

Année 2022/2023

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par

**Léo POIROT**

Né le 17/02/1996 à Mainvilliers (28)

---

**Etude PEP-AKI : Influence de la pression expiratoire positive sur la  
fonction rénale chez les patients atteints d'un syndrome de  
détresse respiratoire aiguë secondaire à la COVID-19**

---

Présentée et soutenue publiquement le 18/10/2023 devant un jury composé de :

Président du Jury : Pr ESPITALIER Fabien, Anesthésiologie et réanimation,  
médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Antoine GUILLON, Médecine Intensive et Réanimation, Faculté de  
Médecine - Tours

Docteur Paer-Sélim ABBACK, Anesthésiologie et réanimation, PH, CHU Tours

Docteur Florent BAVOZET, Médecine Intensive et Réanimation, PH, CH Dreux

# RESUME

## Contexte

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente chez les patients admis en soins intensifs pour pneumonie grave à SARS-CoV2, et semble grever le pronostic. La ventilation mécanique a été identifiée comme l'un des facteurs de risque d'atteinte rénale dans la COVID-19 mais peu d'études se sont intéressées aux réglages de cette ventilation. Des niveaux élevés de pression expiratoire positive (PEP) pourraient favoriser la survenue d'une dysfonction rénale.

## Méthode

Les patients sous ventilation mécanique pendant au moins 48h ont été inclus dans cette étude ancillaire de la cohorte internationale prospective multicentrique COVID-ICU menée dans 149 unités de soins critiques. Une fonction rénale anormale dans les jours précédents l'intubation était un critère d'exclusion. L'insuffisance rénale aiguë a été défini selon les critères KDIGO. Pour rechercher l'existence d'une association entre niveau de PEP et insuffisance rénale aiguë, nous avons utilisé une régression logistique multivariée.

## Résultats

1066 patients hospitalisés en réanimation entre le 25 février et le 4 mai 2020 ont été inclus dans notre analyse. 510 (48%) d'entre eux ont développé une insuffisance rénale aiguë dans les 5 jours suivants leur intubation dont 196 (38%) au stade KDIGO 2 ou 3 et 54 (11%) ont nécessité une épuration extra-rénale. Les décès à 28 jours étaient plus fréquents en cas d'insuffisance rénale (28% vs 18%,  $p < 0.001$ ). Après ajustement des facteurs confondants, une PEP plus élevée dans les 3 premiers jours de ventilation mécanique était indépendamment associée à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (odds ratio [OR], 1.07 ; intervalle de confiance de 95% [95% CI], 1.02-1.13). L'utilisation de curares et le taux de lactate étaient également liés à l'atteinte rénale. L'insuffisance rénale aiguë (OR 1.63 ; 95%CI, 1.15-2.31), l'âge, le sexe masculin, l'indice de masse corporelle, le diabète, la gravité initiale de l'atteinte respiratoire et le nombre de jours d'amines durant le séjour étaient des facteurs de risque associés à la mortalité à 28 jours.

## Conclusion

Dans les 5 jours suivant l'intubation, il existe une relation positive et indépendante entre la PEP et le développement d'une insuffisance rénale aiguë dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) au cours de la COVID-19. Cette dysfonction d'organe est indépendamment associée à une surmortalité.

**Mots clés** : insuffisance rénale aiguë ; pression expiratoire positive ; ventilation mécanique ; COVID-19 ; syndrome de détresse respiratoire aiguë

# **Influence of positive expiratory pressure on renal function in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome.**

## **ABSTRACT**

### **Background**

Acute kidney injury (AKI) is common in patients admitted to intensive care unit (ICU) for severe SARS-CoV2 pneumonia, and appears to burden prognosis. Mechanical ventilation has been identified as one of the risk factors for renal impairment in COVID-19, but few studies have focused on ventilation settings. High levels of positive end expiratory pressure (PEEP) could favor the onset of renal dysfunction.

### **Method**

Patients on mechanical ventilation for at least 48 h were included in this ancillary study of the international prospective multicenter COVID-ICU cohort conducted in 149 intensive care units. Patients with AKI in the days preceding intubation were excluded. AKI was defined according to KDIGO criteria. To investigate the existence of an association between PEEP level and AKI, multivariate logistic regression were performed.

### **Results**

1066 patients hospitalized in the ICU between February 25 and May 4, 2020 were included in our analysis. 510 (48%) of them developed AKI within 5 days of intubation, including 196 (38%) at KDIGO stage 2 or 3 and 54 (11%) requiring renal replacement therapy. Death at 28 days was more frequent in cases of renal failure (28% vs. 18%,  $p < 0.001$ ). After adjusting for confounding factors, higher PEEP in the first 3 days of mechanical ventilation was independently associated with the occurrence of AKI (odds ratio [OR], 1.07; 95% confidence interval [95% CI], 1.02-1.13). Curare use and lactate levels were also associated with renal impairment. Acute renal injury (OR 1.63; 95%CI, 1.15-2.31), age, male sex, body mass index, diabetes, initial severity of ARDS and number of amine days during stay were risk factors associated with 28-day mortality.

### **Conclusion**

In the 5 days following intubation, there is a positive relationship between PEEP and the development of acute renal injury in ARDS during COVID-19. This organ dysfunction is independently associated with excess mortality.

**Keywords** : acute renal injury ; positive end expiratory pressure; mechanical ventilation; COVID-19; acute respiratory distress syndrome

## ABREVIATIONS

**95% CI** : Intervalle de confiance 95%

**BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

**COVID-19** : Maladie à Coronavirus 2019

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DSR** : Débit Sanguin Rénal

**DV** : Décubitus Ventral

**ECMO** : Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle

**EER** : Epuration Extra Rénale

**FR** : Fréquence Respiratoire

**HTA** : Hypertension artérielle

**IGS2** : Index de Gravité Simplifié II

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IQR** : Inter Quartile

**IRA** : Insuffisance Rénale Aiguë

**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique

**KDIGO** : Kidney Disease Improval Global Outcomes

**MDRD** : Modification of Diet in Renal Disease

**NO** : Monoxyde d'Azote

**OR** : Odds Ratio

**PaCO<sub>2</sub>** : Pression partielle Artérielle en Dioxyde de Carbone

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** : rapport entre Pression partielle Artérielle en Oxygène et la Fraction Inspirée en Oxygène

**PEP** : Pression Expiratoire Positive

**PIT** : Poids Idéal Théorique

**Pplat** : Pression Plateau

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

**SOFA** : score d'évaluation séquentielle des défaillances d'organe

**VD** : Ventricule Droit

**Vt** : Volume Courant

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Luc FAVARD  
Pr Bernard FOUQUET  
Pr Yves GRUEL  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Loïc VAILLANT

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel .....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

### **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
LAMARRE Valérie	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

---

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie .....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille .....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud .....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### *Pour l'éthique médicale*

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### *Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale*

LAMANDE Marc .....

### *Pour l'orthophonie*

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste

EL AKIKI Carole .....

HARIVEL OUALLI Ingrid .....

IMBERT Mélanie .....

SIZARET Eva .....

### *Pour l'orthoptie*

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes  
de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert(e) d'opprobre  
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs  
si j'y manque.

# TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	2
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>ABREVIATIONS</b> .....	4
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	11
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	12
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	12
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	13
<b>II. MATERIEL ET METHODE</b> .....	15
A. Design de l'étude et sources des données .....	15
B. Patients .....	15
C. Définitions .....	15
D. Collecte des données .....	16
E. Analyse statistique .....	17
<b>III. RESULTATS</b> .....	19
A. Population d'étude .....	19
B. Insuffisance rénale aiguë : incidence et morbi-mortalité .....	19
C. Paramètres respiratoires et hémodynamiques .....	20
D. Facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale aiguë .....	23
E. Facteurs de risques associés à la mortalité à 28 jours .....	24
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	25
<b>V. CONCLUSION</b> .....	29
<b>REFERENCES</b> .....	30

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1: Caractéristiques à l'admission.....</b>	<b>20</b>
<b>Tableau 2 : Pronostic et gravité de l'insuffisance rénale aiguë .....</b>	<b>21</b>
<b>Tableau 3 : Paramètres respiratoires et hémodynamiques entre J1 et J3.....</b>	<b>22</b>

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1 : Diagramme de Flux .....</b>	<b>19</b>
<b>Figure 2 : Analyse multivariée des facteurs associés à l'IRA.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 3 : Analyse multivariée facteurs associés à la mortalité à J28 .....</b>	<b>24</b>

## I. INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a eu un impact considérable sur les soins intensifs entre 2020 et 2021 en provoquant, dans sa forme grave, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).<sup>1</sup> Il est désormais admis que l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est la défaillance d'organe la plus couramment associée au SDRA. Elle touche 30 à 40% des patients<sup>2,3</sup> voire même plus de 50% en cas de COVID-19.<sup>4</sup> La survenue d'une dysfonction rénale est un facteur de risque de mortalité dans le SDRA qu'il soit lié au SARS-CoV2<sup>5</sup> ou non.<sup>2,3</sup> Elle semble également grevée d'une certaine morbidité en augmentant la durée de ventilation mécanique<sup>3</sup>, la durée de séjour en réanimation ainsi qu'à l'hôpital.<sup>6</sup> A plus long terme, l'IRA en réanimation accroît le risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) et terminale.<sup>7,8</sup>

Ainsi, l'identification et la compréhension des mécanismes de l'atteinte rénale associée au SDRA est primordiale pour prévenir son apparition et améliorer la morbi-mortalité de ces patients.

Pour autant, cette physiopathologie reste encore largement méconnue.<sup>4</sup> De fait, il existe d'importantes lacunes dans les connaissances sur les interactions cœur-poumons-reins.<sup>9-11</sup> Ces dernières, probablement en cause dans cette double atteinte d'organe, méritent plus d'attention comme le mentionne la conférence de consensus menée par Joannidis et al. en 2018.<sup>11</sup> Plusieurs études ont démontré que la ventilation mécanique est un important facteur de risque indépendant d'IRA dans le SDRA<sup>2,12</sup>, à fortiori si celui-ci est dû à la COVID-19.<sup>13-15</sup> Les altérations hémodynamiques, la perturbation des échanges gazeux ainsi que l'inflammation pulmonaire et systémique engendrées par cette ventilation artificielle peuvent expliquer ce surrisque d'IRA.<sup>16</sup> Toutefois, l'impact des réglages du ventilateur sur la fonction rénale n'a été que très peu étudié à ce jour.<sup>10</sup>

La pression expiratoire positive (PEP) notamment, joue peut-être un rôle dans la genèse et l'évolution des dysfonctions rénales. C'est ce qu'ont suggéré Husain et al.<sup>9</sup> puis Gabarre et al.<sup>4</sup> En effet, la PEP en augmentant la pression intrathoracique, peut réduire la précharge et le débit cardiaque<sup>17</sup>, ce qui est susceptible d'abaisser le débit sanguin rénal (DSR). De plus, la PEP majore la pression transpulmonaire pouvant entraîner un collapsus des capillaires pulmonaires en cas de surdistension alvéolaire. Cela se traduit par une hausse des résistances vasculaires pulmonaires, une

hypertension artérielle pulmonaire et une élévation de la postcharge du ventricule droit.<sup>17-21</sup> Or, la congestion veineuse et la dysfonction ventriculaire droite qui peuvent en découler, sont des causes reconnues d'IRA par baisse de la pression de perfusion rénale.<sup>22-24</sup> D'autre part, la physiologie rénale est potentiellement perturbée par les changements neuro-hormonaux<sup>25,26</sup> et la libération de médiateurs inflammatoires systémiques induits par la PEP.<sup>27,28</sup>

Conformément aux recommandations internationales<sup>29</sup> et par analogie aux SDRA non dus à la COVID-19<sup>30</sup>, la PEP est généralement réglée à un haut niveau dans les pneumonies graves à SARS-CoV2. Pourtant, les SDRA au cours de la COVID-19 semblent présenter des caractéristiques différentes des autres SDRA<sup>31,32</sup>. Ces divergences pourraient majorer les effets adverses d'une PEP élevée.<sup>33</sup>

Quatre études cliniques observationnelles dans la COVID-19 se sont intéressées à la relation entre la PEP et la fonction rénale. Ces dernières, réalisées sur des petits effectifs, ont produit des résultats contradictoires et ont souffert d'un manque de puissance<sup>34-37</sup>.

L'objectif de cette étude est de déterminer si le niveau de PEP a une influence sur la survenue d'une IRA chez les patients atteints de la COVID-19 en analysant les données de la cohorte internationale COVID-ICU.<sup>38</sup>

Les objectifs secondaires de cette analyse sont d'identifier d'autres éventuels facteurs favorisant d'insuffisance rénale aiguë mais aussi d'évaluer les conséquences d'une défaillance rénale en termes de mortalité dans la COVID-19.

Nous formulons l'hypothèse que l'augmentation du niveau de PEP a un impact délétère sur la fonction rénale.

## II. MATERIEL ET METHODE

### A. Design de l'étude et sources des données

Cette étude est une analyse ancillaire de la cohorte COVID-ICU<sup>38</sup> menée entre le 25 février 2020 et le 4 mai 2020 lors de la première vague de la COVID-19. Il s'agit d'une cohorte prospective multicentrique conduite dans 149 unités de soins intensifs de 138 hôpitaux différents à travers 3 pays (France, Suisse et Belgique). Elle est constituée de 4685 patients âgés de plus de 16 ans hospitalisés en soins intensifs avec un test de diagnostic COVID-19 positif confirmé en laboratoire. Les comités d'éthiques de Suisse (BASEC #: 2020-00704), de la société française de réanimation (CE-SRLF 20-23) et de Belgique (2020-294) ont approuvé cette collecte de données. Tous les participants ont donné leur consentement avant inclusion.

### B. Patients

Pour la présente analyse, le jour 1 (J1) a été défini comme le premier jour de ventilation mécanique pour chaque patient. Seuls les malades ayant nécessité une ventilation invasive pendant au moins 48h étaient éligibles. Les patients ayant bénéficié d'une épuration extra-rénale (EER) ou d'une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) à J1 et dans les jours précédents ont été exclus. L'absence de recueil de valeur quotidienne de PEP au cours des 3 premiers jours de ventilation artificielle était aussi excluant. Ainsi, n'ont pas été inclus, les patients déjà sous ventilation mécanique pendant plus de 24h avant l'admission dans la réanimation participante à COVID-ICU. Enfin l'absence de créatinémie à J1, l'insuffisance rénale chronique et une atteinte rénale sur le score d'évaluation séquentielle des défaillances d'organe (score SOFA) à J1 étaient également des critères d'exclusions.

### C. Définitions

La diurèse quotidienne et les créatinémies antérieures n'étant pas recueillies, seuls les critères biologiques et d'EER de la classification « Kidney Disease Improving Global Outcome » (KDIGO)<sup>39</sup> ont été utilisés pour évaluer la fonction rénale. Pour ce faire et conformément aux recommandations<sup>39</sup>, la créatinémie de base a été estimée

via un rétro calcul<sup>40</sup> de la formule « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD) en supposant que les patients sans IRC ont un débit de filtration glomérulaire (DFG) basal à 75ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La créatinémie maximale relevée et/ou le recours à l'EER entre J2 et J6 inclus ont ainsi permis, via les critères KDIGO d'IRA, de classer les patients en 2 groupes : dans le premier, les patients ayant développés une IRA dans les 5 jours suivants l'intubation, et dans le deuxième, les patients ayant conservés une fonction rénale normale. Les malades décédés avant J6 qui n'ont pas rempli les critères KDIGO d'IRA ont été considérés comme indemne d'atteinte rénale.

Nous nous sommes également servis des stades de la classification KDIGO pour apprécier la gravité des dysfonctions rénales. La gravité du SDRA a été établie à l'aide du rapport pression partielle artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) et des critères de Berlin (1). Le nombre de jours sans ventilation à 28 jours de l'admission a été calculé à partir de la date d'intubation et de la date de dernière extubation réussie y compris en cas de sevrage temporaire de ventilation. En cas de décès dans les 28 jours, le patient était considéré comme n'ayant pas eu de jours sans respirateur à 28 jours. Enfin la mortalité à 28 jours et les durées de séjour à l'hôpital et en réanimation ont été examinées dans les 2 groupes.

#### D. Collecte des données

Nous avons extrait les caractéristiques des patients enregistrées à l'admission en soins intensifs comme l'âge, le sexe, l'ethnie, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme actif, l'index de gravité simplifié II (IGS-2), le SOFA, la présence d'une co-infection bactérienne ainsi que les comorbidités dont l'insuffisance rénale chronique. Nous avons également utilisé les données quotidiennes relatives aux réglages du respirateur et les paramètres ventilatoires pour chaque patient avec la FiO<sub>2</sub>, la fréquence respiratoire (FR), le volume courant (Vt), la PEP réglée et totale et la pression plateau (PPlat). Ont été déduits la pression motrice (Pplat – PEP totale), la compliance statique (Vt/pression motrice) et la ventilation minute (FR x Vt). Les gaz du sang artériels, les thérapies adjuvantes employées (décubitus ventral, curares, monoxyde d'azote inhalé, ECMO) et les paramètres hémodynamiques (nécessité d'amines, équilibre hydrique et présence d'une dysfonction cardiaque droite à l'échographie cardiaque) ont eux aussi été recueillis tout comme les valeurs de créatinémie, de SOFA et le recours à l'EER.

Tous ces éléments ont été relevés chaque matin à 10h par les différents investigateurs de l'étude princeps à l'aide d'un formulaire standardisé électronique. Pour chaque paramètre clinique ou biologique, la valeur la plus péjorative des dernières 24 heures a été reportée. La PEP et les différentes variables quotidiennes continues récoltées entre J1 et J3 de l'étude ont été moyennées en vue d'être intégrées dans le modèle multivarié.

## E. Analyse statistique

La normalité des données a été testée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk. Les données continues sont exprimées sous forme de médiane et d'interquartiles (IQR) sauf mention contraire, les variables catégorielles sont présentées en nombre et pourcentage (%). Les comparaisons entre les groupes ont été faites pour les variables continues avec un test de Wilcoxon ou de Student et avec un test de Chi-2 pour les données catégorielles.

Afin d'objectiver une potentielle relation indépendante entre le niveau de PEP précoce appliqué (entre J1 et J3) et le développement d'une IRA dans les 6 jours suivants l'intubation, nous avons créé un modèle de régression logistique multivariée. Les variables collectées à l'admission et durant la période d'exposition (J1-J3) avec une valeur de  $p < 0.05$  en analyse univariée, ont été considérées comme possiblement associées à l'IRA et ont été ajoutées dans le modèle multivarié. Les facteurs de risque d'IRA dans la COVID-19 et le SDRA les plus fréquemment identifiés dans la littérature<sup>4,15,41,42</sup> ont également intégré l'analyse ajustée. Ce même modèle a permis d'identifier d'éventuels autres facteurs indépendamment associés à une dysfonction rénale.

Pour tenter de démontrer que l'IRA précoce en réanimation était corrélée à une surmortalité à 28 jours une deuxième régression logistique a été utilisée. Ici, l'ajustement a été fait sur les différents facteurs de risques de mortalité retrouvés dans les 2 plus grandes cohortes occidentales menées durant la première vague de COVID-19.<sup>38,43</sup>

L'ensemble des variables incluses dans les 2 modèles ont été définies a priori. Il n'y a pas eu de sélection de variables et la qualité de l'ajustement a été testée à l'aide du test Hosmer-Lemeshow. Les résultats des 2 analyses multivariées sont présentés en Odds Ratio (OR), intervalle de confiance 95% (95% CI) et valeur de  $p$ .

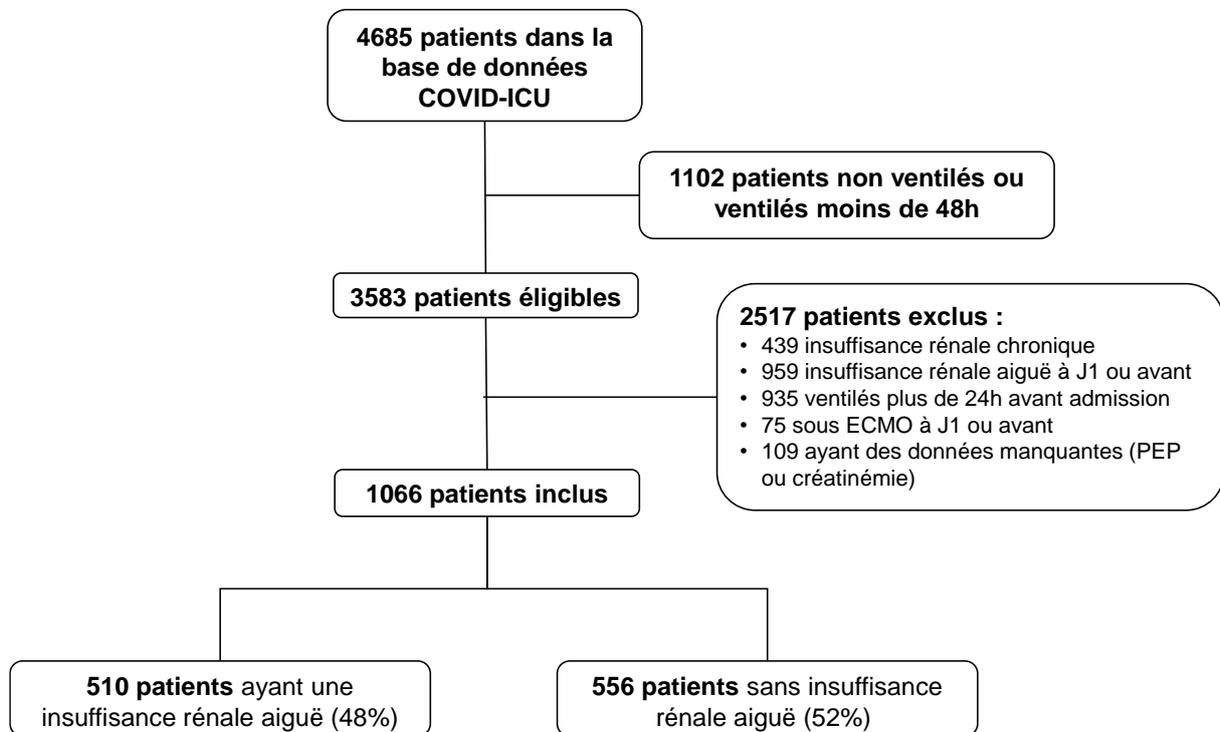
Un résultat était considéré comme significatif si la valeur de  $p$  était inférieure à 0.05 (risque alpha bilatéral de 5%). Nous n'avons pas mis en œuvre de technique d'imputation sur les données manquantes. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel R v.4.3.0.

### III. RESULTATS

#### A. Population d'étude

Sur les 3583 patients ventilés mécaniquement pendant 48h minimum, 1066 ont été inclus notre étude après application des critères d'exclusion (Figure 1). La majorité d'entre eux était des hommes (73%) en surpoids (IMC à 28 [25-32]) avec un âge médian de 63 [55-77] ans. La comorbidité la plus fréquemment retrouvée était l'hypertension artérielle (Table 1).

**Figure 1 : Diagramme de Flux**



#### B. Insuffisance rénale aiguë : incidence et morbi-mortalité

Parmi ces 1066 patients, 510 (48%) ont développé une insuffisance rénale aiguë dans les 5 jours suivant leur intubation. Le diabète était plus fréquent dans le groupe IRA (26% vs 21% dans le groupe sans IRA,  $p = 0.032$ ). (Table 1). La majorité (61%) de ces IRA ne dépassait pas le stade KDIGO 1. 19% des IRA atteignaient le stade KDIGO 3 et 11% ont nécessité une épuration extra-rénale. (Table 2)

**Tableau 1: Caractéristiques à l'admission**

	Population totale	Avec IRA (n = 510)	Sans IRA (n = 556)	Valeur p
Age	63 [55-77]	63 [55-71]	62 [54-77]	0.204
Sexe masculin	778 (73)	367 (73)	411 (74)	0.623
IMC	28 [25-32]	28 [25-32]	28 [26-32]	0.476
IGS2	37 [29-50]	38 [0-20]	36 [29-47]	0.013
Aucun antécédent	215 (20)	92 (18)	123 (22)	0.114
Tabagisme actif	28 (3)	14 (3)	14 (3)	0.969
Antécédent respiratoire	201 (19)	106 (21)	95 (17)	0.151
BPCO	53 (5)	27 (5)	26 (5)	0.747
Asthme	76 (7)	40 (8)	36 (6)	0.454
Antécédent cardiovasculaire	586 (55)	288 (56)	298 (54)	0.379
HTA	454 (43)	230 (45)	224 (40)	0.120
Cardiopathie ischémique	94 (9)	42 (8)	52 (9)	0.587
Insuffisance cardiaque	22 (2)	14 (3)	8 (1)	0.203
Diabète	248 (23)	134 (26)	114 (21)	0.032
Immunodépression <sup>a</sup>	91 (9)	49 (9)	42 (8)	0.276
Co-infection bactérienne	62 (6)	28 (5.5)	34 (6)	0.761

Les données sont présentées en nombres et pourcentages (%) ou en médianes et interquartiles [IQR].

<sup>a</sup> comprend : immunosuppresseurs et/ou corticothérapie au long cours, infection par le VIH, transplantation d'organe solide, cancer solide actif ou hématologique

*IRA* insuffisance rénale aiguë, *IMC* indice de masse corporelle, *HTA* hypertension artérielle traitée, *BPCO* broncho-pneumopathie chronique obstructive, *IGS2* index de gravité simplifié II

Dans le groupe insuffisance rénale aiguë, la mortalité (28 vs 18%,  $p < 0.001$ ) et la durée de séjour en réanimation (28 [16-33] vs 20 [12-28] jours,  $p < 0.001$ ) étaient plus importantes. Enfin, le nombre de jours sans ventilation mécanique était significativement plus court parmi les patients ayant développé une IRA (0 [0-15] vs 13 [0-20] jours,  $p < 0.001$ ). (Table 2)

### C. Paramètres respiratoires et hémodynamiques

En comparaison aux patients sans IRA, la PEP était significativement réglée à un plus haut niveau dans le groupe IRA (11.0 [10.0-13.0] vs 11 [9.0-12.5] mmHg,  $p < 0.002$ ). Les compliances statiques pulmonaires étaient semblables dans les 2

groupes (34.0 [26.8-43.7] vs 33.7 [26.8-42.9] ml/cm d'H2O,  $p = 0.924$ ) tandis que les curares étaient en moyenne administrés plus longtemps chez les patients atteints d'IRA (2.20 vs 1.92 jours,  $p < 0.001$ ). Par ailleurs, le pH était plus bas (7.39 [7.35-7.42] vs 7.41 [7.37-7.44],  $p < 0.001$ ) et le lactate plus élevé (1.4 [1.1-1.7] vs 1.3 [1.0-1.6] mmol/l  $p < 0.001$ ) dans le groupe IRA. D'un point de vue hémodynamique chez les patients souffrants d'IRA, le bilan hydrique entrées-sorties entre J1 et J3 était plus fortement positif (1083 [655-1748] vs 1006 [588-1535] ml,  $p = 0.029$ ) et le nombre de jours sous amines en moyenne supérieur (1.81 vs 1.59,  $p < 0.029$ ). (Table 3)

**Tableau 2 : Pronostic et gravité de l'insuffisance rénale aiguë**

	Population totale	Avec IRA (n = 510)	Sans IRA (n = 556)	Valeur $p$
Gravité initiale du SDRA à J1 <sup>a</sup>				0.063
Léger	294 (29)	135 (27)	159 (30)	-
Modéré	460 (45)	211 (43)	249 (47)	-
Sévère	277 (27)	150 (30)	127 (24)	-
<i>Pronostic :</i>				
Mortalité à J28 <sup>b</sup>	237 (23)	140 (28)	97 (18)	<0.001
Nombre de jours sans VM <sup>c</sup>	8.5 [0-18]	0 [0-15]	13 [0-20]	<0.001
Nombre de jours en réanimation	25 [14-28]	28 [16-33]	20 [12-28]	<0.001
<i>Fonction rénale :</i>				
Créatinémie de base <sup>d</sup>	53 [44-63]	52 [41-62]	53.5 [45-63]	0.015
EER J2-J6	-	54 (11)	-	-
Gravité de l'IRA J2-J6				
KDIGO 1	-	314 (61)	-	-
KDIGO 2	-	98 (19)	-	-
KDIGO 3	-	98 (19)	-	-
Les données sont présentées en nombres et pourcentage (%) ou en médianes et interquartiles [IQR].				
<sup>a</sup> d'après les critères de Berlin				
<sup>b</sup> 31 perdues de vues non prises en compte dans ce tableau				
<sup>c</sup> durée entre date d'intubation et dernière extubation réussie				
<sup>d</sup> calculée avec Créatinémie de base en mg/l = $75 / (186 \times \text{âge}^{-0.203} \times 0.742 \text{ si sexe féminin} \times 1.21 \text{ si origine afro - américaine})^{-0.887}$				
IRA insuffisance rénale aiguë, SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë EER épuration extra-rénale				

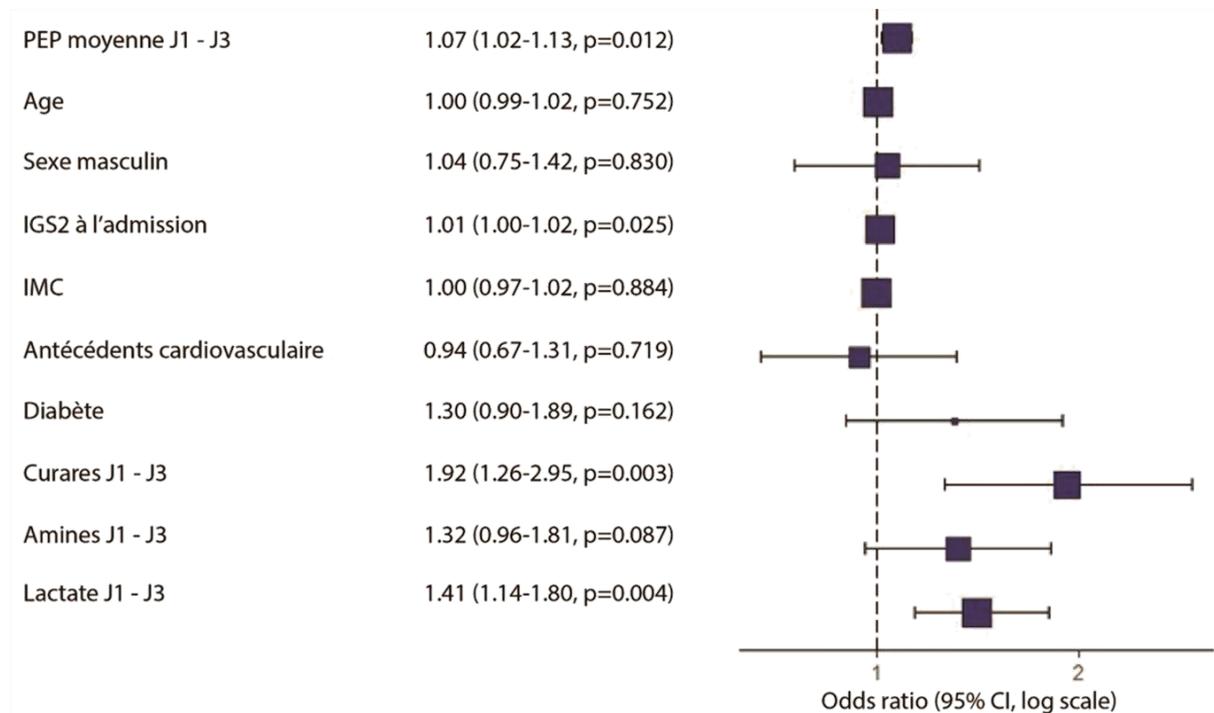
**Tableau 3 : Paramètres respiratoires et hémodynamiques entre J1 et J3**

	Avec IRA	Sans IRA	<i>p</i> value
<i>Paramètres respiratoires</i>			
PEP, cm d'H2O	11.0 [10.0-13.0]	11.0 [9.0-12.5]	0.002
Volume courant, ml/kg de PIT	6.1 [5.8-6.7]	6.1 [5.8-6.7]	0.869
Ventilation minute, L/min	10.4 [9.1-12.0]	10.0 [8.9-11.5]	0.026
Pression plateau, cm d'H2O	24.3 [22-27]	24 [21-26]	0.023
Pression motrice, cm d'H2O <sup>a</sup>	12.7 [10.3-15.1]	12.0 [10.0-14.7]	0.171
Compliance statique, ml/cm d'H2O <sup>b</sup>	34.0 [26.8-43.7]	33.7 [26.8-42.9]	0.924
<i>Gaz du sang artériels</i>			
PaO2 / FiO2	167 [131-207]	172 [131-217]	0.221
pH	7.39 [7.35-7.42]	7.41 [7.37-7.44]	<0.001
PaCO2, mmHg	43 [40-49]	43 [39-47]	0.164
Bicarbonates, mmol/l	26 [24-28]	27 [25-29]	0.003 <sup>c</sup>
Lactate, mmol/l	1.4 [1.1-1.7]	1.3 [1.0-1.6]	<0.001
<i>Thérapeutique de sauvetage<sup>d</sup></i>			
Nb de jours sous curares	2.20 (1.03)	1.92 (1.15)	<0.001
Nb de jours en DV	0.77 (0.94)	0.73 (0.94)	0.386
Nb de jours sous NO	0.11 (0.47)	0.10 (0.45)	0.713
<i>Paramètres hémodynamiques</i>			
Nb de jours sous amines <sup>d</sup>	1.81 (1.21)	1.59 (1.24)	0.003
Bilan hydrique des 3 jours, mL	1083 [655-1748]	1006 [588-1535]	0.029
Dysfonction VD sur 3 jours, N(%) <sup>e</sup>	22 (4)	13 (2)	0.102
Les données sont présentées en médianes et interquartiles [IQR] sauf mention contraire			
<sup>a</sup> calculée avec pression motrice = pression plateau – PEP totale			
<sup>b</sup> calculée avec compliance statique = volume courant / pression motrice			
<sup>c</sup> un test de Student a été réalisé ici			
<sup>d</sup> données présentées sous forme de moyenne (écart type)			
<sup>e</sup> si une échographie trans-thoracique a été réalisée			
<i>IRA</i> insuffisance rénale aiguë, <i>PEP</i> pression expiratoire positive, <i>PIT</i> poids idéal théorique, <i>Nb</i> nombre, <i>PaO2/FiO2</i> pression partielle artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène, <i>PaCO2</i> pression partielle artérielle en dioxyde de carbone, <i>DV</i> décubitus ventral, <i>NO</i> monoxyde d'azote inhalé, <i>VD</i> ventricule droit			

## D. Facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale aiguë

En analyse univariée, la PEP (odds ratio [OR], 1.09 ; intervalle de confiance de 95% [95% CI], 1.04-1.14), le taux de lactate (OR 1.43 ; 95%CI, 1.14-1.81) l'utilisation de curares (OR 2.18 ; 95%CI, 1.46-3.24) et d'amines (OR 1.49 ; 95%CI, 1.1-2.01) étaient statistiquement associés à la survenue d'une dysfonction rénale aiguë dans les 5 jours.

**Figure 2 : Analyse multivariée des facteurs associés à l'IRA : OR (95% CI, valeur de p)**

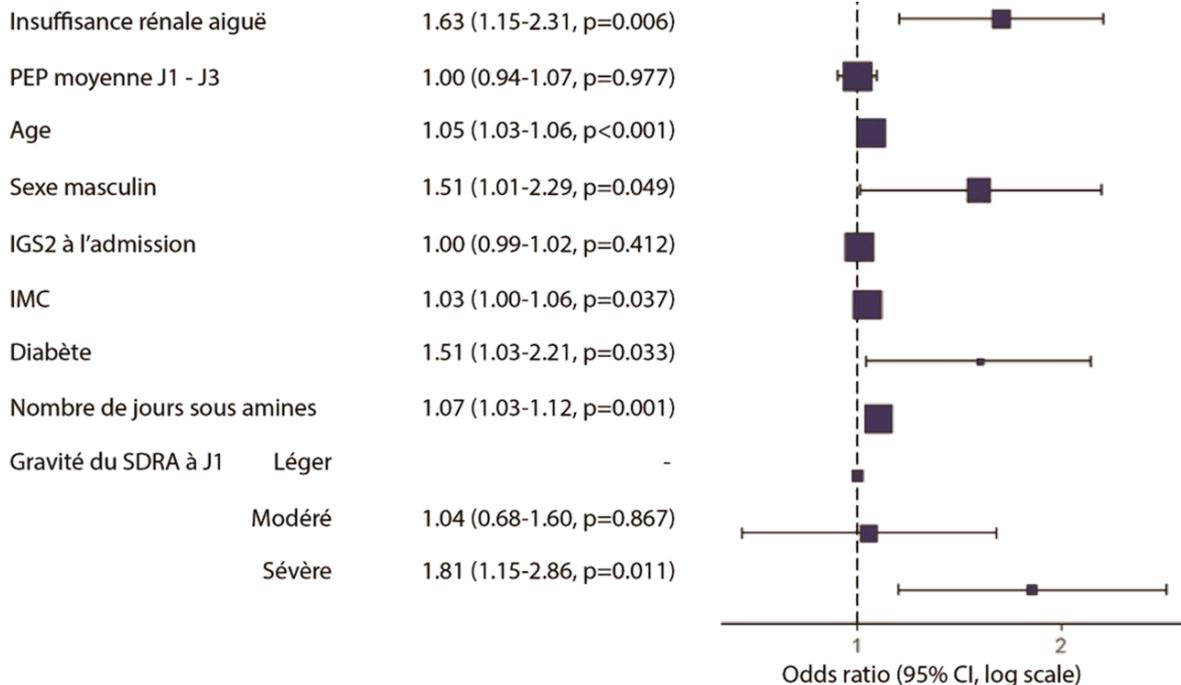


Après ajustement sur les facteurs confondants les plus fréquemment identifiés dans la littérature (âge, sexe, IGS2, diabète, antécédents cardiovasculaires et IMC) et ceux identifiés en univariée, la PEP était statistiquement significativement associée à l'IRA dans les 5 jours (OR, 1.07 ; 95% CI, 1.02-1.13). D'autre part, l'utilisation de curares (OR 1.92 ; 95%CI, 1.26-2.95) et le taux de lactate (OR 1.41 ; 95%CI, 1.14-1.80) étaient également significativement associés à l'atteinte rénale. (Figure 2)

## E. Facteurs de risques associés à la mortalité à 28 jours

En analyse multivariée ajustée sur les facteurs de risques de mortalité retrouvés dans l'étude princeps COVID-ICU<sup>38</sup> et la plus grande cohorte américaine<sup>43</sup>, le niveau de PEP n'était pas associé au décès à 28 jours (OR 1.00 ; 95%CI, 0.94-1.07). En revanche, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans les 5 jours suivant la mise sous ventilation mécanique était associée à la mortalité à 28 jours (OR 1.63 ; 95%CI, 1.15-2.31). (Figure 3)

**Figure 3 : Analyse multivariée facteurs associés à la mortalité à J28 OR(95%CI, valeur de p)**



## IV. DISCUSSION

Dans cette étude ancillaire d'une des plus grandes cohortes internationales de patients atteints de la COVID-19 en réanimation, 48% des malades ventilés mécaniquement ont développé une insuffisance rénale aiguë de novo dans les 5 jours suivants leur intubation. Notre analyse a permis de démontrer qu'il existe une relation indépendante et positive entre le niveau de PEP durant les 3 premiers jours de ventilation mécanique et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (OR 1.07 ; 95%CI, 1.02-1.13). L'utilisation de curares et le taux élevé de lactate sanguin durant ces 3 jours sont également associés à cette dysfonction rénale aiguë.

Outre les facteurs de risque de mortalité retrouvés dans l'étude originale COVID-ICU, l'insuffisance rénale aiguë est très notablement associée à une surmortalité à 28 jours (OR 1.63 ; 95%CI, 1.15-2.31). Le sexe masculin et le nombre de jours sous amines sont également des facteurs de risque associés à la mortalité chez ces patients admis lors de la première vague de COVID-19. Il n'y a pas d'association mise en évidence entre le réglage de la PEP et la mortalité à 28 jours dans notre analyse (OR 1.00 ; 95%CI, 0.94-1.07).

La PEP est depuis longtemps réglée à un haut niveau chez les patients souffrant d'un SDRA. Dans notre étude, les patients atteints d'un SDRA liés à la COVID-19 n'ont pas dérogé à cette pratique avec des niveaux médians de PEP variants entre 11 et 12 mmHg dans les premiers jours de ventilation mécanique. Basée sur le concept de « Baby Lung » de Gattinoni et Al.<sup>44</sup>, une PEP élevée permet de lutter contre le dérecrutement pulmonaire induit entre autres, par la ventilation protectrice à faible volume courant<sup>45</sup> et l'inflammation. Elle lutte également contre les lésions d'ouverture-fermeture alvéolaires rythmées par l'inspiration-expiration sous ventilation artificielle autrement appelées atélectraumatismes.<sup>46</sup> Ainsi, dans ces 3 grands essais randomisés la PEP permet une amélioration de l'hématose.<sup>47-49</sup> Pour autant, malgré cette amélioration notable, aucune diminution de mortalité n'a été constatée dans notre étude et ces 3 essais cliniques. Le retentissement de l'application d'une PEP élevée sur les organes à distance, peu étudié jusqu'alors, pourrait entre autres, expliquer cette discordance entre hématose et mortalité.

Nous avons démontré que l'augmentation de la PEP était indépendamment associée à la survenue d'une IRA dans cette population de patients infectés par le SARS-CoV2. Des résultats semblables ont été retrouvés dans la littérature sur la COVID-

19 ; c'est le cas de cette étude cas-témoins italienne<sup>34</sup> ou encore de cette analyse secondaire d'une cohorte multicentrique néerlandaise.<sup>37</sup> Des études observationnelles avant-après<sup>36,50</sup> ont également constaté cette relation positive entre la PEP et l'IRA. Notre analyse multivariée, grâce à son vaste effectif et sa puissance, confirme et renforce ces précédentes recherches en prenant en compte un plus grand nombre de facteurs de risques d'insuffisance rénale aiguë dans la COVID-19. Plus largement, seule une étude rétrospective de la cohorte MIMIC 3<sup>51</sup> est parvenue à démontrer cette association dans les SDRA non liés à la COVID-19. Mais cette dernière dissonne avec toutes les autres études observationnelles de même ampleur sur le sujet.<sup>3,41,52</sup> Ce lien entre PEP et dysfonction rénale aiguë n'est donc pas encore clairement établi dans le SRDA toutes cause confondue. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette dissonance dans la littérature :

D'une part, les recherches faites en dehors de la COVID-19 ont inclus des patients avec une grande variété d'étiologies et de phénotypes de SDRA.<sup>53</sup> Or, il existe, en fonction des phénotypes, des patients répondants plus ou moins à la PEP en termes de recrutabilité pulmonaire.<sup>53-55</sup> Les conséquences hémodynamiques de la PEP étant inversement corrélées à cette recrutabilité<sup>18,56</sup>, certains patients recrutables ne subissent pas ou peu d'effets hémodynamiques liés à cette dernière. L'association entre PEP et IRA est de ce fait, nettement moins perceptible dans ces études de populations hétérogènes. Dans la COVID-19, bien que différents phénotypes de SDRA ont pu être décrits<sup>57</sup>, les populations d'études restent plus homogènes.

D'autre part, contrairement aux SDRA non liés à la COVID-19, certains auteurs ont pu observer des compliances pulmonaires conservées dans la pneumonie à SARS-CoV2.<sup>31,32</sup> La PEP, d'après Grasso et Al.<sup>33</sup>, a donc probablement plus d'impact hémodynamique dans la COVID-19. Le débit sanguin rénal est alors plus altéré dans les SDRA lié à la COVID-19 comme l'a démontré cette étude italienne<sup>58</sup>, et la délivrance en oxygène aux tissus rénaux moins importante comme l'a mis en évidence cette étude française.<sup>59</sup> De plus, toujours d'après Grasso et Al.<sup>33</sup> une PEP élevée dans un contexte de compliance conservée pourrait générer une plus grande surdistension alvéolaire augmentant alors la libération systémique de médiateurs de l'inflammation jouant, eux aussi, sur la physiologie rénale.<sup>28</sup> Néanmoins, ces dernières hypothèses semblent peu soutenues par notre étude qui n'a ni retrouvé de différence en termes de compliance entre les 2 groupes ni de compliance conservée dans l'ensemble de la population (34ml/cm d'H2O environ de valeur médiane). Ces

résultats s'accordent avec d'autres recherches qui n'ont pas constaté de différence de compliance entre les SDRA liés à la COVID-19 et les autres SDRA.<sup>60,61</sup>

Il est aussi important de noter que les dysfonctions ventriculaires droites, qui pourraient expliquer ce lien entre PEP et IRA dans la COVID-19, étaient nettement moins fréquentes dans notre analyse (3.2%) que dans les SDRA non liés à la COVID-19 (22%).<sup>62</sup> L'absence de dépistage systématique de cœur pulmonaire aiguë dans notre étude explique peut-être cette prévalence plus faible.

Par ailleurs, notre étude montre que l'utilisation de curares et l'augmentation du lactate sanguin sont indépendamment associés à la survenue d'une IRA certainement en lien avec la gravité clinique du patient. Ces facteurs de risque d'IRA ont déjà été identifiés dans d'autres recherches.<sup>3,63</sup> Enfin, comme beaucoup d'études dans la COVID-19<sup>5,15,38,43</sup>, notre analyse confirme que l'atteinte rénale est un facteur de risque fortement associé à la mortalité à 28 jours chez les patients ventilés pour pneumonie à SARS-CoV2.

A notre connaissance, cette étude ancillaire PEP-AKI COVID-ICU est la première dans le SDRA à avoir démontré une relation indépendante et temporelle entre la PEP et l'IRA. En effet, en recherchant, après un certain temps d'exposition de PEP (24h au minimum) et dans un délai assez court (6 jours) la survenue d'une IRA, nous avons introduit la notion de temporalité entre la PEP et l'IRA. L'exclusion des patients avec une dysfonction rénale le jour de l'intubation a également permis d'intégrer cette dimension temporelle. Comme le mentionne ces éditoriaux<sup>64,65</sup>, ce temps entre l'exposition et l'événement manque souvent dans les études du même type, abaissant ainsi la probabilité de causalité de cette association. Seuls Géri et Al. en 2021<sup>13</sup> ont réalisé un protocole semblable prouvant là aussi, une relation indépendante et temporelle entre la PEP et l'IRA. Cependant, cette étude a inclus très peu de patients atteints de SDRA.

Ces résultats restent toutefois à nuancer pour plusieurs raisons. Tout d'abord un niveau de PEP appliquée trop faible peut provoquer un dérecrutement pulmonaire important et de nombreuses atélectasies responsables d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire. C'est ce que suggèrent cette étude animale<sup>66</sup> et cette étude clinique.<sup>56</sup> La physiologie rénale pourrait alors là aussi être perturbé notamment via l'augmentation de la postcharge du ventricule droit comme décrit plus haut en introduction.

Ensuite, notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude observationnelle. La relation de causalité ne peut donc pas être établie. Deuxièmement, certaines variables avaient des données manquantes en raison d'un grand nombre de patients inclus sur une courte période et d'une activité clinique intense pendant la crise. Ce manque de données a pu occulter certains facteurs de confusion d'IRA et a diminué la puissance de l'étude. Troisièmement, la mortalité (23%) dans notre étude était largement plus faible que dans l'étude princeps COVID-ICU ou que dans la grande étude « Lung Safe ». <sup>67</sup> L'exclusion des patients sous ECMO ou ayant déjà une dysfonction rénale le jour de l'intubation explique sans aucun doute cette différence. Quatrièmement, bien que recommandée <sup>39</sup> et validée par certains travaux <sup>40</sup>, la technique d'imputation de créatinémie de base par le rétro calcul du MDRD reste controversée au sein de la communauté scientifique et a probablement surestimé le nombre d'IRA d'environ 10%. <sup>68</sup> Parallèlement, la non-utilisation du critère de diurèse dans la classification KDIGO bien que validée elle aussi <sup>69</sup>, peut sous-estimer le nombre d'IRA en réanimation d'environ 15%. <sup>70</sup> Une mauvaise classification de nos IRA est donc possible dans notre étude même si l'incidence semble correspondre à cette revue de littérature sur le sujet. <sup>4</sup> Enfin, le formulaire n'ayant été rempli qu'une fois par jour à 10h du matin, les patients ont eu des durées différentes d'exposition à la PEP étudiée. C'est le cas par exemple d'un patient intubé à 11h qui a eu 22 heures de plus d'exposition à la PEP comparé à un patient intubé à 9h du matin.

## **V. CONCLUSION**

Nos résultats suggèrent que l'augmentation du niveau de PEP est un facteur de risque associé d'insuffisance rénale aiguë chez des patients présentant un SDRA dans la COVID-19. De facto, lors des prises en charges futures de patients atteints de SDRA il convient, lors du réglage quotidien du niveau de PEP appliqué, de tenir compte des conséquences de cette dernière sur la fonction rénale afin d'améliorer la morbi-mortalité de ces malades. Des essais cliniques supplémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer et préciser ces résultats notamment dans le SDRA non liés à la COVID-19.

## REFERENCES

1. The ARDS Definition Task Force\*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
2. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Risk of AKI among Critically Ill Patients. *CJASN*. 2014;9(8):1347-1353. doi:10.2215/CJN.08300813
3. McNicholas BA, Rezoagli E, Pham T, et al. Impact of Early Acute Kidney Injury on Management and Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Secondary Analysis of a Multicenter Observational Study\*. *Critical Care Medicine*. 2019;47(9):1216-1225. doi:10.1097/CCM.0000000000003832
4. Gabarre P, Dumas G, Zafrani L. Insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID-19 en soins intensifs. *Médecine Intensive Réanimation*. 2021;30(Hors-série 1):43-52. doi:10.37051/mir-00069
5. Alenezi FK, Almeshari MA, Mahida R, Bangash MN, Thickett DR, Patel JM. Incidence and risk factors of acute kidney injury in COVID-19 patients with and without acute respiratory distress syndrome (ARDS) during the first wave of COVID-19: a systematic review and Meta-Analysis. *Renal Failure*. 2021;43(1):1621-1633. doi:10.1080/0886022X.2021.2011747
6. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423. doi:10.1007/s00134-015-3934-7
7. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International*. 2012;81(5):442-448. doi:10.1038/ki.2011.379
8. Gammelager H, Christiansen C, Johansen M, Tønnesen E, Jespersen B, Sørensen H. Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care*. 2013;17(4):R145. doi:10.1186/cc12824
9. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):402-414. doi:10.1164/rccm.201602-0420CP
10. Darmon M, Legrand M, Terzi N. Understanding the kidney during acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2017;43(8):1144-1147. doi:10.1007/s00134-016-4532-z
11. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):654-672. doi:10.1007/s00134-019-05869-7
12. van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld ABJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R98. doi:10.1186/cc12743

13. Geri G, Darmon M, Zafrani L, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV2-related pneumonia ICU patients: a retrospective multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):86. doi:10.1186/s13613-021-00875-9
14. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):123. doi:10.1186/s13613-021-00914-5
15. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020;98(1):209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
16. Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1408-1415. doi:10.1097/01.ccm.0000165808.30416.ef
17. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med*. 2010;38(3):802-807. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c587fd
18. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):739-749. doi:10.1007/s00134-016-4326-3
19. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(5):1644-1650. doi:10.1152/jappl.1999.87.5.1644
20. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1426-1434. doi:10.1007/s00134-003-1873-1
21. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1850-1858. doi:10.1007/s00134-009-1569-2
22. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013;17(6):R278. doi:10.1186/cc13133
23. Ostermann M, Hall A, Crichton S. Low mean perfusion pressure is a risk factor for progression of acute kidney injury in critically ill patients – A retrospective analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18:151. doi:10.1186/s12882-017-0568-8
24. Chen C, Lee J, Johnson AE, Mark RG, Celi LA, Danziger J. Right Ventricular Function, Peripheral Edema, and Acute Kidney Injury in Critical Illness. *Kidney International Reports*. 2017;2(6):1059-1065. doi:10.1016/j.ekir.2017.05.017

25. Annat G, Viale JP, Xuan BB, et al. Effect of PEEP Ventilation on Renal Function, Plasma Renin, Aldosterone, Neurophysins and Urinary ADH, and Prostaglandins. *Anesthesiology*. 1983;58(2):136-141. doi:10.1097/00000542-198302000-00006
26. Farge D, De La Coussaye JE, Beloucif S, Fratacci MD, Payen DM. Interactions Between Hemodynamic and Hormonal Modifications During Peep-Induced Antidiuresis and Antinatriuresis. *Chest*. 1995;107(4):1095-1100. doi:10.1378/chest.107.4.1095
27. Retamal J, Bugedo G, Larsson A, Bruhn A. High PEEP levels are associated with overdistension and tidal recruitment/derecruitment in ARDS patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(9):1161-1169. doi:10.1111/aas.12563
28. 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):43-44. doi:10.1001/jama.284.1.43
29. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
30. Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1):69. doi:10.1186/s13613-019-0540-9
31. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299-1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE
32. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
33. Grasso S, Mirabella L, Murgolo F, et al. Effects of Positive End-Expiratory Pressure in "High Compliance" Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2020;48(12):e1332-e1336. doi:10.1097/CCM.0000000000004640
34. Ottolina D, Zazzeron L, Trevisi L, et al. Acute kidney injury (AKI) in patients with Covid-19 infection is associated with ventilatory management with elevated positive end-expiratory pressure (PEEP). *J Nephrol*. 2022;35(1):99-111. doi:10.1007/s40620-021-01100-3
35. Basse P, Morisson L, Barthélémy R, et al. Relationship between positive end-expiratory pressure levels, central venous pressure, systemic inflammation and acute renal failure in critically ill ventilated COVID-19 patients: a monocenter retrospective study in France. *Acute Crit Care*. 2023;38(2):172-181. doi:10.4266/acc.2022.01494
36. Beurton A, Haudebourg L, Simon-Tillaux N, Demoule A, Dres M. Limiting positive end-expiratory pressure to protect renal function in SARS-CoV-2 critically ill patients. *Journal of Critical Care*. 2020;59:191-193. doi:10.1016/j.jcrc.2020.07.008

37. Valk CMA, Tsonas AM, Botta M, et al. Association of early positive end-expiratory pressure settings with ventilator-free days in patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome: A secondary analysis of the Practice of VENTilation in COVID-19 study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(12):1274-1283. doi:10.1097/EJA.0000000000001565
38. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60-73. doi:10.1007/s00134-020-06294-x
39. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-c184. doi:10.1159/000339789
40. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3911-3918. doi:10.1093/ndt/gfp766
41. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care.* 2019;9(1):74. doi:10.1186/s13613-019-0552-5
42. Gupta S, Coca SG, Chan L, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *JASN.* 2021;32(1):161-176. doi:10.1681/ASN.2020060897
43. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-1447. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596
44. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):663-673. doi:10.1007/s00134-015-4200-8
45. ARDS Network. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
46. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-2136. doi:10.1056/NEJMra1208707
47. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-336. doi:10.1056/NEJMoa032193
48. Mercat A, Richard JCM, Vielle B, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008;299(6):646-655. doi:10.1001/jama.299.6.646
49. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung

- Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-645. doi:10.1001/jama.299.6.637
50. Lumlertgul N, Baker E, Pearson E, et al. Changing epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):118. doi:10.1186/s13613-022-01094-6
  51. Leite TT, Gomes CAM, Valdivia JMC, Libório AB. Respiratory parameters and acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome: a causal inference study. *Ann Transl Med*. 2019;7(23):742. doi:10.21037/atm.2019.11.92
  52. Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, et al. Acute Kidney Injury in Mechanically Ventilated Patients: The Risk Factor Profile Depends on the Timing of Aki Onset. *Shock*. 2017;48(4):411-417. doi:10.1097/SHK.0000000000000871
  53. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med*. 2000;26(7):857-869. doi:10.1007/s001340051274
  54. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775-1786. doi:10.1056/NEJMoa052052
  55. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-620. doi:10.1016/S2213-2600(14)70097-9
  56. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1850-1858. doi:10.1007/s00134-009-1569-2
  57. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
  58. Fogagnolo A, Grasso S, Dres M, et al. Focus on renal blood flow in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2: a prospective pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2022;36(1):161-167. doi:10.1007/s10877-020-00633-5
  59. Barthélémy R, Beaucoté V, Bordier R, et al. Haemodynamic impact of positive end-expiratory pressure in SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome: oxygenation versus oxygen delivery. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):e70-e72. doi:10.1016/j.bja.2020.10.026
  60. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):139-148. doi:10.1016/S2213-2600(20)30459-8

61. Haudebourg AF, Perier F, Tuffet S, et al. Respiratory Mechanics of COVID-19- versus Non-COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):287-290. doi:10.1164/rccm.202004-1226LE
62. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):862-870. doi:10.1007/s00134-015-4141-2
63. Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, et al. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):45. doi:10.1186/s12882-017-0460-6
64. Rezoagli E, McNicholas B, Pham T, Bellani G, Laffey JG. Lung-kidney cross-talk in the critically ill: insights from the Lung Safe study. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1072-1073. doi:10.1007/s00134-020-05962-2
65. Doig GS, McIlroy DR. Acute Kidney Injury in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: The Chicken or the Egg? *Crit Care Med*. 2019;47(9):1273-1274. doi:10.1097/CCM.0000000000003882
66. Duggan M, McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Ackerley C, Kavanagh BP. Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1633-1640. doi:10.1164/rccm.200210-1215OC
67. Bellani G, Laffey JG, Pham T, 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. doi:10.1001/jama.2016.0291
68. Pickering JW, Endre ZH. Back-Calculating Baseline Creatinine with MDRD Misclassifies Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(7):1165-1173. doi:10.2215/CJN.08531109
69. Lombardi R, Nin N, Lorente JA, et al. An Assessment of the Acute Kidney Injury Network Creatinine-Based Criteria in Patients Submitted to Mechanical Ventilation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(7):1547-1555. doi:10.2215/CJN.09531010
70. Orioux A, Boyer A, Dewitte A, Combe C, Rubin S. Insuffisance rénale aiguë en soins intensifs-réanimation et ses conséquences : mise au point. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2022;18(1):7-20. doi:10.1016/j.nephro.2021.07.324

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours, le

**POIROT Léo**

37 pages – 3 tableaux – 3 figures

**Résumé :**

**Contexte :** L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente chez les patients admis en soins intensifs pour pneumonie grave à SARS-CoV2, et semble grever le pronostic. La ventilation mécanique a été identifiée comme l'un des facteurs de risque d'atteinte rénale dans la COVID-19 mais peu d'études se sont intéressées aux réglages de cette ventilation. Des niveaux élevés de pression expiratoire positive (PEP) pourraient favoriser la survenue d'une dysfonction rénale.

**Méthode :** Les patients sous ventilation mécanique pendant au moins 48h ont été inclus dans cette étude ancillaire de la cohorte internationale prospective multicentrique COVID-ICU menée dans 149 unités de soins critiques. Une fonction rénale anormale dans les jours précédents l'intubation était un critère d'exclusion. L'insuffisance rénale aiguë a été défini selon les critères KDIGO. Pour rechercher l'existence d'une association entre niveau de PEP et insuffisance rénale aiguë, nous avons utilisé une régression logistique multivariée.

**Résultats :** 1066 patients hospitalisés en réanimation entre le 25 février et le 4 mai 2020 ont été inclus dans notre analyse. 510 (48%) d'entre eux ont développé une insuffisance rénale aiguë dans les 5 jours suivants leur intubation dont 196 (38%) au stade KDIGO 2 ou 3 et 54 (11%) ont nécessité une épuration extra-rénale. Les décès à 28 jours étaient plus fréquents en cas d'insuffisance rénale (28% vs 18%,  $p < 0.001$ ). Après ajustement des facteurs confondants, une PEP plus élevée dans les 3 premiers jours de ventilation mécanique était indépendamment associée à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (odds ratio [OR], 1.07 ; intervalle de confiance de 95% [95% CI], 1.02-1.13). L'utilisation de curares et le taux de lactate étaient également liés à l'atteinte rénale. L'insuffisance rénale aiguë (OR 1.63 ; 95%CI, 1.15-2.31), l'âge, le sexe masculin, l'indice de masse corporelle, le diabète, la gravité initiale de l'atteinte respiratoire et le nombre de jours d'aminés durant le séjour étaient des facteurs de risque associés à la mortalité à 28 jours.

**Conclusion :** Dans les 5 jours suivant l'intubation, il existe une relation positive et indépendante entre la PEP et le développement d'une insuffisance rénale aiguë dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) au cours de la COVID-19. Cette dysfonction d'organe est indépendamment associée à une surmortalité.

**Mots clés :** insuffisance rénale aiguë ; pression expiratoire positive ; ventilation mécanique ; COVID-19 ; syndrome de détresse respiratoire aiguë

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Fabien ESPITALIER  
 Directeur de thèse : Docteur Florent BAVOZET  
 Membres du Jury : Professeur Antoine GUILLON  
 Docteur Paër-Sélim ABBACK

Date de soutenance : 18/10/2023