



HAL
open science

Les atteintes rénales de la COVID-19

Stéphane Burtey, Marion Sallée

► **To cite this version:**

Stéphane Burtey, Marion Sallée. Les atteintes rénales de la COVID-19. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2021, 17 (4), pp.203-207. 10.1016/j.nephro.2021.06.002 . hal-03769756

HAL Id: hal-03769756

<https://hal.inrae.fr/hal-03769756>

Submitted on 22 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial | 4.0 International License

Les atteintes rénales de la COVID-19 **Kidney damage in COVID-19**

Stéphane Burtey^{a,b,*}, Marion Sallée^{a,b}

^a Aix Marseille Univ, Inserm, INRAE, C2VN, 13005 Marseille, France

^b Aix-Marseille Univ, Centre de néphrologie et transplantation rénale, Hôpital de la Conception, 147 bd Baille, 13005 Marseille, France

*** Auteur correspondant**

Stephane.burtey@univ-amu.fr

Résumé

La COVID-19 est une affection due à un virus à ARN, le SARS-CoV-2. Elle se caractérise par une atteinte touchant essentiellement l'appareil respiratoire. Il existe une atteinte rénale qui se caractérise par trois atteintes principales, une nécrose tubulaire aiguë survenant dans les cas les plus sévères, une tubulopathie proximale, qui est un marqueur pronostique de la maladie, et une hyalinose segmentaire et focale survenant sur un terrain génétiquement prédisposé. La physiopathologie de l'atteinte rénale du SARS-CoV-2 n'est pas encore définie. Le rôle direct du virus est discuté alors que la tempête cytokinique et les complications hypoxiques et thrombotiques semblent plus importantes. Le devenir à long terme des atteintes rénales paraît plutôt bon. Un suivi à long terme permettra de dire si l'atteinte rénale fait partie du COVID long.

Mots-Clés

COVID-19

Hyalinose segmentaire et focale

Nécrose tubulaire aiguë

SARS-CoV-2

Tubulopathie proximale

Abstract

COVID-19 is a disease caused by the RNA virus SARS-CoV-2. It is characterised by an attack mainly affecting the respiratory system. There is renal involvement which is characterised by three main types of damage, acute tubular necrosis occurring in the most severe cases, proximal tubulopathy which is a prognostic marker of the disease and segmental and focal hyalinosis occurring in a genetically predisposed terrain. The pathophysiology of SARS-CoV-2 renal involvement is not yet defined. The direct role of the virus is debated, whereas the cytokine storm and the hypoxic and thrombotic complications seem more important. The long-term outcome of the renal damage appears to be quite good. Long-term follow-up will allow us to say whether the renal damage is part of the long COVID.

Keywords

Acute tubular necrosis

COVID-19

Focal segmental glomerulosclerosis

Proximal tubulopathy

SARS-CoV-2

Introduction

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, plus de 168 millions de personnes ont été infectés par le SARS-CoV-2 et 3,5 millions de personnes dans le monde sont décédés [1]. Il s'agit d'une infection dont la transmission se fait essentiellement par les voies aériennes supérieures, par le biais des gouttelettes ou des aérosols [2]. L'infection à SARS-CoV-2 a une grande variabilité d'expression clinique, allant de forme totalement asymptomatique à un tableau de défaillance multiviscérale. Le tableau clinique initial est celui d'une infection virale touchant les voies aériennes supérieures, pouvant se compliquer de pneumopathie interstitielle [3]. À côté de l'atteinte respiratoire, tous les organes peuvent être atteints. L'atteinte rénale lors de la COVID-19 sera le sujet de cette revue.

L'une des questions essentielles non encore tranchée de façon définitive porte sur la physiopathologie de la COVID-19 depuis l'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'aux complications diverses et variées décrites depuis plus d'un an. Malgré l'abondance de la

littérature (118 397 articles le 31 mars 2021 sur *PubMed*, avec le mot-clé COVID-19), le rôle, d'un côté des effets cytopathogènes dus au virus, et de l'autre d'une réponse inflammatoire et immunitaire trop intense en réponse à l'agression initiale reste un sujet de large débat non conclu de façon définitive [4,5]. La capacité du virus à infecter et à se répliquer hors des cellules de l'arbre respiratoire, en particulier au niveau rénal, n'est pas clairement établie [6]. Le récepteur du SARS-CoV-2 a été rapidement identifié comme étant *Angiotension enzyme converting 2* (ACE2), une protéine transmembranaire de la famille des métallopeptidases au zinc [7]. Le gène codant pour ACE2 est localisé sur le chromosome X. ACE2 est exprimé au niveau de nombreux tissus, poumon, système cardiovasculaire, rein. Au niveau du rein, ACE2 est exprimé dans les cellules endothéliales, les podocytes et les cellules tubulaires proximales, en particulier au niveau apical [8]. ACE2 joue un rôle dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone en inactivant l'angiotensine I et II en les clivant respectivement en Ang 1-9 et Ang 1-7. ACE2 peut être lui-même clivé par ADAM17 en une forme soluble circulante, sACE2. La protéine spike (S) du SARS-CoV-2 se lie à ACE2, elle est ensuite clivée par une protéase TRMPSS2 qui active la protéine S, entraînant une modification de conformation autorisant l'entrée du virus dans la cellule cible [9]. D'autres récepteurs du SARS-CoV-2 ont été identifiés tels que CD147 [10], GRP78 [11] et KIM1 [12]. Leurs rôles en pathologie restent encore à définir. L'avancée la plus importante pour comprendre l'éventuel tropisme rénal du SARS-CoV-2 est le fait que le virus peut se lier à la forme soluble d'ACE2 et pénétrer dans les cellules exprimant le récepteur de type 1 de l'angiotensine, AT1R [13]. AT1R est largement exprimé au niveau de la cellule tubulaire proximal et des vaisseaux rénaux. Le SARS-CoV-2 peut également former un trimère avec sACE2 et la vasopressine, et ainsi entrer dans les cellules exprimant le récepteur V1 de la vasopressine [13]. Il reste à démontrer le rôle de ces voies en pathologie humaine. Depuis un an, après plusieurs centaines d'essais cliniques et une recherche plus qu'active, la prise en charge thérapeutique n'a pas connu de progrès majeurs en dehors de l'utilisation des corticoïdes [14] et du tocilizumab [15]. Si les soins de supports ont largement amélioré le pronostic, les thérapeutiques plus spécifiques ne sont pas encore capables d'améliorer de façon spectaculaire les formes graves et de prévenir l'évolution des patients à risque vers ces formes graves. Une meilleure compréhension de la physiopathologie et l'identification de biomarqueurs devraient nous permettre de mieux lutter contre cette maladie émergente en plus de la vaccination.

COVID-19 et rein : données cliniques

L'atteinte rénale est un bon reflet des différentes questions qui se posent à ce stade de la pandémie, en particulier concernant la physiopathologie de l'atteinte rénale avec un mystère non encore élucidé sur le rôle propre du virus, de la réponse inflammatoire induite par le virus dans le rein ou des mécanismes plus généraux tels que l'instabilité hémodynamique, l'hypoxie et l'hypercoagulabilité, sans oublier les complications liées aux différentes thérapeutiques [16,17]. Nous ne parlerons pas de l'atteinte rénale comme facteur de risque de forme grave de COVID-19.

L'atteinte rénale au cours de la COVID-19 a été rapidement décrite, initialement dans les formes graves avec l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë, et dans un deuxième temps dans des formes moins sévères avec la présence d'une protéinurie tubulaire.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours de la COVID-19 est une complication dont la fréquence est variable en fonction de la sévérité du tableau clinique [18]. Il n'a pas été décrit d'atteintes rénales dans les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, probablement en raison de l'absence d'études systématiques dans ces cas. L'atteinte rénale dans la COVID-19 est un marqueur pronostique péjoratif pour la survie des patients [19]. La fréquence de l'IRA est très variable en fonction des séries, allant de moins de 5 % des patients jusqu'à plus de 70 %. Une méta-analyse récente portant sur plus de

30 000 patients retrouve une prévalence de l'IRA de 28 % chez les patients hospitalisés et un besoin d'épuration extra-rénale de 9 %. Pour les patients admis en réanimation, 46 % présenteront une IRA et 19 % nécessiteront une épuration extra-rénale [20]. Il est intéressant de constater une diminution de l'incidence de l'IRA ainsi qu'une amélioration du pronostic rénal entre les différentes vagues, traduisant probablement une meilleure prise en charge et prévention de l'IRA [21]. Ceci suggère plus qu'un rôle direct du virus sur l'atteinte rénale, le rôle de facteurs non spécifiques qui expliqueraient l'atteinte rénale.

L'IRA fonctionnelle n'est pas exceptionnelle et doit être systématiquement prise en charge. Les patients atteints de la COVID-19 ont souvent des facteurs de risque d'IRA fonctionnelle puisqu'il s'agit de patients âgés, souvent porteurs de comorbidités et potentiellement prenant des médicaments qui modifient l'hémodynamique intra-rénale tels que les diurétiques ou les bloqueurs du SRAA. L'IRA organique/lésionnelle la plus fréquemment décrite est la nécrose tubulaire aiguë qui ne présente pas de caractéristique particulière, aussi bien au niveau clinique qu'histologique [4]. Il est difficile de savoir si l'IRA joue un rôle dans l'aggravation du tableau clinique ou si elle est juste le reflet d'une agression plus importante de l'organisme, et dans ce cas, juste un biomarqueur de gravité. Le pronostic de l'IRA est globalement bon, avec une amélioration de la fonction rénale assez rapide dans la majorité des cas [22]. Il existe quelques données suggérant un risque d'apparition d'une maladie rénale chronique après ces IRA [23]. Ceci devra être confirmé par des études de plus long terme. La dégradation de la fonction rénale post-IRA serait plus sévère dans les formes associées à la COVID-19 que dans les formes de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) non associées à la COVID-19 [24]. Ce travail suggère des particularités de la nécrose tubulaire aiguë associée à la COVID-19.

Il est possible que l'atteinte rénale puisse faire partie du tableau clinique de covid long [25]. Ceci est une piste de recherche importante pour le futur. Il paraît nécessaire de proposer un suivi rénal chez les patients ayant fait une IRA associée à la COVID-19 dans les 6 mois suivant l'épisode pour évaluer les séquelles rénales.

Pour résumer, l'atteinte rénale aiguë est un marqueur de pronostic péjoratif pour la COVID-19. Dans la majorité des cas, l'IRA est secondaire à une nécrose tubulaire aiguë et le devenir à long terme doit être encore précisé. Peu de travaux comparent l'atteinte rénale observée dans le SARS-CoV-2 à celle d'autres maladies virales à tropisme pulmonaire telle que la grippe dans sa forme grave. Cette absence de groupe contrôle rend l'interprétation de la spécificité de l'atteinte rénale difficile. Il faut noter que l'atteinte rénale est plus fréquente encore dans le syndrome respiratoire aigu sévère lié à un coronavirus (SARS, en 2003) que dans la COVID-19, 14 % contre 8 % respectivement, ce qui traduit probablement la sévérité plus importante du SARS comparée à la COVID-19 [26].

À côté de l'IRA, la protéinurie est apparue rapidement comme une caractéristique de la COVID-19. Plusieurs séries ont confirmé l'existence d'une protéinurie tubulaire dans cette maladie virale [27-31]. Il faut distinguer l'apparition d'un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale qui reflète, dans l'immense majorité des cas, une hyalinose segmentaire et focale (HSF) de type collapsante [32] et une atteinte tubulaire proximale pouvant aller jusqu'au syndrome de Fanconi [27]. La HSF est clairement associée à la présence d'un variant APOL1 [33], qui évoque le tableau de la néphropathie associée au VIH (HIVAN) [34]. La physiopathologie de cette atteinte est un vrai sujet où les rôles du virus par lui-même ou de la tempête cytokinique qu'il induit n'est pas encore éclairci. Des données récentes vont plutôt vers le rôle de la tempête cytokinique avec l'impact de l'interleukine (IL)-6, en particulier pour expliquer cette histologie [35]. Des conclusions définitives arriveront avec des études expérimentales. Si l'atteinte glomérulaire ne semble pas fréquente avec une trentaine de cas rapportés dans la littérature en faisant histologiquement le troisième type de lésions identifiées [36], l'atteinte tubulaire l'est beaucoup plus. Cinq séries ont été publiées, analysant systématiquement la présence

d'une protéinurie chez 489 patients présentant une COVID-19 et nécessitant une hospitalisation [27-31]. La présence de la protéinurie est décrite entre 40 % et plus de 80 %. La protéinurie est dans 60 à 80 % des cas une protéinurie tubulaire avec une augmentation des petites protéines normalement métabolisées par le tubule proximal (documentée par une électrophorèse des protéines urinaires, ou le dosage urinaire de la *Retinol binding protein*, β 2 microglobulines, α 1 microglobuline). Il a été aussi décrit une dysfonction plus profonde de la cellule tubulaire proximale avec des tableaux de Fanconi plus ou moins complets. Dans tous ces travaux, l'atteinte tubulaire proximale est associée à un mauvais pronostic. L'atteinte tubulaire semble se corriger en quelques semaines et guérir sans séquelles [28]. La tubulopathie proximale est une atteinte associée à la COVID-19, elle est probablement un bon marqueur pronostique et devrait faire l'objet d'une étude plus systématique, en particulier dans les formes peu sévères afin d'évaluer son intérêt dans le tri initial des patients. Sa physiopathologie reste sujette à débat et ne pourra être tranchée que par des études expérimentales. Les données histologiques étant difficiles d'interprétation quant à la présence de virus dans les cellules [37].

COVID-19 et rein : données biopsiques

Plusieurs séries de biopsies rénales ou autopsiques chez les patients avec une IRA et une COVID-19 ont été publiées. L'atteinte histologique la plus fréquente est la nécrose tubulaire aiguë [36]. Le deuxième type d'atteinte est la microangiopathie thrombotique, qui traduit probablement la sévérité de l'atteinte endothéliale dans les formes graves de COVID-19 [38]. L'activation de la coagulation [39] joue probablement un rôle important dans les aspects congestifs qui ont été décrits sur certaines biopsies [40]. Une série française biopsique récente confirme ces résultats, et en particulier l'importance du génotype variant d'APOL1 associé à la HSF [41]. En plus des lésions aiguës, ces séries biopsiques mettent fréquemment en évidence des atteintes chroniques, reflet du terrain morbide sur lequel survient les formes graves de COVID-19 [42].

COVID-19 et rein : physiopathologie

La physiopathologie de l'atteinte tubulaire fonctionnelle responsable de la protéinurie reste à ce jour inconnue. L'atteinte paraît plutôt fonctionnelle et pourrait suggérer un dysfonctionnement de la cellule tubulaire proximale secondaire à l'infection virale [43]. Est-ce que l'atteinte est directe ou indirecte, le sujet n'est pas clos. Certes, ACE2 est exprimé dans la cellule tubulaire proximale, mais au pôle apical, ce qui rend improbable l'entrée du virus par cette voie, ce dernier ne pouvant franchir le filtre glomérulaire et se retrouver dans la lumière du tubule proximal. L'utilisation par le virus d'autres récepteurs et en particulier le récepteur AT1R de l'angiotensine II est une hypothèse attrayante, mais reste à démontrer [13]. Enfin, d'autres mécanismes comme le passage en grande quantité de protéine spike allant saturer la fonction métallopeptidase de ACE2 et modifier la fonctionnalité de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales est une hypothèse envisageable. L'atteinte indirecte pourrait être la conséquence de la tempête cytokinique ou de l'hypoxie induite par l'atteinte pulmonaire ou les anomalies de la coagulation. Il est certain que cette atteinte mérite davantage d'explorations, et en particulier la mise au point de modèles expérimentaux. Il existe peu de données fiables qui montrent la présence de virus dans l'épithélium tubulaire rénal. Les limites de l'analyse en microscopie électronique ont été récemment discutées avec, en particulier, la confusion entre des images pouvant faire évoquer un coronavirus alors qu'il s'agit d'organelles. Une mini-revue fait le point sur le sujet en décrivant plus de fausses identifications virales que de vraies [37]. Enfin, il n'existe aucune donnée dans d'autres maladies virales ou infectieuses permettant de connaître la spécificité de cette atteinte tubulaire dans la COVID-19. Des travaux comparant l'atteinte rénale de la COVID-19 et d'autres maladies infectieuses sévères seraient utiles.

Vaccination contre le SARS-CoV-2 et rein

Je finirai cette revue de la littérature par une question importante qui concerne les risques rénaux de la vaccination contre le SARS-CoV-2. L'avènement des vaccins à ARN s'accompagne de questions sur la survenue d'effets secondaires rénaux dans les suites de la vaccination. Il a récemment été rapporté des poussées de syndrome néphrotique associé à des lésions glomérulaires minimales ou des épisodes d'hématurie chez des patients atteints de néphropathie à dépôt d'IgA dans les suites de la vaccination. Il est à l'heure actuelle, au vu des données rapportées, impossible de conclure à un lien de causalité. Actuellement, plus de 1,9 milliard de doses de vaccins ont été administrées [1]. À notre connaissance, 8 cas de LGM [44-50], 9 cas d'hématurie sur néphropathie à dépôts d'IgA [51-55], une glomérulopathie extra-membraneuse [56] et 2 cas de vascularite à ANCA [55,57] ont été rapportés. Le seul lien est une relation de temporalité, mais sans analyse du risque attendu dans la population générale de poussées de ces néphropathies, il est impossible de conclure à un lien de causalité sur ces données. Elles doivent en revanche conduire à la réalisation d'études de pharmacovigilance afin de déterminer si ces histoires sont juste des associations ou s'il existe un lien de causalité. Ces cas, qui révèlent plus d'un désir de buzz que la rigueur scientifique, ne doivent pas retarder la réalisation de la vaccination dans la population générale et chez les patients présentant une maladie rénale chronique d'origine immunologique [58], même si une analyse régulière des données de pharmacovigilance doit être réalisée pour donner l'information la plus précise et juste aux patients.

Conclusions

L'atteinte rénale associée à la COVID-19 peut se distinguer entre :

- une atteinte tubulaire proximale se révélant par une protéinurie tubulaire, parfois un syndrome de Fanconi plus ou moins complet. L'origine de cette atteinte reste une question qui n'est pas élucidée ;
- une nécrose tubulaire, essentiellement dans les formes graves, dont l'origine est multifactorielle et rejoint la physiopathologie classique de la nécrose tubulaire associée aux défaillances multiviscérales avec une part vasculaire peut-être plus importante ;
- une glomérulopathie de type HSF survenant sur un terrain particulier, caractérisée par des variants d'APOL1 et rejoignant en ceci d'autres HSF secondaires à des virus comme l'HIVAN.

La spécificité de l'atteinte reste à préciser en utilisant des cohortes contrôlées de patients non atteints de COVID-19, par exemple les patients présentant un SDRA secondaire à une grippe grave ou d'autres viroses. Des travaux plus fondamentaux utilisant des modèles animaux devraient permettre d'avoir des réponses plus claires. Enfin, le suivi à long terme des patients atteints de COVID-19 permettra de savoir si cette affection peut être un facteur de risque de développer une maladie rénale chronique.

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant ce travail

Références

[1] COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resour Cent n.d. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

[2] Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. Lancet Lond Engl 2021;397:1603-5.

- [3] Yazdanpanah F, Garg A, Shadman S, Asmarz HY. Literature review of COVID-19, pulmonary and extrapulmonary disease. *Am J Med Sci* 2021;361:567-74.
- [4] Smith KD, Akilesh S. Pathogenesis of coronavirus disease 2019-associated kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021;30:324-31.
- [5] Nicosia RF, Ligresti G, Caporarello N, Akilesh S, Ribatti D. COVID-19 vasculopathy: mounting evidence for an indirect mechanism of endothelial injury. *Am J Pathol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.007>.
- [6] Lau WL, Zuckerman JE, Gupta A, Kalantar-Zadeh K. The COVID-kidney controversy: can SARS-CoV-2 cause direct renal infection? *Nephron* 2021;145:275-9.
- [7] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020;126:1456-74.
- [8] Lely AT, Hamming I, van Goor H, Navis GJ. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol* 2004;204:587-93.
- [9] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
- [10] Liu C, von Brunn A, Zhu D. Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19. *Med Drug Discov* 2020;7:100056.
- [11] Allam L, Ghrifi F, Mohammed H, El Hafidi N, El Jaoudi R, El Harti J, et al. Targeting the GRP78-dependant SARS-CoV-2 cell entry by peptides and small molecules. *Bioinforma Biol Insights* 2020;14:1177932220965505.
- [12] Yang C, Zhang Y, Zeng X, Chen H, Chen Y, Yang D, et al. Kidney injury molecule-1 is a potential receptor for SARS-CoV-2. *J Mol Cell Biol* 2021. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab003>.
- [13] Yeung ML, Teng JLL, Jia L, Zhang C, Huang C, Cai JP, et al. Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angiotensin system. *Cell* 2021;184:2212-2228.e12.
- [14] Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>.
- [15] Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: A meta analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00451-9>.
- [16] Qian JY, Wang B, Lv LL, Liu BC. Pathogenesis of acute kidney injury in coronavirus disease 2019. *Front Physiol* 2021;12:586589.
- [17] Le Stang MB, Desenclos J, Flamant M, Chousterman BG, Tabibzadeh N. The good treatment, the bad virus, and the ugly inflammation: Pathophysiology of kidney involvement during COVID-19. *Front Physiol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.613019>.
- [18] McAdams M, Ostrosky-Frid M, Rajora N, Hedayati S. Effect of COVID-19 on kidney disease incidence and management. *Kidney* 2021;2:141-53.
- [19] Liu YF, Zhang Z, Pan XL, Xing GL, Zhang Y, Liu ZS, et al. The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2021;16:e0244779.
- [20] Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Med* 2021;3:83-98.e1.
- [21] Charytan DM, Parnia S, Khatri M, Petrilli CM, Jones S, Benstein J, et al. Decreasing incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York city. *Kidney Int Rep* 2021;6:916-27.

- [22] Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Verduzco HA, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLOS One* 2020;15:e0244131.
- [23] M H, M L, E W, Im L, A L, R F. Severe acute kidney injury associated with progression of chronic kidney disease after critical COVID-19. *Crit Care Lond Engl* 2021;25:37.
- [24] Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021;4:e211095.
- [25] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-15.
- [26] Teoh JYC, Yip TCF, Lui GCY, Wong VWS, Chow VCY, Ho THY, et al. Risks of AKI and major adverse clinical outcomes in patients with severe acute respiratory syndrome or coronavirus disease 2019. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:961-71.
- [27] Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2020;13:362-70.
- [28] Huart J, Bouquegneau A, Lutteri L, Erpicum P, Grosch S, Résimont G, et al. Proteinuria in COVID-19: prevalence, characterization and prognostic role. *J Nephrol* 2021;34:355-64.
- [29] Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 2020;98:1296-307.
- [30] Ouahmi H, Courjon J, Morand L, François J, Bruckert V, Lombardi R, et al. Proteinuria as a biomarker for COVID-19 severity. *Front Physiol* 2021;12:611772.
- [31] Karras A, Livrozet M, Lazareth H, Benichou N, Hulot JS, Fayol A, et al. Proteinuria and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective single-center study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2021. <https://doi.org/10.2215/CJN.09130620>.
- [32] Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, et al. COVID-19-associated glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:33-40.
- [33] Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1688-95.
- [34] Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 nephropathy: From genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:294-303.
- [35] Meliambro K, Li X, Salem F, Yi Z, Sun Z, Chan L, et al. Molecular analysis of the kidney from a patient with COVID-19-associated collapsing glomerulopathy. *Kidney Med* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.02.012>.
- [36] Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, Eisenberg R, Johnson J, Epperly G, et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00814-w>.
- [37] Bullock HA, Goldsmith CS, Miller SE. Best practices for correctly identifying coronavirus by transmission electron microscopy. *Kidney Int* 2021;99:824-7.
- [38] Guervilly C, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID -19. *J Infect Dis* 2020;222:1789-93.
- [39] Guervilly C, Bonifay A, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Abdili E, et al. Dissemination of extreme levels of extracellular vesicles: tissue factor activity in patients with severe COVID-19. *Blood Adv* 2021;5:628-34.
- [40] Bouquegneau A, Erpicum P, Grosch S, Habran L, Hougrand O, Huart J, et al. COVID-19-associated nephropathy includes tubular necrosis and capillary congestion, with evidence of SARS-CoV-2 in the nephron. *Kidney* 2021. <https://doi.org/10.34067/KID.0006992020>.

- [41] Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczyk J, Couturier A, May O, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab042>.
- [42] Rivero J, Merino-López M, Olmedo R, Garrido-Roldan R, Moguel B, Rojas G, et al. Association between postmortem kidney biopsy findings and acute kidney injury from patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:685-93.
- [43] Braun F, Huber TB, Puelles VG. Proximal tubular dysfunction in patients with COVID-19: what have we learnt so far? *Kidney Int* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.002>.
- [44] Lebedev L, Sapojnikov M, Wechsler A, Varadi-Levi R, Zamir D, Tobar A, et al. Minimal change disease following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.010>.
- [45] Kervella D, Jacquemont L, Chapelet-Debout A, Deltombe C, Ville S. Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.033>.
- [46] Maas RJ, Gianotten S, van der Meijden WAG. An additional case of minimal change disease following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.003>.
- [47] D'Agati VD, Kudose S, Bomback AS, Adamidis A, Tartini A. Minimal change disease and acute kidney injury following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.035>.
- [48] Komaba H, Wada T, Fukagawa M. Relapse of minimal change disease following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.006>.
- [49] Holzworth A, Couchot P, Cruz-Knight W, Brucculeri M. Minimal change disease following the Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.007>.
- [50] Schwotzer N, Kissling S, Fakhouri F. Letter regarding "Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine." *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.006>.
- [51] Perrin P, Bassand X, Benotmane I, Bouvier N. Gross hematuria following SARS-CoV-2 vaccination in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.022>.
- [52] Negrea L, Rovin BH. Gross hematuria following vaccination for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in 2 patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021;99:1487.
- [53] Rahim SEG, Lin JT, Wang JC. A case of gross hematuria and IgA nephropathy flare-up following SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.024>.
- [54] Tan HZ, Tan RY, Jun Choo JC, Lim CC, Tan CS, Liang Loh AH, et al. Is COVID-19 vaccination unmasking glomerulonephritis? *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.009>.
- [55] Anderegg MA, Liu M, Saganas C, Montani M, Vogt B, Huynh-Do U, et al. De novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.016>.
- [56] Aydin MF, Yildiz A, Oruc A, Sezen M, Dilek K, Gullulu M, et al. Relapse of primary membranous nephropathy after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccination. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.001>.
- [57] Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. Anca glomerulonephritis post Moderna covid-19 vaccination. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.017>.
- [58] Kronbichler A, Anders HJ, Fernandez-Juárez GM, Floege J, Goumenos D, Segelmark M, et al. Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with immune-

mediated kidney diseases.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfab064>.

Nephrol Dial Transplant 2021.