

MISE AU POINT / UPDATE

Insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID-19 en soins intensifs

Acute kidney injury in patient with severe SARS-CoV-2 infection

P. Gabarre^{1*} • G. Dumas¹ • L. Zafrani^{1,2}

Reçu le 16 septembre 2020 ; accepté le 11 janvier 2021.
© SRLF 2021.

Résumé

L'insuffisance rénale aiguë au cours de l'infection sévère par le SARS-CoV-2 est fréquente, et est associée à une surmortalité. Elle est multifactorielle, faisant intervenir des mécanismes plus spécifiques à la COVID-19 (invasion virale, endothélite et thrombose, activation du système rénine angiotensine aldostérone, et élévation de cytokines pro-inflammatoires) et des mécanismes indirects (défaillance hémodynamique, effet de la ventilation mécanique, iatrogénie). La lésion histologique la plus fréquemment rencontrée est la nécrose tubulaire aiguë mais elle peut révéler des glomérulopathies. Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique de l'atteinte rénale de la COVID-19.

Mots-clés : Insuffisance rénale aiguë, réanimation, COVID-19

Abstract

Acute kidney injury (AKI) during SARS-CoV-2 infection is frequent and associated with mortality. Pathophysiology of AKI is multifactorial, and encompasses direct (viral invasion, endothelitis and thrombosis, renin-angiotensin-aldosterone system activation, cytokine elevation) and indirect mechanisms (hemodynamic instability, effect of mechanical ventilation, nephrotoxic medications). Acute tubular necrosis is the most frequent histological lesion identified, but glomerular disease can also be observed. To date, there is no specific treatment of SARS-CoV-2 induced AKI.

Keywords: Acute kidney injury, intensive care unit, COVID-19

Introduction

En décembre 2019 un nouveau coronavirus, appelé « SARS-CoV-2 », a été identifié à Wuhan, à l'origine d'une pandémie ayant touché 27 236 916 patients et fait 891 031 morts (données de l'organisation mondiale de la santé du 7 septembre 2020). Ce virus est à l'origine d'atteintes respiratoires sévères pouvant conduire les patients en réanimation. Cependant, la COVID-19 semble être une maladie multi-systémique qui peut s'associer à une insuffisance rénale aiguë (IRA) aggravant le pronostic des patients hospitalisés en réanimation.

L'objectif de cette mise au point est de caractériser l'atteinte rénale des patients critiques hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2.

Épidémiologie

Très tôt après le début de la pandémie actuelle, les données issues des premières études chinoises semblaient suggérer une fréquence élevée des complications rénales chez les patients hospitalisés. Chez les patients relevant d'une hospitalisation conventionnelle, l'incidence de l'insuffisance rénale varie de 0,5 à plus de

* Paul Gabarre

Service de Médecine Intensive Réanimation
Hôpital Saint Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
paulgabarre@hotmail.com

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



20 % [1–4]. En réanimation, les premières études en provenance de Chine estimaient la prévalence de l'IRA à 23 % en moyenne (14–35 %) [1–16]. 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 % [17–23] (Tableau 1). Ces différences d'incidence observées entre la Chine et les pays occidentaux pourraient en partie s'expliquer par des facteurs génétiques [24].

Chez le patient de réanimation, l'IRA est de sévérité variable, puisque 25 à 35 % développent une IRA KDIGO 1, 3,5 à 35 % une IRA KDIGO 2, 30 à 63 % une IRA KDIGO 3 [17, 18, 20, 21, 25]. Selon les études, le recours à l'épuration extra-rénale (EER) est variable mais peut atteindre 73 % des patients ayant une IRA [26] (Tableau 1).

L'IRA est habituellement diagnostiquée dans les 5 à 9 jours suivant l'admission à l'hôpital [8, 9], et en médiane 21 jours suivant le début des symptômes [18]. 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) [20, 21].

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) [17, 18, 20, 21]. La prévalence de l'IRA paraît également plus élevée lorsque le recours aux vasopresseurs ou à la ventilation mécanique invasive (VM) 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 VM. Cette IRA survenait pour moitié dans les 24 heures suivant l'intubation [17].

La survenue de l'IRA associée à l'infection sévère par le SARS-CoV-2 est également fortement corrélée à la mortalité [2, 7, 17, 21]. Dans une méta-analyse menée par Robbin-Juarez *et al.*, la mortalité chez les patients développant une IRA était de 52 %, avec un *Odds ratio* de 15,27 ; (95 % CI 4,82–48,36) [27]. En cas d'IRA nécessitant la dialyse, la mortalité est encore plus élevée et concerne 63 % des patients selon Gupta *et al.* [28].

Tropisme rénal du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules via la liaison de sa protéine de paroi (S) à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) en présence d'une sérine protéase appelée TMPRSS2 [29]. Dans les reins, l'ACE2 est présente sur le versant apical des cellules tubulaires, à la surface des podocytes et des cellules endothéliales [30, 31]. TMPRSS2 a également été retrouvé dans le rein de souris [32] et est colocalisé avec l'ACE2 dans les

podocytes et les cellules tubulaires proximales humaines [24]. Une protéine transmembranaire, le CD147, serait également la cible de la protéine S et représenterait une autre voie d'entrée du virus dans la cellule [33]. Cette protéine est très exprimée dans les cellules tubulaires proximales et les cellules inflammatoires. Elle a été impliquée dans différentes pathologies rénales [34].

Pan *et al.* retrouvaient une plus forte expression d'ACE2 dans les podocytes des cellules tubulaires proximales et les podocytes issus de donneurs occidentaux par rapport aux donneurs asiatiques. Ces variations pourraient expliquer en partie les différences de taux d'IRA observées entre les études européennes et chinoises [24].

La présence du virus dans le parenchyme rénal est débattue. En microscopie électronique Su *et al.* retrouvaient des vacuoles cytoplasmiques dans les tubules proximaux, pouvant être en rapport avec la présence directe du virus dans les cellules tubulaires proximales. Il s'y associait des anomalies podocytaires avec un effacement des pédicelles [35]. Kissling *et al.* rapportaient un cas de glomérulonéphrite collapsante dont l'examen en microscopie électronique retrouvait dans le cytoplasme des podocytes des vacuoles contenant des particules sphériques similaires à des inclusions virales [36].

Cependant, la présence de ces inclusions dans le parenchyme rénal a également été retrouvée chez des patients non porteurs de l'infection par le SARS-CoV-2 [37]. L'examen en microscopie électronique mettait en évidence dans les podocytes des corps multivésiculaires résultant de l'endocytose physiologique présente dans les cellules podocytaires. Il attribuait l'aspect dense de la paroi des vésicules « *corona-like* » à la présence d'un enduit de clathrine [37].

La détection d'ARN viral au sein du parenchyme rénal est inconstante. Puellas *et al.* détectaient de l'ARN viral dans les glomérules de reins autopsiés, avec une charge virale d'autant plus élevée que les patients étaient comorbides [38]. Dans une large étude autopsique de 63 patients décédés d'une infection par le SARS-CoV-2, de l'ARN viral était retrouvé dans les reins de 36 patients (60 %), surtout chez les patients comorbides. Braun *et al.* constataient que le pouvoir répliquatif du virus retrouvé au niveau rénal était préservé et capable d'infecter *in vitro* des cellules tubulaires proximales de primates [39]. La présence d'ARN viral, de particules virales en microscopie électronique ou de protéines virales en immunohistochimie n'était cependant pas détectée dans d'autres études anatomo-pathologiques [18, 40–45].

La présence d'ARN viral dans les urines des patients a été mise en évidence dans certaines études [10, 35, 46]. Wang *et al.* ne retrouvaient cependant pas d'ARN viral dans les urines de 72 patients [47].

Tableau 1 - Incidence de l'IRA en réanimation

Auteur	Ville ou pays	Période d'inclusion	Patients en réanimation	Définition de l'IRA	Incidence de l'IRA	Recours à la dialyse
<i>Chine</i>						
Huang [6]	Wuhan	Déc-Janvier	13	KDIGO	3 (23 %)	-
Chen [67]	Wuhan	Janvier	23	CréatP > 111 µmol/l	-	9 (39 %)
Yang [9]	Wuhan	Janvier	52	KDIGO	15 (29 %)	9 (17 %)
Wang [1]	Wuhan	Janv-Fév	36	KDIGO	3 (8,3 %)	2 (1,45 %)
Cao [68]	Wuhan	Janv-Fév	18	KDIGO	8 (44,4 %)	22,2 %
Pei [49]	Wuhan	Janv-Fév	56	KDIGO	24 (42,9 %)	6 (10,7 %)
Xia [18]	Wuhan	Fév-Mars	81	KDIGO	41 (50,6 %)	8 (9,9 %)
<i>États-Unis</i>						
Arentz [12]	Seattle	Fév-Mars	21	KDIGO	4 (19 %)	-
Mohamed [26]	Nouvelle-Orléans	Mars	173	KDIGO	105 (61 %)	73 % des IRA
Hirsch [17]	New York	Mars-Avril	1 395	KDIGO	1060 (76 %)	276 / 1 190 (23,2 %) patients sous VM
Cummings [19]	New York	Mars-Avril	257	-	-	79 (31 %)
Argenziano [69]	New York	Mars-Avril	236	-	184 (78 %)	83 (35,2 %)
Chan [21]	New York	Fév-Avril	815	KDIGO	553 (68 %)	277 (34 %)
Gupta [28]	États-Unis	Mars-Avril	3 099	-	-	637 (20,6 %)
<i>Europe</i>						
Rubin [20]	Bordeaux	Mars-Avril	71	KDIGO	57 (80 %)	10 (18 %)
Joseph [22]	Paris	Mars-Juin	100	KDIGO	81 (81 %)	13 (13 %)
ICNARC [23]	Royaume-Uni	Fév-Aout	10 834	-	-	2 850 (26 %)
COVID-ICU [71]	France, Suisse, Belgique	Fév-Mai	4 244	-	-	623 / 2 227 (28 %) des patients sous VM

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; Déc : Décembre ; Fév : Février ; CréatP : créatinine plasmatique ; VM : ventilation mécanique ; ICNARC : *Intensive Care National Audit and Research Center*

Histologie et sédiment urinaire des patients présentant une infection sévère par le SARS-CoV-2

Analyse du sédiment urinaire

La protéinurie au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est présente dans 7 à 63 % des cas [2, 4, 10, 15]. Deux types de protéinurie ont été identifiés :

- La plus fréquente est une protéinurie de faible débit, mesurée à une croix sur la bandelette urinaire, témoin d'une atteinte tubulaire.
- La seconde est une protéinurie de haut débit, constituée d'albumine reflétant une atteinte glomérulaire.

La prévalence de l'hématurie est de 17 à 69 % selon les études [2, 20, 48 49].

Rubin *et al.* retrouvaient une leucocyturie chez 47 % des patients hospitalisés en réanimation pour une infection par le SARS-CoV-2 [20]. La protéinurie et l'hématurie ont été associées à la mortalité hospitalière [2].

Par ailleurs, l'agression tubulaire proximale chez les patients présentant une infection par le SARS-CoV-2 est associée à des stigmates de syndrome de Fanconi. Kormann *et al.* retrouvaient fréquemment une protéinurie tubulaire (88 %), une fuite urinaire de phosphate (55 %), une hyperuricurie (43 %) et une glycosurie normoglycémique (30 %). Ces anomalies étaient plus

fréquentes et plus sévères chez les patients hospitalisés en réanimation. 88 % des patients développant une IRA sévère (KDIGO 2 et 3) au cours de l'hospitalisation présentaient au préalable des stigmates de tubulopathie proximale [25].

Plusieurs biais rendent délicats l'interprétation de la protéinurie et du sédiment urinaire chez ces patients. D'une part, la protéinurie n'était mesurée qu'à l'admission, sans données antérieures. Or les patients hospitalisés pour une infection sévère par le SARS-CoV-2 présentent souvent des facteurs de risque de maladie rénale tels que le diabète, l'hypertension artérielle, le surpoids. Il est donc difficile d'affirmer que la protéinurie est imputable directement à l'infection virale et non aux comorbidités sous-jacentes du patient. D'autre part, l'association du sédiment urinaire avec la mortalité ne pourrait être qu'un reflet de la gravité et/ou des comorbidités sous-jacentes. Enfin, l'analyse urinaire est souvent peu fiable chez les patients en défaillance multiviscérale, oliguriques et fébriles [50].

Analyse histologique

Plusieurs études anatomopathologiques ont permis d'identifier les lésions rénales observées au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 (Tableau 2).

Tableau 2 - Principaux résultats des études histologiques rénales réalisées chez les patients COVID-19

Étude	Nombre de patients	Clinique		Histologie		
				Lésion tubulaire aiguë	Lésion glomérulaire aiguë	Lésion vasculaire aiguë
Couturier <i>et al.</i> [42]	2 patients vivants	Cas 1	53 ans, sujet noir Créatinine plasmatique : 194 µmol/l Protéinurie 5,6 g/g SDRA	Lésions tubulo-interstitielles	HSF collapsante	Aucune
		Cas 2	53 ans, sujet noir Créatinine plasmatique : 470 µmol/l ProtU 2,65 g/j 02 2 L/min	NTA	HSF collapsante	Aucune
		Recherche variant APOL1 positif dans les deux cas				
Golmai <i>et al.</i> [40]	12 patients décédés	Âge moyen : 72 ans Créatinine plasmatique moyenne : 463 µmol/l Protéinurie : 11/12 patients 11/12 patients ventilés 11/12 sous amines		NTA : 9/12 Cristaux : 3/12	Aucune	Aucune

<p>Kudose <i>et al.</i> [45]</p>	<p>17 patients vivants 3 greffons rénaux 14 biopsies de rein natif</p>	<p>Âge moyen : 50 ans Créatinine plasmatique moyenne : 730 µmol/l 35 % Protéinurie <i>de novo</i> Protéinurie Médiane : 7,7 g/g Présence d'un variant APOL1 : 4 patients</p>	<p>NTA : 11/17 Cristaux : 1/17</p>	<p>5 HSF collapsantes 2 GEM 1 LGM 1 Anti MBG 1 néphrite lupique</p>	<p>1 infarctus cortical</p>
<p>Larsen <i>et al.</i> [70]</p>	<p>1 patient vivant</p>	<p>44 ans Créatinine plasmatique : 501 µmol/l Protéinurie : 3,9 g/g Présence d'un variant pathogène APO L1</p>	<p>NTA</p>	<p>HSF collapsante</p>	<p>Aucune</p>
<p>Sharma <i>et al.</i> [43]</p>	<p>10 patients vivants</p>	<p>Âge moyen : 65 ans Créatinine plasmatique moyenne : 581 µmol/l Protéinurie moyenne : 3,6g/g Amines : 4/10 IOT : 3/10</p>	<p>NTA : 9/10 1 néphropathie à cylindre de myoglobine</p>	<p>1 HSF collapsante (statut APO L1 inconnu) 1 Glomérulonéphrite à croissant</p>	<p>2 MAT 1 nécrose corticale</p>
<p>Wu <i>et al.</i> [44]</p>	<p>6 patients vivants</p>	<p>Âge moyen : 55 ans ; sujets noirs Créatinine plasmatique moyenne : 512 µmol/l Protéinurie moyenne : 11,5g/g Variant APOL1 : 6/6</p>	<p>NTA : 6/6</p>	<p>HSF collapsante : 6</p>	<p>Aucune</p>
<p>Su <i>et al.</i> [35]</p>	<p>26 patients décédés</p>	<p>Âge moyen : 69 ans Créatinine plasmatique moyenne : 124 µmol/l Amines : 16/26</p>	<p>NTA : 26/26 Cristaux pigmentés (myoglobine) : 3/26 Foyer de néphrite bactérienne : 2/26</p>	<p>Thrombi de fibrine intra-glomérulaire : 3/26 HSF : 2/26</p>	<p>Aucune</p>
<p>Kissling <i>et al.</i> [36]</p>	<p>1 patient vivant</p>	<p>Âge : 63 ans ; sujet noir Créatinine plasmatique : 739 µmol/l Protéinurie 5g/l O2 : 4 L/min</p>	<p>NTA</p>	<p>HSF collapsante</p>	<p>Aucune</p>
<p>Xia <i>et al.</i> [18]</p>	<p>10 patients décédés</p>	<p>Âge moyen : 69 ans Créatinine plasmatique moyenne : 183,5 µmol/l</p>	<p>NTA : 8/10 Atrophie tubulaire : 4/10 Cristaux : 1/10</p>	<p>Glomérules ischémiques : 2/10</p>	<p>Hyperplasie intimale : 7/10 Thrombose veineuse : 1/10 Hyalinose artériolaire : 4/10</p>

Abréviations

NTA : nécrose tubulaire aiguë ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; APOL1 : apolipoprotéine L1 ; MAT : microangiopathie thrombotique.

Atteinte tubulaire

La nécrose tubulaire aiguë est la lésion histologique la plus fréquemment retrouvée [18, 35, 43, 45]. Elle peut être d'origine ischémique ou toxique, des cylindres de myoglobine étant parfois observés en rapport avec la rhabdomyolyse induite par la COVID-19 [51]. Des cristaux en rapport avec une toxicité médicamenteuse ont également été décrits [18].

Atteinte glomérulaire

Bien que beaucoup moins fréquente, une atteinte glomérulaire, attestée par une protéinurie de haut débit associée à l'IRA a également été décrite au cours des études biopsiques.

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est la principale lésion glomérulaire rencontrée au cours de l'infection par le SARS-CoV-2.

Dans une série biopsique de 14 reins natifs de patients hospitalisés pour une IRA protéinurique, 5 patients présentaient des lésions d'HSF [45]. Couturier *et al.* ont par ailleurs mis en évidence un variant pathogène de l'Apolipoprotéine L1 (APO L1) chez 2 patients hospitalisés pour IRA protéinurique révélant des lésions d'HSF [42]. Wu *et al.* retrouvaient chez 6 patients afro-américains COVID-19 hospitalisés pour IRA avec protéinurie néphrotique des lésions d'HSF. Ces patients étaient tous porteurs d'un variant pathogène d'APOL1 [44]. En présence d'une mutation du variant APOL1, le SARS-CoV-2 pourrait ainsi être un *trigger* induisant la survenue d'HSF.

D'autres anomalies glomérulaires (glomérulonéphrite extra-membraneuse, glomérulonéphrites immunes) ont été décrites dans les séries autopsiques [43, 45], suggérant un rôle possible de l'infection par le SARS-CoV-2 comme facteur déclenchant de maladies immunologiques à expression rénale.

Atteinte vasculaire et endothéliale

Des lésions de microangiopathie thrombotique sont possibles chez les patients COVID-19, parfois associées à une nécrose corticale [43]. Une ischémie glomérulaire associée à des thrombi de fibrine, témoins de l'activation de la coagulation au cours de l'infection par la COVID-19, ont également été décrits [35]. Les autres lésions retrouvées sont une agrégation érythrocytaire et l'obstruction des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires.

L'infection sévère par le SARS-CoV-2 est associée à une dysfonction endothéliale et une endothélite multifactorielle, liée à l'inflammation et l'orage cytokinique et/ou à l'invasion des cellules endothéliales par le virus [52–54]. Des inclusions virales sont ainsi retrouvées dans des études histologiques rénales [40, 45]. Des altérations des péricytes pourraient également favoriser la micro-vasculopathie [55].

Enfin, il est souvent retrouvé dans les séries biopsiques des lésions chroniques de néphro-angiosclérose ou de glomérulosclérose diabétique, témoins d'un facteur de fragilité rénale sous-jacente des patients présentant une IRA associée à la COVID-19 [35, 40, 43].

Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë associée à la COVID-19

Même si la physiopathologie de l'IRA associée au SARS-CoV-2 n'est pas totalement élucidée, il semblerait qu'elle fasse intervenir des mécanismes directs et indirects. L'ensemble des mécanismes associés à la survenue de l'IRA sont résumés dans la *figure 1*.

Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

La liaison du SARS-CoV-2 avec l'ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule induit une internalisation d'ACE2 et une diminution de sa biodisponibilité. L'ACE2 est une protéine impliquée dans la régulation du SRAA : elle transforme l'angiotensine II en angiotensine 1-7. La diminution de l'ACE2 disponible provoque l'accumulation d'angiotensine II et l'hyperactivation du SRAA favorisant un environnement pro-inflammatoire, pro-fibrosant et une vasoconstriction [56].

Le rôle des cytokines

L'infection sévère par le SARS-CoV-2 est responsable d'une élévation des cytokines circulantes. Huang *et al.* retrouvaient ainsi une élévation des niveaux circulants de plusieurs médiateurs de l'inflammation, tels que l'interleukine-1 β , le *tumor necrosis factor* (TNF α) ou le *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Certains de ces médiateurs étaient plus élevés en cas d'hospitalisation en réanimation, en particulier IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP1, MIP1A, TNF α . [6]. Ces cytokines sont susceptibles d'interagir avec les cellules rénales et participer à la genèse de l'IRA. Le TNF- α , par exemple, en se liant aux récepteurs de cellules tubulaires induit leur apoptose [57]. L'IL-6 stimule la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par l'endothélium rénal (IL-6, IL-8, MCP1), altère la perméabilité vasculaire et la microcirculation rénale [58]. Il a été démontré que les patients décédés du SARS-CoV-2 en réanimation avaient des niveaux d'IL-6 circulants plus élevés que les survivants [8].

Thrombose et atteinte endothéliale

Les patients hospitalisés pour une infection grave par le SARS-CoV-2 présentent un risque accru de macrothrombose artérielle et veineuse [59, 60]. Des cas d'infarctus

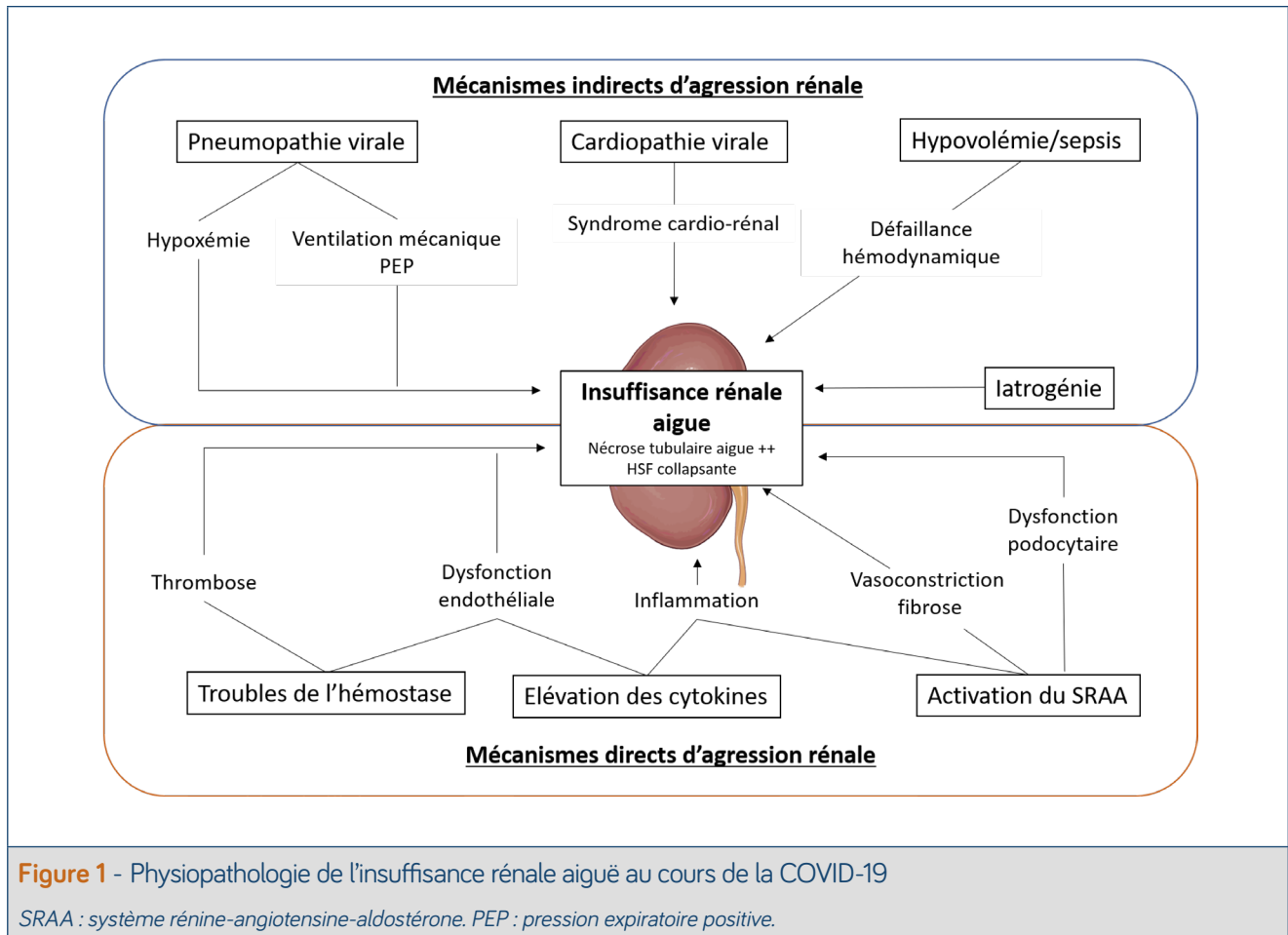


Figure 1 - Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la COVID-19

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone. PEP : pression expiratoire positive.

rénaux ont par ailleurs été décrits chez des patients présentant une infection sévère par le SARS-CoV-2 [61].

Des microthromboses ont également été décrites dans le rein, où la présence de dépôts de fibrine dans les capillaires glomérulaires témoigne de l'altération de la coagulation à ce niveau [35]. Les troubles de l'hémostase pourraient ainsi favoriser les lésions histologiques de microangiopathie thrombotique [43].

Mécanismes indirects

L'hypotension artérielle induite par les troubles digestifs, la fièvre élevée, un sepsis bactérien surajouté chez des patients déjà vasculaires peuvent concourir au développement de l'IRA en réanimation.

L'infection sévère par le SARS-CoV-2 est associée à la survenue de myocardite, syndrome coronarien aigu, trouble du rythme cardiaque aggravé par la prise de médicaments cardio-toxiques, responsable d'une dysfonction cardiaque gauche et d'un syndrome cardio-rénal de type I [62]. La dysfonction cardiaque droite secondaire aux embolies pulmonaires rencontrées au

cours de l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait aussi favoriser la survenue de l'IRA [63].

Les niveaux de pressions expiratoires positives (PEP) élevés appliqués au cours du SDRA peuvent également favoriser la survenue de l'IRA. Beurton *et al.* retrouvaient une réduction du nombre d'IRA KDIGO 3 et de recours à l'EER (45 vs. 21 %) en appliquant une PEP moindre (< 12 cmH₂O), en association avec le maintien d'une PAM à > 75 mmHg, chez des patients hospitalisés en réanimation pour un SDRA lié à la COVID-19 [64].

Enfin, les traitements néphrotoxiques utilisés en réanimation (antibiotiques, iodes, anti-viraux) pourraient aggraver la souffrance tubulaire des patients COVID-19.

Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la COVID-19

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.

Concernant les modalités de l'épuration extra-rénale, il n'y a pas de données spécifiques à l'infection par le SARS-CoV-2. Le délai et les modalités de l'épuration extra-rénale devraient être les mêmes que ceux appliqués au sepsis [65]. De façon intéressante, Helms *et al.* ont décrit une prévalence élevée (96,6 %) de thrombose de filtre chez les patients infectés par la COVID-19. Ces données si elles étaient confirmées, pourraient suggérer de renforcer les mesures préventives, par l'ajout d'une anticoagulation régionale au citrate par exemple, en plus de l'anticoagulation générale lorsque celle-ci est indiquée [60].

Dans ce cadre, une étude rétrospective, non encore publiée mais mise en ligne sur MedRxiv, suggère que l'anticoagulation au citrate au cours de la CVVH permettrait un allongement de la durée de vie du filtre de 24 heures comparée à l'héparine non fractionnée [66].

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.

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.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la survenue de l'IRA, dont l'invasion virale dans le parenchyme rénal, la dysrégulation du SRAA, la thrombose et les mécanismes non spécifiques observés en contexte critique (néphrotoxiques, défaillance multiviscérale). Des mesures de néphroprotection doivent être mises en place afin d'éviter la survenue de l'IRA.

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, toute protéinurie persistante, associée à une IRA devrait bénéficier d'un suivi spécialisé après la sortie de réanimation.

Conflits d'intérêts

Paul Gabarre et Guillaume Dumas déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts. Lara Zafrani déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts en lien avec cet article.

Affiliations

¹Service de Médecine Intensive Réanimation
Hôpital Saint Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

²INSERM UMRS-976

Université de Paris, Paris, France

Références

1. 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](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
2. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al (2020) Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 97: 829–838. DOI : [10.1016/j.kint.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005)
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382:1708-1720. DOI : [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
4. 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](https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395)
5. Ling L, So C, Shum HP, et al (2020) Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study. *Crit Care Resusc* 22: 119-125
6. Huang Y, Yang R, Xu Y, Gong P, (2020) Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China. *medRxiv Infectious Diseases (except HIV/AIDS)* DOI : [10.1101/2020.02.27.20029009](https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20029009)
7. Chen R, Liang W, Jiang M, et al (2020) Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest* 158: 97–105. DOI : [10.1016/j.chest.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010)
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 395:1054-1062. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
9. Yang X, Yu Y, Xu J, et al (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 8: 475–481. DOI : [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
10. Wang L, Li X, Chen H, et al (2020) Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *AJN* 51: 343–348. DOI : [10.1159/000507471](https://doi.org/10.1159/000507471)
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46: 846-848. DOI : [10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x)
12. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al (2020) Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 323: 1612-1614. DOI : [10.1001/jama.2020.4326](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326)
13. Zhang G, Hu C, Luo L, et al (2020) Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 127: 104364. DOI : [10.1016/j.jcv.2020.104364](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364)
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323: 2052-2059. DOI : [10.1001/jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775)
15. Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M, et al (2020) Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. DOI : [10.1101/2020.02.08.20021212](https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212)

16. Hu L, Chen S, Fu Y, et al (2020) Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71: 2089-2098. DOI : [10.1093/cid/ciaa539](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539)
17. 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](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006)
18. 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](https://doi.org/10.1681/ASN.2020040426)
19. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet* 395: 1763–1770. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
20. Rubin S, Orieux A, Prevel R, et al (2020) Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. *Clinical Kidney Journal* 13: 354–361. DOI : [10.1093/ckj/sfaa099](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa099)
21. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al (2020) AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. DOI : [10.1681/ASN.2020050615](https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615)
22. Joseph A, Zafrani L, Mabrouki A, et al (2020) Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intensive Care* 10: 117. DOI : [10.1186/s13613-020-00734-z](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00734-z)
23. 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](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06267-0)
24. 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](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1)
25. Kormann R, Jacquot A, Alla A, et al (2020) Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clinical Kidney* 13: 362–370. DOI : [10.1093/ckj/sfaa109](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa109)
26. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, et al (2020) Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360* 1:614–622. DOI : [10.34067/KID.0002652020](https://doi.org/10.34067/KID.0002652020)
27. 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](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013)
28. 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](https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897)
29. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181: 271–280 DOI : [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
30. Mizuiri S, Ohashi Y (2015) ACE and ACE2 in kidney disease. *World Journal of Nephrology* 4: 74–82. DOI : [10.5527/wjn.v4.i1.74](https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.74)
31. Huertas A, Montani D, Savale L, et al (2020) Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *European Respiratory Journal* 56. DOI : [10.1183/13993003.01634-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2020)
32. Ransick A, Lindström NO, Liu J, et al (2019) Single-Cell Profiling Reveals Sex, Lineage, and Regional Diversity in the Mouse Kidney. *Developmental Cell* 51: 399–413. DOI : [10.1016/j.devcel.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.10.005)
33. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al (2020) SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv Microbiology*. DOI : [10.1101/2020.03.14.988345](https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345)
34. Chiu P-F, Su S-L, Tsai C-C, et al (2018) Cyclophilin A and CD147 associate with progression of diabetic nephropathy. *Free Radic Res* 52: 1456–1463. DOI : [10.1080/10715762.2018.1523545](https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1523545)
35. 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](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003)
36. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al (2020) Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney International* 98: 228–239. DOI : [10.1016/j.kint.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006)
37. Calomeni E, Satoskar A, Ayoub I, et al (2020) Multivesicular bodies mimicking SARS-CoV-2 in patients without COVID-19. *Kidney International* 98: 233–234. DOI : [10.1016/j.kint.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.003)
38. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al (2020) Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 383: 590–592. DOI : [10.1056/NEJMc2011400](https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400)
39. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al (2020) SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *The Lancet* 396: 597. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)31759-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31759-1)
40. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, et al (2020) Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 31: 1944–1947. DOI : [10.1681/ASN.2020050683](https://doi.org/10.1681/ASN.2020050683)
41. Best Rocha A, Stroberg E, Barton LM, et al (2020) Detection of SARS-CoV-2 in formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections using commercially available reagents. *Lab Invest* 100, pages1485–1489. DOI : [10.1038/s41374-020-0464-x](https://doi.org/10.1038/s41374-020-0464-x)
42. Couturier A, Ferlicot S, Chevalier K, et al (2020) Indirect effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on the kidney in coronavirus disease patients. *Clinical Kidney Journal* 13: 347–353. DOI : [10.1093/ckj/sfaa088](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa088)
43. 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](https://doi.org/10.1681/ASN.2020050699)
44. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, et al (2020) AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL1 High-Risk Genotype. *J Am Soc Nephrol* 31: 1688–1695. DOI : [10.1681/ASN.2020050558](https://doi.org/10.1681/ASN.2020050558)
45. Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al (2020) Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 31: 1959–1968. DOI : [10.1681/ASN.2020060802](https://doi.org/10.1681/ASN.2020060802)
46. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382: 1708–1720. DOI : [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
47. Wang W, Xu Y, Gao R, et al (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 323: 1843–1844. DOI : [10.1001/jama.2020.3786](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786)
48. Hong D, Long L, Wang AY, et al (2020) Kidney manifestations of mild, moderate and severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Clinical Kidney Journal* 13: 340–346. DOI : [org/10.1093/ckj/sfaa083](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa083)

49. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al (2020) Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *JASN* 31: 1157–1165. DOI : [10.1681/ASN.2020030276](https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276)
50. Nguyen MT, Maynard SE, Kimmel PL, (2009) Misapplications of Commonly Used Kidney Equations: Renal Physiology in Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 528–534. DOI : [10.2215/CJN.05731108](https://doi.org/10.2215/CJN.05731108)
51. Jin M, Tong Q Early Release - Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerging Infectious Diseases journal* 26: 1618–1620. DOI : [10.3201/eid2607.200445](https://doi.org/10.3201/eid2607.200445)
52. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F, (2020) Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* 8: 738–742. DOI : [10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
53. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L, (2020) The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 24: 353. DOI : [10.1186/s13054-020-03062-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7)
54. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395: 1417–1418. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
55. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, et al (2020) Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 46: 1777–1778. DOI : [10.1007/s00134-020-06147-7](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06147-7)
56. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al (2020) Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382: 1653–1659. DOI : [10.1056/NEJMs2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760)
57. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, et al (2002) Acute Renal Failure in Endotoxemia Is Caused by TNF Acting Directly on TNF Receptor-1 in Kidney. *J Immunol* 168: 5817–5823. DOI : [10.4049/jimmunol.168.11.5817](https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5817)
58. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL, (2002) Interleukin-6 Causes Endothelial Barrier Dysfunction via the Protein Kinase C Pathway. *Journal of Surgical Research* 104: 118–123. DOI : [10.1006/jsre.2002.6415](https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6415)
59. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 191: 145–147. DOI : [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)
60. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, et al (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46: 1089–1098. DOI : [10.1007/s00134-020-06062-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x)
61. Post A, den Deurwaarder ESG, Bakker SJL, et al (2020) Kidney Infarction in Patients With COVID-19. *American Journal of Kidney Diseases* 76: 431–435. DOI : [10.1053/j.ajkd.2020.05.004](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.004)
62. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al (2020) COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 17: 543–558. DOI : [10.1038/s41569-020-0413-9](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9)
63. Chen C, Lee J, Johnson AE, et al (2017) Right Ventricular Function, Peripheral Edema, and Acute Kidney Injury in Critical Illness. *Kidney Int Rep* 2: 1059–1065. DOI : [10.1016/j.ekir.2017.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.05.017)
64. Beurton A, Haudebourg L, Simon-Tillaux N, et al (2020) Limiting positive end-expiratory pressure to protect renal function in SARS-CoV-2 critically ill patients. *J Crit Care* 59: 191–193. DOI : [10.1016/j.jcrc.2020.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.008)
65. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al (2016) Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 375: 122–133. DOI : [10.1056/NEJMoa1603017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603017)
66. Arnold F, Westermann L, Rieg S, et al (2020) Superior anticoagulation strategies for renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *BMC Nephrology* 21: 486. DOI : [10.1101/2020.06.26.20140699](https://doi.org/10.1101/2020.06.26.20140699)
67. Chen N, Zhou M, Dong X, et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 395: 507–513. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
68. Cao J, Hu X, Cheng W, et al (2020) Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med* 46: 851–853. DOI : [10.1007/s00134-020-05987-7](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05987-7)
69. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al (2020) Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 369. DOI : [10.1136/bmj.m1996](https://doi.org/10.1136/bmj.m1996)
70. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al (2020) Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Kidney International Reports* 5: 935–939. DOI : [10.1016/j.ekir.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002)
71. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators (2020) Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 47: 60–73 DOI : [10.1007/s00134-020-06294-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x)