



Insuffisance rénale aiguë et COVID-19 Recommandations de la SMN (26 Mars 2020)

Ces recommandations peuvent être modifiées selon l'évolution de pandémie

Contexte

L'IRA est un facteur de risque important de mortalité chez les patients COVID-19 positifs. Le risque relatif est estimé à 1.9, 3.5 et 4.38 respectivement en cas d'IRA stade 1, 2 et 3 et ceci indépendamment de l'âge, du sexe, de la sévérité de la maladie et de la comorbidité sous jacente. Dans une des rares études prospectives chinoises ayant inclus plus de 700 patients admis aux soins intensifs, la prévalence de l'insuffisance rénale aiguë était de 5,1%. Dans d'autres études observationnelles la fréquence de l'IRA est très variable de 3 à 9%. Ici, n'est considérée que l'insuffisance rénale aiguë (IRA) directement liée à l'infection au SARS-CoV 2 ; les autres causes d'insuffisance rénale d'origine hémodynamique, iatrogène ou autres sont exclues de cette prise en charge (diagnostics différentiels). L'IRA directement liée à infection Covid19 est majoritairement liée à cet état que l'on appelle « *the cytokine stormsyndrom* » ou le syndrome de tempête de cytokines. Les particules virales vont se propager à travers la muqueuse respiratoire et vont infecter d'autres cellules, provoquant ainsi une libération massive de cytokines inflammatoires. Parallèlement, divers médiateurs anti-inflammatoires vont être également produits pour tenter d'atténuer les effets systémiques des cytokines inflammatoires, mais d'un autre côté pouvant faciliter une dépression immune et des infections secondaires. L'IRA peut être aussi due aux lésions cellulaires tubulaires directement liées à l'invasion virale. Il a été d'ailleurs démontré que L'enzyme de conversion 2 (EC2) qui est le récepteur cellulaire du SARS-CoV2, est largement exprimée au niveau des cellules tubulaires.

Les thérapies d'épuration extrarénales (EER) (**annexe 1**) 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.

Paper	Study Population	Risk of AKI	Need for CRRT	Comorbid conditions
Guan et al NEJM Jan 2020	N = 1099 552 Hospitals 30 Regions in China	6 (0.5%)*	0.8%	DM: 7.4% HTN: 15% CKD: 0.7%
Wang et al JAMA Feb 2020	N = 138 Single centre Zhongnan Hospital, Wuhan	5 (3.6%)	1.45%	HTN 31% DM 10% CKD 2.9%
Huang et al Lancet Jan 2020	N = 41 Jinyintan Hospital Wuhan	3 (7%)	Not reported	DM: 20% HTN: 15% CKD: 10% (defined as creatinine > 1.5 mg/dL on admission)
Chen et al Lancet Jan 2020	N = 99 Jinyintan Hospital Wuhan	3 (3%)	9%	CV disease: 40% DM: 12%
Zhang et al MedRxiv Feb 2020	N = 221 Zhongnan Hospital Wuhan	10 (4.5%)	2.3%	
Diao et al MedArXiv March 2020	N = 85 General Hospital of Theatre Command, Wuhan	27 (23%)		
Zhou et al Lancet March 2020	N = 191 Jinyintan and Wuhan Hospitals Wuhan	28 (15%)	5%	HTN: 30% DM: 19%
Arentz et al, JAMA March 2020	N = 21 Critically ill Evergreen Hospital, Seattle	4 (19%)*	Not reported	CKD: 48% ESKD: 10% With ≥ 1 comorbidity: 86%
Cheng et al, Kidney Int, Mar 2020	N = 701 Tongji Hospital Shanghai	36 (5%)* Stage 1: 2% Stage 2: 1% Stage 3: 2%		With ≥ 1 comorbidity: 43% CKD: 2% HT: 33% DM: 14%
Cheng et al MedArXiv Feb 2020	N = 720 Tongji Hospital Shanghai	22 (3.2%)* Stage 1: 1.1% Stage 2: 0.8% Stage 3: 1.1%		



Insuffisance rénale aiguë et COVID-19 Recommandations de la SMN (26 Mars 2020)

Ces recommandations peuvent être modifiées selon l'évolution de pandémie

Recommandation 1 : Indications de l'épuration extra-rénale

L'épuration extra-rénale doit être utilisée s'il existe une surcharge hydro-sodée majeure ne répondant pas aux diurétiques, une hyperkaliémie sévère ($> 6,5$ mmol/L), ou des signes électriques d'hyperkaliémie, une acidose métabolique sévère ($\text{pH} < 7,1$), 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.

Recommandation 2 : 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 ≥ 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.

Recommandation 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.

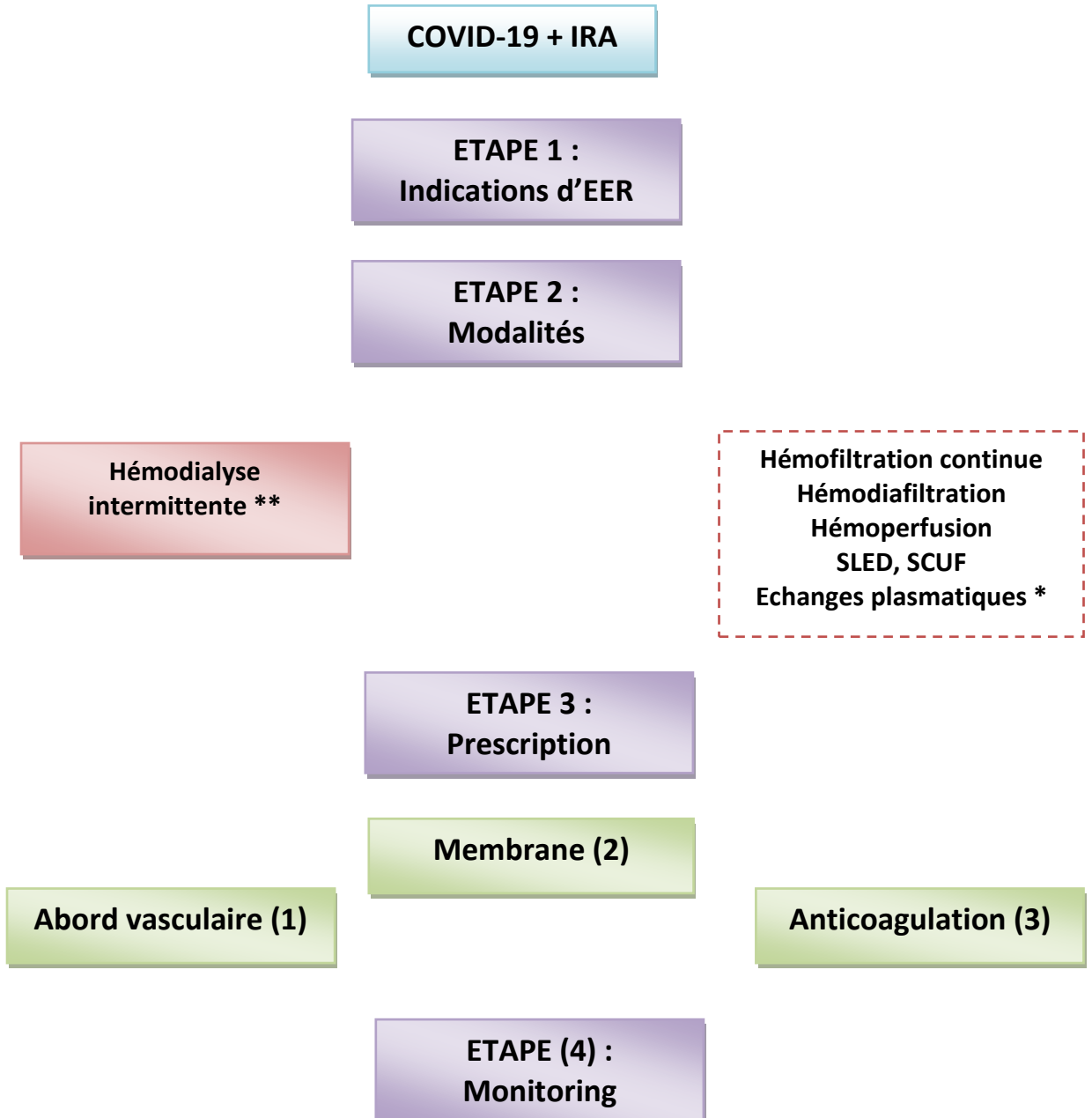
Recommandation 4 : Les membranes d'épuration

- 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.



Insuffisance rénale aiguë et COVID-19 Recommandations de la SMN (26 Mars 2020)

Ces recommandations peuvent être modifiées selon l'évolution de pandémie





Insuffisance rénale aiguë et COVID-19 Recommandations de la SMN (26 Mars 2020)

Ces recommandations peuvent être modifiées selon l'évolution de pandémie

1. Indications :

L'épuration extra-rénale (EER) doit être utilisée si :

- Surcharge hydro-sodée majeure ne répondant pas aux diurétiques.
- Hyperkaliémie sévère ($> 6,5$ mmol/L), ou signes électriques d'hyperkaliémie
- Acidose métabolique sévère (pH $< 7,1$)
- Insuffisance rénale aiguë stade 2 ou 3 selon la classification KDIGO (tableau I, **annexe 2**) depuis 24 heures associée à un sepsis chez un patient en unité de soins intensifs.

2. Modalités :

*Plusieurs techniques continues de remplacement rénal comme la *Continuous Venovenous Hemofiltration* (CVVH) ou l'hémofiltration veineuse à haut débit (HVHF) ont été utilisées avec succès dans des situations similaires, notamment le SRAS, le MERS et les chocs septiques avec atteinte multi organes. C'est pour cette raison que ces méthodes peuvent constituer le traitement de première intention chez les patients COVID-19 positifs en unité de soins intensifs.

Vu le contexte épidémique, l'utilisation de l'hémodialyse intermittente, **technique disponible dans les différentes structures médicales au Maroc, a l'avantage d'être moins couteuse, permet moins de charge de travail infirmier et surtout permet de traiter plus de patients avec un nombre donné d'équipements. Néanmoins, l'instabilité hémodynamique des patients paraît un facteur déterminant dans le choix de la modalité d'épuration extra-rénale.

Les techniques d'épurations des cytokines (hémo perfusion, hémo adsorption, échanges plasmatiques) peuvent être indiquées dans le syndrome de tempête cytokinique, selon la disponibilité du matériel nécessaire et l'expertise des équipes.

Si l'équipe soignante opte pour l'utilisation des membranes adsorptives, il faut savoir que les membranes adsorptives des cytokines Cytosorb[®], HA 380[®], HA 130[®], Oxiris[®] ne sont pas actuellement disponibles au Maroc. (**Protocole thérapeutique en annexe 3**).

3. Prescription :

1/Abord vasculaire :

- Un cathéter bilumière 12 à 14 F, longueur 20 cm ou plus
- La voie fémorale est à privilégier chez les patients COVID-19 (Ventilation invasive, manœuvre dans la sphère ORL, décubitus ventral, état pulmonaire précaire...)



- Veine jugulaire interne réservée au monitoring, perfusion de solutés et traitements.

2/ Membrane d'épuration :

- Si la filière d'eau pour hémodialyse est contrôlée : les membranes de haute perméabilité ou à medium cut-off sont à utiliser
- Si la filière d'eau pour hémodialyse est incertaine : les membranes de basse perméabilité sont à utiliser
- Surface d'échange : 1,4 – 1,7 m² en hémodialyse conventionnelle basse perméabilité
- Surface d'échange 2 m² ou plus en HDF, CVVHF, CVVHDF, SCUF et SLED
- Générateurs de dialyse à double filtration (2 filtres à endotoxines)

3/Anticoagulation :

- Héparine de bas poids moléculaire
- Héparine non fractionnée à la seringue autopulsée
- Sans anticoagulation (si risque hémorragique)
- Pour l'hémofiltration continue, une anticoagulation par héparine standard administrée en perfusion continue dans le circuit reste le standard thérapeutique.

À titre d'exemple : 10 000 UI d'héparine non fractionnée dans 40 ml of 0.9% NaCl.

Bolus 10 UI/kg dans le circuit, puis 5 UI/kg /heure

Surveillance : taux de plaquettes, TCA, qui doit rester ≤ 2 ; rechercher des signes de surdosage, hémorragies...

Les patients COVID-19 en soins intensifs ont un risque accru de coagulation du circuit extracorporel.

Les patients COVID-19 en soins intensifs ont souvent une altération des fonctions hépatiques.

4. Monitoring :

Pendant la séance : Surveillance au scope multi paramètres

Etat hémodynamique, fréquence cardiaque, SaO₂

Etat du circuit extracorporel (membrane et lignes A-V) : risque de coagulation

En dehors de la séance :

Poids, Diurèse, Apports hydriques / 24 heures, travailler en étroite collaboration avec les réanimateurs, staff quotidien : Prescription, remplissage, adaptation posologique...

Créatinine, électrolytes, bicarbonates, Calcémie, transaminases /24 heures

Gaz du sang, D Dimères, Dosage des cytokines si possible sinon prélèvements et congélation.



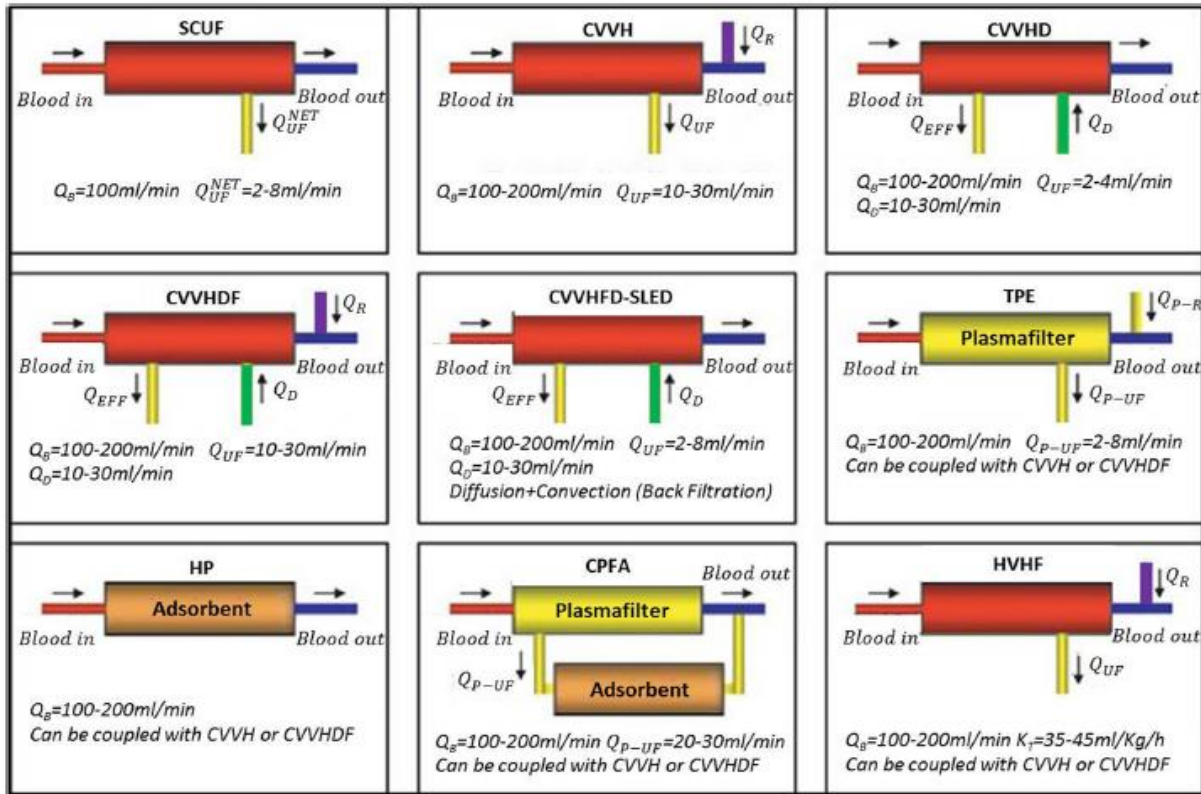
Insuffisance rénale aiguë et COVID-19 Recommandations de la SMN (26 Mars 2020)

REFERENCES

1. Expert Team of Chinese Society of Nephrology. Expert consensus on diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection with acute kidney injury. *Chin J Nephrol.* 2020; 3, <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20200222-00035>
2. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during COVID-19 infection on behalf of the "Brescia Renal Covid Task Force", Disponible sur: https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf
3. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum - FullText - Blood Purification - Karger Publishers [Internet]. [cited 2020 Mar 14]. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/507039#ref2>
4. Coronavirus Epidemic: Preparing for Extracorporeal Organ Support in Intensive Care - PubMed [Internet]. [cited 2020 Mar 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035509-coronavirus-epidemic-preparing-for-extracorporeal-organ-support-in-intensive-care/>
5. Saraladevi Naicker, Chih-Wei Yang, Shang-Jyh Hwang, Bi-Cheng Liu, Jiang-Hua Chen, Vivekanand Jha. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*, 3 March, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
6. Nanshan Chen and al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study *Lancet* 2020; 395: 507–13
7. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011;15:205
8. Cheng et al. *Kidney Inter* 2020 in press
9. Ronco C, Bellomo R, Homel P. Effects of different doses in continuous venovenous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* 2000, 356: 26–30
10. Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton)*. 2006, 11:386– 393.
11. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care* 2010;14:R46.
12. Swartz RD, Messana JM, Orzol. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999, 34:424-432
13. Gianluca Villa, Mauro Neri, Rinaldo Bellomo on behalf of the Nomenclature Standardization Initiative (NSI) Alliance. *Crit Care* 2016 Oct 10;20(1):283. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications.

Insuffisance rénale aiguë et COVID-19 Recommandations de la SMN (26 Mars 2020)

Annexe 1 : Les différentes modalités de thérapies de remplacement rénal.



Abbreviations: Q_B blood flow rate, Q_{UF}^{NET} net ultrafiltration flow rate, Q_{UF} ultrafiltration flow rate, Q_D dialysate flow rate, Q_R total replacement flow rate, Q_{EFF} effluent flow rate, Q_{P-R} replacement plasma flow rate, Q_{P-UF} plasma ultrafiltration flow rate, SCUF slow continuous ultrafiltration, CVVH continuous veno-venous hemofiltration, CVVHD continuous veno-venous hemodialysis, CVVHDF continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF-SLED continuous veno-venous high-flux dialysis–sustained low-efficiency dialysis, TPE therapeutic plasma exchange, HP hemoperfusion, CPFA continuous plasma filtration coupled with adsorption, HVHF high-volume hemofiltration.



Insuffisance rénale aiguë et COVID-19 Recommandations de la SMN (26 Mars 2020)

Annexe 2 :

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

Stades IRA	Créatininémie	Diurèse
1	Augmentation $\geq 26 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 3 \text{mg/l}$) en 48 h ou $> 50\%$ en 7 jours	$< 0.5 \text{ml/Kg/h}$ pendant 6 à 12 h
2	Créatinémie $\times 2 - 2,9$ en 7 jours	$< 0.5 \text{ml/Kg/h} > 12 \text{ h}$
3	Créatinémie $\geq \times 3$ en 7 jours Ou Créatinémie $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 40 \text{mg/l}$) en l'absence d'une valeur antérieure Ou Nécessité de dialyse	$< 0.3 \text{ml/Kg/h} > 24 \text{ h}$ Ou Anurie $> 12 \text{h}$

Annexe 3:

Les modalités adsorptives sont utilisées pour l'élimination des cytokines ; à démarrer si IL 6 $> 200-500 \text{ pg/ml}$ (référence en Chine) ou $> 1000 \text{ pg/ml}$ (référence en Europe) ; un suivi du taux d'IL6 est nécessaire.

Deux protocoles sont possibles selon le type de membrane :

- HA380 ©cartridges (Jafron Biomedical Co., China)
Protocole 2-1-1 pendant 3 jours
J1 : 2 sessions de 2 à 6 heures (2 membranes)
J2 : 1 session de 2 à 6 heures (1 membrane)
J3 : 1 session de 2 à 6 heures (1 membrane)
- Cytosorb© cartridges (CytoSorbents Corporation, NJ, USA)
Sessions quotidiennes de 6 heures (1 membrane / jour) J1 à J7