

Covid-19 et rein : mécanismes et implications

Intissar HADDIYA*

Résumé

En décembre 2019, un nouveau coronavirus est apparu en Chine, causant la maladie de la Covid-19 qui a rapidement pris des proportions pandémiques. Outre la fièvre et les complications respiratoires, l'atteinte rénale est fréquemment observée chez les patients. Nous décrivons dans cet article, les caractéristiques des lésions rénales compliquant cette nouvelle infection virale, ainsi que les répercussions de la Covid-19 sur les patients présentant une insuffisance rénale chronique, y compris les patients dialysés et transplantés rénaux.

Mots clefs : Covid-19 ; maladie rénale ; dialyse ; transplantation

Covid-19 and the kidney: mechanisms and implications

Abstract

The new Coronavirus that emerged in China in December 2019, causing Covid-19, quickly took on pandemic proportions. In addition to fever and respiratory complications, kidney damage has also been frequently observed in infected patients. We describe, herein, the characteristics of kidney impairment complicating this new viral infection, and discuss the impact of Covid-19 on chronic kidney failure patients including chronic dialysis patients and kidney transplant recipients.

Key words : Covid-19 ; Kidney disease; dialysis; transplantation

Introduction

En Décembre 2019, un nouveau coronavirus *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2) est apparu à Wuhan, en Chine, puis s'est propagé dans le monde. Il est à l'origine d'une maladie appelée Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) affectant principalement l'appareil respiratoire [1]. La majorité des patients atteints de la Covid-19 présentent des symptômes bénins, mais des symptômes graves peuvent se développer, incluant un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc septique et une défaillance multi-viscérale. L'atteinte rénale est fréquente, avec une présentation clinique variable, allant d'une protéinurie de faible débit à une insuffisance rénale aiguë nécessitant la dialyse [1-3]. Les personnes âgées et les patients présentant des comorbidités ou atteints d'une maladie chronique sous-jacente sont spécifiquement à risque élevé de présenter des formes graves [1, 4].

Nous décrivons dans cet article, les caractéristiques des lésions rénales compliquant cette nouvelle infection virale, ainsi que les répercussions de la Covid-19 sur les patients présentant une insuffisance rénale chronique y compris les patients dialysés et les transplantés rénaux.

Epidémiologie

L'atteinte rénale semble fréquente chez les patients atteints de la Covid-19. Plus de 40 % des cas présentent une protéinurie à l'admission. En outre, les lésions rénales aiguës sont courantes dans les formes sévères de la Covid-19, affectant environ 20 à 40 % des patients admis aux unités de soins intensifs (USI) en Europe et aux USA et sont considérées comme un marqueur de la gravité de la maladie [2, 3, 5]. Par ailleurs, environ 20 % des patients atteints de la Covid-19, admis aux USI nécessitent une thérapie de suppléance rénale (dialyse), en moyenne 15 jours après le début de la maladie [3, 6].

L'atteinte rénale de la Covid-19

Le rein est une cible reconnue de la Covid-19 et l'atteinte rénale est probablement multifactorielle (ischémique, orage cytokinique et lésions cellulaires directes) dans un contexte de sepsis et d'hypovolémie. Toutefois, le mécanisme exact de cette atteinte demeure incertain [3].

L'insuffisance rénale aiguë est l'atteinte majeure induite par la Covid-19. Celle-ci surviendrait approximativement 7 jours après la détection du virus dans le sérum, et serait expliquée par deux hypothèses [7, 8] :

- Les conséquences du sepsis et l'orage cytokinique qui en résulte causant des lésions inflammatoires rénales.
- Les lésions cellulaires directes du virus suggérées par la survenue d'épisodes d'atteintes rénales, parfois même en l'absence d'altérations hémodynamiques marquées. Cette atteinte directe est confirmée par des analyses au microscope électronique. Les lésions concernaient les cellules tubulaires rénales, notamment proximales, l'interstitium voire les podocytes au niveau glomérulaire.

Des particules virales étaient mises en évidence sur des biopsies rénales, même lorsque la RT-PCR effectuée sur des prélèvements de tissu rénal était le plus souvent négative. De plus, l'atteinte rénale serait le reflet d'une charge virale importante et un marqueur de la gravité de l'infection.

La protéinurie et/ou l'hématurie surviennent souvent au début ou au cours de l'évolution de la maladie. Quelques patients développent même une altération de la fonction rénale. En effet, des publications récentes rapportent une albuminurie chez 44 % des patients atteints et une hématurie dans 27 % des cas à l'admission. Des auteurs avaient rapporté une insuffisance rénale aiguë chez 20 à 25 % des patients. Cette incidence serait plus élevée dans les formes sévères [3, 9].

Covid-19 et insuffisance rénale chronique

Les études récentes montrent la présence d'une association entre l'insuffisance rénale chronique, notamment au stade terminal et le risque accru d'infection sévère à la Covid-19 [10]. En effet, ces patients sont particulièrement vulnérables au virus et devraient prendre, par conséquent plus de précautions pour minimiser l'exposition, en raison de l'âge avancé et de la fréquence élevée des comorbidités, tels le diabète et l'hypertension artérielle dans cette population [10, 11].

Les patients hémodialysés chroniques

Les patients recevant une hémodialyse en centre se présentent généralement dans un établissement de soins ambulatoires 2 à 3 fois par semaine pour bénéficier d'une dialyse. Cela limite leur capacité à observer l'isolement physique requis pour le contrôle de l'infection [10]. Ainsi, de nombreuses sociétés savantes dont la Société Marocaine de Néphrologie, avaient diffusé des recommandations à l'intention des néphrologues et du personnel soignant pour la prise en charge des patients en dialyse. Celles-ci avaient concerné l'organisation des soins dans les unités de dialyse en respectant les règles de distanciation entre les patients à la fois pendant les séances de dialyse et dans les zones d'attente, l'application des mesures barrières et les équipements de protection personnelle, ainsi que les conditions de transport des patients. De plus, ces recommandations avaient détaillé la prise en charge et les modalités d'isolement et de dialyse des patients hémodialysés chroniques infectés par la Covid-19 [10-12].

Par ailleurs, la mortalité rapportée par les différents auteurs chez ces patients est particulièrement élevée. Dans une cohorte chinoise, la mortalité était de 16 %, et une publication italienne avait rapporté 5 décès

sur un total de 21 patients hémodialysés chroniques atteints de la Covid-19 [12, 13]. Cet excès de mortalité résulte principalement de la haute prévalence des comorbidités, qui sont associées à un mauvais pronostic au cours de cette maladie, telles que les complications cardiovasculaires et le diabète [10-13].

Covid-19 et transplantation rénale

L'impact de la Covid-19 sur les patients transplantés rénaux n'est pas clair et les publications relatives à ce sujet ne sont pas nombreuses. Cependant, étant donné que ces patients sont sous traitement immunosuppresseur anti-rejet, à vie, et au vu de leur immunité cellulaire T réduite, ils sont plus exposés aux risques d'infections bactériennes et virales sévères. Ce ci suggère qu'ils sont à haut risque d'infection et de mortalité par la Covid-19 [12-14].

De manière similaire à la population générale, la Covid-19 peut se présenter sous diverses formes chez ces patients et le pronostic peut varier d'un individu à l'autre. Cependant, dans les différentes séries, la mortalité globale est élevée [14]. Ainsi, une étude Italienne avait décrit un taux de mortalité de 50% chez des transplantés rénaux âgés atteints de la Covid-19 dans les 3 jours suivant l'admission [15]. Une étude New Yorkaise avait également rapporté un taux de mortalité élevé chez les transplantés rénaux tout en suggérant que l'immunosuppression ne semblait pas réduire l'incidence du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ni du décès [16]. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont la fièvre, les myalgies et la toux, avec des signes évocateurs de pneumonie virale à la radiographie thoracique ou au scanner thoracique chez la plupart des patients [14-16].

Il est intéressant de noter que les facteurs de risque de mauvais pronostic chez les transplantés rénaux atteints de la Covid-19, décrits par plusieurs auteurs étaient également similaires à ceux de la population générale, à savoir l'âge avancé, le sexe masculin et les comorbidités préexistantes [14- 16].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge optimale de la maladie est un sujet de débat, et l'approche thérapeutique manque de preuves significatives [7, 9]. L'indication du traitement antirétroviral est incertaine et, à ce jour, il n'existe aucun médicament approuvé pour le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2. Cependant, les traitements symptomatiques (évitement des substances néphrotoxiques, surveillance régulière de la créatinine sérique et du débit urinaire, monitoring hémodynamique, ajustement de l'équilibre hydrique ...) et l'utilisation des thérapies de suppléance rénale (dialyse) dans les cas sévères avec une atteinte néphrologique, augmentent la probabilité d'un résultat favorable. La décision d'utiliser ces thérapies de suppléance devrait prendre en compte les possibilités logistiques et les compétences des équipes afin de prodiguer un traitement sûr et efficace [7].

Globalement, l'approche pharmacologique du traitement de la Covid-19 peut être considérée comme une approche en deux phases. La première phase est associée à une réplication virale et à un effet cytopathogène, et des médicaments antiviraux peuvent être envisagés. La deuxième phase de la maladie débute 7 à 10 jours après le début des symptômes et est associée au risque de décès. Cette étape est caractérisée par une atteinte pulmonaire progressive avec des besoins croissants de supplémentation en oxygène et de soutien ventilatoire, qui semble être secondaire à l'orage cytokinique. Les médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs peuvent être bénéfiques au cours de cette phase.

Chloroquine-hydroxychloroquine

Les preuves expérimentales semblent soutenir le rôle de l'activité antivirale de la chloroquine *in vitro*, alors que les preuves cliniques de son

utilisation restent limitées à l'heure actuelle [9, 17]. En raison de la structure moléculaire similaire, un effet immunomodulateur connu, et un meilleur profil de sécurité, l'hydroxychloroquine peut être considérée comme une option dans ce contexte. Des études observationnelles, dont la méthodologie a été particulièrement critiquée, avaient noté que l'utilisation de cette molécule était associée à une proportion plus élevée de patients présentant une réduction de la charge virale et que cet effet était renforcé par l'association de l'azithromycine [18, 19]. Toutefois, une étude plus récente qui avait inclus 96.032 patients n'avait pas conclu à un avantage particulier suite à l'usage de cette molécule et avait, au contraire, rapporté une augmentation de l'incidence des arythmies ventriculaires [20].

Lopinavir/ritonavir, antirétroviral de deuxième génération

Une analyse récente n'a pas démontré de bénéfices du traitement au lopinavir/ritonavir chez les patients adultes hospitalisés atteints de formes sévères de la Covid-19, en termes d'amélioration clinique ou de baisse de la mortalité. Toutefois, ces résultats sont limités et non concluants. De futurs essais sont nécessaires afin de confirmer ou d'exclure la possibilité d'un bénéfice de ce traitement [21].

Remdesivir

Le remdesivir est un analogue nucléotidique dont le mécanisme d'action consiste à incorporer le médicament dans des chaînes d'ARN nouvellement synthétisées. Il a été suggéré qu'il joue un rôle dans la réduction de la charge virale et l'amélioration de la fonction pulmonaire dans les modèles animaux et *in vitro* agissant au stade de l'entrée du virus dans les cellules [12, 22].

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes seraient contre-indiqués durant la première phase de la maladie, mais pourraient jouer un rôle lors de la deuxième phase, caractérisée par une atteinte pulmonaire rapidement progressive, causée par l'orage cytokinique [12, 23].

Tocilizumab

Le tocilizumab pourrait être bénéfique dans les formes sévères en l'absence de contre-indications majeures, étant donné le rôle de l'interleukine-6, en combinaison avec d'autres cytokines pro-inflammatoires, dans l'orage cytokinique observé dans la maladie. Une étude chinoise avait rapporté une évolution clinique rapidement favorable dans des cas d'infection pulmonaire sévère, mais d'autres études cliniques et essais sont nécessaires pour se prononcer sur son efficacité [9, 12].

Covid-19 et bloqueurs du système rénine angiotensine

Dans le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) catalyse la conversion de l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui agit comme vasodilatateur et exerce des effets protecteurs sur le système cardiovasculaire [24, 25]. Il est intéressant de noter que le SARS-CoV2 utilise l'ACE2 comme récepteur permettant la pénétration du virus dans la cellule.

De plus, dans les modèles animaux, l'administration des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) entraîne une augmentation de l'expression et de l'activité de l'ACE2 dans divers organes [24].

Ainsi, au début de l'épidémie en Chine, des interrogations relatives au risque d'aggravation de la

Covid-19 chez les patients traités par les bloqueurs du SRAA avaient émergé. Plusieurs auteurs soulevaient l'hypothèse d'une surexpression de l'ACE2 liée à l'usage de ces médicaments et par conséquent, une augmentation de la charge virale.

Ces interrogations étaient aussitôt résolues suite au positionnement clair des sociétés européennes d'hypertension et de cardiologie en faveur du maintien de ces médicaments chez les patients traités, car il importe de rappeler qu'il n'existe actuellement aucune preuve de relation de cause à effet entre l'activité de l'ACE2 et la mortalité du SARS-CoV2, et que le retrait de ces médicaments pourrait au contraire augmenter la mortalité cardiovasculaire dans les formes sévères de la Covid-19 [24, 26, 27].

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10203):505-18.
- 2- Richardson S et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
- 3- Ronco C et al. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *ncet Respir Med*. 2020 May 14;S2213-2600(20)30229-0.
- 4- Zhai P et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105955.
- 5- Cheng Y et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829-38.
- 6- Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
- 7- Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308-10.
- 8- Varga Z et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-18.
- 9- Kissling S, Pruijm M. Vue sur le COVID-19 depuis la néphrologie. *Rev Med Suisse*. 2020;16:842-4.
- 10- Palevsky PM et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19):

- Issues related to kidney disease and hypertension. Uptodate May 20, 2020.
- 11- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Additional Guidance for Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 in Outpatient Hemodialysis Facilities. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dialysis.html> (Accessed on April 08, 2020).
 - 12- Alberici F et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(5):580-5.
 - 13- Ma Y et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan China. *medRxiv.* 2020.
 - 14- Abrishami A et al. Clinical Course, Imaging Features, and Outcomes of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Eur Urol* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.064>
 - 15- Crespo M et al. COVID-19 in Elderly Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2020 May 29. doi: 10.1111/ajt.16096.
 - 16- Nair V et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;00:1-7.
 - 17- Keyaerts E et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Bioc chem Biophys Res Commun.* 2004;323(1):264-8.
 - 18- Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949.
 - 19- Million M et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020 May 5:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738.
 - 20- Mehra M et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine With or Without a Macrolide for Treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20)31180-6.
 - 21- Cao B et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99.
 - 22- Sheahan TP et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:222.
 - 23- Wu C 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.* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
 - 24- Kuster G-M, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Osswald S et al. SARS-Cov2 : should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19 ? *European Heart Journal* March 20, 2020, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
 - 25- Ferrario CM et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111:2605-10.
 - 26- European Society of Cardiology: Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Last accessed May30,2020
 - 27- American College of Cardiology: HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Last accessed May30, 2020