

L'insuffisance rénale aiguë au cours de l'infection par le SARS-CoV2

Acute renal failure during SARS-CoV2 infection

S. CHEMALI, N. BENFENATKI, Y. KEOUA, N. IGOUALÉNE, M. BENAMER

Service Universitaire de Médecine Interne, Hôpital Rouiba Alger, Université d'Alger 1, Faculté de Médecine d'Alger, Alger, Algérie (1)



Résumé :

L'atteinte rénale est une complication fréquente chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dû à la COVID-19. Sa prévalence semble diversement appréciée à travers le monde. Son incidence est néanmoins difficile à estimer chez les patients hospitalisés en dehors des unités de soins intensifs.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique, ainsi qu'une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires proximales et les podocytes

médiée par les récepteurs de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et les protéases TMPRSS.

À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) associée au SARS-CoV-2. Le bénéfice des traitements immunomodulateurs ou anti-viraux sur la fonction rénale n'a pas été étudié. Nous rapportons le cas d'une IRA sévère survenue au décours d'une infection SAR-Cov-2 sans SDRA d'évolution bénigne.

Mots clés : COVID-19, insuffisance rénale aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Summary :

Renal involvement is a frequent complication in patients hospitalized in intensive care units for acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19. Its prevalence seems to be variously appreciated throughout the world. However, its incidence is difficult to estimate in patients hospitalized outside intensive care units.

Several pathophysiological mechanisms are involved, including renal hypoperfusion related to mechanical ventilation, sepsis and cytokine storm, as well as direct toxicity of the virus on proximal tubular

cells and podocytes mediated by angiotensin-converting receptors 2 (ACE 2) and TMPRSS proteases.

To date, there is no specific drug treatment for acute renal failure (ARF) associated with SARS-CoV-2. The benefit of immunomodulatory or antiviral treatments on renal function has not been studied. We report a case of severe AKI occurring after a SAR-Cov-2 infection without ARDS of benign evolution.

Key words : COVID-19, acute renal failure, acute respiratory distress syndrome.

Introduction :

La COVID-19, affection due à un virus à ARN le SARS-CoV-2 se caractérise par une atteinte multi systémique touchant essentiellement l'appareil respiratoire. Le rein est aussi une des cibles du coronavirus, le plus fréquemment touché par le virus après les poumons ^[1].

La Covid-19 se caractérise de plus en plus par des atteintes diffuses touchant de nombreux tissus et organes, secondaires à une dysfonction endothéliale systémique (endothélite) avec une atteinte sévère de la micro-circulation ^[2].

Il apparaît désormais qu'il s'agit d'une maladie de système avec un état prothrombotique à l'origine de complications thromboemboliques (embolie pulmonaire, thromboses veineuses profondes, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde) dont la fréquence est en nette progression ^[3-4-5].

Les données issues des premières études chinoises semblaient suggérer une fréquence élevée des complications rénales chez les patients hospitalisés.

L'incidence de l'insuffisance rénale varie de 0,5 à plus de 20% chez les patients relevant d'une hospitalisation conventionnelle ^[6-7].

Les études les plus récentes, principalement réalisées en Europe ou aux États-Unis, retrouvent une prévalence de l'IRA plus élevée, souvent au-delà de 50% ^[8-9].

Ces différences d'incidence observées entre la Chine et les pays occidentaux pourraient en partie s'expliquer par des facteurs génétiques ^[10].

L'atteinte rénale est expliquée par la présence du récepteur viral ACE2 à la surface de cellules rénales et peut affecter plusieurs compartiments du rein, dont les glomérules, l'endothélium et le tubule proximal.

La physiopathologie de l'atteinte rénale du SARS-CoV-2 n'est pas encore définie. Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cette atteinte rénale parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique ou une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires ^[11].

Cette atteinte peut se présenter sous forme d'une IRA, d'une hématurie et/ou d'une protéinurie.

La fréquence de l'IRA est très variable en fonction des séries, allant de moins de 5 à plus de 70%. Une méta-analyse récente portant sur plus de 30 000 patients retrouve une prévalence de l'IRA de 28% chez les patients hospitalisés et un besoin d'épuration extra-rénale de 9%. Pour les patients admis en réanimation, 46% présenteront une IRA et 19% nécessiteront une épuration extra-rénale ^[12].

Une diminution de l'incidence de l'IRA ainsi qu'une amélioration du pronostic rénal entre les différentes vagues traduit probablement une meilleure prise en charge et prévention de l'IRA. En plus du rôle direct du virus sur l'atteinte rénale, le rôle de facteurs non spécifiques est également évoqué.

L'IRA est habituellement diagnostiquée dans les 5 à 9 jours suivant l'admission à l'hôpital, et en médiane 21 jours suivant le début des symptômes. Hirsch et al ont cependant rapporté une fréquence élevée de survenue de l'IRA (37%) dans les 24 heures suivant l'admission. Une

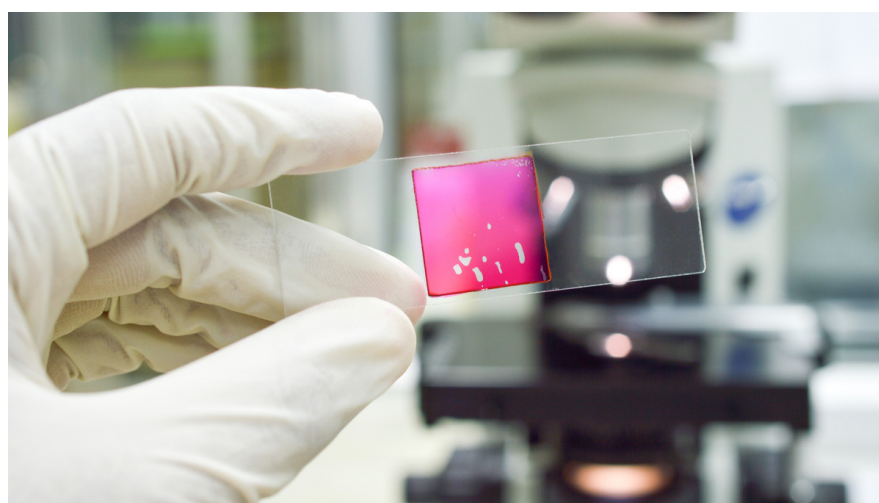
fois installée, l'IRA est le plus souvent prolongée (plus de 7 jours)^[12, 13].

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés, tels que l'âge, les comorbidités (hypertension artérielle, diabète, surpoids, insuffisance rénale chronique), l'ethnie afro-américaine, ainsi qu'un niveau élevé d'interleukine-6 (IL-6)^[12,13, 14, 15].

La prévalence de l'IRA paraît également plus élevée lorsque le recours aux vasopresseurs ou à la ventilation mécanique invasive (VMI) a été nécessaire. Ainsi, dans l'étude de Hirsch et al, une IRA était notée chez 90% des patients intubés contre 22% en l'absence de recours à la VMI. Cette IRA survenait pour moitié dans les 24 heures suivant l'intubation^[14].

La survenue de l'IRA associée à l'infection sévère par le SARS-CoV-2 est également fortement corrélée à la mortalité^[13, 14]. Dans une méta-analyse menée par Robbin-Juarez et al, la mortalité chez les patients développant une IRA était de 52%, avec un Odd ratio de 15,27 ; (95% CI 4,82- 48,36)^[16]. La mortalité est encore plus élevée et concerne 63 % des patients selon Gupta et al^[17] dans les cas d'IRA nécessitant la dialyse.

Plusieurs séries de biopsies rénales autopsiques chez les patients avec une IRA et une COVID-19 ont été publiées. Les principales atteintes sont représentées soit par une nécrose tubulaire aiguë d'origine ischémique ou toxique survenant dans les cas les plus sévères, soit moins fréquemment par une hyalinose segmentaire et focale. Cette dernière survenant généralement sur un terrain généti-



quement prédisposé et caractérisée par une protéinurie de haut débit associée à l'IRA représente la principale lésion glomérulaire rencontrée au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. D'autres anomalies glomérulaires ont été décrites^[18, 19].

Des lésions de microangiopathie thrombotique sont possibles chez les patients COVID-19, parfois associées à une nécrose corticale^[20]. Une ischémie glomérulaire avec des thrombi de fibrine, témoins de l'activation de la coagulation au cours de l'infection par la COVID-19, a également été signalée^[21]. Les autres lésions retrouvées sont une agrégation érythrocytaire et l'obstruction des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires.

À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique de l'IRA associée au SARS-CoV-2. Le bénéfice des traitements immunomodulateurs ou anti-viraux sur la fonction rénale n'a pas été étudié^[18,19].

Enfin, au-delà de la prise en charge aiguë, il paraît légitime d'initier un suivi néphrologique chez les patients présentant une insuffisance rénale persistante, une protéinurie abondante ou

une hématurie, à la recherche d'une glomérulopathie sous-jacente et pour évaluer les conséquences à long terme de l'IRA associée à l'infection sévère par le SARS-CoV-2.

Observation :

Patient âgé de 30 ans, grand sportif, sans aucun antécédent médico-chirurgical notable, non fumeur est admis au mois de novembre 2020 pour une infection SARS-CoV-2 dans sa forme légère confirmée par un test Rt-PCR positif, dans un tableau associant un syndrome grippal avec une toux sèche, un syndrome inflammatoire et lymphopénie, et une atteinte pulmonaire estimée à 25% sur la tomodensitométrie thoracique (TDM). Sous traitement médical à base d'antibiotiques, héparine à bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique et vitaminothérapie, l'évolution était favorable.

Un mois après son admission, le patient est réadmis pour une fièvre isolée (39° - 40°) sans foyer infectieux décelable. L'examen clinique retrouve des chiffres tensionnels élevés et une saturation en oxygène à 98%. Sur le plan biologique sont rele-

vées diverses anomalies dont une hyperleucocytose à 17000 éléments /mm³, une CRP à 96mg /L, un fibrinogène à 6,32 gr/L, un taux de D-dimères et une ferritinémie très élevés respectivement à 6022 µg/L et à plus de 2000ng/ml, une insuffisance rénale sévère aiguë avec une clearance à la créatinine selon la formule de MDRD à 26 ml/mn, une protéinurie à 1,04 gr/24H en absence d'infection urinaire.

curative avec une surveillance stricte.

L'apyrexie est obtenue après 48h de traitement, la clearance de la créatinine est à 58ml/mn à j15 du traitement avec persistance d'une protéinurie significative supérieure à 1 g/L sans hypo albuminémie, disparition du syndrome inflammatoire et régression du taux des D dimères à 981µg/L.

nal ce qui suggère que l'atteinte rénale est d'origine infectieuse due au SARS-CoV-2

Malgré le contexte épidémique, une enquête étiologique exhaustive a été réalisée pour la thrombose et l'atteinte rénale à savoir (Echo doppler artères rénales, bilan SAPL, FAN, ANCA, sérologie maladie cœliaque, homocystéinémie,...) et est revenue négative.

Le reste du bilan biologique est

La MAPA confirme l'existence



Après un recul de 12 mois le bilan rénal s'est normalisé, la protéinurie des 24H est négative, nettoyage du parenchyme pulmonaire avec disparition de la thrombose au scanner thoracique de contrôle et l'HTA est stable sous traitement médical.

Tout patient hospitalisé pour SARS-CoV-2 devrait bénéficier d'une évaluation néphrologique initiale comprenant une protéinurie et un examen du sédiment urinaire. L'infection par le virus du SARS-Cov-2 pouvant jouer le rôle de trigger potentiel dans le développement de pathologie glomérulaire.

sans anomalies notamment pas d'élévation du taux de troponine. Un angioscanner thoracique pratiqué a mis en évidence une embolie pulmonaire bilatérale segmentaire gauche et sous segmentaire droite, un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral diffus, et un aspect d'alvéolite lobaire moyenne.

d'une HTA systolodiastolique imposant la mise en route d'un traitement par ARAII entraînant un bon équilibre tensionnel.

L'indication d'une PBR a été posée mais différée en raison de la prise des anticoagulants et du contexte COVID.

L'échographie abdominale objective des reins de taille et de morphologie normale, ainsi qu'une stéatose hépatique. Le patient a été mis sous traitement antibiotiques, vitaminothérapie, corticoïdes et traitement anticoagulant à type de Calciparine (insuffisance rénale) à dose

Discussion :

Le patient présente un tableau d'IRA au cours d'une infection au SARS-CoV2 confirmée, compliquée d'une embolie pulmonaire et d'une HTA inaugurale. Le traitement instauré pour l'infection COVID 19 a amélioré le bilan ré-

Conclusion :

L'IRA est une complication qui semble fréquente chez les patients présentant une infection grave par le SARS-CoV-2, associée à un mauvais pronostic.

Des mesures de néphroprotection doivent être mises en place afin d'éviter la survenue de l'IRA. Le suivi spécialisé après l'hospitalisation et à long terme des patients atteints de COVID-19 permettra de savoir si cette dernière pourrait être un facteur de risque de développer une maladie rénale chronique.

Références bibliographiques :

1. Paul Gabarre, Guillaume Dumas, Lara Zafrani, et al. Insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID-19 en soins intensifs. *Méd. Intensive Réa.* 30(11 janvier 2021.) : 43-52
2. Magro C, Mulvey JJ, Berlin d et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe CoVid-19 infection : a report of five cases. *Transl Res* 2020 ; apr 15. doi : 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
3. Klok f, Kriup M, Van der Meer n et al. incidence of thrombotic complications il critically ill iCu patients with CoVid-19. *Thromb res* 2020 ; 191 : 145-147
- 4- oudkerk M, Buller h, Kuijpers d et al. diagnosis, Prevention, and Treatment of thromboembolic complications in CoVi d-19 : report of the national institute for Public health of the netherlands. *Radiology* 2020: 201629. [PMid : 32324101]
5. Chen J, Wang X, Zhang s et al. findings of acute pulmonary embolism in CoVid-19 patients. The sfar website. <https://sfar.org/the-lancet-infectious-diseasefindings-of-acute-pulmonary-embolism-in-covid-19-patients/Published> March 19,2020. assessed april 8, 2020.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323 : 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
7. Cao M, Zhang D, Wang Y, et al (2020) Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.03.04.20030395
8. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al (2020) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International* 98: 209–218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006
9. the ICNARC COVID-19 Team, Richards-Belle A, Orzechowska I, et al (2020) COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med* 46: 2035–2047. DOI: 10.1007/s00134-020-06267-0
10. Pan X, Xu D, Zhang H, et al (2020) Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 46: 1114-1116. DOI: 10.1007/s00134-020-06026-1
11. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: an emerging entity,; *Kidney International reports* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030> [Cited 2020 May]
12. S.A. Silver, W. Beaubien-Souligny, P.S. Shah, S. Harel, D. Blum, T. Kishibe, et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med*, 3 (2021)83-98.e1
13. D.M. Charytan, S. Parnia, M. Khatri, C.M. Petrilli, S. Jones, J. Benstein, et al. Decreasing incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York city *Kidney Int Rep*, 6 (2021), pp. 916-927
14. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al (2020) Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International* 98: 209–218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006
- 15- Xia P, Wen Y, Duan Y, et al (2020) Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol* 8: 475-481. DOI: 10.1681/ASN.2020040426
- 16- Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, et al (2020) Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney International Reports* 5: 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013
- 17- Gupta S, Coca SG, Chan L, et al (2020) AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 32: 161-176 DOI: 10.1681/ASN.2020060897
- 18- Stephane Burtay, Marion Salée. Les atteintes rénales de la COVID-19. *Néphrologie et Thérapeutique* Volume 17, Issue 4, August 2021, Pages 203-207.
- 19- M. McAdams, M. Ostrosky-Frid, N. Rajora, S. Hedayati. Effect of COVID-19 on kidney disease incidence and management *Kidney*, 2 (2021), pp. 141-153
- 20- Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al (2020) COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol* 31: 1948-1958. DOI : 10.1681/ASN.2020050699
- 21- Su H, Yang M, Wan C, et al (2020) Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International* 98: 219–227. DOI : 10.1016/j.kint.2020.04.003.