

ATTEINTES RÉNALES DE LA COVID-19

ERPICUM P (1, 2), GROSCH S (1, 3), BOUQUEGNEAU A (1), HUART J (1, 2), RÉSIMONT G (1), BOVY C (1, 3), HABRAN L (3), DELVENNE P (3), KRZESINSKI JM (1, 2), BURTEY S (4, 5), DELANAYE P (1, 6), JOURET F (1, 2)

RÉSUMÉ : Le virus SARS-CoV-2 provoque un syndrome de détresse respiratoire aiguë, le symptôme principal de l'infection COVID-19 (pour «CORonaVirus Disease 2019»). Cette maladie infectieuse provoque une pandémie de gravité sanitaire et socio-économique majeure depuis décembre 2019. La cible principale du SARS-CoV-2 serait l'alvéole pulmonaire. Néanmoins, ce coronavirus est capable d'affecter directement ou indirectement d'autres organes, y compris les reins. Nous résumons ici la physiopathologie présumée de l'atteinte rénale de la COVID-19. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë varie entre 0,5 à 22 % de tous les patients infectés par le SARS-CoV-2. La nécessité d'une épuration extra-rénale est rapportée chez 5-9 % des patients pris en charge aux soins intensifs. L'analyse histologique de biopsies rénales montre, principalement, une nécrose tubulaire aiguë de sévérité variable, ainsi qu'une congestion des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires. Une endothélite a parfois été décrite. L'atteinte inflammatoire du glomérule reste débattue. Les conséquences à moyen/long termes de la néphropathie COVID-19 sont inconnues et mériteront un suivi étroit.

MOTS-CLÉS : SARS-CoV-2 - COVID-19 - Atteinte rénale

KIDNEY INJURY IN COVID-19

SUMMARY : The SARS-CoV-2 virus causes a respiratory distress syndrome, the main symptom of COVID-19 (for "CORonaVirus Disease 2019"). This infectious disease has been causing a major health and socio-economic pandemic since December 2019. The pulmonary alveolus is regarded as the main target of SARS-CoV-2. However, this coronavirus is capable of directly or indirectly affecting other organs, including the kidneys. Here, we summarize the presumed pathophysiology of COVID-19 renal disease. The incidence of acute kidney injury ranges from 0,5 to 22 % of all patients infected with SARS-CoV-2. The need for renal replacement therapy is reported in 5-9 % of patients in intensive care. Histological analysis of renal biopsies mainly shows acute tubular necrosis of varying severity, as well as the congestion of glomerular and peri-tubular capillaries. Endothelitis has been described in few cases. Evidence for a factual inflammation of the glomerulus remains controversial. The medium/long term consequences of COVID-19 nephropathy are unknown and will deserve a tight follow-up.

KEYWORDS : SARS-CoV-2 - COVID-19 - Acute kidney injury

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (SARS pour «Severe Acute Respiratory Syndrome») a émergé dans la ville de Wuhan dans la province de Hubei, en Chine (1). Ce virus SARS-CoV-2 provoque un syndrome de détresse respiratoire aiguë, le symptôme principal de l'infection COVID-19 (pour «CORonaVirus Disease 2019»). Cette maladie infectieuse s'est progressivement propagée de façon planétaire, provoquant une pandémie de gravité sanitaire et socio-économique majeure (2). Le SARS-CoV-2 se caractérise par une période d'incubation de 3 à 14 jours et par une haute contagiosité (3). La sévérité de la COVID-19 est extrêmement variable, allant de l'absence de symptômes à une pneumonie sévère (~15 %), voire une défaillance multi-systémique (~5 %) (3, 4). La mortalité est estimée entre 0,5 % et 3 %, sous

réserve d'une non-exhaustivité d'identification des patients infectés. Outre l'âge (≥ 65 ans), les facteurs de risque de la COVID-19 seraient l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète et les maladies cardio-vasculaires (5). Les sujets Afro-Américains constitueraient un groupe à risque, étant donné leur comorbidité accrue et/ou leur statut socio-économique moindre. Une susceptibilité génétique à la COVID-19 a également été suggérée.

L'alvéole pulmonaire est considérée comme la cible principale du SARS-CoV-2. Les symptômes les plus fréquents de la COVID-19 incluent fièvre, toux sèche, fatigue, dyspnée et précordialgies. Outre l'atteinte respiratoire, le coronavirus SARS-CoV-2 est capable d'affecter, directement ou indirectement, d'autres organes, tels que le myocarde, le système nerveux et les reins (6, 7). Dans la présente revue, nous résumons la physiopathologie de l'atteinte rénale de la COVID-19 sur base des descriptions cliniques et histologiques disponibles (en date du 1^{er} août 2020).

PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTEINTES RÉNALES D'ORIGINE VIRALE

Les néphropathies secondaires aux infections virales peuvent être responsables de tableaux cliniques sévères et variés en fonction du mécanisme pathogénique sous-jacent (8) : (i) effet cytotoxique direct des virus à tropisme

- (1) Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
- (2) Unité de Recherche cardio-vasculaire, GIGA, Université de Liège, Belgique.
- (3) Service d'Anatomo-Pathologie, CHU Liège, Belgique.
- (4) Centre de Néphrologie et Transplantation rénale, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
- (5) Aix Marseille Univ, INSERM, INRAE, C2VN, Marseille, France
- (6) Service de Néphrologie-Dialyse-Aphérèse, Hôpital Universitaire Caremeau, Nîmes, France.

rénal; (ii) formation de complexes immuns circulants éventuellement associée à une cryoglobuline mixte; (iii) réponse immunitaire *in situ* causée par des auto-anticorps dirigés contre les structures glomérulaires faussement reconnues comme antigènes viraux; et (iv) remaniements cellulaires et/ou tissulaires secondaires à l'expression de protéines virales ou de facteurs pro-inflammatoires (8-10). L'agression virale induit une hypoxie qui s'aggrave, vicieusement, par la synthèse accélérée et anarchique de matrice extracellulaire (conduisant à la fibrose) et la libération de cytokines (perpétuant le chimiotactisme et le recrutement des cellules inflammatoires). La mort des cellules rénales, aussi bien au niveau glomérulaire, que tubulaire ou interstitiel, survient par nécrose ou apoptose.

En outre, l'atteinte rénale peut également être indirecte, résultant des conséquences systémiques de l'infection virale, telles que les modifications hémodynamiques sévères avec hypotension prolongée ou une défaillance multi-organique, la présence d'une rhabdomyolyse ou encore la néphrotoxicité iatrogène liée, notamment, au traitement anti-viral (11).

Du point de vue clinico-biologique, une néphropathie virale peut se traduire par une insuffisance rénale aiguë (IRA) associée à une dysfonction tubulaire caractérisée, dès lors, par une altération de l'excrétion fractionnelle du sodium, une leucocyturie stérile, une hématurie microscopique et/ou une protéinurie (généralement inférieure au gramme par 24 heures). Un syndrome néphrotique peut accompagner certaines viroses (10).

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES D'UNE ATTEINTE RÉNALE LORS DE LA COVID-19

En ce qui concerne l'IRA, une incidence variant entre 0,5 à 22 % des patients infectés par le SARS-CoV-2 a été rapportée (Tableau I). Néanmoins, les chiffres de «la vie réelle» suggèrent une incidence d'IRA bien plus importante et de l'ordre de 27 à 85 % aux soins intensifs (USI) (<https://www.esicm.org>). Cette variabilité dans les chiffres pourrait s'expliquer par une susceptibilité génétique différente selon les régions du monde (12). Il est, toutefois, important de souligner que les différences de méthodologies entre les études, notamment

en ce qui concerne les critères de définition de l'IRA ou de sélection de la population étudiée (patients hospitalisés en salle banalisée ou aux soins intensifs), pourraient expliquer la variabilité d'incidence rapportée d'IRA en cas de COVID-19. Les premières études rétrospectives chinoises dans la province de Hubei, épicerie de la pandémie, faisaient état d'une incidence d'IRA de l'ordre de 15 % (13). La plus grande série chinoise publiée à ce jour porte sur 1.099 patients et rapporte une IRA dans 0,5 % des cas (3). La plus grande série nord-américaine publiée, analysant 5.700 patients, rapporte une fréquence de l'IRA de 22,2 % et la nécessité d'une épuration extra-rénale (EER) de 3,2 % (14). L'IRA survient selon un délai moyen de 15 jours après les premiers symptômes respiratoires (13). À l'inverse, l'étude monocentrique chinoise de Wang et coll. conclut à l'absence d'IRA ou d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez 116 patients infectés (15). La survenue d'une IRA semble plus fréquente chez les patients atteints d'une COVID-19 sévère (16), nécessitant notamment une prise en charge en unité en soins intensifs (USI). La gravité de l'IRA n'est pas caractérisée dans toutes les études. La nécessité d'une EER (principalement de type hémofiltration) est rapportée chez 5-9 % des patients sévèrement atteints (3, 17). L'expérience «de terrain» note un besoin d'EER de l'ordre de 0-37 %. Dans une méta-analyse portant sur 8 études chinoises et 1 étude américaine, l'incidence poolée d'IRA chez les patients hospitalisés était de 3 % alors qu'elle était de 19 % pour les patients en USI. De même, le recours à une EER passe de 2 % pour les patients hospitalisés à 13 % pour les patients en USI (18). La survenue d'IRA est, par ailleurs, un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients hospitalisés (16, 19, 20). Dans l'étude de Cheng et coll. portant sur 701 patients COVID-19 positifs hospitalisés dans la région de Wuhan, la présence à l'admission d'une concentration de créatinine sérique supérieure à la normale est associée à un risque plus élevé de développer une IRA. Ce groupe de patients, possiblement atteints d'une IRC, était cependant caractérisé par un âge plus avancé (âge médian de 73 ans *versus* 61 ans) et une prévalence accrue d'une COVID-19 sévère (52,5 % *versus* 40,7 %) par rapport aux patients avec une créatininémie normale. Les auteurs rapportent, également, une mortalité plus élevée, non seulement dans le groupe avec une créatininémie anormalement haute à l'admission (33,7 % *versus* 13,2 %), mais aussi chez les patients présentant, à l'admission, une anomalie du sédiment urinaire ou développant une

Tableau I. Atteintes rénales lors de la COVID-19
(3, 4, 6, 13-17, 19, 25, 26, 51-61).
<https://tinyurl.com/y29yr88y>

IRA durant l'hospitalisation (19). Par ailleurs, les données d'une étude prospective multicentrique sur 16.749 patients au Royaume-Uni suggèrent une association entre la présence d'une comorbidité, telle qu'une IRC préalable, et le risque de mortalité chez les patients COVID-19 positifs hospitalisés (21).

Au CHU de Liège, 695 patients (âgés de ≥ 18 ans) infectés par le SARS-CoV-2 (prouvé par RT-qPCR) ont été pris en charge entre mars et mai 2020 : âge moyen de 58 ± 19 ans et H/F ratio de 1/1. La prévalence de diabète, d'hypertension artérielle, d'insuffisance respiratoire chronique et d'IRC à l'admission était de 42 %, 50 %, 20 % et 8 %, respectivement. Les symptômes de gravité (statistiquement associés à une hospitalisation, $n = 441/695$) étaient : dyspnée (71 %), précordialgies (40 %), toux grasse (28 %). La durée moyenne d'hospitalisation a été de 15 jours (intervalle de confiance à 95 % 6-20). La prise en charge en USI a été nécessaire dans 23 % des cas hospitalisés; une EER a été nécessaire chez 18 % des patients en USI. La mortalité intra-hospitalière globale est de 21 %.

En ce qui concerne la protéinurie et l'hématurie, la première étude prospective chinoise, de Cheng et coll. sur 701 patients, objectivait une protéinurie chez 43,9 % et une hématurie chez 26,7 % des patients à l'admission (19) (Tableau 1). Notons que l'éventualité d'une atteinte rénale préalable responsable de ces anomalies urinaires n'est pas discutée par les auteurs. De même, une étude rétrospective chinoise rapporte la présence d'arguments en faveur d'une atteinte rénale lors de l'admission chez 75,4 % des patients infectés par le SARS-CoV-2 ($n = 333$), sur base d'une protéinurie (65,8 %), d'une hématurie (41,7 %) et/ou d'une IRA (10,5 %) (16). Les auteurs précisent, cependant, que 19 des 35 patients avec IRA et 235 des 298 patients sans IRA inclus sont également décrits dans l'étude de Cheng et coll. (19). Par ailleurs, dans ces deux études, les données concernant les anomalies urinaires proviennent de résultats obtenus à partir de bandelettes urinaires, ce qui limite grandement l'interprétation (22, 23). L'interprétation d'une protéinurie d'origine tubulaire ou glomérulaire dans un contexte de nécrose tubulaire aiguë (NTA) chez des patients en USI est complexe (24). Dans une autre étude rétrospective chinoise sur 168 patients atteints de la COVID-19, la présence d'une protéinurie ou d'une hématurie à l'admission a été notée chez 18,4 % et 17,4 % des patients, respectivement, en dépit d'une maladie légère ou modérée pour la majorité d'entre eux (25). Enfin, de façon intéressante, une étude publiée récemment portant sur 49 patients sug-

gère une dysfonction tubulaire proximale chez les patients COVID-19 positifs, au vu de l'association variable d'une protéinurie de faible poids moléculaire, d'une hypophosphatémie, d'une hypouricémie et d'une aminoacidurie (26). Cette atteinte tubulaire proximale a également été évoquée dans une étude rétrospective incluant 42 patients montrant, chez 75 % d'entre eux, un syndrome de Fanconi incomplet, précédant dans certains cas la survenue d'une IRA (24).

Peu de données sont actuellement disponibles sur l'évolution à moyen et long termes de l'atteinte rénale de la COVID-19. Pei et coll. rapportent une négativation des anomalies de la bandelette urinaire chez 68,5 % des patients avec protéinurie et 43,1 % des patients avec hématurie (follow-up portant sur 198 patients). Une récupération complète de la fonction rénale selon les critères KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) a été observée chez 18,2 % des patients (*versus* 45,7 % des patients avec diagnostic d'IRA selon critères étendus, à savoir augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,3$ mg/dl durant l'hospitalisation), avec un délai moyen de 6 jours (suivi médian de 12 jours). Les patients chez qui il persistait une altération de la fonction rénale étaient ceux ayant présenté une COVID-19 et une IRA plus sévères (16).

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DE LA NÉPHROPATHIE VIRALE À SARS-CoV-2

Quelques études ont, jusqu'à présent, caractérisé les lésions histologiques rénales de patients COVID-19 positifs (27, 28) (incluant 145 biopsies *in toto*, Figure 1). En avril 2020, la première étude chinoise rapporte les résultats des biopsies rénales post-mortem réalisées chez 6 patients infectés par le SARS-CoV-2, ayant présenté une dysfonction rénale (29). Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients étaient malheureusement peu détaillées. La coloration classique a mis en évidence une NTA de sévérité variable, ainsi que la présence d'une infiltration lymphocytaire sur 5/6 biopsies. L'infiltration macrophagique CD68+ prédominait. Aucune atteinte glomérulaire n'a été objectivée. L'antigène NP du SARS-CoV-2 a été détecté par immuno-histochimie dans les tubules rénaux. Il semble également y avoir un dépôt plus important de complexes du complément C5b-9 au niveau tubulaire (29).

La prépondérance, à des degrés variables, d'une atteinte tubulaire aiguë sur les biopsies rénales des patients atteints de la COVID-19 a été confirmée par plusieurs études ultérieures,

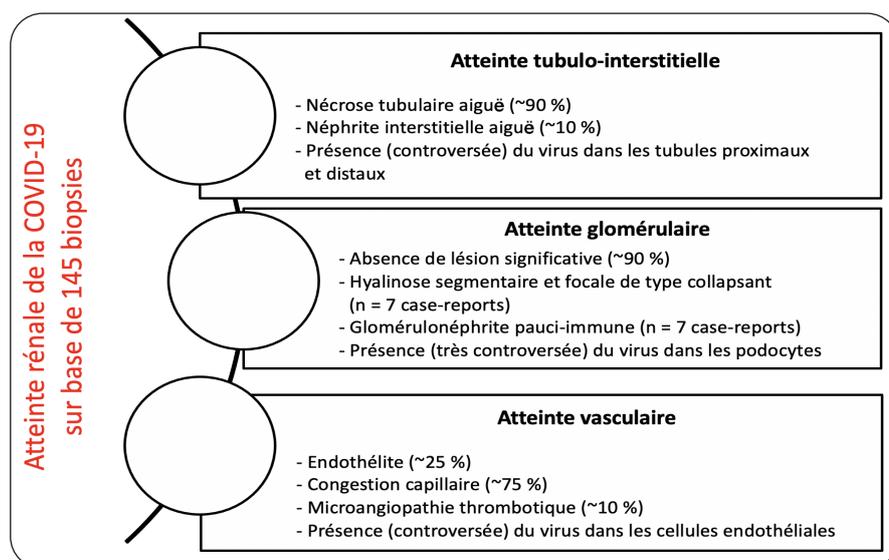


Figure 1. Atteinte rénale de la COVID-19 sur base de 145 biopsies.

aussi bien dans des séries de cas autopsiés (26-28, 30-32) que chez des patients hospitalisés (33, 34). Il est intéressant de souligner qu'une cause hémodynamique, iatrogène ou obstructive (par la présence de pigments intratubulaires) n'est parfois pas clairement identifiée (33). Cependant, la confirmation de la présence du virus dans l'épithélium tubulaire n'est pas univoque et reste controversée, avec une recherche par immunohistochimie/immunofluorescence négative (27, 28, 33) ou positive (30, 31) selon les études. La détection tubulaire de particules virales en microscopie électronique est, par ailleurs, décrite par certains auteurs (30, 31). Notons néanmoins qu'après l'engouement médiatique et scientifique autour de la COVID-19, de nombreuses voix se sont élevées contre les images suspectes de virus en microscopie électronique. En effet, de nombreuses structures intracellulaires «normales», telles que les corps multi-vésiculaires, peuvent être confondues avec les particules virales («viral-like particles») (35, 36).

Outre cette atteinte tubulaire prédominante, certaines équipes décrivent également la présence de lésions endothéliales (32, 37), avec présence d'une congestion des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires (26, 31). Une atteinte directe de l'endothélium par le virus, notamment au niveau rénal a, par ailleurs, été suggérée par Varga et coll. sur base de données histologiques *post-mortem* montrant la présence d'une endothélite et de particules virales dans les cellules endothéliales en microscopie électronique, sans confirmation de la présence d'ARN viral (37). La présence de microthrombi rénaux dans les capillaires péri-tubulaires a été rapportée comme principale lésion histologique

dans une série de 7 patients autopsiés, décédés de la COVID-19. Un seul de ces patients présentait des caractéristiques de microangiopathie thrombotique. Ces thrombi ont, par ailleurs, été objectivés dans le réseau microvasculaire d'autres organes tels que les poumons, le foie ou le cœur (38). Ces données soulignent le rôle physiopathologique potentiel des modifications de coagulation associées à la COVID-19, probablement en lien avec la réponse inflammatoire sévère (39).

En ce qui concerne l'atteinte glomérulaire, il ne semble pas y avoir d'argument fort en faveur d'une atteinte immune avec, cependant, plusieurs cas de hyalinose segmentaire et focale (HSF) dans sa forme collapsante rapportés chez des patients atteints de COVID-19, avec un possible rôle néfaste des variants à haut risque du gène de l'apolipoprotéine L1 (APOL1) (34, 40-43). Certains auteurs émettent effectivement l'hypothèse que l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait agir comme un second «hit» chez des patients présentant une atteinte rénale subclinique en lien avec ces variants génétiques. L'orage cytokinique secondaire à la COVID-19 pourrait exacerber des lésions préexistantes, conduisant dès lors à une HSF collapsante chez certains patients à risque (43).

Sur base de ces données, les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte rénale du COVID-19 restent hypothétiques à ce stade. Elles rentreraient dans le cadre de modifications hémodynamiques secondaires à l'état septique du patient et/ou à la présence d'une réponse immunitaire inflammatoire systémique inadaptée de type «cytokine storm» (44, 45). Une augmentation de la créatine kinase a été rapportée, ce qui

suggère une possible NTA toxique de type rhabdomyolytique (3, 16). L'hypothèse d'un «organ crosstalk» est également suggérée, secondaire aux interactions rein-poumon, mais également possiblement rein-cœur, en cas d'atteinte cardiaque pouvant contribuer à l'hypoperfusion rénale (46). Plusieurs arguments plaident, néanmoins, pour une possible atteinte rénale cytopathique directe du coronavirus SARS-CoV-2, notamment du fait d'une expression préférentiellement tubulaire proximale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (7). Une dysfonction tubulaire proximale a été suggérée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 (26). L'ACE2 est un des récepteurs suspectés de participer à l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 via les glycoprotéines de ses spicules (47). De plus, dans une étude chinoise, l'acide ribonucléique (ARN) du virus a été retrouvé dans les urines de 4/58 patients testés. De façon intéressante, la présence virale a persisté chez 3 d'entre eux malgré la négativation de l'écouvillon oropharyngé (48). Dans l'étude de Wang et coll., l'ARN viral a été détecté chez 3/48 patients (15). La présence du virus dans les urines est cependant discutée (49), avec absence de détection sur 72 échantillons urinaires dans une étude multicentrique évaluant la présence du virus dans différents prélèvements (50). Par ailleurs, la contagiosité par l'urine et les capacités de réplication virale dans l'urine ne sont pas démontrées (7). Dans leur étude portant sur 333 patients, Pei et coll. émettent l'hypothèse d'une IRA intrinsèque par atteinte parenchymateuse dans plus de 80 % des cas. Cette étiologie est retenue par les auteurs en l'absence d'arguments pour une IRA pré-rénale, une rhabdomyolyse ou une cause obstructive (16).

CONCLUSION

Sur la base des données actuelles, il est probable que le rein soit victime de la COVID-19. Du point de vue clinique, une IRA et une protéinurie sont fréquemment observées, et associées à des lésions histologiques de NTA. L'atteinte glomérulaire serait rare et peut-être associée à une susceptibilité génétique (telle que la présence de variants APOL1). La présence du virus dans le parenchyme rénal humain reste débattue. Le suivi des patients COVID-19 positifs sera essentiel pour savoir si le SARS-CoV-2 entraîne, ou non, des lésions rénales irréversibles ou si, d'une façon ou d'une autre, cette infection peut participer au développement d'une maladie rénale chronique *de novo* (ou aggraver une maladie rénale pré-existante).

BIBLIOGRAPHIE

- Davenne E, Giot JB. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
- Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 - studies needed. *N Engl J Med* 2020;**382**:1194-6.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708-20.
- Wu C, Chen X, Cai Y, 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;**180**:934-943.
- Roser M, Ritchie H. Coronavirus Disease (COVID-19). Our World in data. En ligne : <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Dernière consultation le 10 mars 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;**395**:497-506.
- 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**:213-21.
- Lai AS, Lai KN. Viral nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;**2**:254-62.
- Guilbeau-Frugier C, Delisle MB, Modesto-Segonds A. Glomérulonéphrites au cours des infections virales (hors infections virales du foie et hors VIH). Dans : *Atlas de Pathologie rénale*. Paris:Flammarion;2008:568-73.
- Kupin WL. Viral-associated GN : hepatitis B and other viral infections. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:1529-33.
- Berns JS, Bloom RD. Viral nephropathies : core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008;**52**:370-81.
- Pan X, Xu D, Zhang H, et al. 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**:1114-6.
- Zhou F, Yu T, Du R, 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.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;**323**:2052-9.
- Wang L, Li X, Chen H, et al. Coronavirus Disease 19 infection does not result in acute kidney injury : an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020;**51**:343-8.
- Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020;**31**:1157-65.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *Lancet* 2020;**395**:507-513.
- Ng JJ, Luo Y, Phua K, Choong AM. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) : A meta-analysis. *J Infect* 2020;**81**:647-79.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;**97**:829-38.
- Naicker S, Yang C, Hwang SJ, et al. The novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020;**97**:824-8.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *MedRxiv* 2020;doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>

22. Delanaye P, Résimont G, Bigot-Corbel E, et al. Urinary strips for protéins : easy to do but difficult to read! *Ann Biol Clin* 2018;**76**:617-26.
23. Résimont G, Gadisseur R, Lutteri L, et al. Comment j'explore... une protéinurie. *Rev Med Liege* 2018;**73**:519-25.
24. Kormann R, Jacquot A, Alla A, et al. Coronavirus disease 2019 : acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2020;**13**:362.
25. Hong D, Long L, Wang AY, et al. Kidney manifestations of mild, moderate and severe coronavirus disease 2019 : a retrospective cohort study. *Clin Kidney J* 2020;**13**:340-6.
26. Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 2020;**S0085-2538**:30912-1.
27. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;**31**:2158-67.
28. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, et al. Histopathologic and ultrastructural findings in postmortem kidney biopsy material in 12 patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;**31**:1944-7.
29. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv* 2020; doi:10.1101/2020.03.04.20031120.
30. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State : a case series. *Lancet* 2020;**396**:320-32.
31. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;**98**:219-27.
32. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020;**77**:198-209.
33. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-associated kidney injury : a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 2020;**31**:1948-58.
34. Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;**31**:1959-68.
35. Calomeni E, Satoskar A, Ayoub I, et al. Multivesicular bodies mimicking SARS-CoV-2 in patients without COVID-19. *Kidney Int* 2020;**98**:233-4.
36. Miller SE, Brealey JK. Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney Int* 2020;**98**:231.
37. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;**395**:1417-8.
38. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19 : a case series. *EClinicalMedicine* 2020;**24**:100434.
39. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;**135**:2033-40.
40. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing glomerulopathy in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Reports* 2020;**5**:935-9.
41. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int* 2020;**98**:228-39.
42. Gaillard F, Ismael S, Sannier A, et al. Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2020;**98**:241.
43. Couturier A, Ferlicot S, Chevalier K, et al. Indirect effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on the kidney in coronavirus disease patients. *Clin Kidney J* 2020;**13**:347-53.
44. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting : our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis* 2020;**76**:4-6.
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;**395**:1033-4.
46. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020;**16**:308-10.
47. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;**181**:271-80.
48. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J* 2020;**133**:1039-43.
49. Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;**20**:411-2.
50. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;**323**:1843-4.
51. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;**323**:1061.
52. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:475-81.
53. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**382**:1787-99.
54. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019 : retrospective study. *BMJ* 2020;**368**:m1091
55. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;**323**:1612.
56. Zheng F, Liao C, Fan Q, et al. Clinical characteristics of children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci* 2020;**40**:275-80.
57. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:802-10.
58. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China : an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;**20**:689-96.
59. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;**5**:1-8.
60. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;**130**:2620-9.
61. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**382**:2534-43.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr F. Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Francois.jouret@chuliege.be