

Prévalence de l'atteinte rénale associée au COVID19 en réanimation et facteur pronostic de l'atteinte tubulaire proximale dans le syndrome de détresse respiratoire aigüe

Howard Max

▶ **To cite this version:**

Howard Max. Prévalence de l'atteinte rénale associée au COVID19 en réanimation et facteur pronostic de l'atteinte tubulaire proximale dans le syndrome de détresse respiratoire aigüe. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03431496

HAL Id: dumas-03431496

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03431496

Submitted on 16 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Prévalence de l'atteinte rénale associée au COVID19 en réanimation et facteur pronostic de l'atteinte tubulaire proximale dans le syndrome de détresse respiratoire aigüe

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2021

Par Monsieur Howard MAX

Né le 23 octobre 1992 à Bron (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas	**Président**
Monsieur le Professeur VELLY Lionel	**Assesseur**
Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent	**Assesseur**
Monsieur le Docteur SIMEONE Pierre	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOBOT Mickaël	**Directeur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Prévalence de l'atteinte rénale associée au COVID19 en réanimation et facteur pronostic de l'atteinte tubulaire proximale dans le syndrome de détresse respiratoire aigüe

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2021

Par Monsieur Howard MAX

Né le 23 octobre 1992 à Bron (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas	**Président**
Monsieur le Professeur VELLY Lionel	**Assesseur**
Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent	**Assesseur**
Monsieur le Docteur SIMEONE Pierre	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOBOT Mickaël	**Directeur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie)
	CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
	T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.)
	Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique)
	Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
	C.GIBBS (U.S.A.)
	J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.)
	R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.)
	M. SCHOU (Danemark)
	M. AMENT (U.S.A.)
	Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
	S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.)
	KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)
	T. MUNSAT (U.S.A.)
	LIANA BOLIS (Suisse)
	L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480-*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Nicolas Bruder,
Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury et d'être là pour ma thèse. C'est avec un profond respect que je vous exprime mes remerciements pour votre bienveillance et votre accompagnement dans votre service, je garde un excellent souvenir de mon semestre.

A Monsieur le Professeur Lionel Velly,
Merci d'avoir accepté de juger ce travail et me faire l'honneur d'être présent pour ma thèse. Je suis passé dans votre service à la moitié de mon internat et j'y ai énormément appris. L'ambiance de travail a été très agréable, vous m'avez rapidement accordé votre confiance, vous m'avez intégré au sein de l'équipe avec beaucoup de bienveillance et je vous en remercie. C'était très enrichissant de faire des gardes à vos côtés, et c'est avec plaisir que je viendrai à nouveau travailler dans votre service.

A Monsieur le Professeur Laurent Papazian,
Merci pour votre présence au sein de mon jury de thèse, l'intérêt que vous portez à ce travail est un honneur. Mon passage dans votre service en tant qu'externe m'a donné goût à la réanimation, mon passage en tant qu'interne m'a conforté dans mon choix de carrière. Je vous remercie pour votre enseignement et votre bienveillance toujours très marquée lors de mes différents passages dans votre service à 6 années d'intervalles.

A Monsieur le Docteur Pierre Simeone,
Merci de m'avoir accordé ta confiance pendant ce semestre à tes côtés. Ta facilité à toujours répondre présent entre ton temps de clinique et ton temps universitaire, à t'occuper des internes et des externes, à être toujours disponible et à l'écoute, ta patience et ta pédagogie, ta bienveillance envers tes internes et tes patients m'a toujours impressionné et

inspiré. Tu es un médecin exceptionnel, un exemple, et c'est un honneur de pouvoir travailler à nouveau avec toi.

A Monsieur le Docteur Mickael Bobot,
Merci de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir guidé pendant cet exercice. Merci pour ta disponibilité, ta motivation et ta bonne humeur qui m'ont permis d'avancer sereinement malgré notre rythme de travail. Travailler ensemble en réanimation a été un réel plaisir. Tu m'as épaulé tout au long de ce travail de thèse ainsi que durant mon semestre à la réanimation avec une bienveillance totale. Merci pour tes précieux conseils, tu as toujours su me motiver, merci pour tes corrections largement en dehors des heures ouvrables. Tu m'as appris beaucoup pour ma pratique et ma vie personnelle, ça a été un honneur et un plaisir d'être ton interne et d'écrire la première thèse que tu as encadré.

À ma famille et mes amis, quelques lignes ne suffiraient pas à vous remercier.

À mes parents, merci pour votre soutien sans faille, votre confiance, votre amour depuis toujours. Merci pour vos valeurs, vous nous avez appris et prouvé que seuls la famille et la santé avaient de l'importance. Merci de m'avoir ouvert à des mondes différents depuis l'enfance, l'école primaire à Singapour et nos dimanches à Sentosa, les vacances en Malaisie, parcourir l'Europe, découvrir la Chine. Vous m'avez transmis ce goût du voyage. Merci mille fois de nous avoir fait emménager dans cette magnifique ville de Marseille où j'ai vécu les plus belles années de ma vie.
Vous avez une force incroyable, avoir élevé 4 enfants terribles même seuls à l'autre bout du monde.
Vous m'avez toujours dit que je serai médecin, ce soir je deviens docteur grâce à vous.
Je vous aime.

À ma sœur et mes frères, Maeva, Sidney, Terence. Vous m'avez toujours soutenu, vous avez toujours cru en moi, vous m'avez toujours inspiré.
De notre enfance à écouter « Believe » de Cher sur MCM et MTV jusqu'à nos soirées endiablées dans les boîtes marseillaises sur ce même son qu'on aime toujours, je n'aurais voulu grandir avec personne d'autre. A tous nos fous rires en repas de famille, à se

comprendre sans parler.
Tout le monde n'a pas cette chance d'avoir une sœur et deux frères aussi cool que vous.
Merci d'êtres vous.
Je vous aime.

Mes grands-parents, qui ont toujours cru en moi même s'ils pensent encore des fois que je suis chirurgien. Je vous aime.
Thaïs, cette vie à Marseille te va tellement bien, c'est une chance d'avoir pu rester proches toutes ces années et **Paulo** tu es définitivement un cousin.
Loup, Cléo, Pascal, Nathalie, la distance nous sépare mais chaque retrouvailles et riche en émotions (et en calories).
Jean-Luc, Myriam, Quentin, Andrew, William cette année gardez moi une place à Nouméa.
Frédérique et Dominique merci pour votre bienveillance et votre soutient, merci pour votre fille exceptionnelle.

À **mes FRY**, cette équipe aussi belle qu'improbable, merci pour tous ces souvenirs, pour votre simplicité, votre insouciance, vous avez toujours été là pour me soutenir à chaque étape de ces longues années d'études. À nos apéros, nos parties de pétanques, nos journées plage. A nos semaines sur la côte ouest entre frères. A notre amitié.
Lou, on n'oubliera jamais le skate Park, les cheveux longs, et les journées Time Splitter sur la PS2. J'ai l'impression qu'on a toujours grandi ensemble. A **Marjo** qui a su se motiver à sortir à la Dame Noire, c'est sûre que c'était la bonne.
Fred, heureusement que tes ravisseurs n'ont pas réussi à te kidnapper à Salon ce jour-là, comment aurions nous fait sans toi pour rire autant.
Krom, à nos séances de sport, à nos date du midi, à nos Pago au Louis XVI, tu as toujours été présent et je suis persuadé que tu aurais su me fournir un faux diplôme de médecine.
Pozi, tu représentes parfaitement cette team YOLO. Ta musique m'a accompagnée pendant toute l'écriture de cette thèse.
Joris à nos soirées d'été piscine pétanque qu'on attendait tous chaque année dans ta ville de Simiane. J'espère que tu ne nous oublieras pas quand tu en seras le maire.
Gomez à nos sessions de surf, ce sont toujours des moments particuliers que je n'oublierai pas. A **Emy** et **Luna**, ta super famille.

Ymed à toutes ces années ensembles depuis ce cours d'espagnol en 1ère à St Charles, on a traversé la P1 à IPEM, nos années d'études, notre début de vies d'adulte (même si on est encore des ados attardés) avec succès tel la team CAMP, tu as été d'un soutient majeur malgré tes épisodes de paraplégie temporaire.
Caro, le monde a bien changé depuis nos sorties du collège. Même si la distance nous sépare notre amitié ne faiblit pas.

À mes amis **Zak, Théo, Marc, Guillaume** la meilleure équipe depuis le début de nos études.
Zak, c'était notre destin de se trouver dans ce bus de pirates où personne ne voulait aller, on est loin du temps de la cave sombre du sous-sol, des Subway, et des demi-pêche au temple, mais on sera toujours ce genre de pirate au fond de nous frérot. À **Dzo** et les meilleurs kebabs de Marseille.
Théo, beaucoup de monde doit encore penser que tu fais partie de notre promo, à nos dimanches et nos lendemains de soirées à tenir les caisses des Galeries Lafayette et nos vacances de galères à Malte ou Amsterdam. Notre future collaboration se concrétise un peu plus ce soir. A **Eva,** qui a su te rendre encore meilleur (et pourtant c'était difficile de faire mieux).
Marc, à tes plans toujours plus galères les uns que les autres, tu es unique, à nos apéros dans ton studio étudiant, vivement que tu reviennes vivre dans le sud tu me manques.
Guillaume vrai pirate en T-max, toujours là dans les bons coups, à toutes ces heures ensembles en cours, en stage ou en conf, à tous nos verres et nos restaus, on ne pensait pas en finir un jour et on s'en est plutôt bien sorti finalement.

Aux copains de la promo sans qui l'internat n'aurait pas eu la même saveur.
Antoine mon frérot, à nos trails dans les calanques le weekend, à nos repos de garde à Malmousque, à tous nos Ricard à Saint-Victor, à nos nuits blanches ensemble en pédiatrie et à la DRIS, vrai frère. Cette dispo ensemble était obligatoire.
Mathieu mon « frère » au Baletti mon « cousin » à la Ruche, ça dépend de la soirée, on me confond encore avec toi à la Timone ou à Bouchard... À nos pauses café sur le toit de ton royaume de la Conception depuis notre premier semestre, à notre contrat à mi-temps partagé en mater, à toutes nos soirées, j'attends notre dispo avec impatience mon frère.
Tom ta sincérité et ton franc-parler font de toi quelqu'un de réel, ce sont des traits de

caractères purement marseillais, tout comme ta couleur de cheveux qui symbolise notre soleil et notre Pastis. Merci pour tous ces bons moments mon ami, et comme tu aimes tant le chanter avec ferveur les soirs de match « allez l'OM ».

Maxime, que serait devenu Marseille si tu ne l'avais pas choisie en 2017 ? Il y'aurait moins d'arrêt maladie dans les équipes de réa qui ne comprennent pas ton humour légendaire ? Le Bunny'z (qu'on aurait dû acheter) aurait été moins prospère ? Prends ta dispo toi aussi en novembre.

Youri réanimateur en dermatologie, ta façon d'enflammer le dancefloor du 5.5 tel un Brésilien reste gravé en moi alors que j'oublie encore les posologies de traitement que j'utilise tous les jours.

Marie, merci pour ton aide précieuse jusqu'à la fin de cette thèse et pour ton amitié depuis le début de cet internat. A **Sylvain** plus souvent à la colloc' que moi !

Alice Laura et Georges courage pour la dernière ligne droite on est tous dans la même galère.

Manon, Marion, Sophie gros cœurs sur vous mes sangs.

À toute la promo d'anesthésie 2017, à nos cours de DES et nos déplacements à Nice ou Montpellier, les AirBnb surpeuplés à 10 par chambre, les flics pour tapage nocturne, toujours les derniers à quitter les boîtes de nuit.

Mais surtout, aux « vu » sans réponse sur notre conversation messenger.

Vincent, j'ai hâte qu'on se retrouve autour d'une bière ou d'un rhum, deux heures de sommeil au compteur, partir surfer le matin, faire un trail l'après-midi, puis finir par un karaoké jusqu'au lever du jour. Et recommencer le lendemain. Prochain RDV à la Réunion mon frère.

Romain tes embuscades au 26 café même si elles sont difficiles à assumer le lendemain, m'ont permis de décompresser et de tenir le rythme. À la team du 26, Artak, Tonton, Charles, Simon.

Rémi et Lola à chaque fois que l'on se voit j'ai l'impression d'être en vacances, maintenant j'aurai plus de temps libre pour faire la fête avec vous les amis.

Nabil, à tes débats géopolitiques et sociétaux au comptoir du 26, c'est toujours un régal.

Arnaud et Paul quel couple de stars, merci pour votre bonne humeur permanente.

Antoine, Azdine, Eddine, c'est évident on se voit moins mais rien ne change, team Saint-Charles.
Alex et Solène les plus sudistes des nancéiens, un jour on arrivera à partir en mer sans revenir complètement trempés par les vagues.
Spéciale dédicace pour le **52 av de la Corse** et les soirs de match, vos "tu m'as appelé ?" les soirs d'orage, les embrouilles pour le ménage, la concurrence de taille pour le concours de qui aura reçu le plus de lettres tamponnées "*République Française*".

À **tous** mes co-internes qui ont envoyé leur flow dans ces différents semestres :
Team Burns : **Estelle, Youri, Gaetan**, commencer mon internat, ce premier semestre avec cette équipe de bras cassés aux brulés, était parfait. Pas un pour rattraper l'autre. Il y'avait clairement une perte de chance pour les grands brûlés dans la région durant ce semestre.
Team bloc Sainte-Musse : **Thomas et Benjamin** on aura pris quelques kg au self de Sainte-Musse mais surtout vous m'avez appris beaucoup pendant ce premier semestre d'anesthésie.
Team réa ped : **Antoine, Momo, Claire, Benjamin, Laura, Alizée, Yohan, Vincent, Laura, Sarah, Carole Anne, Amélie, Anaïs**, on n'avait pas les meilleures conditions et pourtant on aura essuyé beaucoup de fous rires, et des souvenirs mémorables.
Team URCV : **Michel, Camille, Nathan, Marion, Théo, Lucie, Mario, Theotime, Mathieu, Laura, Manon, Solenne**. Un de mes meilleurs semestres, très intenses avec toutes ces gardes sur le vieux port. Je n'aurai pas pu atterrir dans une meilleure équipe à ce moment-là, j'ai tellement ri. Merci à **David** pour sa bienveillance et sa patience.
Team réa Bruder : **Alex, Ludivine, Hugo, Romain et Pablo** pensée spéciale pour vous, vous avez rendu ce semestre inoubliable.
Manon, Mathieu, Gabrielle, Aline, Jeremy, Julie, Axel, Marie, Matthieu, Rémi, Yonathan, Sophie Audrey, Mathilde, et la première vague COVID qui nous aura bien éclaté, on n'aura rien compris à l'organisation des gardes mais on aura partagé de très bons moments autour des repas offerts par le peuple marseillais.
Merci à Pierre, Kevin, Jean Baptiste, Medhi, Timothé, Camille, Arthur, Thibaud, Sophie, pour leur bienveillance, leur bonne humeur, leur confiance et leur pédagogie.
Team DRIS : **Antoine, Fanny, Marion, Pierre Henri, Neyla, Romain, Marie, Lucie, Kata, Cédric, Emma, Phillipe, Pierre Louis** et nos 10 gardes par mois. Heureusement on avait les

sangs de la COVID : **Micka, Ines, Aude, Estelle, Mathieu, Laura, Noémie, Claire, Clothilde, Mathieu, Saida, Florence** et nos parties de switch.
Team poly Nord : **Marie, Laura, Alice, Claire, Sophia, George, Edouard, Julien, Tim, Fanny, Florian, Ludivine, Thibaud, Medhi, Theo, Vincent, Thibaud, Alexandre, Sophie, Camille, Nyl, Margot, Camille, Mathilde, Alice, Lionel**. Merci aux parties de babyfoot, aux jours de séniorisations et aux thèses en retard.
Merci à **Sophie, Xavier, Julien, Clémence** pour leur aide précieuse sur ce travail.

À tous les **infirmiers**, et aides-soignants avec qui j'ai eu l'honneur de travailler sans jamais avoir de mauvais moments en 4 années d'internat.
Aux **IADE** qui veulent m'apprendre encore aujourd'hui à bien coller le sparadrap de la sonde d'intubation. Mais surtout, qui ont toujours été bienveillants, qu'importe le service.
Aux **IBODE** qui aujourd'hui encore me disent : « attention au champ bleu c'est stérile ».
Aux **IDE** et **AS** de réa : team Bruder, team URCV, team pédiatrie, team poly Nord, team DRIS, team RPPF, team brulés, team Bouchard pour les nuits blanches pour des kaliémies, des diurèses, des PAM à 64, des prescriptions mal lues, mais surtout pour leur bienveillance, leur courage, leur soutien, les fous rires, l'esprit d'équipe, les cafés au sunset et les cafés au lever du soleil, les petits dej', les repas le weekend, les noëls et les jour de l'an à vos côtés.

A **Elise**, merci pour ton soutient et ton amour sans limite, sans toi je n'aurai jamais réussi à terminer ce travail à temps. Merci pour ton énergie et ta bonne humeur au quotidien, tu as toujours su me motiver et me permettre de repartir même dans les périodes les plus difficiles. Tu es mon soutient le plus solide.
Tu me complètes et tu m'apportes les qualités que je n'ai pas, tu m'aides à être quelqu'un de meilleur (et plus responsable) au quotidien. Merci d'avoir toujours été là et d'avoir réussi à me supporter depuis cette soirée un 30 octobre au Zanzibar... En particulier ces dernières semaines qui ont été plutôt difficiles. A nos voyages, à nos tournois de ping-pong et de billard, à nos parties d'échecs (où l'on est **tous les deux** très mauvais perdants), à nos prises de tête quand on négocie quelque chose à l'étranger, à nos fous rires au quotidien, à nos soirées en amoureux, et notre future vie ensemble.

Je t'aime.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION ____ 2

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES ____ 6

2.1 DESIGN DE L'ÉTUDE ET DES PARTICIPANTS ____ 6

2.2 PROTECTION DES SUJETS HUMAINS EN RECHERCHE CLINIQUE ____ 6

2.3 ÉVALUATION CLINIQUE ____ 7

2.4 EXAMENS BIOLOGIQUES ____ 7

2.5 DONNÉES COLLECTÉES ET SUIVI DES PATIENTS ____ 8

2.6 RÉSULTATS ____ 10

2.7 ANALYSES STATISTIQUES ____ 10

3. RÉSULTATS ____ 10

3.1 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES ____ 10

3.2 CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES ____ 12

3.3 ÉVOLUTION ET RÉSULTATS ____ 15

3.4 FACTEURS DE RISQUE D'IRA ≥ KDIGO 2 EN RÉANIMATION CHEZ LES SDRA COVID-19 17

3.5 FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITÉ EN RÉANIMATION CHEZ LES SDRA COVID-19 18

3.6 ANALYSES HISTOPATHOLOGIQUES ____ 18

4. DISCUSSION ____ 19

6. BIBLIOGRAPHIE ____ 27

7. ANNEXES ____ 35

1. INTRODUCTION

Depuis décembre 2019 la pandémie liée à la maladie du coronavirus 2019 (COVID-19) a été responsable de 228 807 631 cas confirmés dont 4 697 099 décès déclarés à travers le monde et 6 746 400 cas confirmés incluant 113 909 décès confirmés en France selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en août 2021 (1).

En général, l'atteinte de la maladie est bégnine, les symptômes les plus souvent décrits sont : fièvre, toux, dyspnée, myalgies, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées (2)(3). De grandes cohortes en Chine et aux États-Unis montrent que presque 15% des patients vont développer des atteintes sévères de la maladie et nécessitent une hospitalisation en unités de soins intensifs ou en réanimation (4)(5)(6).

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est l'atteinte la plus souvent décrite chez les patients souffrant d'une forme sévère de la maladie (7). Cependant, la COVID-19 présente un tropisme pour de nombreux organes avec des atteintes décrites des systèmes digestif, rénal, neurologique, cardiovasculaire, hématologique (8)(9).
Plusieurs études ont mis en évidence que le genre masculin, l'obésité, l'âge élevé, l'hypertension, le diabète sont associés à une évolution vers des formes plus sévères de la maladie (2)(4)(6).

On retrouve une importante variation du taux de mortalité dans les études publiées précédemment dans la littérature. Les premières études chinoises reportaient un taux de mortalité intra-hospitalière de seulement 1% à 2% (5)(6) alors que les études américaines et européennes reportaient des taux de mortalité pouvant atteindre 20% chez les patients hospitalisés (3)(4)(10).
Parmi les patients présentant une forme critique de la COVID-19 en réanimation les taux de mortalité rapportés varient entre 20% et 75% (2)(7)(10)(11).

Le bilan biologique est souvent perturbé chez les patients hospitalisés pour la COVID-19, les anomalies les plus fréquemment décrites incluent : lymphopénie, leucopénie, thrombopénie, hypokaliémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation des marqueurs

inflammatoires comme la CRP, la ferritine, le fibrinogène, et les D-dimères (2)(6)(7)(12). Huang et al. ont mis en évidence une élévation des cytokines pro-inflammatoires IL1, IL8, IL7, TNF alpha, et Interféron gamma dans le sérum des patients COVID-19, en particulier chez les patients de réanimation (13).

L'atteinte rénale est la seconde atteinte d'organe la plus fréquente après l'atteinte pulmonaire, particulièrement chez les patients de réanimation (14)(15)(16)(17)(18).
De nombreuses études ont montré que 20 à 80% des patients atteints des formes les plus sévères de la maladie développent une insuffisance rénale aigue (IRA) et notamment ceux nécessitant une assistance par ventilation invasive et/ou présentant un SDRA. Les facteurs de risque d'IRA liée au COVID-19 semblent être : l'âge élevé, la ventilation invasive, un score SOFA élevé, un antécédent de maladie rénale chronique (2)(3)(4)(7)(11)(18)(19)(20).
Dans une importante cohorte New-Yorkaise, Fischer et al. ont comparé la survenue d'une IRA chez des patients hospitalisés pour la COVID-19 et des patients hospitalisés pour d'autres motifs. Les patients atteints de la COVID-19 semblent présenter plus d'IRA avec une plus mauvaise évolution sur le pronostic rénal durant l'hospitalisation et semblent moins fréquemment récupérer leur fonction rénale antérieure à la sortie de l'hôpital (21)(22).

L'insuffisance rénale aigue est grevée d'un mauvais pronostique chez les patients atteints de la COVID-19, avec une association significative entre l'atteinte rénale et la mortalité ou le recours à la ventilation invasive (17)(21)(23).
Plusieurs études précédentes ont mis en évidence différentes types d'atteintes rénales dont l'atteinte tubulaire semble être la plus fréquente. Dans les premières études Chinoises une protéinurie a été décrite chez 44 à 63% des patients hospitalisés et une hématurie dans plus de 26% des cas, qui étaient toutes les deux significativement associées à une élévation de la mortalité, un recours à la ventilation invasive et une durée de séjour prolongée (15)(17)(24)(25)(26).

Un syndrome de Fanconi (tel qu'il peut être observé en cas d'atteinte rénale du myélome multiple) a été décrit chez des patients de réanimation avec au moins : une hypo uricémie, une hypophosphatémie, une protéinurie composée de protéines de bas poids moléculaire. Ce dernier était associé à un mauvais pronostique de la maladie (16)(17)(20)(27)(28).

La plupart du temps, l'IRA apparait précocement, dans les premiers jours d'hospitalisation et s'aggrave lors du séjour notamment en réanimation. En hospitalisation conventionnelle, environ 5% des patients ont nécessité une épuration extra rénale (EER) (7)(16) alors que chez les patients les plus sévères en réanimation jusqu'à 25% à 50% ont recouru à l'EER, qui est fortement associée à une élévation de la mortalité, un mauvais pronostic respiratoire et un allongement de la durée de séjour. Le recours à l'EER intervient le plus souvent chez les patients les plus sévères et particulièrement chez les patients sous ventilation mécanique ou ceux présentant une protéinurie (11)(18)(21)(26)(29).

Plusieurs études histologiques post-mortem ont mis en évidence plusieurs types d'atteintes rénales. La plus fréquente étant la nécrose tubulaire aigue (NTA) avec fréquemment une infiltration de leucocytes, une agrégation d'érythrocytes associées à une obstruction des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires. Des thrombi de fibrine témoins de l'activation de la coagulation dans les capillaires ont également été décrit supposant une micro-angiopathie thrombotique (30).
Des fragments de débris cellulaires, de pigments et de myoglobine ont été observés dans la lumière des tubules rénaux indiquant les conséquences de la rhabdomyolyse induite par l'infection. De plus, même si elle est moins fréquente une atteinte glomérulaire est retrouvée dans les différentes séries biopsiques avec notamment une hyalinose segmentaire et focale ainsi que des lésions de glomérulonéphrite extra-membraneuse, de néphro-angiosclérose ou de glomérulosclérose (31)(32)(33). Des lésions de glomérulopathies collapsantes ont été également décrites chez des patients qui ont présenté une IRA sans défaillance hémodynamique (18).
En microscopie électronique des particules virales ont été directement identifiées dans le cytoplasme des podocytes entrainant un détachement du podocyte de la membrane basale glomérulaire et dans le cytoplasme des cellules tubulaires proximales laissant indiquer une infection directe de ces cellules par le virus. Pour finir, l'ARN du virus a été identifié dans les urines de certains patients (34).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale aigue dans l'infection par la COVID-19 n'a pas encore été élucidée.
Plusieurs mécanismes sont suspectés d'être mis en cause comme une toxicité direct du virus

sur les cellules rénales, une micro-angiopathie vasculaire liées à des troubles de la coagulation (10)(35) et une activation dérégulée du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) provoquant une accumulation d'angiotensine II (Ang II) et une augmentation de la perméabilité des capillaires glomérulaires (24)(36)(37). Un état pro-inflammatoire associé à une tempête cytokinique et également probablement impliqué dans cette atteinte rénale (13)(38)(39)(40).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est identifiée comme étant le récepteur utilisé par le SARS-CoV2 pour infecter la cellule hôte via sa protéine Spike (S) et la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) pour amorçage par clivage protéique (39)(41)(42). L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 est exprimée dans le poumon, le cœur, le testicule, le cerveau, le système gastro-intestinal, et le rein (43). Le rein est l'organe principal d'expression de l'ACE2 notamment dans le podocyte et la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales (44)(45). La protéase transmembranaire à serine 2 (TMPRSS2) est également exprimée dans le podocyte et les cellules tubulaires proximales ce qui pourrait expliquer le tropisme rénal du SARS-CoV2 et l'atteinte rénale largement décrite dans la littérature (16)(46).

Depuis deux ans de nombreuses études concernant la COVID19 en réanimation ont été publiées et l'atteinte rénale n'est plus en doute (47).
Le syndrome de détresse respiratoire aiguë a été décrit pour la première fois en 1967 (48) et représentait presque 10% des motifs d'admission en réanimation à travers le monde avant la pandémie, ce dernier était souvent sous-diagnostiqué (49)(50)(51). Les principales causes de SDRA sont le sepsis et les pneumonies et la principale cause de décès est la défaillance multi-viscérale (52)(53)(54).
L'insuffisance rénale aigue est l'une des complications du SDRA les plus fréquemment décrites, (55)(56)(57)(58) il semble qu'il existe un « cross-talk » inflammatoire entre le rein et le poumon (59).
L'IRA est associée à une mortalité de 30 à 40% chez les patients en SDRA non COVID-19 (57). Toutefois, le profil urinaire des patients atteints de SDRA non lié à l'infection par la COVID-19 n'a jamais été évalué dans la littérature.

Nous avons pour but de réaliser une analyse détaillée des marqueurs urinaire de dysfonction rénale dans une cohorte prospective de patients hospitalisés en réanimation pour SDRA lié à la COVID-19 ou non pour confirmer si le virus SARS-CoV2 exerce une atteinte spécifique sur le rein chez les patients les plus graves.

Les objectifs de notre étude sont : évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale aigue et la dysfonction tubulaire parmi les patients infectés par la COVID-19 en réanimation atteint d'un SDRA au moment de la mise en place de la ventilation mécanique, spécifier quelle partie du parenchyme est impliquée dans cette dysfonction rénale, évaluer le pronostic de cette atteinte sur l'évolution des patients en réanimation et la fonction rénale, et enfin comparer l'incidence et le pronostic de cette atteinte entre les SDRA liés à la COVID-19 et les SDRA liés à d'autres causes.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 DESIGN DE L'ÉTUDE ET DES PARTICIPANTS

Cette étude a été conduite prospectivement dans trois réanimations des hôpitaux universitaires de Marseille, en France. Les patients âgés de 18 ans et plus, hospitalisés en réanimation pour un SDRA selon les critères de Berlin (60), lié à la COVID-19 ou non et nécessitant un support par ventilation mécanique invasive ont été inclus entre mars 2020 et septembre 2021. Les patients étaient non inclus si : ils étaient déjà connus pour souffrir d'une insuffisance rénale chronique terminale, ou hospitalisés en réanimation dans les suites immédiates d'une transplantation pulmonaire ou d'une chirurgie cardio-thoracique, ou hospitalisés pour un œdème aigue pulmonaire d'origine cardiogénique, ou moribonds.
Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients ont été recueillies à l'admission en réanimation, et les prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés dans les 24 heures suivant l'intubation orotrachéale

2.2 PROTECTION DES SUJETS HUMAINS EN RECHERCHE CLINIQUE

Toutes les procédures étaient en accord avec les standards de l'éthique du comité responsable de l'expérimentation humaine et avec la déclaration d'Helsinki de 1975 révisée en 2000 et ont été enregistrées dans le portail des données de Santé, ainsi que la

commission de protection des données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille sous les références *PADS20-105* et *2020-49*, et ont été approuvées par le comité d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française sous la référence *20-35*. Une information écrite ainsi que des formulaires de non-opposition ont été fournis aux patients et/ou leurs proches.

2.3 ÉVALUATION CLINIQUE

Le diagnostic d'infection à la COVID-19 a été confirmé par la réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR) réalisées dans le même laboratoire de virologie sur des prélèvements naso-pharyngés ou des aspirations trachéales en utilisant deux systèmes différents : le LightCycler Multiplex ARN Virus Master Kit (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany) et une sonde d'hydrolyse comme décrit précédemment.
La gravité globale du patient à son admission en réanimation a été évaluée en utilisant le Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score et l'Index de Gravité Simplifié II (IGSII) (61)(62).
La sévérité du syndrome de détresse respiratoire aiguë a été définie selon les critères de Berlin (60).
La sévérité de l'insuffisance rénale aiguë a été définie selon les critères KDIGO de 2012 (63) ***(Annexe 1)***.

2.4 EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens suivants ont été réalisés dans les échantillons urinaires : protéinurie, micro-albuminurie, ratio urinaire protéines/créatinine (UPCR), ratio urinaire albumine/créatinine (UACR), glycosurie, hématurie. Des électrophorèses des protéines urinaires ont été réalisées, le niveau de vitamine D binding protéine (VDBP) a été mesuré par ELISA et les niveaux des différentes protéines urinaires par immunohistochimie.

L'hématurie était définie à partir de 10 hématies/ mm^3 en cytologie urinaire. La glycosurie était définie à partir d'un taux de glucose urinaire supérieur à 25 mg/dL (64).

Tous les tests urinaires étaient réalisés avec le COBAS® 6000 analyzer (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany). Les électrolytes sanguins ont été mesurés par potentiométrie en

utilisant des électrodes sélectives aux ions, la créatinine a été mesurée par la méthode de Jaffe compensée, la protéinurie par turbidimétrie et la micro-albuminurie par néphélométrie.

La séparation des protéines urinaires par électrophorèse a été réalisée sur un gel Agarose après traitement par SDS et chauffée par Hydrasis apparatus (Sebia®, Ivry, France) ***(Annexe 2).***

Les dosages de l'alpha-1-microglobuline (α1m), la bêta-2-microglobuline (ß2m), les chaînes légères libres lambda (CLLl), les chaînes légères libres kappa (CLLk) ont été réalisées par immunoturbidimétrie sur le Optilite apparatus (The Binding Site®, Birmingham, UK, ref. NK036.U, LK016; LK018 and LK48).

La valeur normale d'alpha-1-microglobuline urinaires est < 7mg/L et de alpha-1-microglobuline/créatinine est < 13mg/g chez le patient de moins de 50 ans et < 20mg/g chez le patient de plus de 50 ans. Les valeurs seuil de référence pour la beta-2-microglobuline urinaire sont entre 0 et 0,3 µg/mL. Les concentrations de chaînes légères libres ont été réalisées en utilisant les kits Freelite® immunoassays (65)(66)(67).

Les valeurs de références sont 0,39 à 15,1 mg/L pour les chaînes légères libres kappa et 0,81 à 10,1 mg/L pour les chaînes légères libres lamda (68).

Le profil tubulaire était définie comment une protéinurie composée principalement des protéines de bas poids moléculaires (chaînes légères libres, rétinol biding protéine, alpha-1-microglobuline, beta-2-microglobuline). Le profil glomérulaire était défini comme une protéinurie composée principalement de protéines de haut poids moléculaires (albumine, immunoglobuline G, transferrine).

La vitamine D binding protéine humaine était mesurée en utilisant le Duo Set ELISA commercial de R&D System®, USA (Reference (68)) en utilisant les instructions d'utilisation du constructeur.

Les valeurs de références de la VDBP urinaires sont 0-24 ng/g de créatinine (69).

2.5 DONNÉES COLLECTÉES ET SUIVI DES PATIENTS

Les données ont été collectées de façon prospective.

Nous avons collectées les données concernant l'âge, le sexe, le poids, la taille, la date de début des symptômes, la date de début d'hospitalisation, la date d'admission en

réanimation, la date d'intubation orotrachéale. Les antécédents des patients incluaient : le tabagisme actif, diabète, hypertension, obésité, coronaropathie, fibrillation atriale, maladie respiratoire chronique, maladie rénale chronique, immunosuppression, néoplasie active, utilisation d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), utilisation des antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2), utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et l'utilisation de traitements spécifiques de la COVID-19 avant l'admission en réanimation (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir, remdesivir, tocilizumab, interferon beta, ruxolitinib, ivermectine, anakinra, dexamethasone).
Les informations concernant la prise de traitement avant l'admission en réanimation et concernant les antécédents des patients one été recueillies en utilisant le dossier médical électronique des patients, et en interrogeant les patients ou leurs proches.
L'exposition aux AINS, IEC et ARA2 était prise en compte si le traitement avait été administré dans les deux semaines précédant l'admission en réanimation.
Le poids et la taille des patients ont été mesurés en réanimation, et l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en fonction.
Les données concernant l'évolution des patients et les évènements intercurrents survenus en réanimation ont été récoltés pendant l'hospitalisation. Les données récoltées concernaient : la survenue d'un choc septique, l'utilisation de vancomycine ou d'aminosides, la survenue d'une insuffisance rénale aigue et la sévérité de l'insuffisance rénale aigue, le recours à l'épuration extra rénale, le recours à l'oxygénation extra corporelle (ECMO), le recours à une trachéotomie, le recours aux traitements de sauvetage du SDRA tels que la corticothérapie forte dose (70), l'oxyde nitrique inhalé (NOi), l'almitrine. La mortalité en réanimation, la mortalité à 28 jours, la durée d'hospitalisation en réanimation, la durée d'hospitalisation totale, la durée de ventilation mécanique, la durée de suivi, le nombre de jours hors réanimation à 21 jours. Le suivi des patients a duré au moins le temps de l'hospitalisation en réanimation, mais nous avons également contactés les services de médecine pour s'assurer du statut des patients sortis de réanimation.

2.6 RÉSULTATS

Le résultat principal était l'incidence de l'IRA et de la dysfonction tubulaire chez les patients hospitalisés en réanimation pour un SDRA lié à l'infection à la COVID-19. Les résultats secondaires étaient le recours à l'EER, la mortalité en réanimation, la mortalité à 28 jours, la durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital, le nombre de jours hors réanimation à 21 jours, la durée de ventilation mécanique. Nous avons ensuite comparé les données sur l'atteinte rénale et le pronostic des patients entre les SDRA liés à la COVID-19 et les SDRA pour autres causes.

2.7 ANALYSES STATISTIQUES

Les valeurs quantitatives étaient exprimées en moyennes et dérivations standards, et étaient comparées avec les tests U de Mann-Whitney et t de Student. Les valeurs qualitatives étaient exprimées en n (pourcentage) et étaient comparées avec le test du Chi-2 et le test exact de Fischer. Tous les tests étaient bilatéraux.
Les analyses statistiques étaient réalisées en utilisant les logiciels Microsoft® Excel et IBM® SPSS. Les figures ont été réalisées avec Graphpad Prism® software, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Ce travail a été financé par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

3. RÉSULTATS

3.1 CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

De mars 2020 à septembre 2021 cent trente et un patients ont été admis en réanimation pour un SDRA et ont été inclus dans cette cohorte, 98 ont présentés un SDRA lié à l'infection par la COVID-19 et 33 patients ont présentés un SDRA pour une autre cause. Les caractéristiques initiales des patients ainsi que les résultats des examens sanguins et urinaires sont présentées dans le *tableau 1*. Les données relatives à l'évolution des patients et les résultats sont présentés dans le *tableau 2*. Les variables associées à une IRA ≥ KDIGO 2 et à la mortalité sont présentés dans le *tableau 3*.

Les patients étaient surtout des hommes (66%). L'âge moyen était de 62 ans dans l'ensemble de la cohorte.

Concernant les antécédents des patients, les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (45%), l'obésité (39%), le tabagisme actif (37%) et le diabète (28%).

Dans la cohorte COVID-19, les patients étaient de façon significative plus fréquemment obèses (46% vs 19% p=0,006) alors que les patients de la cohorte SDRA pour une autre cause présentaient significativement plus de tabagisme actif, de maladie respiratoire chronique et de néoplasie active (respectivement, 62% vs 28% p=0,001 ; 34% vs 13% p=0,008 ; 16% vs 1% p=0,003). Dans le groupe de SDRA non-COVID-19, les deux principales causes de SDRA étaient les pneumonies bactériennes (51%) et le choc septique (27%).

Seulement trois patients présentaient un antécédent de maladie rénale chronique, et deux patients avaient été exposés à un traitement néphrotoxique (anti inflammatoire non stéroïdien).

Dix-huit patients (14%) avaient été exposés à un traitement par IEC et vingt-quatre (19%) à un traitement par ARA2.

Le délai moyen entre le début des symptômes et l'hospitalisation en réanimation était de 6,9 ± 0,4 jours et était significativement plus long dans le groupe COVID-19 (7,8 ± 0,4 vs 3,5 ± 0,7 p<0,001). Le délai moyen entre le début des symptômes et l'intubation orotrachéale était de 8,6 ± 0,5 jours et était également significativement plus long dans le groupe COVID-19 (9,9 ± 0,5 vs 4,3 ± 0,7 p<0,001).

À l'inclusion, le score SOFA moyen était de 5,9 ± 0,2 et le score IGS-II moyen était de 36,4 ± 1. Le score IGS-II avait une tendance à être plus élevé dans le groupe non-COVID-19 : 39,9 ± 2,2 vs 35,5 ± 1,1 p=0,098).

Le rapport moyen PaO2/FiO2 à l'intubation orotrachéale était de 99,5 ± 3,7 et n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes, 97,2 ± 4,1 dans le groupe COVID-19 et 106,7 ± 9 dans le groupe SDRA pour une autre cause (p=0.28).

Il n'y avait pas de différence significative concernant les paramètres de ventilation mécanique entre les deux groupes hormis pour la pression expiratoire positive (PEP) utilisée qui était plus élevée dans le groupe COVID-19 (12,8 ± 0,3 vs 10,3 ± 0,7 cmH20 p<0,002). Le volume courant moyen initial dans l'ensemble de la cohorte était de 5,54 ± 0,13 mL/kg, et la compliance statique moyenne initiale était de 29,4 ± 1,18 mL/cmH20.

Concernant les traitements spécifiques de la COVID-19 administrés aux patients avant l'admission en réanimation, les plus utilisés étaient la Dexamethasone (65%) et l'Azythromycine (36%). Vingt patients (15%) ont reçu de l'Hydroxychloroquine dans les premiers jours après l'inclusion. L'Anakinra a été utilisé pour 9 patients (7%), le Ruxolitinib était utilisé pour 7 patients (5%) et le Tocilizumab a été utilisé pour un patient seulement ***(Tableau 1)***.

3.2 CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES

On ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes concernant les examens biologiques sanguin de routine réalisé sur l'ensemble de la cohorte. Le taux de créatinine moyen était de 88,5 ± 5,6 µmol/L et 28 patients (22%) présentait une IRA à l'inclusion, parmi eux 10 présentaient une IRA KDIGO 1. A l'inclusion, il semblait exister plus d'IRA dans le groupe non-COVID-19 (32% vs 18% p=0,102).
Le taux sanguin d'acide urique était de 212 ± 12,1 dans le groupe COVID-19 vs 231 ± 26,8 (p=0,447) dans le groupe non-COVID-19.
Une glycosurie était retrouvée chez 95 patients (81%) et était significativement plus fréquente dans le groupe COVID-19 (86% vs 62% p=0,008), alors que les patients ne présentaient pour la plupart pas d'hyperglycémies, avec une valeur moyenne de 8,8 ± 0,3 mmol/L dans l'ensemble de la cohorte.

Cent-trois patients présentaient une hématurie, légèrement plus souvent hématurie dans le groupe COVID-19 (non significatif : 83% vs 72%, p=0,174). Les rapports urinaires moyens UPCR et UACR étaient de 0,71 ± 0,1, g/g et 181 ± 47 mg/g respectivement, et les valeurs n'étaient pas différentes entre les deux groupes (0,76 ± 0,14 vs 0,59 ± 0,08 g/g p=0,540 et 188,6 ± 59 vs 153,5 ± 48 mg/g p=0,763), évoquant une protéinurie majoritairement tubulaire dans les deux groupes.

Des électrophorèses des protéines urinaires ont été réalisées chez 91 et retrouvaient un profil de dysfonction tubulaire chez 50 patients (57%). On retrouvait significativement presque 3 fois plus de profils de dysfonction tubulaire chez les patients COVID-19 (68% vs 24% p=0,001) alors qu'un profil mixte de dysfonction tubulaire et glomérulaire était retrouvé deux fois plus souvent chez les patients présentant un SDRA non-COVID-19 (29% vs 14%

p=0,001). Seulement 4 patients présentaient un profil de dysfonction glomérulaire pure. **(*Figure 1*)**

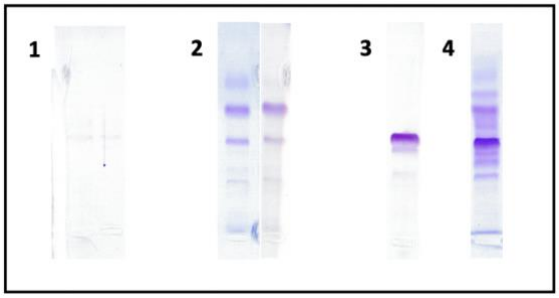


Figure 1 : Différents profils urinaires en EPU (1 : profil normal, 2 : profil tubulaire, 3 : profil glomérulaire, 4 profil mixte)

L'analyse des protéines urinaires montrait une fuite massive d'alpha-1-microglobuline (α1m 109,1 ± 8,4 mg/L), β-2-microglobuline (ß2m 42,9 ± 5,6 mg/L), CLLl et CLLk (respectivement 85,5 ± 6,9 et 477,2 ± 44,9 mg/L).

Cette fuite de protéines de bas poids moléculaire était significativement plus importante dans le groupe COVID-19 pour les chaînes légères CLLl et Cllk (respectivement 96,1 ± 7,8 vs 54,1 ± 13,3 p=0,008 et 555,4 ± 52,7 vs 245,8 ± 67,7 mg/L p=0,002).

Cette différence était toujours élevée en faveur du groupe COVID-19 bien que non statistiquement significative pour l'α1m et la ß2m (respectivement 109,3 ± 9,2 vs 108,6 ± 20 p=0,975 et 48,9 ± 6,5 vs 24,9 ± 9,9 mg/L p=0,051) ***(Tableau 1)***.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients atteints de SDRA

	Cohorte totale (n =131)	COVID 19 + (n =98)	COVID 19 – (n =33)	*P value*
Données démographiques				
Age, années	62.1 ± 1.02	62.2 ± 1.1	61.9 ± 2.3	*0.901*
Hommes, n (%)	87 (66)	69 (70)	18 (54)	*0.095*
Indice de Masse Corporelle, kg/m^2	29.2 ± 0.57	30.3 ± 0.6	25.6 ±1.02	***0.001***
Obesité (≥ 30 kg/m^2)	51 (39)	45 (46)	6 (19)	***0.006***
Fumeurs actifs	48 (37)	28 (28)	20 (62)	***0.001***
Hypertension	59 (45)	46 (47)	13 (41)	*0.533*
Fibrillation atriale	10 (8)	6 (6)	4 (12)	*0.240*
Diabète	37 (28)	32 (33)	5 (16)	*0.064*
Dyslipidémie	19 (15)	13 (13)	6 (19)	*0.446*
Coronaropathie	15 (11)	10 (10)	5 (16)	*0.523*
Insuffisance respiratoire chronique	24 (18)	13 (13)	11 (34)	***0.008***
Insuffisance rénale chronique	3 (2)	2 (2)	1 (3)	*0.575*
Néoplasie active	6 (5)	1 (1)	5 (16)	***0.003***
Immunodépression	9 (7)	7 (7)	2 (6)	*0.863*

Tableau 1 (suite)

	Cohorte totale (n =131)	COVID 19 + (n =98)	COVID 19 – (n =33)	*P value*
Traitement avant hospitalisation en réanimation				
IEC	18 (14)	12 (12)	6 (19)	*0.385*
ARA-II	24 (19)	21 (22)	3 (9)	*0.122*
AINS	2 (2)	2 (2)	0	*0.564*
Délai entre				
Premiers symptômes et hospitalisation en USI, jours	6.9 ± 0.4	7.8 ±0.4	3.5 ± 0.7	***0.001***
Premiers symptômes et ventilation mécanique, jours	8.6 ± 0.5	9.9 ± 0.5	4.3 ± 0.7	***0.001***
Biologie				
Sodium, mmol/L (136-145)	137.4 ± 0.4	137 ± 0.4	136 ± 1.0	*0.089*
Potassium, mmol/L (3.40-4.50)	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	*0.534*
Bicarbonate, mmol/L (22-29)	23 ± 0.3	22.7 ± 0.3	23.9 ± 1.0	*0.241*
Albumine, g/L (35-52)	29.6 ± 0.4	29.4 ± 0.5	30.2 ± 1.0	*0.439*
Calcium ionisé, mmol/L (1.15-1.33)	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	*0.199*
Phosphate, mmol/L (0.81-1.45)	1.76 ± 0.7	1.96 ± 0.9	1.12 ± 0.1	*0.620*
Magnésium, mmol/L (0.66-0.99)	0.9 ± 0.01	0.93 ± 0.01	0.79 ± 0.02	***0.001***
Acide urique, µmol/L (202.3-416.5)	217 ± 11.2	212 ± 12.1	231 ± 26.8	*0.447*
Glucose, mmol/L (4.56-6.38)	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.6	*0.938*
Urée, mmol/L (2.86-8.21)	8.4 ± 0.4	8.6 ± 0.4	7.9 ± 1.1	*0.527*
Creatinine, µmol/L (59-104)	88.5 ± 5.6	87.3 ± 6.1	92 ± 13.2	*0.686*
EGFR (CKD-Epi), ml/min (>90)	93.8 ± 4.02	93.5 ± 4.0	94.9 ± 11.1	*0.900*
IRA à l'inclusion	28 (22)	18 (18)	10 (32)	*0.102*
- KDIGO 1	18 (14)	12 (12)	6 (19)	*0.302*
- KDIGO 2	6 (5)	3 (3)	3 (9)	*ns*
- KDIGO 3	4 (3)	3 (3)	1 (3)	*ns*
Ionogramme urinaire				
Protéinurie, g/L	0.71 ± 0.06	0.74 ± 0.07	0.59 ± 0.14	*0.307*
UPCR, g/g (0-0.05)	0.71 ± 0.1	0.76 ± 0.14	0.59 ± 0.08	*0.540*
Albuminurie, mg/L	173 ± 33	173 ± 35	170 ± 87	*0.974*
UACR, mg/g (0-0.03)	181 ± 47	188.6 ± 59	153.5 ± 48	*0.763*
Créatininurie, mmol/L	9.72 ± 0.4	10.2 ± 0.5	8.0 ± 0.8	***0.038***
Hématurie	103 (81)	82 (83)	21 (72)	*0.174*
Glycosurie	95 (81)	76 (86)	19 (62)	***0.008***
Electrophorèse des protéines urinaires				***0.003***
- Atteinte tubulaire	50 (57)	45 (68)	5 (24)	***0.001***
- Atteinte glomérulaire	4 (5)	3 (4)	1 (5)	*ns*
- Atteinte mixte	15 (5)	9 (14)	6 (29)	***0.001***
a-1-microglobuline, mg/L (0-15)	109.1 ± 8.4	109.3 ± 9.2	108.6 ± 20	*0.975*
a-1-microglobuline / creatinine, mg/g	14.9 ± 1.6	14.2 ± 1.8	17.1 ± 3.6	*0.469*
b-2-microglobuline, mg/L (0-0.5)	42.9 ± 5.6	48.9 ± 6.5	24.9 ± 9.9	***0.051***
b-2-microglobuline / creatinine, mg/g	5.7 ± 0.8	6.4 ± 1.1	3.4 ± 1.2	*0.061*
CLL lambda, mg/L (0-10)	85.5 ± 6.9	96.1 ± 7.8	54.1 ± 13.3	***0.008***
CLL lambda / creatinine, mg/g	10.9 ± 1.1	12.4 ± 1.4	6.3 ± 1.3	***0.026***
CLL kappa, mg/L (0-10)	477.2 ± 44.9	555.4 ± 52.7	245.8 ± 67.7	***0.002***
CLL kappa / creatinine, mg/g	57.2 ± 6.3	66.2 ± 7.8	29.2 ± 6.3	***0.012***
VitDBP, µg/L	1033 ± 279	1033 ± 279	-	
VitDBP / creatinine, µg/g	177 ± 86	177 ± 86	-	

Tableau 1 (suite)

	Cohorte totale (n =131)	COVID 19 + (n =98)	COVID 19 – (n =33)	*P value*
Caractéristiques cliniques à l'inclusion				
Score SOFA	5.9 ± 0.2	5.8 ± 0.3	6.3 ± 0.5	*0.436*
Score IGS-II	36.4 ± 1	35.5 ± 1.1	39.9 ± 2.2	*0.098*
PaO2/FiO2	99.5 ± 3.7	97.2 ± 4.1	106.7 ± 9.0	*0.285*
PEEP, cmH20	12.2 ± 0.2	12.8 ± 0.3	10.3 ± 0.7	***0.002***
Volume courant, mL/kg	5.54 ± 0.13	5.58 ± 0.1	5.42 ± 0.3	*0.613*
Compliance statique, mL/cmH20	29.4 ± 1.18	30.0 ± 1.3	27.1 ± 2.3	*0.319*
Traitement spécifique anti-COVID				
Azithromycine	36 (28)	35 (36)	1 (3)	*0.001*
Lopinavir / Ritonavir	0	0	0	
Hydroxychloroquine	20 (15)	20 (15)	0	*0.004*
Remdesivir	0	0	0	
Tocilizumab	1	1	0	*1.0*
Interferon	0	0	0	
Ivermectine	0	0	0	
Ruxolitinib	7 (5)	7 (7)	0	*0.193*
Anakinra	9 (7)	9 (9)	0	*0.112*
Dexamethasone	64 (49)	64 (65)	0	*0.001*

Les variables qualitatives sont exprimées en n (%). Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes +/- dérivation standard.

IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA-II antagonistes des récepteurs de l'aldostérone II, AINS anti-inflammatoire non stéroïdien, DFG débit de filtration glomérulaire, IRA insuffisance rénale aigue, CLL chaîne légère libre, VitDBP vitamine D binding-protéine, SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë, PEEP pression positive en fin d'expriration, , UACR ratio urinaire albumine-créatinine, UPCR ratio urinaire protéines-créatinine, SOFA sepsis-related organ failure assessment, IGS-II index de gravité simplifié.

3.3 ÉVOLUTION ET RÉSULTATS

Dans la cohorte de patients COVID-19 après un suivi médian de 26 jours et une durée d'hospitalisation en réanimation médiane de 23 jours, 22 patients (24%) sont décédés, 48 patients (49%) ont présenté une insuffisance rénale aiguë (dont 14% IRA KDIGO 3) et seulement 6 patients ont eu besoin d'un recours à l'épuration extra rénale.

Par rapport aux SDRA non-COVID-19, les patients du groupe COVID-19 présentaient plus d'insuffisance rénale aigue durant leur séjour en réanimation et présentaient plus d'atteintes sévères KDIGO 3 (respectivement 49% vs 31% p=0,072 et 14% vs 9%). On ne retrouvait pas de différence sur le recours à l'épuration extra rénale entre les deux groupes. (6% vs 6%, p=1,0)

Dans le groupe COVID-19 les traitements adjuvants du SDRA étaient plus fréquemment utilisés tel que la corticothérapie forte dose, l'oxyde nitrique inhalé, et l'almitrine, ainsi

qu'un plus important recours à l'ECMO (respectivement 27% vs 3% p=0,004; 35% vs 22% p=0,165; 15% vs 0 p=0,018; 17% vs 12% p=0,504) et une durée d'utilisation médiane deux fois plus longue du NOi (6 vs 3 jours p=0,009) ce qui suggère une atteinte respiratoire plus sévère ou plus longuement sévère durant le séjour en réanimation pour les SDRA COVID-19. Les patients du groupe COVID-19 présentaient également une durée médiane de ventilation mécanique significativement plus longue (18 vs 10 jours p=0,002), une durée médiane d'hospitalisation en réanimation plus longue (23 vs 15 jours p=0,013) mais pas de différence sur le taux de mortalité en réanimation (24% vs 19% p=0,511). Le taux de mortalité à 28 jours et le nombre de jours moyen hors de la réanimation à 21 jours étaient similaires entre les deux groupes (respectivement, 13% vs 13% p=0,912 et 2,9 vs 4,1 jours p=0,115).

Tableau 2 : Évolution et résultats des patients hospitalisés en unité de réanimation

	Cohorte totale (n = 131)	COVID 19 + (n = 98)	COVID 19 – (n = 33)	*P value*
Choc septique	69 (53)	54 (56)	15 (47)	*0.387*
Antibiotiques				
Vancomycine	23 (18)	18 (19)	5 (16)	*0.707*
Aminoglycosides	52 (40)	37 (38)	15 (47)	*0.383*
Pire urée, mmol/L	17,8 ± 0,9	18 ± 1	15 ±2	*0.108*
Pire créatinine	130 ± 9	134 ± 11	117 ± 18	*0.442*
IRA	58 (45)	48 (49)	10 (31)	*0.072*
- KDIGO 1	25 (19)	20 (20)	5 (16)	*0.317*
- KDIGO 2	16 (12)	14 (14)	2 (6)	
- KDIGO 3	17 (13)	14 (14)	3 (9)	
Epuration extrarénale	8 (6)	6 (6)	2 (6)	*1.0*
ECMO	21 (16)	17 (17)	4 (12)	*0.504*
Durée de l'ECMO, jours *	10 (5,5-17,5)	14 (6-20)	7 (4-10)	*0.163*
Délai entre les premiers symptômes et la pose d'ECMO, jours *	14,5 (6,75-19,50)	16.5 (11-20)	5 (2-6)	***0.001***
Tracheotomie	42 (33)	32 (34)	10 (31)	*0.800*
Methylprednisolone (traitement antifibroprolifératif)	27 (21)	26 (27)	1 (3)	***0.004***
NOi	41 (32)	34 (35)	7 (22)	*0.165*
Durée du NOi, jours*	5 (3-8,5)	6 (4-10)	3 (1-4)	***0.009***
Dose maximum de NOi, ppm	12,3 ± 0,5	12 ± 0.5	14 ± 1	*0.192*
Almitrine	15 (12)	15 (15)	0	***0.018***
Mortalité en USI	28 (23)	22 (24)	6 (19)	*0.511*
Mortalité à 28 jours	17 (13)	13 (13)	4 (13)	*0.912*
Durée de ventilation invasive, jours *	17 (8-25)	18 (9-30)	10 (6-19)	***0.002***
Durée de séjour en USI, jours *	21 (13-32)	23 (14-34)	15 (10-27)	***0.013***
Durée d'hospitalisation totale, jours *	28 (19-41)	29 (19-42)	27 (4-18)	*0.610*

Tableau 2 (suite)

	Cohorte totale (n = 131)	COVID 19 + (n = 98)	COVID 19 – (n = 33)	*P value*
USI free-days à J-21, jours	3,1 ± 0,4	2.9 ± 0.4	4.1 ± 0.8	*0.115*
Durée de suivi, jours *	25 (17-41)	26 (17-41)	24 (15-35)	*0.452*

Les variables qualitatives sont exprimées comme n (%). Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- dérivation standard et le T-Test a été utilisé pour comparer des variables quantitatives.
**médiane (interquartiles) and U Mann-whitney ont été utilizes pour comparer des variables quantitatives.*

IRA insuffisance rénale aigue, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, NOi monoxyde d'azote inhalé

3.4 FACTEURS DE RISQUE D'IRA ≥ KDIGO 2 EN RÉANIMATION CHEZ LES SDRA COVID-19

La fuite urinaire de protéines de bas poids moléculaire est associée de façon statistiquement significative à une majoration du risque de développer une insuffisance rénale aiguë KDIGO ≥ 2 chez les patients COVID-19 en réanimation, notamment les rapports urinaires α-1-microglobuline/créatinine (p=0,02), ß-2-microglobuline/créatinine (p=0,03), CLLk/créatinine (p=0,04), CLLl/créatinine (p=0,03) en analyse univariée ***(Figure 2)***. Les autres facteurs de risques retrouvés sont : un score IGS2 élevé (p=0,003), un taux de créatinine (p=0,003) et/ou d'urée (p=0,02) sanguin élevé à l'intubation, un taux de HCO3- sanguin bas (p=0,004) à l'intubation, l'utilisation de NOi (p=0,004), l'utilisation de ritonavir/lopinavir (p=0,034), une compliance pulmonaire altérée (p=0,04), la mortalité en réanimation (p=0,002), la mortalité à 28 jours (p=0,006) ***(Tableau 3).***

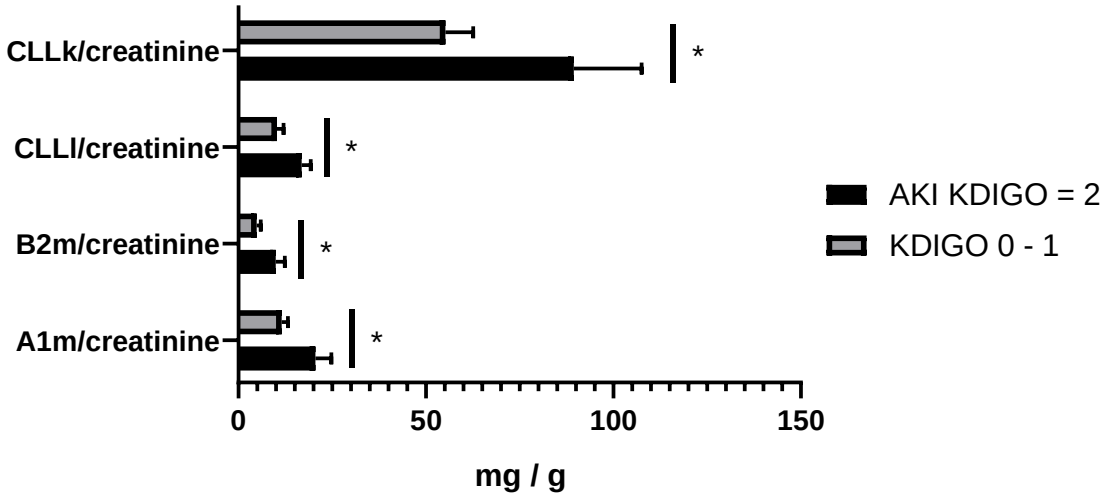


Figure 2 : Dosage des protéines urinaires chez les patients atteints de SDRA COVID ayant présenté ou non une IRA KDIGO ≥ 2 en analyse univariée

3.5 FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITÉ EN RÉANIMATION CHEZ LES SDRA COVID-19

L'insuffisance rénale aigue KDIGO ≥ 2 (p=0,002), la présence d'une glycosurie (p=0,057), l'utilisation de NOi (p<0,0001), l'utilisation d'almitrine (p<0,001), l'utilisation d'une PEEP basse (p=0,003), le pire taux d'urée pendant le séjour en réanimation (p<0,0001) sont associés de façon statistiquement significative à une majoration de la mortalité en réanimation chez les patients COVID19 en analyse univariée. Concernant les antécédents des patients, il un âge élevé (p<0,0001), une fibrillation atriale (p=0,001), une coronaropathie (p=0,001), un traitement par IEC (p=0,049), un traitement par azithromycine (p=0,018) était également associés à une majoration de la mortalité en réanimation chez les patients SDRA COVID-19. Alors qu'une obésité (p=0,013) et un IMC élevé (p=0,029) sont associés à un risque diminué de mortalité en réanimation chez les COVID19 ***(Tableau 3)***.

Tableau 3 : Facteurs de risques associés de manière significative à une IRA KDIGO ≥ 2 et à la mortalité chez les patients atteints de SDRA COVID en analyse univariée

IRA KDIGO ≥ 2		Mortalité en réanimation	
Facteurs de risque	p	Facteurs de risque	p
IGS-II	0.003	Fibrillation atriale	0.001
Décès en USI	0.002	Coronaropathie	0.001
Décès à J28	0.006	IEC	0.049
Compliance statique basse	0.04	Azithromycine	0.018
Lopinavir/Ritonavir	0.038	Glycosurie	0.057
NOi	0.004	IRA KDIGO ≥ 2	0.002
HCO3- bas à J1	0.004	NOi	<0.0001
Urée à J1	0.02	Almitrine	0.001
Creatinine à J1	0.003	Age	<0.0001
A1m/creatinine urinaire	0.02	PEEP basse	0.003
B2m/creatinine urinaire	0.03	Pire urée	<0.0001
CLLk/creatinine urinaire	0.04		
CLLl/creatinine urinaire	0.03		
		Facteurs protecteurs	p
		Obesité	0.013
		IMC élevé	0.029

3.6 ANALYSES HISTOPATHOLOGIQUES

Nous avons réalisé une autopsie chez un patient décédé d'une infection à la COVID-19. L'analyse retrouvait une atteinte typique d'une nécrose tubulaire aigue avec un aspect distendu de la lumière des tubules proximaux et un aspect vacuolisé du cytoplasme des cellules tubulaires. (***Figure 3***)

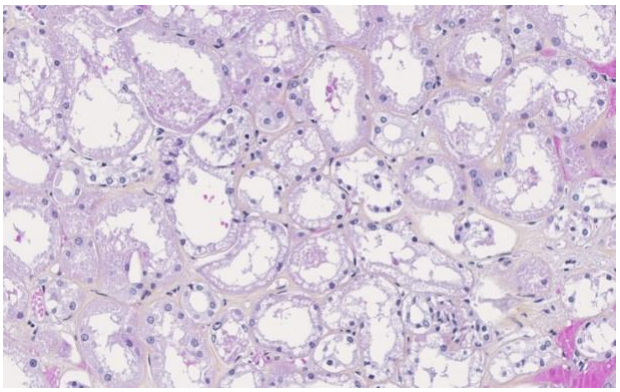


Figure 3 : Histopathologie post mortem du parenchyme rénal d'un patient COVID19 (coloration hématéine éosine safran, grandissement X 200). Aspect distendu des lumières tubulaires avec des cellules au cytoplasme vacuolisé en faveur d'une atteinte tubulaire aiguë sévère.

4. DISCUSSION

Dans notre travail, les patients hospitalisés en réanimation pour un SDRA lié à une infection à la COVID-19 présentent un tableau de dysfonction tubulaire proximale avec une forte prévalence d'une glycosurie normoglycémique, une protéinurie tubulaire composée de protéines de bas poids moléculaire, significativement associée à un mauvais pronostic rénal et une majoration de la mortalité en réanimation ce qui confirme les résultats rapportés dans de précédentes études (26)(28).
La cible initiale du SARS-Cov2 semble donc être les cellules tubulaires proximales ce qui est en accord avec l'expression importante de ACE2 retrouvée dans ces cellules (44)(45).

Les autres facteurs associés à un mauvais pronostic rénal et une majoration de la mortalité en réanimation retrouvés dans cette étude correspondent à des marqueurs de sévérité reconnus comme un âge élevé, un antécédent cardiovasculaire, un score IGS2 élevé, une fonction rénale altérée qui reflètent la gravité initiale globale du patient et une compliance pulmonaire altérée et l'utilisation d'une PEEP abaissée, l'utilisation de NOi ou d'almitrine qui reflètent la sévérité de l'atteinte respiratoire.

Contrairement à ce qui a été rapporté dans la plupart des études précédentes, dans ce travail une obésité et un IMC élevé sont significativement associés à une diminution de la mortalité chez les patients en réanimation pour un SDRA lié à l'infection à la COVID19, ces variables sont plutôt reconnues pour être des facteurs de risques de mortalité et d'aggravation de la maladie) (71), bien que quelques études en réanimation n'aient pas retrouvé cette association (72) voire un effet paradoxal de l'obésité sur la survie en réanimation chez les patients en obésité modérée (73).
Aucune biopsie n'a été réalisée dans cette cohorte en réanimation, du fait de la précarité des patients, beaucoup trop sévères et souvent traités par une anticoagulation à dose curative.

Il est intéressant de considérer l'électrophorèse des protéines urinaires, examen non invasif, comme une « biopsie liquide » qui permettrait de différencier une atteinte glomérulaire d'une atteinte tubulaire et servirait ainsi à fournir un outil pronostic non invasif chez les patients de réanimation.
L'analyse simple d'une protéinurie par bandelette urinaire ou bien par dosage biochimique de routine pourrait sous-estimer l'étendue de l'atteinte tubulaire (74). En effet l'électrophorèse des protéines urinaires et la mesure directe des différentes protéines physiologiquement réabsorbées par les cellules tubulaires proximales révèlent une importante fuite de α1 microglobuline, β2 microglobuline, FKLC, FLLC, dans les urines des patients de la cohorte COVID-19, ce qui reflète une nette agression des cellules tubulaires. Ces résultats sont en accord avec les différentes études histologiques post mortem chez les patients décédés de la COVID-19 qui retrouvaient de nombreuses lésions de nécrose tubulaire aigue ainsi que la présence et la réplication de particules virales dans les cellules tubulaires proximales (31)(32)(33).
Une bonne collaboration entre réanimateurs et immunologistes est nécessaire et pour permettre d'avoir les résultats de ces examens urinaires rapidement, comme cela a été possible dans notre étude.

Nous rapportons dans notre étude une importante prévalence de l'insuffisance rénale aigue chez les patients de réanimation : 18% des patients présentent une IRA à l'intubation orotrachéale et 49% vont développer une IRA au cours de de leur séjour en réanimation. Il

est intéressant de remarquer que cette dysfonction tubulaire apparait souvent plus tôt que l'IRA. Cette dysfonction tubulaire n'est sûrement pas liée à une défaillance hémodynamique, ni à l'utilisation de traitements néphrotoxiques, puisque seulement 24 patients nécessitaient un support hémodynamique par noradrénaline à l'inclusion et souvent, les posologies utilisées étaient faibles et introduites pour répondre à la vasoplégie induite par les traitements sédatifs. De plus, seulement deux patients avaient été exposés à un traitement néphrotoxique avant l'inclusion.
L'insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID-19 est multifactorielle et sûrement liée en partie à la déshydratation compliquant l'hyperthermie, le sepsis, les symptômes digestifs tels que les diarrhées et les vomissements. Elle est également liée à l'utilisation fréquente de traitements néphrotoxiques tels que la vancomycine, les aminosides, les produits de contrastes iodés, ainsi qu'à l'instabilité hémodynamique liée au sepsis ou aux traitements d'anesthésie.

La ventilation mécanique est connue pour avoir un effet néfaste sur la fonction rénale via l'hypoxie qui entraine une souffrance rénale et particulièrement dans la médulla et les cellules tubulaires, les modifications des résistances vasculaires rénales et les modifications du pH sanguin liées au troubles d'échange du dioxyde de carbone (CO2), la pression positive qui engendre une augmentation de la pression veineuse centrale ainsi qu'une baisse du retour veineux au cœur droit entraînant une diminution du débit cardiaque et un débit de perfusion rénale altéré ainsi qu'une congestion rénale (75)(76)(77). De plus, le relargage systémique de cytokines pro-inflammatoires causé non seulement par l'infection virale mais également pas les lésions induites par la ventilation mécanique comme l'interleukine 1, l'interleukine 6, le TNF α, peut activer des voies pro-apoptotiques et participer au développement d'une fibrose au sein du parenchyme rénal(38)(40)(59)(76)(78)(79).
Nous avons donc délibérément choisi de réaliser l'électrophorèse des protéines urinaires dès la mise en place de la ventilation mécanique afin de limiter ces différents facteurs confondants.

Les mécanismes spécifiques liés à l'insuffisance rénale aiguë chez les patients infectés par la COVID-19 nécessitent d'être explorés, mais plusieurs voies sont suspectées d'y participer :
Le virus semble posséder un effet cytotoxique direct sur les cellules du parenchyme rénal,

comme les séries d'anatomopathologie ont pu le décrire, la présence de particules virales dans les podocytes et les cellules tubulaires proximales a été confirmée par des auto-anticorps ciblant les cellules du SARS-CoV2 avec un aspect de vacuolisation et de détachement du podocyte de la membrane basale glomérulaire.

Des thromboses micro-vasculaires sont également en causes dans l'atteinte rénale, les complications thrombo-emboliques étant couramment décrites chez les patients COVID-19 (6)(80) particulièrement en réanimation où elles peuvent survenir chez plus d'un tiers des patients les plus sévères (12). Des troubles de la coagulation sont courant tel qu'une élévation des taux sanguins de D-dimères, de fibrinogène, de l'activité du facteur de Von Willebrand ainsi que l'antigène du facteur de Von Willebrand. Des anticoagulants lupiques de types circulants ont également été testés positifs chez certains patients de réanimation (10)(12) et des thrombi de fibrine ont été observés dans les capillaires rénaux dans des études histologiques (32)(33).

L'état pro-inflammatoire provoqué par la tempête cytokinique liée à la réponse dérégulée à l'infection est également en cause, pouvant entraîner une fibrose réactionnelle, une majoration de la perméabilité glomérulaire et une activation de la cascade de la coagulation(13)(38)(39)(40). Une prédisposition génétique est suspectée, les patients présentant un variant du gène APOL1, semblent développer plus fréquemment une glomérulopathie de type collapsant (80).

L'infection par la COVID-19 pourrait également être un trigger pour le syndrome hémolytique et urémique atypique médié par le complément comme rapporté par El Sissy et al. dans une étude rétrospective de 5 patients identifiés pour avoir développé une micro angiopathie thrombotique en France et en Suisse (30).

L'activation dérégulée du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) est fortement suspectée comme étant un élément majeur de la physiopathologie de cette atteinte rénale. Une hypokaliémie associée à une élévation de la kaliurèse a souvent été mise en évidence chez les patients de réanimation infectés par la COVID-19 ce qui suggère une activation du SRAA (24)(36). Le SRAA régule les systèmes cardiovasculaire et rénal, et contrôle l'homéostasie physiologique du tonus vasculaire et de l'équilibre hydro-électrolytique. Il joue également un rôle clé sur la fibrose et l'inflammation de différents organes, notamment le rein et le poumon (81)(82)(83). Premièrement, la rénine clive l'angiotensinogène en angiotensine 1 (Ang I) puis l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) clive l'Ang I en

angiotensine II (Ang II) qui se fixe à ses deux récepteurs : le récepteur de l'angiotensine II type 1 (AT1R) et le récepteur de l'angiotensine II type 2 (AT2R). Le récepteur AT1R une fois activé par l'Ang II, entraîne une vasoconstriction, une sécrétion d'aldostérone et de vasopressine provoquant une majoration de la pression artérielle et un état pro-inflammatoire et pro-fibrosant. Un homologue de l'ACE, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) décrit pour la première fois au début des années 2000, inhibe le SRAA en clivant l'Ang II en angiotensine 1-7 (Ang 1-7) et l'Ang I en angiotensine 1-9 (Ang 1-9). L'Ang 1-7 entraîne une régulation opposée à l'Ang II via son récepteur Mas et provoque une vasodilatation, et joue également un rôle anti-inflammatoire et anti-fibrosant. L'Ang 1-9 va être clivée en Ang 1-7 par l'ACE (84)(85).

Cela reste à démontrer chez l'humain, mais des études animales chez des souris ont démontrées que des taux élevées d'expression d'ACE2 étaient associés à une plus forte prévalence d'infection au SARS-CoV2 et une agression plus sévère de l'épithélium pulmonaire (86). Mais, dans un modèle de SDRA induit par inhalation d'acide chez des souris, les souris modifiées génétiquement et n'exprimant pas ACE2 présentaient une atteinte plus sévère se traduisant par une majoration de la perméabilité vasculaire, de l'œdème pulmonaire, et une accumulation de polynucléaires neutrophiles alvéolaires plus élevée, alors qu'un traitement par ACE2 recombinant permettait une amélioration de la récupération pulmonaire (83).

Il a également été prouvé que l'amorçage entre ACE2 et la protéine Spike du virus diminue l'expression cellulaire d'ACE2 et majore le taux circulant d'ACE et le risque de lésion pulmonaire par majoration de la perméabilité capillaire, ainsi que la dysfonction rénale par majoration du tonus vasculaire et de la perméabilité glomérulaire (82). L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 semble jouer deux influences opposées sur le système pulmonaire et le système rénale pendant l'infection au SARS-CoV2, une première délétère en majorant le risque d'infection et en facilitant l'entrée du virus dans la cellule hôte et la deuxième protectrice en limitant l'inflammation et la fibrose ainsi que les troubles de la perméabilité capillaire, alvéolaire et glomérulaire.

La taille du virus (50-200 nm de diamètre) ne lui permet pas de franchir la barrière de filtration glomérulaire (cut-off de 5,5 nm), particulièrement en l'absence d'albuminurie. Le virus doit surement pénétrer dans les cellules tubulaires proximales par le sang, en utilisant les capillaires péri-tubulaires ou par leur pôle baso-latérale. Il pourrait ensuite jouer son rôle

cytotoxique ou altérer l'endocytose des cellules tubulaires proximales. Cet effet pourrait être spécifique de l'infection au SARS-CoV-2.

L'insuffisance rénale aiguë est l'une des complications les plus fréquentes et les plus sévères chez les patients de réanimation, atteignant plus d'un-quart à deux-tiers des patients (87)(88)(89) et survient le plus souvent dans les 24 premières heures après l'admission en réanimation (90).
On retrouve une importante variation du taux d'incidence de l'IRA en réanimation dans les différentes publications ces dernières années du fait de l'utilisation de plusieurs définitions. Depuis 2012, réanimateurs et néphrologues définissent et classent l'IRA en utilisant les critères KDIGO qui se basent sur une élévation du taux de créatinine dans le sang et une diminution de la diurèse. Koeze and al. ont rapporté que les critères KDIGO permettaient de détecter plus facilement l'IRA que les anciennes définitions utilisées, RIFLE et AKIN. De plus en utilisant le critère de diurèse, l'IRA est détectée plus tôt et plus efficacement dans la prise en charge des patients en réanimation (91). On retrouve peu d'études qui évaluent la protéinurie comme marqueur pronostic chez les patients de réanimation, mais l'albuminurie semble associée à une majoration de la mortalité et à un mauvais pronostic rénal (92)(93)(94).

A notre connaissance, une seule étude de cohorte de faible effectif a évalué la valeur pronostique d'une protéinurie tubulaire chez des patients de réanimation présentant une IRA. Cette dernière était associée à une mortalité plus élevée, à un recours à l'EER plus important, et s'avérait être un marqueur pronostique plus fiable que la protéinurie glomérulaire (95). Mais il n'existe aucune étude qui évalue le lien entre la survenue d'une IRA et le pronostic des patients hospitalisés en réanimation pour un SDRA en utilisant l'électrophorèse des protéines urinaires.
Deux importantes cohortes rétrospectives ont récemment comparé des patients COVID-19 et des patients atteints de la grippe, et renforcent l'idée que l'infection par le SARS-CoV-2 exerce une atteinte spécifique sur le rein. Ces dernières rapportaient que les patients COVID-19 hospitalisés présentaient significativement plus d'IRA (23% VS 13% $p<0,01$) associée à deux fois plus d'atteintes sévères (KDIGO ≥2), une moins bonne récupération rénale de l'ordre de 20% ($p<0,01$) et un recours plus fréquent à l'épuration extra rénale (13% VS 2%).

La mortalité chez les patients COVID19 qui présentaient une IRA était également presque trois fois supérieure à celle chez les patients atteints de la grippe qui développaient une IRA (96)(97).

Même si ce n'est pas significatif dans notre travail (du fait d'un manque de puissance statistique), nous avons trouvé une tendance qui suggère que les patients atteints de SDRA non-COVID souffraient davantage d'IRA à la mise en place de la ventilation mécanique (32% VS 18% p=0,102), certainement en lien avec une gravité globale initiale plus importante, affirmées par un score IGS-II plus élevé, alors que les patients atteints de SDRA lié à la COVID-19 développaient plus d'IRA durant leur séjour en réanimation (49% VS 31% p=0,072) avec le même taux de recours à l'EER entre les deux groupes.
Les patients atteints de SDRA COVID-19 présentaient significativement plus d'atteinte tubulaire alors que les SDRA non-COVID présentaient une atteinte plutôt mixte, tubulaire et glomérulaire. Cette fuite de protéines de faible poids moléculaire est fortement associée à un mauvais pronostic rénal et probablement associée à un mauvais pronostic de la maladie comme le montrent nos résultats, les patients COVID-19 présentant une durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation plus élevée.

Nos résultats ouvrent de nouvelles perspectives. Mais de nouvelles études sont nécessaires dans de plus importantes cohortes de réanimation, et chez des patients présentant des formes moins sévères de la maladie pour confirmer ces résultats et évaluer la valeur prédictive de ces marqueurs urinaires de dysfonction tubulaire concernant l'IRA et la sévérité de la maladie. De plus, ce travail encourage des explorations plus poussées du profil des protéines urinaires chez des patients présentant d'autres causes de SDRA, comme la grippe, pour confirmer si l'agression des cellules tubulaires proximales est bien spécifique du SARS-CoV2 et pour évaluer son intérêt pronostic dans les autres causes de SDRA en réanimation.

Notre étude présente des limites. Premièrement, des données sont manquantes, et particulièrement celles concernant les dosages urinaires, notamment durant la première vague de la pandémie à COVID-19 dans un système hospitalier sous tension accompagné de conditions de travail dégradées. De plus, à cause de la pandémie, les patients atteints de

SDRA non-COVID sont peu nombreux dans notre cohorte ce qui limite la puissance statistique de l'étude. Aussi, le suivi des patients était limité dans le temps ce qui ne permettait pas de conclure à propos du pronostic de la dysfonction tubulaire sur la fonction rénale et la mortalité à long terme. En effet, concernant la récupération de la fonction rénale, Gupta et al. ont trouvé qu'un tiers des patients restaient dépendants de l'EER à la sortie de l'hôpital (23) alors que d'autres études récentes publiées cette année montrent que presque 90% des patients sont sevrés de l'EER même chez les plus critiques et plus de deux-tiers des survivants ont complètement récupéré leur fonction rénale à la sortie de l'hôpital (22)(98).
Enfin, certaines anomalies de l'électrophorèse des protéines urinaires auraient pu être causées par des facteurs confondants tels que le diabète et l'hypertension, parfois méconnus avant l'admission en réanimation.

Notre étude présente aussi des points forts. Premièrement, c'est une étude prospective et multicentrique. C'est également l'une des plus grandes cohortes évaluant l'électrophorèse des protéines urinaires et le dosage spécifique de protéines tubulaires chez les patients hospitalisés en réanimation pour un SDRA causé par la COVID-19. C'est aussi la première étude comparant le pronostic des marqueurs spécifiques de dysfonction rénale chez les SDRA COVID et les autres causes de SDRA.

L'étude est toujours en cours, certaines analyses urinaires et données de suivi sont encore en attente au moment où nous écrivons ce manuscrit. Nous avons également prévu de faire une analyse multivariée pour identifier les facteurs de risques indépendants de mortalité et d'insuffisance rénale sévère dans notre population.

5. CONCLUSION

Pour conclure, les patients atteints de la COVID19 admis en réanimation pour un SDRA présentent une atteinte rénale spécifique de type tubulaire proximale, avant même l'apparition de l'IRA. Cette atteinte semble jouer un rôle dans la néphropathie induite par la COVID-19 et pourrait alors être un marqueur pronostique majeur de la maladie.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponible sur: https://covid19.who.int

2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 1 juill 2020;180(7):934.

3. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med. 11 juin 2020;382(24):2372-4.

4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 26 mai 2020;323(20):2052.

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020;323(13):1239-42.

6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine. 2020;382(18):1708-20.

7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(5):475-81.

8. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature medicine. 2020;26(7):1017-32.

9. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. Clinical and experimental medicine. 2020;1-14.

10. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research. 2020;191:145-7.

11. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Medicine. 2021;47:60-73.

12. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive care medicine. 2020;46(6):1089-98.

13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020;395(10223):497-506.

14. Dudoignon E, Moreno N, Deniau B, Coutrot M, Longer R, Amiot Q, et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. 2020;39(4):453-5.

15. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31(6):1157-65.

16. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive care medicine. 2020;46(7):1339-48.

17. Li Q, Zhang T, Li F, Mao Z, Kang H, Tao L, et al. Acute kidney injury can predict in-hospital mortality in elderly patients with COVID-19 in the ICU: a single-center study. Clinical Interventions in Aging. 2020;15:2095.

18. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. Kidney360. 2020;

19. Wang F, Ran L, Qian C, Hua J, Luo Z, Ding M, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a multicenter retrospective study. Blood purification. 2021;50(4-5):499-505.

20. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney international. 2020;98(1):209-18.

21. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31(9):2145-57.

22. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. JAMA network open. 2021;4(3):e211095-e211095.

23. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. Journal of the American Society of Nephrology. 2021;32(1):161-76.

24. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney international. 2020;97(5):829-38.

25. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney International. 2020;97(5):824-8.

26. Karras A, Livrozet M, Lazareth H, Benichou N, Hulot J-S, Fayol A, et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2021;16(4):514-21.

27. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. Clinical kidney journal. 2020;13(3):362-70.

28. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. Kidney international. 2020;98(5):1296-307.

29. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. Journal of nephrology. 2021;34(2):285-93.

30. El Sissy C, Saldman A, Zanetta G, Martins PV, Poulain C, Cauchois R, et al. COVID-19 as a potential trigger of complement-mediated atypical HUS. Blood. 2021;

31. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 mars [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.04.20031120

32. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International. juill 2020;98(1):219-27.

33. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. New England Journal of Medicine. 2020;383(6):590-2.

34. Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chinese Medical Journal. 5 mai 2020;133(9):1039-43.

35. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(7):1743-6.

36. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2020;318(6):F1454-62.

37. Li X, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). MedRxiv. 2020;

38. Su H, Lei C-T, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. Frontiers in immunology. 2017;8:405.

39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020;395(10229):1054-62.

40. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. The Journal of Immunology. 2002;168(11):5817-23.

41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. cell. 2020;181(2):271-80.

42. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The lancet. 2020;395(10224):565-74.

43. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004;203(2):622-30.

44. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. Cleveland Clinic journal of medicine. 2020;87(10):619-31.

45. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(11):3067-75.

46. Pan X, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L, Cui X. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive care medicine. 2020;46(6):1114-6.

47. Burtey S, Sallée M. Les atteintes rénales de la COVID-19. Néphrologie & Thérapeutique. 2021;17(4):203-7.

48. Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. The Lancet. 1967;290(7511):319-23.

49. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. Jama. 2016;315(8):788-800.

50. Seeley EJ. Updates in the management of acute lung injury: a focus on the overlap between AKI and ARDS. Advances in chronic kidney disease. 2013;20(1):14-20.

51. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Intensive care medicine. 2004;30(1):51-61.

52. Pierrakos C, Vincent J-L. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. European Respiratory Journal. 2012;40(3):589-95.

53. Choi W-I, Shehu E, Lim SY, Koh SO, Jeon K, Na S, et al. Markers of poor outcome in patients with acute hypoxemic respiratory failure. Journal of critical care. 2014;29(5):797-802.

54. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive care medicine. 2011;37(12):1932-41.

55. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014;9(8):1347-53.

56. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. Annals of intensive care. 2019;9(1):1-10.

57. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Critical care. 2013;17(3):1-9.

58. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine. 2000;342(18):1301-8.

59. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2004;18(1):189-203.

60. Force ADT, Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome. Jama. 2012;307(23):2526-33.

61. Le Gall J-R, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. The Lancet. 1983;322(8352):741.

62. Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.

63. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. Kidney international. 2013;84(3):622-3.

64. Fine J. Glucose Content of Normal Urine. BMJ. 8 mai 1965;1(5444):1209-14.

65. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clinical chemistry. 2001;47(4):673-80.

66. Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, et al. Comparative evaluation of four urinary tubular dysfunction markers, with special references to the effects of aging and correction for creatinine concentration. Toxicology Letters. août 2003;143(3):279-90.

67. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, Cooper EH, Crockson RA, MacLennan IC. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. Journal of Clinical Pathology. 1 mars 1983;36(3):253-9.

68. de Koning L, Merchant AT, Hegele RA, Xie C, Vuksan V, Teo K, et al. Association of the FABP2 T54 variant with plasma triglycerides and insulin resistance in a multiethnic population. Clinical chemistry. 2008;54(10):1742-4.

69. Chaykovska L, Heunisch F, von Einem G, Alter ML, Hocher C-F, Tsuprykov O, et al. Urinary Vitamin D Binding Protein and KIM-1 Are Potent New Biomarkers of Major Adverse Renal Events in Patients Undergoing Coronary Angiography. Ashton N, éditeur. PLoS ONE. 11 janv 2016;11(1):e0145723.

70. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama. 1998;280(2):159-65.

71. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity-a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. Molecular medicine reports. 2020;22(1):9-19.

72. Kooistra EJ, Brinkman S, van der Voort PH, de Keizer NF, Dongelmans DA, Kox M, et al. Body Mass Index and Mortality in Coronavirus Disease 2019 and Other Diseases: A Cohort Study in 35,506 ICU Patients. Critical care medicine. 2021;

73. Dana R, Bannay A, Bourst P, Ziegler C, Losser M-R, Gibot S, et al. Obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients with respiratory failure. International Journal of Obesity. 2021;1-10.

74. Treacy O, Brown NN, Dimeski G. Biochemical evaluation of kidney disease. Translational andrology and urology. 2019;8(Suppl 2):S214.

75. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. Chest. 1999;115(6):1588-92.

76. Kuiper JW, Groeneveld AJ, Slutsky AS, Plotz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. Critical care medicine. 2005;33(6):1408-15.

77. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–kidney cross-talk in the critically ill patient. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;194(4):402-14.

78. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. Current opinion in critical care. 2009;15(6):481-7.

79. Fontanarosa PB, Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. Jama. 2000;284(1):43-4.

80. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MM, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31(8):1688-95.

81. Kerneis M, Ferrante A, Guedeney P, Vicaut E, Montalescot G. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and renin-angiotensin system blockers: A review and pooled analysis. Archives of cardiovascular diseases. 2020;

82. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug development research. 2020;81(5):537-40.

83. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. Experimental physiology. 2008;93(5):543-8.

84. Queiroz-Junior CM, Santos ACPM, Galvão I, Souto GR, Mesquita RA, Sá MA, et al. The angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas Receptor axis as a key player in alveolar bone remodeling. Bone. 2019;128:115041.

85. Matavelli LC, Siragy HM. AT2 receptor activities and pathophysiological implications. Journal of cardiovascular pharmacology. 2015;65(3):226.

86. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. Nature medicine. 2005;11(8):875-9.

87. Hoste EA, Kellum JA, Katz NM, Rosner MH, Haase M, Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury. In: Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Karger Publishers; 2010. p. 1-8.

88. Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. Critical Care. 2008;12(6):1-10.

89. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. Journal of the American Society of Nephrology. 2015;26(9):2231-8.

90. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive care medicine. 2015;41(8):1411-23.

91. Koeze J, Keus F, Dieperink W, Van der Horst I, Zijlstra J, Van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. BMC nephrology. 2017;18(1):1-9.

92. Gopal S, Carr B, Nelson P. Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review. Critical care medicine. 2006;34(6):1805-10.

93. Hu JY, Meng XC, Han J, Xiang F, Fang YD, Wu J, et al. Relation between proteinuria and acute kidney injury in patients with severe burns. Critical Care. 2012;16(5):1-9.

94. YETER HH, Yildirim T, EYÜPOĞLU ND, Pasayev T, ASLAN AT, Cetik S, et al. Mild to moderate proteinuria is a heralding sign for acute kidney injury and mortality for intensive care unit patients. Turkish journal of medical sciences. 2019;49(2):543-50.

95. Lim CTS, Tan HK, Lau YK. The significance of tubular and glomerular proteinuria in critically ill patients with severe acute kidney injury. Pakistan journal of medical sciences. 2014;30(6):1186.

96. Strohbehn IA, Zhao S, Seethapathy H, Lee M, Rusibamayila N, Allegretti AS, et al. Acute kidney injury incidence, recovery, and long-term kidney outcomes among hospitalized patients with COVID-19 and influenza. Kidney International Reports. 2021;

97. Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, Greevy Jr RA, Hung AM, Shah SC, et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. Kidney international. 2021;

98. Stockmann H, Hardenberg J-HB, Aigner A, Hinze C, Gotthardt I, Stier B, et al. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019–associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. Kidney International. avr 2021;99(4):1021-2.

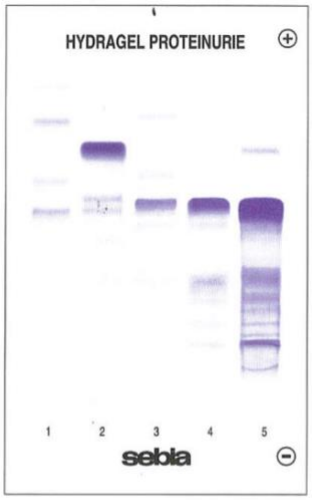
7. ANNEXES

Annexe 1 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO 2012

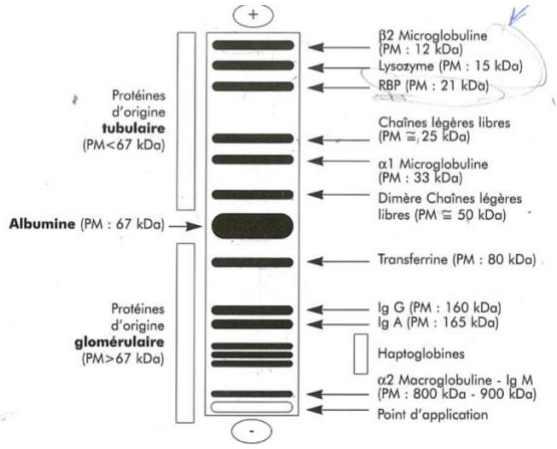
Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	≥ 26,5 µmol/l ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant ≥ 12h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique ≥ 354µmol/L ou mise en route de l'épuration extra-rénale	< 0,3ml/kg/h pendant ≥ 24h ou anurie pendant ≥ 12h

Annexe 2 : Interprétation de l'EPU

« Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires » J. Boucraut 1998



Mobilité des principales protéines urinaires



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Prevalence of COVID associated renal injury in ICU and prognosis of proximal tubular injury in ARDS

SOMMARY

1. INTRODUCTION 38

2. MATERIALS AND METHODS 41

2.1 STUDY DESIGN AND PARTICIPANT 41

2.2 PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS IN RESEARCH 41

2.3 CLINICAL ASSESSMENT 41

2.4 BIOLOGICAL MEASUREMENTS 42

2.5 DATA COLLECTION AND FOLLOW-UP 43

2.6 OUTCOMES 44

2.7 STATISTICAL ANALYSIS 44

3. RESULTS 44

3.1 GENERAL CHARACTERISTICS 44

3.2 BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS 45

3.3 EVOLUTION AND OUTCOMES 48

3.4 KDIGO ≥2 RISK FACTORS IN COVID-19 ICU PATIENTS 50

3.5 MORTALITY IN ICU IN COVID-19 PATIENTS 50

3.6 HISTOPATHOLOGICAL ANALYSIS 51

4. DISCUSSION 52

5. CONCLUSION 57

6. BIBLIOGRAPHY 58

7. ANNEX 66

1. INTRODUCTION

Since December 2019 the corona virus disease 2019 (COVID-19) outbreak has been responsible of 228 807 631 confirmed cases including 4 697 099 deaths worldwide and 6 746 400 including 113 909 deaths in France according to World health organization (1).
Generally, the disease is mild and the most commonly described symptoms are fever, cough, dyspnea, myalgia, headache, diarrhea, vomiting (2)(3). In large cohorts across China and USA almost 15% of patients experienced severe stage of the disease and needed to be hospitalized in Intensive care units (ICU) (4)(5)(6).
Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the principal feature of critically ill patients with COVID-19 (2,6,7). However, multiorgan damage can occur with frequent cardiovascular, digestive, neurological, coagulation, and kidney involvement (8)(9).
Several studies found that male gender, obesity, older age, hypertension, and diabetes were risk factors of severe disease (2,4,6).
There is a wide variation of mortality rates in previous studies. The first Chinese series reported an in-hospital mortality of only 1% to 2% (5,6) of hospitalized patients, whereas it reaches up to 20% of hospitalized patients in cohorts from USA and Europa (3)(4)(10).
Among ICU hospitalized patients with COVID-19, the mortality ranged from 20 to 75% (2,7,10)(11).
Biological abnormalities commonly found in hospitalized with COVID-19 patients are lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, hypokalemia, elevated liver enzymes, elevated levels of inflammatory markers like C-reactive protein, D-dimers, ferritin, and fibrinogen (2,6,7)(12). Pro-inflammatory cytokines (like IL1, IL8, IL7, TNF alpha, and Interferon gamma) levels were found to be higher in the serum of COVID19 patients, especially in patients in ICU (13).
Renal impairment is the second most frequent organ impairment after lung injury, especially in intensive care patients (14)(15)(16)(17)(18).
Several studies found that 20-80% of critically ill patients with COVID-19 experienced acute kidney injury (AKI) and especially those who developed ARDS and need mechanical ventilation. Risk factors of AKI during COVID-19 appear to be older age, mechanical ventilation, higher SOFA score, and chronic kidney disease (2)(3)(4)(7)(11)(18)(19)(20).

In a large cohort study in New York, Fischer and al. found that COVID19 hospitalized patients developed AKI more frequently than non COVID19 hospitalized patients, with worse outcomes and less recovery of the kidney function after AKI (21)(22).

AKI is of poor prognosis in SARS-CoV-2 infection with a significant association between kidney failure and death or mechanical ventilation (17)(21)(23). Previous studies reported various renal phenotypes, while tubular injury appears to be the most frequent. In the first Chinese series, significant proteinuria was found in 44 to 63% of hospitalized patients, hematuria in 26%, both strongly associated with higher mortality, need for mechanical ventilation, and longer hospital stay (15)(17)(24)(25)(26). Fanconi syndrome was also described with at least hypouricemia, hypophosphatemia, low molecular weight proteinuria diagnosed at admission in ICU and is associated with poor outcomes (16)(17)(20)(27)(28).

Most of the time, AKI appears early in the first days of hospitalization and can worsen during the ICU stay. In hospitalized patients, need for renal replacement therapy (RRT) occurred in 5 to 10% of cases (7)(16) and almost 25 to 50% of ICU patients which was strongly associated with an increase in mortality, hospital stay and poor respiratory outcome. Need for RRT occurred more frequently in severely ill patients particularly those who underwent mechanical ventilation and patients who displayed proteinuria (11)(18)(21)(26)(29).

Post-mortem histopathological studies showed various renal phenotypes. The most frequent is acute tubular necrosis (ATN), with frequent leukocyte infiltration and erythrocyte aggregation and obstruction of peritubular and glomerular capillary loops. Other various renal features were described. Thrombotic microangiopathy were also described with segmental fibrin thrombi observed in capillary loops (30).

Myoglobin, cellular debris casts, pigments casts have been described in tubular lumen which indicates rhabdomyolysis consequences. Furthermore, glomeruli showed nodular mesangial expanding, hyalinosis, and arteriosclerosis (31)(32)(33). Collapsing glomerulopathy lesions have been described in kidney biopsy of patients who underwent AKI without hemodynamic collapsing (18).

Viral particles were identified in cytoplasm of podocytes with detachment of podocytes from the glomerular membrane and cytoplasm of proximal tubulars cells (PTC) which may indicate a direct parenchyma infection. Moreover, SARS-CoV-2 RNA was detected in the urine of patients (34).

The understanding of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 related AKI are yet to be clarified. Several mechanisms are suspected including direct toxicity of the virus in the parenchyma, microvascular thrombosis (10)(35) and an imbalanced activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) leading to accumulation of angiotensin II (Ang II) and increasing glomerular permeability (24)(36)(37). A pro-inflammatory state with cytokines storm is probably also involved in this renal injury (13)(38)(39)(40).

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is identified as the receptor of SARS-CoV-2 to enter host cells using spike (S) protein of the virus and transmembrane protease serin 2 (TMPRSS2) for priming by proteolytic cleavage (39)(41)(42). Angiotensin converting enzyme 2 is expressed in lungs, heart, testis, brain, gastrointestinal and kidney (43). Kidney is the main organ of ACE2 expression particularly in the apical brush of proximal tubular cells and podocytes (44)(45) and TMPRSS2 is also expressed in proximal tubulars cells and podocytes which can explain why the kidney is a target of SARS-CoV-2 and renal injury is widely described (16)(46).

For two years, several studies about COVID19 in ICU have been published and renal involvement is no longer in doubt (47). ARDS syndrome was first described in 1967 (48), it represents almost 10% of ICU admissions worldwide even before the pandemic and is frequently underdiagnosed (49)(50)(51). Primary causes of ARDS are pneumoniae and sepsis and first cause of death is multiple organ failure (52)(53)(54).

AKI is one of the frequent complications in ARDS (55)(56)(57)(58) as there seems to be a crosstalk between lungs and kidneys (59). AKI is associated with an overall mortality of 30 to 40% in non-COVID patients with ARDS.

However, the evaluation of the urinary profiles of patients with ARDS from other causes than COVID-19 had been poorly evaluated.

We aimed to perform a detailed analysis of urinary markers of kidney dysfunction in a prospective cohort of critically ill patients in ICU for ARDS due to COVID-19 or other causes, to confirm if SARS-CoV-2 can exert a specific kidney impairment.

The aims of our study were to evaluate the incidence of acute kidney injury and tubular dysfunction among critically ill patients with COVID-19 related ARDS at the onset of mechanical ventilation, to specify which part of the kidney parenchyma is involved, to assess the consequences of this impairment on patient prognosis and evolution of renal

dysfunction, and finally to compare the incidence and prognosis of this impairments with patients with non-COVID-related ARDS.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 STUDY DESIGN AND PARTICIPANT

The study was conducted prospectively in three ICUs in the University Hospitals of Marseille, France.

Patients aged 18 years or older, with ARDS from COVID-19 and other causes according to Berlin's criteria (60) and requiring mechanical ventilation, were included from March 2020 to September 2021. Patients with pre-existing end-stage renal disease, in ICU following a lung transplantation or a major cardiac surgery, evident pulmonary oedema, or moribund were non-included. Initial patients' data were collected at ICU admission and urine and blood were sampled within the first 24 hours of orotracheal intubation.

2.2 PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS IN RESEARCH

All procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975 revised in 2000 and were registered in Health Data Portal and Commission of Data Protection of *Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille* under the references *PADS20-105* and *2020-49*, and approved by the ethics committee of the *Société de Réanimation de Langue Française* under the reference *20-35*. Written information and non-opposition forms were provided to patients or their relatives.

2.3 CLINICAL ASSESSMENT

The diagnostic of COVID-19 was confirmed by reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT-PCR) performed in the same laboratory of virology on nasopharyngeal swab or tracheal aspiration, using two RT-PCR systems, with the LightCycler Multiplex RNA Virus Master kit (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany) and a hydrolysis probe, as previously described.

Global initial severity in intensive care patients was assessed by Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) and Simplified acute physiological score II (SAPS-II) scores (61)(62).

Severity of Acute respiratory distress syndrome was defined according to the Berlin definition (60).

Severity of acute kidney injury was defined according to 2012 KDIGO definition (63) ***(Annex 1)***.

2.4 BIOLOGICAL MEASUREMENTS

The following measurements were performed in urinary samples: proteinuria, microalbuminuria, urinary protein/creatinine ratio (UPCR), albumin/creatinine ratio (UACR), glycosuria, hematuria. Urine proteins electrophoresis was performed, urinary levels of Vitamin D binding protein (VDBP) were measured by ELISA and urinary levels of different proteins were measured by immunoturbidimetry.

Hematuria was defined as more than 10 red blood cells /mm^3 in urine cytology. Glycosuria was defined as urinary glucose superior to 25 mg/dL (64).

All biochemical assays were performed with the COBAS® 6000 analyzer (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany). Serum electrolytes were measured by potentiometry using ion-selective electrodes, creatinine by compensated Jaffe method, and proteinuria by turbidimetry and microalbuminuria by nephelometry.

The electrophoretic separation of urinary proteins was performed on agarose gel after SDS treatment and heating on the Hydrasis apparatus (Sebia®, Ivry, France) (Annex 2). The urinary determination of alpha-1-microglobulin, free light chains kappa and lambda and beta-2-microglobulin was carried out by immunoturbidimetry on the Optilite apparatus (The Binding Site®, Birmingham, UK, ref. NK036.U, LK016; LK018 and LK48). Reference values for urinary Alpha-1-microglobulin are: <7 mg/L, or <13 mg/g of creatinine (in patients aged <50 years) and <20 mg/g of creatinine (in patients aged ≥ 50 years). The reference range of urinary beta2 microglobulin is 0-0. 3 µg/mL. Free light chains concentrations were measured in using Freelite® immunoassays (65)(66)(67). Reference values are 0.39-15.1 mg/L for urinary free kappa light chain (FKLC), and 0.81-10.1 mg/L for free lambda light chain (FLLC) (68). Tubular profile was defined as a proteinuria mainly composed of low molecular weight proteins (free light chains, retinol-binding protein, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin), glomerular profile was defined as a proteinuria mainly composed of high molecular weight proteins (albumin, immunoglobulin G, transferrin).

Human VDBP was measured in urine with the commercially Duo Set ELISA from R&D System®, USA (Reference DY3778B-05) according to the manufacturer's instructions. The reference range of urinary VDBP is 0-24 ng/g of creatinine (69), according to the manufacturer's instructions.

2.5 DATA COLLECTION AND FOLLOW-UP

Data was collected prospectively. We collected data about age, sex, height, weight, date of the onset of symptoms, date of hospitalization, date of ICU admission, date of the onset of mechanical ventilation, past medical history including smoking, diabetes mellitus, malignancy, immunodeficiency, cardiovascular, respiratory and kidney diseases, potential exposure to nephrotoxic drugs before ICU admission, specific COVID-19 medication taken before ICU admission (hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, remdesivir, tocilizumab, interferon beta, ruxolitinib, ivermectine, anakinra, dexamethasone). Information relative to medication taken before admission, date of first COVID-19 symptoms, patient's medical background were collected using recorded data, and patients or relative's interview.
Exposition to non-steroidal anti-inflammatory drug and renin-angiotensin system inhibitor was considered if the patient had taken the medication in the past two weeks before ICU admission.
All patients weight and height were measured in the ICU then body mass index was calculated.

Data about evolution or occurred events in the ICU were recorded during hospitalization including: the occurrence of septic shock, use of vancomycin or aminoglycosides, occurrence of AKI and severity of AKI, worse serum urea, worse serum creatinine, requirement of RRT, requirement of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), tracheotomy, use of specific ARDS rescue treatments such as methylprednisolone (70), inhaled nitric oxide (iNO), and Almitrin, ICU mortality, 28-days mortality, ICU length of stay, hospital length of stay, mechanical ventilation duration, ICU free days at day 21. Follow up lasts at least throughout the stay in intensive care unit, we also contacted the hospitalization units to ensure the vital status of the surviving patients.

2.6 OUTCOMES

The primary endpoint was the incidence of AKI and tubular dysfunction among critically ill patients with COVID-19 related ARDS.

Secondary endpoints were the need for RRT, mortality in ICU, 28-day mortality, ICU-free-days, ICU stay, hospital stay, duration of mechanical ventilation (MV), and MV-free days.

We then compared data about renal involvement and patient prognosis between ARDS from COVID-19 and ARDS from other causes.

2.7 STATISTICAL ANALYSIS

Quantitative values are expressed as means and standard derivation and compared with Mann-Whitney-U or Student t tests, qualitative values are expressed as n (percentage) and compared with Chi-2 test or exact Fisher's test. All tests were two-tailed. Statistical analysis was done using Microsoft® Excel and IBM® SPSS softwares, Figure was made with Graphpad Prism® software; a p-value below 0.05 was considered significant.

This work was financially supported by *Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille*.

3. RESULTS

3.1 GENERAL CHARACTERISTICS

From March 2020 to September 2021 one hundred thirty-one patients who experienced ARDS admitted in ICU were included in this cohort, 98 with due to COVID-19 and 33 with ARDS from other causes. Patients baseline characteristics, blood and urinary tests performed at inclusion are summarized in *Table 1*. Outcomes and patients' evolution are provided in *Table 2*. Variables associated with KDIGO ≥ 2 and mortality are summarized in *Table 3*.

Patients were mostly male (66%). The mean age was 62 years old in overall cohort.

Regarding patients underlying conditions, most common comorbidities were hypertension (45%), obesity (39%), active smoking (37%) and diabetes (28%). In non-COVID-19 ARDS two main causes of ARDS were pneumonia (51%) and sepsis (27%).

In the COVID-19 cohort, patients were more frequently obese (46% VS 19%, p=0,006) whereas patients with ARDS from other causes presented significantly more active smoking,

chronic lung disease, and active neoplasia (respectively 62% vs. 28% p<0,001; 34% vs 13% p=0,008 ; 16% vs 1% p=0,003, respectively).
Only three patients had chronic kidney disease, and only two patients had received a nephrotoxic medication (non-steroidal anti-inflammatory drugs).
Eighteen patients (14%) were treated with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and twenty-four (19%) with angiotensin receptor blockers (ARB).
The mean time between onset of symptoms and ICU admission was 6,9 ± 0,4 days and was significantly longer in COVID-19 cohort (7,8 ± 0,4 vs 3,5 ± 0,7 p<0,001). The mean time between the onset of symptoms and the mechanical ventilation was 8,6 ± 0,5 days and was also significantly longer in COVID-19 cohort (9,9 ± 0,5 vs 4,3 ± 0,7 p<0,001).
At inclusion, mean SOFA score was 5,9 ± 0,2 and mean SAPS-II score was 36,4 ± 1. SAPS-II score tended to be higher in non-COVID-19 cohort: 39,9 ± 2,2 vs 35,5 ± 1,1 p<0,098.
The mean initial PaO2/FiO2 ratio was 99,5 ± 3,7 and was non significantly different between the two groups: 97,2 ± 4,1 in the COVID-19 cohort vs. 106,7 ± 9 (p=0,285).
There was no significant differences between the two cohorts on mechanical ventilation settings except for the positive end expiratory pressure (PEEP) used which was higher in COVID19 cohort (12,8 ± 0,3 vs. 10,3 ± 0,7 cmH20, p<0,002). Initial tidal volume in overall cohort was 5,54 ± 0,13 mL/kg and static compliance was 29,4 ± 1,18 mL/cmH20.
Regarding specific treatments for COVID-19 received before ICU admission, most used were Dexamethasone (65%) and Azithromycin (36%). Twenty patients (15%) received Hydroxychloroquine in the first days after inclusion, Anakinra was used in 9 patients (7%), Ruxolitinib was used in 7 patients (5%) and Tocilizumab in only one patient.

3.2 BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS

No difference between the two groups was found in routine biochemical serum tests between the two groups. The mean creatinine serum level was 88,5 ± 5,6 and 28 patients (22%) displayed AKI among them 10 were stage 1 AKI. AKI at inclusion tended to be more frequent in non-COVID-19 cohort (32% vs 18% p=0,102). The serum uric acid level was in COVID-19 patients 212 ± 12,1 vs 231 ± 26,8 (p=0,447) in the non-COVID group.
Glycosuria was detected in 95 patients (81%) and was significantly more described in COVID-19 patients (86% vs 62% p=0,008) while serum glucose level was normal with a mean value at 8,8 ± 0,3 mmol/L in the overall cohort.

One-hundred and three patients (81%) experienced hematuria, and it was higher in COVID19 patients but not significant (83% vs 72% p=0,174). Mean UPCR and UACR were 0,71 ± 0,1, g/g and 181 ± 47 mg/g respectively and the values were not different between the two groups (0,76 ± 0,14 VS 0,59 ± 0,08 g/g p=0,540 and 188,6 ± 59 vs 153,5 ± 48 mg/g p=0,763). Urinary electrophoresis proteins were performed in 91 patients and showed a tubular profile in 50 patients (57%) and it was significantly almost three times higher in COVID19 patients (68% VS 24% p=0,001) while a mixed profile with tubular and glomerular injury was significantly higher in non-COVID ARDS patients (29% VS 14% p=0,001). Only 4 patients (5%) displayed a glomerular profile. **(Fig. 1)**

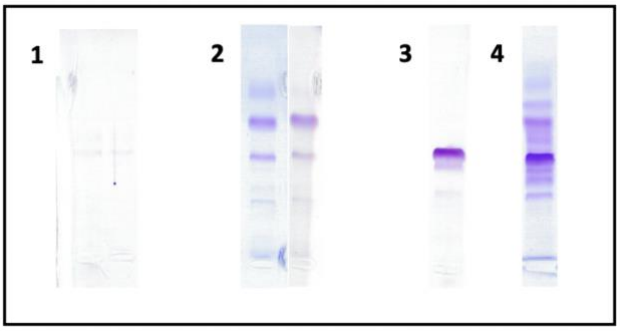


Fig. 1: Different urinary profiles in UPE. 1: Normal profile, 2: Tubular profile, 3: Glomerular profile, 3: Mixed profile

Analysis of urinary proteins showed a massive leakage of alpha-1-microglobulin (α1m 109,1 ± 8,4 mg/L), β-2-microglobulin (ß2m 42,9 ± 5,6 mg/L), FLLC and FKLC (respectively 85,5 ± 6,9 and 477,2 ± 44,9 mg/L). This low molecular weight proteins leakage is significantly higher in COVID19 patients for FLLC and FKLC (respectively 96,1 ± 7,8 VS 54,1 ± 13,3 p=0,008 and 555,4 ± 52,7 VS 245,8 ± 67,7 mg/L p=0,002). The difference is still higher for COVID19 patients but not significant for α1m and ß2m (respectively 109,3 ± 9,2 VS 108,6 ± 20 p=0,975 and 48,9 ± 6,5 VS 24,9 ± 9,9 mg/L p=0,051).

Table 1: Initial characteristics of ARDS patients

	All ARDS patients (n =131)	COVID 19 + (n =98)	COVID 19 – (n =33)	*P value*
Demographic data				
Age, years	62.1 ± 1.02	62.2 ± 1.1	61.9 ± 2.3	*0.901*
Men, n (%)	87 (66)	69 (70)	18 (54)	*0.095*
Body Mass Index, kg/m²	29.2 ± 0.57	30.3 ± 0.6	25.6 ±1.02	***0.001***
Obesity (≥ 30 kg/m²)	51 (39)	45 (46)	6 (19)	***0.006***
Active smoking	48 (37)	28 (28)	20 (62)	***0.001***

Table 1 (continued)

	All ARDS patients (n =131)	COVID 19 + (n =98)	COVID 19 – (n =33)	*P value*
Hypertension	59 (45)	46 (47)	13 (41)	*0.533*
Atrial fibrillation	10 (8)	6 (6)	4 (12)	*0.240*
Diabetes mellitus	37 (28)	32 (33)	5 (16)	*0.064*
Dyslipidemia	19 (15)	13 (13)	6 (19)	*0.446*
Coronary artery disease	15 (11)	10 (10)	5 (16)	*0.523*
Chronic lung disease	**24 (18)**	**13 (13)**	**11 (34)**	***0.008***
Chronic kidney disease	3 (2)	2 (2)	1 (3)	*0.575*
Active neoplasia	6 (5)	1 (1)	5 (16)	***0.003***
Immunodeficiency	9 (7)	7 (7)	2 (6)	*0.863*
Treatment prior to ICU admission				
ACE inhibitors	18 (14)	12 (12)	6 (19)	*0.385*
ARB	24 (19)	21 (22)	3 (9)	*0.122*
NSAID	2 (2)	2 (2)	0	*0.564*
Time between				
First symptoms to ICU admission, days	6.9 ± 0.4	7.8 ±0.4	3.5 ± 0.7	***0.001***
First symptoms to MV, days	8.6 ± 0.5	9.9 ± 0.5	4.3 ± 0.7	***0.001***
Serum blood tests				
Sodium, mmol/L (136-145)	137.4 ± 0.4	137 ± 0.4	136 ± 1.0	*0.089*
Potassium, mmol/L (3.40-4.50)	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	*0.534*
Bicarbonate, mmol/L (22-29)	23 ± 0.3	22.7 ± 0.3	23.9 ± 1.0	*0.241*
Albumin, g/L (35-52)	29.6 ± 0.4	29.4 ± 0.5	30.2 ± 1.0	*0.439*
Ionized calcium, mmol/L (1.15-1.33)	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	*0.199*
Phosphate, mmol/L (0.81-1.45)	1.76 ± 0.7	1.96 ± 0.9	1.12 ± 0.1	*0.620*
Magnesium, mmol/L (0.66-0.99)	0.9 ± 0.01	0.93 ± 0.01	0.79 ± 0.02	***0.001***
Uric acid, µmol/L (202.3-416.5)	217 ± 11.2	212 ± 12.1	231 ± 26.8	*0.447*
Glucose, mmol/L (4.56-6.38)	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.6	*0.938*
Urea, mmol/L (2.86-8.21)	8.4 ± 0.4	8.6 ± 0.4	7.9 ± 1.1	*0.527*
Creatinine, µmol/L (59-104)	88.5 ± 5.6	87.3 ± 6.1	92 ± 13.2	*0.686*
eGFR (CKD-Epi), ml/min (>90)	93.8 ± 4.02	93.5 ± 4.0	94.9 ± 11.1	*0.900*
AKI at inclusion	28 (22)	18 (18)	10 (32)	*0.102*
KDIGO 1	18 (14)	12 (12)	6 (19)	*0.302*
KDIGO 2	6 (5)	3 (3)	3 (9)	*ns*
KDIGO 3	4 (3)	3 (3)	1 (3)	*ns*
Urine tests				
Proteinuria, g/L	0.71 ± 0.06	0.74 ± 0.07	0.59 ± 0.14	*0.307*
UPCR, g/g (0-0.05)	0.71 ± 0.1	0.76 ± 0.14	0.59 ± 0.08	*0.540*
Albuminuria, mg/L	173 ± 33	173 ± 35	170 ± 87	*0.974*
UACR, mg/g (0-0.03)	181 ± 47	188.6 ± 59	153.5 ± 48	*0.763*
Creatininuria, mmol/L	9.72 ± 0.4	10.2 ± 0.5	8.0 ± 0.8	***0.038***
Hematuria	103 (81)	82 (83)	21 (72)	*0.174*
Glycosuria	95 (81)	76 (86)	19 (62)	***0.008***
Urine proteins electrophoresis				***0.003***
Tubular dysfunction	50 (57)	45 (68)	5 (24)	***0.001***
Glomerular dysfunction	4 (5)	3 (4)	1 (5)	*ns*
Tubular and glomerular dysfunction	15 (5)	9 (14)	6 (29)	***0.001***
a-1-microglobulin, mg/L (0-15)	109.1 ± 8.4	109.3 ± 9.2	108.6 ± 20	*0.975*
a-1-microglobulin / creatinine, mg/g	14.9 ± 1.6	14.2 ± 1.8	17.1 ± 3.6	*0.469*
b-2-microglobulin, mg/L (0-0.5)	42.9 ± 5.6	48.9 ± 6.5	24.9 ± 9.9	***0.051***
b-2-microglobulin / creatinine, mg/g	5.7 ± 0.8	6.4 ± 1.1	3.4 ± 1.2	*0.061*

Table 1 (continued)

	All ARDS patients (n =131)	COVID 19 + (n =98)	COVID 19 – (n =33)	*P value*
FLLC, mg/L (0-10)	85.5 ± 6.9	96.1 ± 7.8	54.1 ± 13.3	***0.008***
FLLC / creatinine, mg/g	10.9 ± 1.1	12.4 ± 1.4	6.3 ± 1.3	***0.026***
FKLC, mg/L (0-10)	477.2 ± 44.9	555.4 ± 52.7	245.8 ± 67.7	***0.002***
FKLC / creatinine, mg/g	57.2 ± 6.3	66.2 ± 7.8	29.2 ± 6.3	***0.012***
VitDBP, µg/L	1033 ± 279	1033 ± 279	-	
VitDBP / creatinine, µg/g	177 ± 86	177 ± 86	-	
Patient's conditions at inclusion				
SOFA score	5.9 ± 0.2	5.8 ± 0.3	6.3 ± 0.5	*0.436*
SAPS-II score	36.4 ± 1	35.5 ± 1.1	39.9 ± 2.2	*0.098*
PaO2/FiO2 ratio	99.5 ± 3.7	97.2 ± 4.1	106.7 ± 9.0	*0.285*
PEEP, cmH20	12.2 ± 0.2	12.8 ± 0.3	10.3 ± 0.7	***0.002***
Tidal volume, mL/kg	5.54 ± 0.13	5.58 ± 0.1	5.42 ± 0.3	*0.613*
Static compliance, mL/cmH20	29.4 ± 1.18	30.0 ± 1.3	27.1 ± 2.3	*0.319*
Specific COVID treatment				
Azithromycin	36 (28)	35 (36)	1 (3)	*0.001*
Lopinavir / Ritonavir	0	0	0	
Hydroxychloroquine	20 (15)	20 (15)	0	*0.004*
Remdesivir	0	0	0	
Tocilizumab	1	1	0	*1.0*
Interferon	0	0	0	
Ivermectine	0	0	0	
Ruxolitinib	7 (5)	7 (7)	0	*0.193*
Anakinra	9 (7)	9 (9)	0	*0.112*
Dexamethasone	64 (49)	64 (65)	0	*0.001*

Qualitative variables are expressed as n (%). Quantitative variables are expressed as mean +/- standard derivation

Abbreviations: *ACE* angiotensin converting enzyme, *ARB* angiotensin receptor blockers, *NSAID* non-steroidal anti-inflammatory drug, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *AKI* acute kidney injury, *FLLC* free lambda light chain, *FKLC* free kappa light chain, *VitDBP* vitamin D binding-protein, *ARDS* acute respiratory distress syndrome, *PEEP* positive end expiratory pressure, *UACR* urine albumin-to-creatinine ratio, *UPCR* urine protein-to-creatinine ratio, *SOFA* sepsis-related organ failure assessment, *SAPS-II* simplified acute physiology score

3.3 EVOLUTION AND OUTCOMES

In the COVID19 ARDS patients, after a median follow up of 26 days and a median ICU length of stay of 23 days, 22 patients (24%) died, and 48 (49%) had experienced AKI (14% stage 3 AKI) and only 6 patients required renal replacement therapy.

Compared to non-COVID ADRS, COVID-19 patients experienced more AKI with more stage 3 AKI (49% vs 31% p=0,072 and 14% VS 9%, respectively). There is no difference in RRT requiring.

COVID19 patients required more frequently specific ARDS treatments like methylprednisolone, inhaled nitric oxide (iNO), almitrine, and extracorporeal membrane oxygenation (respectively 27% vs 3% p=0,004; 35% vs 22% p=0,165; 15% vs 0 p=0,018; 17%

vs 12% p=0,504) with longer iNO requiring (6 vs 3 days p=0,009), suggesting a more severe or longer severe respiratory condition during the ICU stay in COVID-19 patients.

COVID-19 patients had longer median time of invasive ventilation (18 VS 10 days p=0,002), longer median time of ICU (23 vs 15 days p=0,013 and 29) but similar mortality in ICU (24% VS 19% p=0,511). The 28-day mortality and the mean ICU free days at day 21 were similar between the two cohorts. (respectively, 13% vs 13% p=0,912 and 2,9 vs 4,1 days p=0,115).

Table 2: Evolution and outcomes of the patients in the intensive care unit (ICU)

	All ARDS patients (n =131)	COVID 19 + (n =98)	COVID 19 – (n =33)	*P value*
Septic shock	69 (53)	54 (56)	15 (47)	*0.387*
Antibiotics				
Vancomycin	23 (18)	18 (19)	5 (16)	*0.707*
Aminoglycosides	52 (40)	37 (38)	15 (47)	*0.383*
Worse serum urea, mmol/L	17,8 ± 0,9	18 ± 1	15 ±2	*0.108*
Worse serum creatinine, µmol/L	130 ± 9	134 ± 11	117 ± 18	*0.442*
AKI	58 (45)	48 (49)	10 (31)	*0.072*
- KDIGO 1	25 (19)	20 (20)	5 (16)	*0.317*
- KDIGO 2	16 (12)	14 (14)	2 (6)	
- KDIGO 3	17 (13)	14 (14)	3 (9)	
Renal replacement therapy	8 (6)	6 (6)	2 (6)	*1.0*
ECMO	21 (16)	17 (17)	4 (12)	*0.504*
ECMO duration, days *	10 (5,5-17,5)	14 (6-20)	7 (4-10)	*0.163*
Time between first symptoms and ECMO, days *	14,5 (6,75-19,50)	16.5 (11-20)	5 (2-6)	***0.001***
Tracheotomy	42 (33)	32 (34)	10 (31)	*0.800*
Methylprednisolone (Antifibroproliferative regimen)	27 (21)	26 (27)	1 (3)	***0.004***
NOi	41 (32)	34 (35)	7 (22)	*0.165*
iNO duration, days*	5 (3-8,5)	6 (4-10)	3 (1-4)	***0.009***
iNO maximum dosage, ppm	12,3 ± 0,5	12 ± 0.5	14 ± 1	*0.192*
Almitrine	15 (12)	15 (15)	0	***0.018***
Mortality in ICU	28 (23)	22 (24)	6 (19)	*0.511*
Mortality at 28 days	17 (13)	13 (13)	4 (13)	*0.912*
Duration of invasive ventilation, days *	17 (8-25)	18 (9-30)	10 (6-19)	***0.002***
ICU stay, days *	21 (13-32)	23 (14-34)	15 (10-27)	***0.013***
Hospital stay, days *	28 (19-41)	29 (19-42)	27 (4-18)	*0.610*
ICU free days at D-21, days	3,1 ± 0,4	2.9 ± 0.4	4.1 ± 0.8	*0.115*
Follow-up duration, days *	25 (17-41)	26 (17-41)	24 (15-35)	*0.452*

Qualitative variables are expressed as n (%). Quantitative variables are expressed in mean +/-SMD standard mean deviation and T Test was used to compare quantitative variable

**median (interquartiles) and U Mann-Whitney was used to compare quantitative variable*

AKI Acute kidney injury, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, i*NO* inhaled nitric oxide

3.4 KDIGO ≥2 RISK FACTORS IN COVID-19 ICU PATIENTS

In univariate analysis the urinary leakage of LMW proteins is significantly associated with AKI KDIGO 2 and KDIGO 3 in COVID-19 patients particularly urinary α-1 microglobuline/creatinine (p=0,02), ß-2-microglobuline/creatinine (p=0,03), FKLC/creatinine (p=0,04), FLLC/creatinine (p=0,03) ***(Fig. 2)***. Other factors associated with AKI ≥ 2 are SAPS-II score (p=0,003), low static compliance (p=0,04), iNO (p=0,004), Lopinavir/Ritonavir (p=0,034), mortality in ICU (p=0,002), mortality at day 28 (p=0,006), elevated levels of serum creatinine (p=0,003) and urea (p=0,02) at day 1, low serum HCO3- (p=0,004) at day1 ***(Table 3)***.

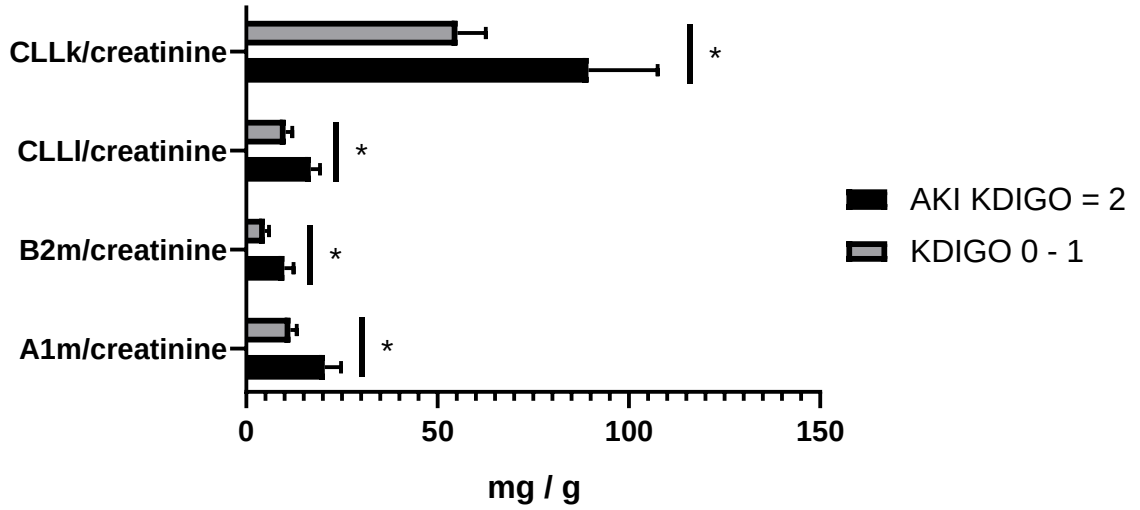


Fig. 2 : Urine protein assay in COVID ARDS patients with and without AKI KDIGO ≥ 2 in univariate analysis.

3.5 MORTALITY IN ICU IN COVID-19 PATIENTS

In univariate analysis, these factors are associated with increase ICU mortality in COVID19 patients: glycosuria (p=0,057), IRA KDIGO ≥ 2 (p=0,002), iNO (p<0,0001) and almitrine (p<0,001), low PEEP (p=0,003), worst urea during ICU stay (p<0,0001), past history of atrial fibrillation (p=0,001), coronary arterial disease (p=0,001), older age (p<0,0001), exposure to ACEi (p=0,049), use of azithromycin (p=0,018).

Obesity (p=0,013) and higher BMI (p=0,029) appears to be associated with a protective effect on ICU mortality in COVID19 patients ***(Table 3)***.

Table 3: Factors significantly associated with AKI KDIGO ≥ 2 and mortality in patients with COVID-related ARDS in univariate analysis.

AKI KDIGO ≥ 2		Mortality in ICU	
Risk factors	p	Risk factors	p
SAPS-II	0.003	Atrial fibrillation	0.001
Death in ICU	0.002	Coronary arterial disease	0.001
Death at D28	0.006	ACEi	0.049
Low Static compliance	0.04	Arithromycin	0.018
Lopinavir/Ritonavir	0.038	Glycosuria	0.057
iNO	0.004	AKI KDIGO ≥ 2	0.002
Low HCO3- at D1	0.004	iNO	<0.0001
Urea at D1	0.02	Almitrine	0.001
Creatinine at D1	0.003	Age	<0.0001
Urinary A1m/creatinine	0.02	Low PEEP	0.003
Urinary B2m/creatinine	0.03	Worst urea	<0.0001
Urinary FKLC/creatinine	0.04		
Urinary FLLC/creatinine	0.03		
		Protective factors	p
		Obesity	0.013
		High BMI	0.029

3.6 HISTOPATHOLOGICAL ANALYSIS

We performed a postmortem histological analysis of a died patient from COVID19 who was not in this cohort. Kidney histological analysis show tubular impairment with necrosis tubular necrosis with vacuolization of the cytoplasm of the epithelial tubular cells and a distended tubular lumen. (**Fig. 3**)

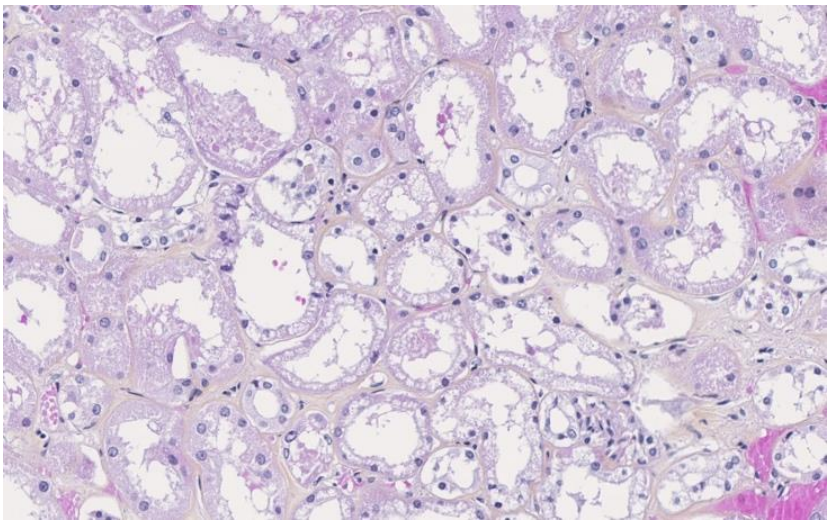


Fig. 3 : Postmortem kidney histopathology in a patient with COVID-19 related ARDS. Hemathein eosine saffron coloration, magnification x 200. Aspect of distension of the tubular lumens with vacuolation of the tubular epithelium cells in favor of severe acute tubular damage.

4. DISCUSSION

In our work, patients with COVID-19-associated ARDS display features of proximal tubular dysfunction with high prevalence of normoglycemic glycosuria, and tubular proteinuria and it is significantly associated with poor prognosis on mortality and AKI which confirms findings in recent studies (26)(28). The initial target of SARS-CoV-2 appears to be the PTC, which is concordant with the high amount of ACE2 expressed in these cells (44)(45).
In this cohort the other factors significantly associated with poor prognosis of renal function and patient mortality in intensive care were high SAPS-II score, low static compliance, use of iNO, use of Lopinavir/Ritonavir, elevated levels of serum creatinine and urea at day 1, low serum HCO3- at day1, IRA KDIGO ≥ 2, use of almitrine, use of low PEEP, worst urea during ICU stay.

Contrary at other studies findings, here a high BMI and an obesity are significantly associated with a decrease in mortality in COVID-19 patients with ARDS in ICU. These factors are commonly described as risk factors of mortality or severe stage of the disease (71), although previous studies didn't find this association (72) or even a paradoxical effect of obesity on survival in patients in ICU with mild obesity (73).
No kidney biopsy was performed in intensive care in this cohort, because of the severe conditions of the patients and frequent anticoagulant treatment. Interestingly, urine protein electrophoresis is a non-invasive examination and could be considered here as a « liquid biopsy » allowing to differentiate between glomerular and tubular impairment and providing prognostic information.
The simple analysis of proteinuria by urinary disptick, or even by biochemical routine analysis can underestimate the extent of tubular damage (74). Indeed, urine proteins electrophoresis and the direct measure of the various proteins physiologically reabsorbed by PTC revealed an important leak of α1-microglobuline, β2-microglobuline, FKLC, FLLC in the urine of 68% of the patients in this cohort reflecting a clear tubular aggression. This is consistent with COVID-19 necropsy series showing mainly acute tubular necrosis. Our results corroborate the observation of viral particles in PTC using electron microscopy and the infection and replication of Sars-Cov-2 in kidney organoids (31)(32)(33).
A good collaboration between intensivists and the immunology laboratory is needed and allowed to have the results of the urinary assays in a few days.

We reported a significant prevalence of AKI in this cohort of severe patients with COVID-19 with 18% of AKI at inclusion and 49% of AKI occurring during the follow up. Interestingly, tubular dysfunction occurred earlier than AKI in most cases. This tubular dysfunction was not related to hemodynamic instability or drug toxicity since only 24 patients required norepinephrine at baseline and it was mainly at low dose and because of vasoplegia induced by sedative treatments and only 2 received a nephrotoxic drug prior to admission.
Several causes could contribute to AKI in severe COVID-19 patients during hospitalization: dehydration caused by sepsis, fever and digestive symptoms like vomiting and diarrhea, use of nephrotoxic drugs like vancomycin and aminoglycosides or iodinated contrast products, hemodynamic instability, mechanical ventilation, hypoxemia causing kidney damage particularly in the medulla and proximal tubules or changes in renal vascular resistances changes and blood pH modifications by CO2 disorders. Positive pressure leads to increasing central veinous pressure, venous return disturbance and decreases cardiac output that led to inadequate renal perfusion with kidney congestion (75)(76)(77). Furthermore, the systemic release of pro-inflammatory cytokines caused by the virus infection and ventilator-induced lung injury like IL1, IL6 and TNFα can active pro-apoptotic pathway and fibrosis in the kidneys (38)(40)(59)(76)(78)(79). We deliberately chose to perform UPE at onset of mechanical ventilation to limit these cofounding factors.

The specific mechanisms of COVID-19 related AKI need to be explored further but several pathways are suspected, which we have summarized in the next paragraph.
There could be a direct cytotoxic effect of the virus in the kidney parenchyma as post-mortem studies found the presence of viral particles in podocytes and proximal tubular epithelium, confirmed by using antibodies targeting Sars-CoV-2 proteins, with vacuolization and detachment of podocytes from the glomerular basement membrane (33).
Microvascular thrombosis can also be involved in the renal impairment, as thrombotic complications commonly occurred of COVID-19 patients (6)(37)(80) and in more than one-third of critically ill patients (12). Coagulation disorders are common with elevated D-dimer, fibrinogen and von Willebrand factor activity and von Willebrand antigen levels. Lupus circulating anticoagulant was also tested positive in a significant proportion of critically ill patients, (10)(12) and fibrin thrombi were found in renal capillaries in histology (32)(33).

A pro-inflammatory state with cytokines storm can also be involved in this renal injury and can lead to fibrosis, increased glomerular permeability and activation of coagulation cascade (13)(38)(39)(40).

There also seems to exist a genetic predisposition for collapsing glomerulopathy in patients with APOL1 risk allele variants (80).

Infection by COVID-19 appeared to be a trigger for complement mediated atypical hemolytic uremic syndrome reported to El sissy and al. in a retrospective study of five patients identified with renal thrombotic microangiopathy in France and in Switzerland (30).

An imbalanced activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is strongly suspected. Hypokalemia with increased kaliuresis is widely observed in critically ills patients with COVID-19 and suggests a RAAS activation (24)(36)(37). The RAAS regulate the renal and cardiovascular functions by controlling the physio-pathological homeostasis of blood pressure and electrolytics and fluids balance, but it has also a role in inflammatory and fibrosis balance in several organs like lung and kidney (81)(82)(83).

First, the renin protease cleaves the angiotensinogen to generate angiotensin I (Ang I), then angiotensin converting enzyme (ACE) cleaves Ang I to generate Ang II which fix two receptors: Ang II type 1 receptor (AT1R) and Ang II type 2 receptor (AT2R). The AT1R activation by Ang II leads to vasoconstriction, aldosterone and vasopressin secretion increasing blood pressure, inflammatory and fibrosis. An ACE homolog: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) described for the first time in early 2000's downregulates the RAAS by cleaving Ang II to generate angiotensin 1-7 (Ang 1-7) and cleaving Ang I to generate angiotensin 1-9 (Ang1-9).

Ang 1-7 has opposite regulation with his Mas receptor and lead to vasodilatation, antifibrosis and anti-inflammatory action and Ang 1-9 is converting in Ang 1-7 by ACE1 (84)(85).

Even if this not clear in humans, studies on mice found that higher levels of ACE2 expression is associated with more frequent SARS-CoV-2 infections and worse damage in lung epithelium (86) ; but ACE2-knockout mice present more severe features with increasing vascular permeability, lung oedema, accumulation of neutrophils in the lung parenchyma, in ARDS induced by acid inhalation and treatment with recombinant ACE2 improves lung outcomes even in knockout mice (83).

The biding between ACE2 and S protein downregulates ACE2 expression and increases ACE circulation and the risk of lung injury by an increase in vascular and lung permeability, and renal dysfunction by vasoconstriction and an increase in glomerular permeability (82).
ACE2 appears to have two opposite influences on SARS-CoV-2 history: the first one deleterious with increasing the virus entry in the host cells and the second one protective by limiting the pro-inflammatory response.
The size of the virus (diameter of 50-200 nm) makes it unlikely to pass through the glomerular filtration barrier (filtration cut-off of 5.5 nm), especially in the absence of albuminuria. Alternatively, the virus could enter in PTC from the blood, through peritubular capillaries and/or the basolateral pole of PTC. It could then exert a cytopathic effect or impair the normal endocytic pathway of PTC. This effect on PTC could be specific to the SARS-CoV-2 infection.

Acute kidney injury is a frequent and one of the most severe features among critically ill patients and can reach one-quarter to more than two-third of patients (87)(88)(89) and it occurred mostly during the first 24 hours after admission in ICU (90). There is a wide variation of incidence ranges between studies over the years because of multiple AKI definitions. Since 2012 intensivists and nephrologists define AKI and class its severity with the Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) (63) definition using an increase in creatinine serum and a decrease in urinary output. Koeze and al. found that KDIGO criteria detect more patients with AKI than previously used definitions RIFLE and AKIN. Furthermore, using urinary output AKI is detected earlier and more often among ICU patients (91). There are a few studies evaluating proteinuria in ICU patients: albuminuria seems to be associated with increasing mortality and severe renal outcomes (92)(93)(94).

To our knowledge, only one study with small cohort has focused on tubular proteinuria in ICU patients with AKI. It was showed to be associated with higher mortality and need of RRT and it appeared to be a more reliable prediction marker than glomerular proteinuria (95). But there is no study evaluating the prognostic interest of urinary protein electrophoresis on the risk of AKI and vital prognosis in critical patients with ARDS.
In two large retrospective cohort studies comparing AKI among COVID19 and influenzae hospitalized patients, found that AKI occurred significantly more often in COVID19 patients

(23% VS 13% p<0,01), with twofold higher severe stages (KDIGO ≥ 2), less renal recovery in 20% of cases (p<0,01) and needed RRT more frequently (13% vs 2%). Mortality in COVID19 patients with AKI is threefold higher than in influenza patients with AKI (96)(97).

Even if this was not significant in our work (due to a lack of statistical power), we found a trend suggesting that non-COVID ARDS patients displayed more AKI at the onset of mechanical ventilation (32% vs. 18% p=0,10) maybe because of more severe conditions with slightly higher initial SAPS-II scores while COVID-19 patients experienced more AKI during the ICU stay (49% vs 31% p=0,07) with the same requirement of RRT. COVID-19 patients presented mainly an intense tubular dysfunction, while non-COVID19 ARDS rather displayed a mixed profile with tubular and glomerular dysfunction. This tubular dysfunction is strongly associated with poor renal outcomes and probably a poor prognosis in ICU with a longer time of mechanical ventilation and ICU length of stay.

Yet, our findings open new perspectives. First, studies are needed to confirm our results in larger ICU cohorts, and in patients with less severe forms of COVID-19, to evaluate the predictive value of urinary markers of tubular dysfunction for AKI and disease severity. Then, this work encourages further exploration of urinary proteins profiles in patients with other causes of ARDS, such as the flu, to assess if the aggression of PTC is specific to SARS-CoV-2 and if it could be of prognostic interest in other causes of ARDS in the ICU.

Our study has several limits. First, they were a few missing data in urine analysis, especially during the first wave of the COVID pandemic, with a hospital system under pressure and deteriorated working conditions. Also, because the pandemic, the population of non-COVID ARDS is small which limits the statistical power of our work. Furthermore, patients' follow-up was short which did not allow to conclude about the prognostic values of tubular dysfunction markers on long term outcome. Indeed, regarding renal recovery at hospital discharge, Gupta and al. found that one third of the patients remained dependent of RRT on discharge (23) whereas several studies found that almost 90% of patients recovered of RRT even more critically ill patients and more of two-third survivors aimed a full renal recovery (22)(98). And finally, some urinary electrophoresis proteins abnormalities may be explained

by patients underlying conditions like diabetes and hypertension, sometimes undiagnosed before the ICU stay.

Our study also has strengths. First, it is a prospective and multicentric study. This is one of the largest cohorts evaluating urine protein electrophoresis and specific tubular protein dosages of ICU patients with ARDS caused by COVID19. And this is the first study comparing the impact of specific markers of kidney dysfunction in ARDS due to COVID and ARDS from other causes.

The study is still ongoing, as some of the urinary analysis and outcomes are missing in some patients still in the ICU when this manuscript was written. We plan to do a multivariate analysis to identify the independent factors associated with severe AKI and mortality.

5. **CONCLUSION**

In conclusion, COVID-19 patients admitted to the ICU for ARDS display an important proximal tubular dysfunction, prior to the onset of AKI. Proximal tubular damage seems an important mechanism of COVID-19-induced nephropathy and could be a marker of disease severity.

6. BIBLIOGRAPHY

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponible sur: https://covid19.who.int

2. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA internal medicine. 2020;180(7):934-43.

3. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. New England Journal of Medicine. 2020;382(24):2372-4.

4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 26 mai 2020;323(20):2052.

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020;323(13):1239-42.

6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 30 avr 2020;382(18):1708-20.

7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. mai 2020;8(5):475-81.

8. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature medicine. 2020;26(7):1017-32.

9. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. Clinical and experimental medicine. 2020;1-14.

10. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research. 2020;191:145-7.

11. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Medicine. 2021;47:60-73.

12. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive care medicine. 2020;46(6):1089-98.

13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. févr 2020;395(10223):497-506.

14. Dudoignon E, Moreno N, Deniau B, Coutrot M, Longer R, Amiot Q, et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. août 2020;39(4):453-5.

15. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31(6):1157-65.

16. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive care medicine. 2020;46(7):1339-48.

17. Li Q, Zhang T, Li F, Mao Z, Kang H, Tao L, et al. Acute kidney injury can predict in-hospital mortality in elderly patients with COVID-19 in the ICU: a single-center study. Clinical Interventions in Aging. 2020;15:2095.

18. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. Kidney360. 2020;

19. Wang F, Ran L, Qian C, Hua J, Luo Z, Ding M, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a multicenter retrospective study. Blood purification. 2021;50(4-5):499-505.

20. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney international. 2020;98(1):209-18.

21. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. JASN. sept 2020;31(9):2145-57.

22. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. JAMA Netw Open. 10 mars 2021;4(3):e211095.

23. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. Journal of the American Society of Nephrology. 2021;32(1):161-76.

24. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney international. 2020;97(5):829-38.

25. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney International. 2020;97(5):824-8.

26. Karras A, Livrozet M, Lazareth H, Benichou N, Hulot J-S, Fayol A, et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. CJASN. 7 avr 2021;16(4):514-21.

27. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. Clinical kidney journal. 2020;13(3):362-70.

28. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. Kidney International. nov 2020;98(5):1296-307.

29. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. Journal of nephrology. 2021;34(2):285-93.

30. El Sissy C, Saldman A, Zanetta G, Martins PV, Poulain C, Cauchois R, et al. COVID-19 as a potential trigger of complement-mediated atypical HUS. Blood. 2021;

31. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. MedRxiv. 2020;

32. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. New England Journal of Medicine. 2020;383(6):590-2.

33. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International. juill 2020;98(1):219-27.

34. Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chinese Medical Journal. 5 mai 2020;133(9):1039-43.

35. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(7):1743-6.

36. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2020;318(6):F1454-62.

37. Li X, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). MedRxiv. 2020;

38. Su H, Lei C-T, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. Frontiers in immunology. 2017;8:405.

39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020;395(10229):1054-62.

40. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. The Journal of Immunology. 2002;168(11):5817-23.

41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. cell. 2020;181(2):271-80.

42. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The lancet. 2020;395(10224):565-74.

43. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004;203(2):622-30.

44. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. Cleveland Clinic journal of medicine. 2020;87(10):619-31.

45. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular Localization and Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-Converting Enzyme: Implications for Albuminuria in Diabetes. JASN. nov 2006;17(11):3067-75.

46. Pan X, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L, Cui X. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive care medicine. 2020;46(6):1114-6.

47. Burtey S, Sallée M. Les atteintes rénales de la COVID-19. Néphrologie & Thérapeutique. 2021;17(4):203-7.

48. Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. The Lancet. 1967;290(7511):319-23.

49. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. Jama. 2016;315(8):788-800.

50. Seeley EJ. Updates in the Management of Acute Lung Injury: A Focus on the Overlap Between AKI and ARDS. Advances in Chronic Kidney Disease. janv 2013;20(1):14-20.

51. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Intensive care medicine. 2004;30(1):51-61.

52. Pierrakos C, Vincent J-L. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. European Respiratory Journal. 2012;40(3):589-95.

53. Choi W-I, Shehu E, Lim SY, Koh SO, Jeon K, Na S, et al. Markers of poor outcome in patients with acute hypoxemic respiratory failure. Journal of critical care. 2014;29(5):797-802.

54. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive care medicine. 2011;37(12):1932-41.

55. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014;9(8):1347-53.

56. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care. déc 2019;9(1):74.

57. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Critical care. 2013;17(3):1-9.

58. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine. 2000;342(18):1301-8.

59. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2004;18(1):189-203.

60. Force ADT, Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome. Jama. 2012;307(23):2526-33.

61. Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.

62. Le Gall J-R, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. The Lancet. 1983;322(8352):741.

63. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. Kidney international. 2013;84(3):622-3.

64. Fine J. Glucose Content of Normal Urine. BMJ. 8 mai 1965;1(5444):1209-14.

65. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clinical chemistry. 2001;47(4):673-80.

66. Moriguchi J, Ezaki T, Tsukahara T, Furuki K, Fukui Y, Okamoto S, et al. Comparative evaluation of four urinary tubular dysfunction markers, with special references to the effects of aging and correction for creatinine concentration. Toxicology Letters. août 2003;143(3):279-90.

67. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, Cooper EH, Crockson RA, MacLennan IC. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. Journal of Clinical Pathology. 1 mars 1983;36(3):253-9.

68. de Koning L, Merchant AT, Hegele RA, Xie C, Vuksan V, Teo K, et al. Association of the FABP2 T54 variant with plasma triglycerides and insulin resistance in a multiethnic population. Clinical chemistry. 2008;54(10):1742-4.

69. Chaykovska L, Heunisch F, von Einem G, Alter ML, Hocher C-F, Tsuprykov O, et al. Urinary Vitamin D Binding Protein and KIM-1 Are Potent New Biomarkers of Major Adverse Renal Events in Patients Undergoing Coronary Angiography. Ashton N, éditeur. PLoS ONE. 11 janv 2016;11(1):e0145723.

70. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama. 1998;280(2):159-65.

71. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity-a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. Molecular medicine reports. 2020;22(1):9-19.

72. Kooistra EJ, Brinkman S, van der Voort PH, de Keizer NF, Dongelmans DA, Kox M, et al. Body Mass Index and Mortality in Coronavirus Disease 2019 and Other Diseases: A Cohort Study in 35,506 ICU Patients. Critical care medicine. 2021;

73. Dana R, Bannay A, Bourst P, Ziegler C, Losser M-R, Gibot S, et al. Obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients with respiratory failure. International Journal of Obesity. 2021;1-10.

74. Treacy O, Brown NN, Dimeski G. Biochemical evaluation of kidney disease. Translational andrology and urology. 2019;8(Suppl 2):S214.

75. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. Chest. 1999;115(6):1588-92.

76. Kuiper JW, Groeneveld AJ, Slutsky AS, Plotz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. Critical care medicine. 2005;33(6):1408-15.

77. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–kidney cross-talk in the critically ill patient. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;194(4):402-14.

78. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. Current opinion in critical care. 2009;15(6):481-7.

79. Fontanarosa PB, Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. Jama. 2000;284(1):43-4.

80. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MM, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31(8):1688-95.

81. Kerneis M, Ferrante A, Guedeney P, Vicaut E, Montalescot G. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and renin-angiotensin system blockers: A review and pooled analysis. Archives of cardiovascular diseases. 2020;

82. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. août 2020;81(5):537-40.

83. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. Experimental physiology. 2008;93(5):543-8.

84. Queiroz-Junior CM, Santos ACPM, Galvão I, Souto GR, Mesquita RA, Sá MA, et al. The angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas Receptor axis as a key player in alveolar bone remodeling. Bone. 2019;128:115041.

85. Matavelli LC, Siragy HM. AT2 receptor activities and pathophysiological implications. Journal of cardiovascular pharmacology. 2015;65(3):226.

86. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. Nature medicine. 2005;11(8):875-9.

87. Hoste EA, Kellum JA, Katz NM, Rosner MH, Haase M, Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury. In: Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Karger Publishers; 2010. p. 1-8.

88. Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. Critical Care. 2008;12(6):1-10.

89. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. Journal of the American Society of Nephrology. 2015;26(9):2231-8.

90. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive care medicine. 2015;41(8):1411-23.

91. Koeze J, Keus F, Dieperink W, Van der Horst I, Zijlstra J, Van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. BMC nephrology. 2017;18(1):1-9.

92. Gopal S, Carr B, Nelson P. Does microalbuminuria predict illness severity in critically ill patients on the intensive care unit? A systematic review. Critical care medicine. 2006;34(6):1805-10.

93. Hu JY, Meng XC, Han J, Xiang F, Fang YD, Wu J, et al. Relation between proteinuria and acute kidney injury in patients with severe burns. Critical Care. 2012;16(5):1-9.

94. YETER HH, Yildirim T, EYÜPOĞLU ND, Pasayev T, ASLAN AT, Cetik S, et al. Mild to moderate proteinuria is a heralding sign for acute kidney injury and mortality for intensive care unit patients. Turkish journal of medical sciences. 2019;49(2):543-50.

95. Lim CTS, Tan HK, Lau YK. The significance of tubular and glomerular proteinuria in critically ill patients with severe acute kidney injury. Pakistan journal of medical sciences. 2014;30(6):1186.

96. Strohbehn IA, Zhao S, Seethapathy H, Lee M, Rusibamayila N, Allegretti AS, et al. Acute kidney injury incidence, recovery, and long-term kidney outcomes among hospitalized patients with COVID-19 and influenza. Kidney International Reports. 2021;

97. Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, Greevy Jr RA, Hung AM, Shah SC, et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. Kidney international. 2021;

98. Stockmann H, Hardenberg J-HB, Aigner A, Hinze C, Gotthardt I, Stier B, et al. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019–associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. Kidney International. avr 2021;99(4):1021-2.

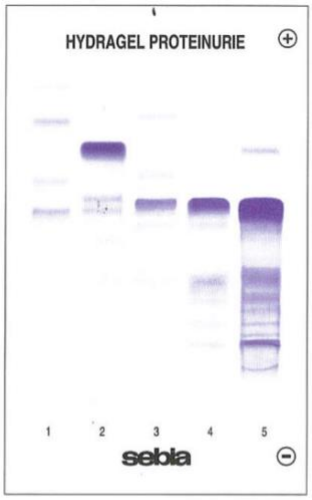
7. ANNEX

Annex 1: KDIGO 2012 classification for AKI

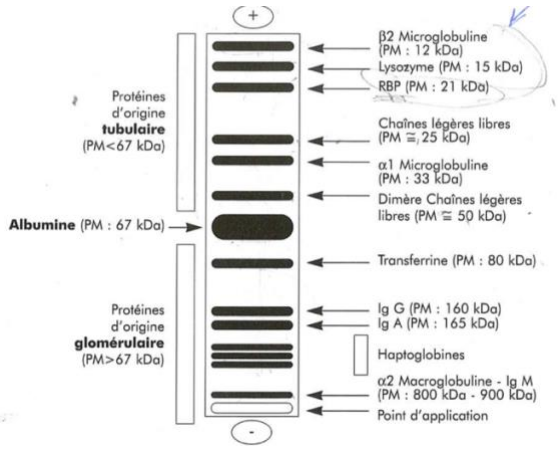
Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR $\geq$ 0.3 mg/dL ($\geq$ 26.5µmol/L) increase	<0.5ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5ml/kg/h for $\geq$ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to $\geq$ 4.0mg/dL ($\geq$ 353.9 µmol/L) OR Initiation of renal replacement therapy OR, in patients <18 years, decrease in eGFR to < 35 mL/min per 1.73m^2	<0.3ml/kg/h for $\geq$ 24 hours OR Anuria for $\geq$ 12 hours

Annex 2: UPE interpretation

From *« Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires » J. Boucraut 1998*



Mobilité des principales protéines urinaires



Introduction
Au cours de la COVID-19, l'atteinte rénale est la plus fréquente après l'atteinte respiratoire et se trouve associée à un mauvais pronostic de la maladie particulièrement chez les patients de réanimation. Dans cette étude nous cherchons à évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale aigue (IRA) chez les patients hospitalisés en réanimation pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au COVID-19, évaluer l'existence d'une atteinte rénale précoce et son pronostic sur la maladie et sa spécificité par rapport aux patients présentant un SDRA non lié à la COVID-19.

Matériels et méthodes
C'est une étude prospective et multicentrique menée dans 4 services de réanimation. Les patients majeurs hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique invasive pour un SDRA étaient inclus. Une évaluation précise des marqueurs de dysfonction rénale dont une électrophorèse des protéines urinaires a été réalisé dans les 24 heures suivant la mise en place de la ventilation mécanique.

Résultats
De mars 2020 à septembre 2021, 131 hospitalisés en réanimation pour un SDRA ont été inclus, 98 SDRA COVID-19 et 33 SDRA pour une autre cause. On retrouvait plus d'atteintes tubulaires chez les SDRA COVID-19 (68% vs 24% p=0,001) et plus d'atteintes mixtes tubulaires et glomérulaires chez les SDRA non-COVID-19 (29% vs 14% p=0,001). Les patients COVID-19 présentaient une protéinurie de profil tubulaire importante, une tendance à développer une IRA plus fréquemment (49% vs 31% p=0,072), une durée de ventilation mécanique plus longue (18 vs 10 jours, p=0,002) et une durée de séjour en réanimation plus longue (23 vs 15 jours, p=0,013).
Chez les patients COVID-19, la protéinurie tubulaire était associée à un mauvais pronostic rénal avec une association significative avec l'apparition d'une IRA KDIGO ≥2.

Conclusion
Les patients hospitalisés en réanimation pour un SDRA lié à la COVID-19 présentent une atteinte rénale spécifique de type tubulaire proximale, qui semble jouer un rôle sur le pronostic rénal et sur le pronostic de la maladie.

Introduction
During COVID-19, the renal impairment is the most frequent after lung impairment and is associated of poor prognosis particularly in intensive care unit (ICU). In this work we aim to assess the incidence of acute kidney injury (AKI) in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients, the existence of an early renal dysfunctionand its prognosis, and its specificity compared to patients with non-COVID ARDS.

Materials and methods
This a prospective and multicentric study led in 4 ICU units. Patients of 18 years and older in ICU with invasive mechanical ventilation for ARDS were enrolled. Precise evaluation of renal dysfunction markers including urinary proteins electrophoresis was performed within 24 hours after onset of mechanical ventilation.

Outcomes
From March 2020 to September 2021, 131 patients in ICU for ARDS were enrolled, 98 COVID-19 ARDS and 33 ARDS from other causes. There was more tubular profile in COVID-19 patients (68% vs 24%, p=0.001) and more mixed, tubular and glomerular profile in non-COVID-19 patients (29% vs 14%, p=0.001). COVID-19 patients displayed an important tubular proteinuria, tend to display more AKI (49% vs 31%, p=0.07), and had longer duration of mechanical ventilation (18 vs 10 days, p=0,002) and longer ICU length of stay (23 vs 15 days, p=0,013). In COVID-19 patients, tubular proteinuria was associated with poor renal prognosis with a significant association with the onset of KDIGO ≥2 AKI.

Conclusion
COVID-19 ARDS patients had a specific renal impairment with tubular dysfunction which appeared to be of poor prognosis on kidney and disease evolution.