR = 2.85, IC à 95 % [1,7–4.76], p<0,0001). Les risques relatifs pour un taux d'urée élevé étaient (RR = 3.3, IC à 95 % [1,9–5.7], p<0,0001). La régression de Cox univariée et multivariée montre que les niveaux élevés de créatinine et d'urée, mesurés à l'admission, étaient significativement associés à un risque plus élevé de mortalité à court terme.

**Conclusions :** Une interaction a été mise en évidence entre l'IRA et la mortalité à court terme due à la Covid-19. La surveillance de la fonction rénale devrait être effectuée systématiquement dès les premiers stades d'admission.

## **Abstract:**

**Objectives:** The objective of this work is to study the incidence of acute renal failure in patients with COVID-19 and to determine the impact on the short-term prognosis.

**Methodology:** This is a retrospective cohort study conducted between April 25th and June 20th, 2020, at the University Hospital of Blida. The diagnosis of COVID-19 was carried out at the Institut Pasteur in Algiers by RT-PCR. The Shapiro-Wilk test was used to analyze the normality of distribution. To compare between the two predefined groups, we used, depending on the case: Pearson's  $\chi^2$  test to compare qualitative variables, Student's t test or Mann-Whitney U test to compare quantitative variables according to the normality of the distribution. Cumulative survival rates between predefined groups were compared using the Kaplan-Meier approach. The curves were then compared using the log-rank ranking test. The association of independent variables with in-hospital mortality was assessed by univariate and multivariate Cox proportional regression analysis.

**Results:** The incidence of AKI was 34.4% predominantly male. The death rate was 26.7%. Affection of patients with AKI significantly increases the death rate. AKI was significantly associated with mortality in a dose-response manner (pLog-Rank <0.0001). The relative risks for AKI were (AKI: RR = 2.85, 95% CI [1.7–4.76], p <0.0001). The relative risks for elevated serum creatinine were (RR = 2.85, 95% CI [1.7–4.76], p <0.0001). The relative risks for elevated urea were (RR = 3.3, 95% CI [1.9–5.7], p <0.0001). Univariate and multivariate Cox regression shows that elevated creatinine and urea levels, measured at admission, were significantly associated with a higher risk of short-term mortality.

**Conclusions:** An interaction has been demonstrated between AKI and short-term mortality from Covid-19. Monitoring of renal function should be performed routinely from the early stages of admission.