

Le rein organe cible du Covid-19 : Lésions rénales atypiques révélées par la ponction biopsie rénale.

The kidney, Covid-19's target organ: Atypical renal lesions revealed by renal biopsy.

Ryma HADJ SAHRAOUI ^(a, c), Zahira Chikh SALH ^(b, c),
Nabila CHAHER ^(a, c), Nassima DJENANE ^(b, c), Nadia
OUMNIA ^(a, c)

^a Anatomie et Cytologie Pathologiques, EHS Salim Zemirli ;

^b Service de Médecine interne, EHS Salim Zemirli & CHU Amine Debaghine ;

^c Faculté de Médecine, Université Alger 1.

Résumé

Au plus fort de la pandémie, la Covid-19, caractérisée par une infection des voies respiratoires, peut également impacter d'autres organes dont les reins de façon directe ou indirecte. Cette atteinte rénale serait associée aux formes les plus sévères de la Covid-19. Du point de vue du pathologiste, celle-ci peut intéresser les 3 compartiments du rein : Glomérulaire, tubulo-interstitiel et vasculaire. Il s'agit de deux (2) patients chez qui la ponction biopsie rénale a révélé une atteinte glomérulaire (Covan) et vasculaire pour l'un et une atteinte tubulo-interstitielle pour l'autre (rhabdomyolyse).

La particularité du 1er cas est l'existence d'une insuffisance rénale chronique (IRC) développée depuis cinq (05) mois chez un patient équilibré sur le plan tensionnel et diabétique sans signes histologiques en rapport avec le diabète. Cette IRC constitue un facteur favorisant la survenue d'une Covan sur un terrain de prédisposition génétique (gène APOL1).

La particularité du 2ème cas est la survenue d'une rhabdomyolyse chez un patient avec des comorbidités (Hypertension artérielle & diabète) qui serait liée à une forme du COVID-19 long causée par un état pro inflammatoire persistant. Ce dernier a conduit à une intolérance prolongée à l'activité physique ou bien à la toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires rénales.

Ainsi, la PBR peut révéler d'autres affections plus rares avec un pronostic plus grave, nécessitant ainsi un traitement spécifique et une prise en charge appropriée. C'est pourquoi il ne faut pas hésiter à la faire devant une présentation clinique inhabituelle ou une détérioration de la fonction rénale chez un patient atteint de la Covid-19.

Mots clés : Covid-19, Covan, Rhabdomyolyse, Thrombis, PBR, IRC, HTA

Abstract

At the height of the pandemic, Covid-19, characterized by infection of the respiratory tract, can also have a direct or indirect impact on other organs, including the kidneys. Kidney damage is associated with the most severe forms of Covid-19. From the pathologist's point of view, this renal damage may involve the three (3) compartments of the kidney discussed in this article: Glomerular, tubulointerstitial and vascular. This study involved 2 patients in whom PBR revealed Glomerular and Vascular (Covan) involvement in one case, and Tubulointerstitial involvement in the other (Rhabdomyolysis). The particularity of the 1st case is the existence of a chronic kidney disease (CKD) developed for five (5) months in a patient balanced on the attentional and diabetic levels without histological signs related to diabetes. This CKD constitutes a factor favoring the onset of Covan in a genetic predisposition (APOL1 gene).

The particularity of the 2nd case is the occurrence of rhabdomyolysis in a patient with comorbidities, thought to be linked to a form of long Covid-19 caused by a persistent pro-inflammatory state? The latter has led to prolonged intolerance of physical activity or direct toxicity of the virus on renal tubular cells.

As a result, PBR may reveal other, rarer conditions with a more serious prognosis, requiring special treatment and appropriate management. Hence, the need to carry out a PBR in the event of an atypical clinical presentation or deterioration in renal function in a patient with Covid-19.

Keywords : Covid-19, Covan, Rhabdomyolyse, Thrombis, PBR, CKD

Adresse e-mail : r.hadjsahraoui@univ-alger.dz

Introduction

Le coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome) est capable d'affecter, directement ou indirectement, d'autres organes, en particulier le rein en dehors de l'atteinte respiratoire qui reste la plus fréquente.

Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte rénale du Covid-19 restent hypothétiques dont certains sont directs et spécifiques de l'infection Covid-19 : invasion virale, endothélite et thrombose, activation du système rénine angiotensine aldostérone et élévation de cytokines pro-inflammatoires. D'autres sont indirects en rapport avec l'hypoxie, la cardiopathie virale, le syndrome cardio-rénal, l'hypovolémie et iatrogène due aux médicaments néphrotoxiques [1].

Du point de vue du pathologiste, l'atteinte rénale [2,3] peut intéresser le secteur glomérulaire, tubulo-interstitiel et vasculaire en rapport avec la présence de récepteurs de type ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) au niveau des cellules podocytaires, tubulaires et endothéliales illustrée dans la figure 1 [4,5].

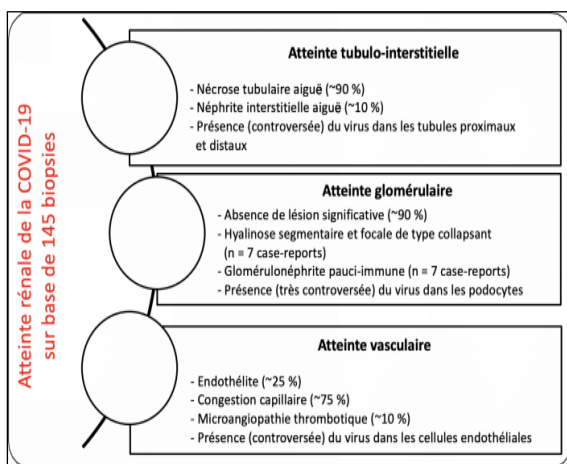


Figure 1. Principales lésions rénales histologiques en rapport avec le Covid-19.

Il s'agit d'une étude de deux (2) cas avec apport de la PBR dans le diagnostic des complications rénales post Covid-19.

Le premier patient était âgé de 43 ans, aux antécédents d'infection Covid-19 en 2020, avec apparition d'une hypertension artérielle (HTA) et IRC (Créatinine 25 mg/l) en augmentation progressive mais régulièrement suivi. Aussi, il présentait un syndrome glomérulaire (protéinurie 3gr/24H) sans hématurie et bilan immunologique négatif.

Le deuxième patient, âgé de 75 ans, était suivi pour diabète et HTA bien équilibrés, présentant une insuffisance rénale depuis 5 mois après un épisode d'infection pulmonaire au Covid-19 : Urée à 0,83 g/l, Créat à 26 mg/L,

protéinurie à 647 mg/24H et immunologique négatif avec notion de douleurs musculaires au niveau des cuisses et un épisode d'urines foncées avec un taux de créatine Kinase élevée (350UI/l).

Résultats

Cette étude a révélé des atteintes rares des lésions parenchymateuses rares : Pour l'un, l'atteinte est glomérulaire et vasculaire et pour l'autre, elle était tubulo-interstitielle (Tableau 1).

Tableau 1. Aspects lésionnels histologiques chez nos deux patients du premier tableau

	Glomérulaire	Tubulo-interstitiel	Vasculaire
Patient 1	<ul style="list-style-type: none"> - Glomérules ischémiques (moitié) ; - HSF (Hyalinose Segmentaire & Focale) collapsante (Covan) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose à 50% ; - Dilatation kystique tubulaire ; - Inflammation interstitielle 	<ul style="list-style-type: none"> - Néphro-angiosclérose maligne - Microangiopathie thrombotique artériolaire (Cicatricielle & récentes)

Patients et méthodes

Patient 2

- Pas d'atteinte glomérulaire en rapport ou pas avec le diabète
- NTA (nécrose tubulaire aigue)
- NTIC (Néphrite tubulo-interstitielle chronique) ;
- Cylindres de myoglobine (rhabdomyolyse)
- Néphro-angiosclérose maligne
- Pas d'atteinte artériolaire

Pour le premier patient et sur le plan glomérulaire, on retrouve près de la moitié des glomérules ischémiques avec des lésions de HSF dans sa forme collapsante avec rétraction des flocculus, détachement des podocytes et dépôts hyalins. Sur le plan tubulo-interstitiel, on retrouve des dilatations kystiques tubulaires très caractéristiques, de la HSF collapsante avec un retentissement fibreux marqué et une inflammation interstitielle. Sur le plan vasculaire, on constate un aspect d'Athérosclérose sévère des artères de gros et moyens calibres avec aspect en bulbe d'ognons entrant dans le cadre d'une Néphro-angiosclérose. Sur le plan artériolaire, des thrombus récents et d'autres anciens rentrant dans le cadre d'une microangiopathie thrombotique.

Pour le 2^{ème} patient, les lésions glomérulaires étaient absentes. Sur le plan tubulo-interstitiel, on retrouve des lésions de nécrose tubulaire aigue, une inflammation interstitielle chronique et des cylindres très caractéristiques tubulaires avec un moulage tubulaire faisant évoquer des cylindres de myoglobine. Il n'a pas été retrouvé d'atteinte artériolaire chez ce dernier.

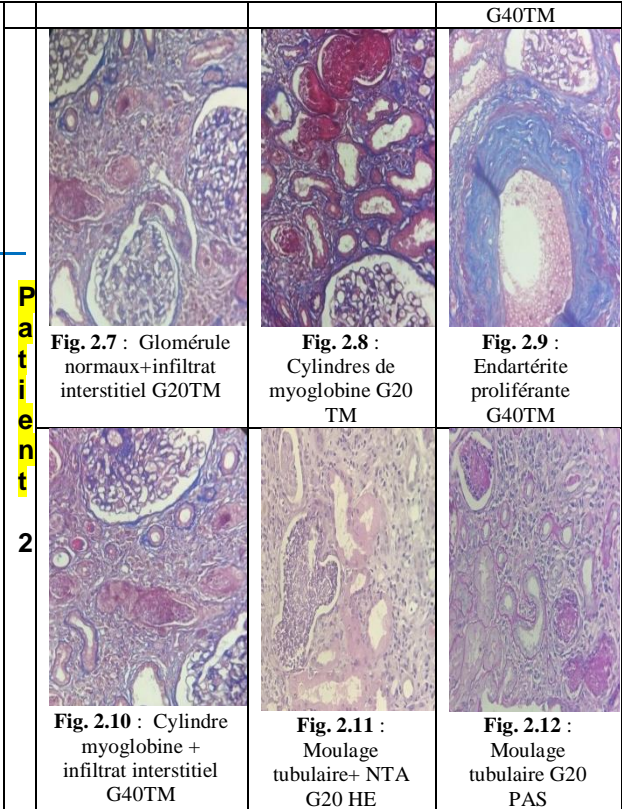


Figure 2 :Aspects morphologiques obtenus par la PBR.

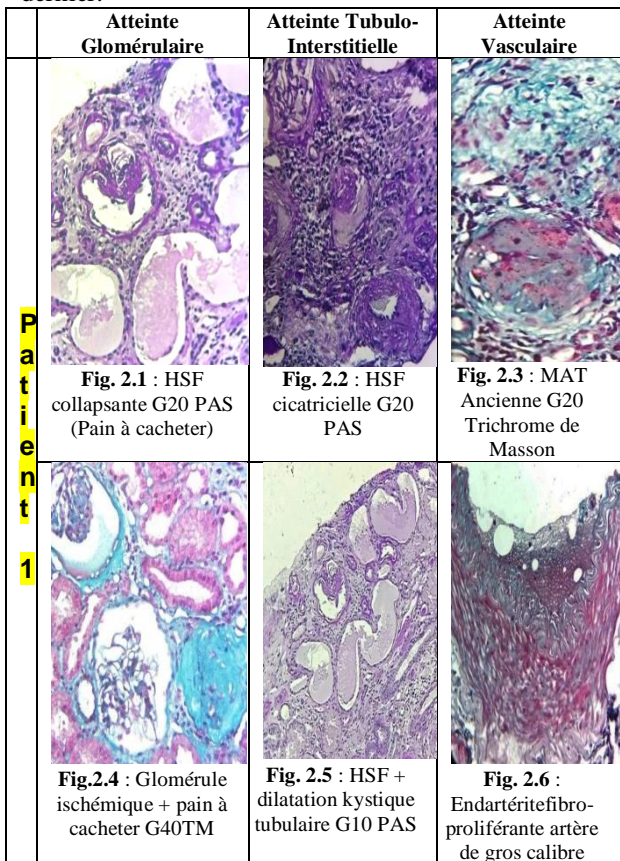
Discussion

La particularité du 1^{er} cas, avec le diagnostic de COVAN prouvé par la PBR, est l'existence d'une IRC sous-jacente déjà décrite dans plusieurs séries [6]. La rareté de l'association surtout avec une microangiopathie thrombotique (MAT) reflète toute la gravité chez notre patient, en particulier un jeune sans ATCD(s) d'HTA.

Aussi, nous avons constaté l'existence d'une IRC développée depuis 5 mois chez un patient équilibré sur les plan attentionnel et diabétique : Absence de signes histologiques en rapport avec le diabète. Cette IRC constitue un facteur favorisant la survenue d'une Covan [7,8] développé sur un terrain de prédisposition génétique (gène APOL1).

L'infection Covid-19 avec son orage cytokinique pourrait jouer le rôle d'un second hit [1] chez les patients présentant une atteinte rénale sub-clinique en lien avec ces variantes génétiques.

Pour l'atteinte tubulo-interstitielle, la présence de particules virales attestée par la Microscopie Electronique (ME) appelées Viral Like Particules décrites dans certaines séries [7, 9–12].



La présence de ces particules virales peut expliquer les aspects lésionnels décrits dans la figure 1 & 2 et qui sont liés à la toxicité du virus sur les cellules tubulaires.

L'atteinte vasculaire serait liée à l'action directe sur l'endothélium par le virus. Les données histologiques ont montré de microthrombi rénaux dans les capillaires péri-tubulaires avec occlusion des lumières artériolaires. Cet aspect a été rapporté par plusieurs séries comme principale lésion histologique. Ces thrombi ont, par ailleurs, été objectivés dans le réseau micro-vasculaire d'autres organes tels que les poumons, le foie et/ou le cœur [7,8].

Pour le 2^{ème} patient, la survenue d'une probable rhabdomyolyse [9] pourrait être expliquée soit par une forme du COVID-19 long [13,14] causée par un état pro-inflammatoire persistant et pourrait conduire à une intolérance prolongée à l'activité physique [15] surtout chez des sujets âgés avec des comorbidités associées ou par la toxicité du virus pour les cellules musculaires striées et rénales dans les formes sévères [16-19].

Conclusion

La place de l'infection Covid-19 est indiscutable dans la survenue des lésions rénales. Du point de vue du pathologiste, l'atteinte rénale la plus fréquente est la Nécrose Tubulaire Aigue (NTA) suivie de l'atteinte vasculaire (Endothélite). Cependant, la PBR peut révéler d'autres atteintes plus rares avec un pronostic plus grave, engageant ainsi un traitement particulier et une prise en charge adaptée.

Devant une présentation clinique atypique telle que l'aggravation brutale d'une IRC, l'apparition d'une protéinurie d'ordre néphrotique, l'apparition de douleurs musculaires avec urines foncées, il faut rechercher une antériorité par rapport au Covid-19 et ne pas hésiter à réaliser une PBR à la recherche de lésions rénales atypiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements Nous remercions toutes les biologistes du service Anatomie et Cytologie Pathologiques, EHS Salim Zemirli et du CHU Lamine Debaghine pour leur soutien et collaboration.

Références bibliographiques

1. Ercicum P, Grosch S, Bouquegneau A, Huart J, Résimont G, Bovy C, et al. Atteintes rénales de la COVID-19. *Rev Médicale Liège*. 2020;(75): Page 109-114.
2. Pan X, Xu D, Zhang H. 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*. 2020;(46): Page 1114-1116.
3. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron*. 2020;(144): Page 213-221.
4. Huertas A, Montani D, Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *European Respiratory Journal*. 2020;
5. Ransick A, Lindström N, Liu J. Single-Cell Profiling Reveals Sex, Lineage, and Regional Diversity in the Mouse Kidney. *Developmental Cell*. 2019; Page 399-413.
6. Bullock HA, Goldsmith CS, Miller SE. Best practices for correctly identifying coronavirus by transmission electron microscopy. *Kidney Int*. 1 avr 2021; 99(4): Page 824-827.
7. Couturier A, Ferlicot S, Chevalier K. Indirect effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on the kidney in coronavirus disease patients. *Clin Kidney Journal*. 2020: Page 347-353.
8. Housset P., Kone I, Boudina R, Faucon AL, Caudwell V, Ferlicot S. Aggravation d'une maladie rénale chronique: la COVID-19, complice ou coupable? *Néphrologie Amp Thérapeutique*. 2021 ;7160(5): Page 263-414.
9. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 ;31(9) ; Page 1959-1968. <https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2020/0900>

0/kidney_biopsy_findings_in_patients_with_covid_19.10.aspx

woman with moderate COVID-19. IDCases. 2021;

10. Larsen C, Bourne T, Wilson J, Saqqa O, Sharshir M. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6): Page 935-939.
11. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int. avr 2020;98:* Page 228-231
12. Gaillard F, Ismael S, Sannier A, Tarhini H, Volpe T, Greze C, et al. Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy. *Kidney Int. 1 juill 2020;98(1):* Page 241.
13. P. Housset, I. Kone, R. Boudina, A.L. Faucon, V. Caudwell, S. Ferlicot, et al. Aggravation d'une maladie rénale chronique : la COVID-19, complice ou coupable ? *Néphrologie Thérapeutique.* sept 2021;7160(5): Page 263.
14. Jacobs L, Gourni Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Freidman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE.* 11 déc 2020;(15).
15. Sagarra-Romero L, Viñas-Barros A. COVID-19: Short and long-term effects of hospitalization on muscular weakness in the elderly. *Int J Env Res Public Health.* nov 2020;
16. Dos Santos PK, Sigoli E, Bragança LJ, Cornachione AS. The Musculoskeletal Involvement After Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Front Physiol.* 2022;(13).
17. Shanbhag A, Manaktala PS, Rivzi H, Frey K, Narayanan R. COVID-19 presenting as severe rhabdomyolysis with normal renal function. *Cureus.* 2020;(12).
18. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;(26).
19. Taxbro K, Kahlow H, Wulcan H, Fornave A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 9(13):2020.
20. Fujita K, Kanai O, Nanba K, Esaka N, Hata H, Seta K, et al. Acute rhabdomyolysis in a young

