

Pathologies urologiques induites par l'infection COVID-19, une revue de la littérature à partir d'une observation de Lapeyronie

Nathan Wirtzfeld*, Gwenola Mambour**, Bertrand Tombal***, Annabelle Stainier*, Roland Vaesen*, Frédéric Leduc*

COVID-19-induced urological pathologies, a review of the literature based on an observation of Peyronie's disease

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease caused by the SARS-CoV-2. This coronavirus proves able to invade endothelial cells, thereby causing systemic inflammation and a blood hypercoagulable state. This systematic review of the literature reports on the various urological disorders observed in the course of COVID-19, starting from a case of Peyronie's disease. Only one case of post-COVID-19 Peyronie's disease has been described in the literature so far. Peyronie's disease should be considered as a possible sequela of COVID-19, and healthcare professionals should inquire about a possible COVID-19 history in patients with Peyronie's disease.

KEY WORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, urology, erectile dysfunction, Peyronie's disease

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse émergente causée par le coronavirus SARS-CoV-2, qui démontre une capacité d'envahir les cellules endothéliales provoquant une inflammation systémique et un état d'hypercoagulabilité sanguine. Cette revue systématique de la littérature rapporte les différentes atteintes urologiques observées dans le décours d'une infection au COVID-19, en partant d'un cas de maladie de Lapeyronie. Un seul cas de maladie de Lapeyronie post-COVID-19 est à ce jour décrit dans la littérature. La maladie de Lapeyronie doit être considérée comme une séquelle possible de l'infection au COVID-19 et les professionnels de la santé doivent se renseigner sur les antécédents d'infection au COVID-19 chez les patients présentant une maladie de Lapeyronie.

What is already known about the topic?

SARS-CoV-2 is responsible for COVID-19, an emerging infectious disease that can have repercussions on several organs in humans. The urological system can also be affected by COVID-19.

Que savons-nous à ce propos ?

Le coronavirus SARS-CoV-2 est une maladie infectieuse émergente pouvant générer des répercussions au niveau de plusieurs organes chez l'homme. Le système urologique peut également être affecté par l'infection au COVID-19.

What does this article bring up for us?

This article is a systematic review of the literature, which reports on the various urological disorders observed in the course of COVID-19, starting from a case of post-COVID-19 Peyronie's disease, the only one that has been described in the literature so far.

Que nous apporte cet article ?

Cette article est une revue systématique de la littérature qui rapporte les différentes atteintes urologiques observées dans le décours d'une infection au COVID-19, en partant d'un cas de maladie de Lapeyronie post-Covid-19 dont un seul cas est à ce jour décrit dans la littérature

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019, causée par le nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), est devenue une pandémie mondiale, soulevant des problèmes de santé publique généralisés. Cette maladie infectieuse responsable d'une inflammation systémique peut occasionner de nombreuses séquelles. Nous résumons dans cet article les conséquences possibles rapportées de l'infection par le SARS-CoV-2 sur le système uro-génital et présentons le deuxième cas décrit dans la littérature de maladie de Lapeyronie après une infection au COVID-19.

CAS CLINIQUE

Un homme de 65 ans se présente en consultation à la suite de l'apparition dans les semaines qui ont suivi la guérison d'une infection au COVID-19, d'une induration des corps caverneux et d'une diminution de la qualité de l'érection. Le patient a constaté une déviation de la verge lors de l'érection mais ne présente aucune douleur que ce soit à l'état flacide ou en érection. L'induration et la courbure de la verge sont apparus trois semaines après la guérison de son infection au COVID-19 et se sont aggravés progressivement pour devenir stables après trois mois.

Le patient déclare que ses symptômes de COVID-19 ont duré environ quatre jours et comprenaient de la fièvre, des myalgies dorsales, de la diarrhée et de la toux. Le patient n'a présenté ni essoufflement ni agnosie. Le diagnostic d'infection a été confirmé par RT-PCR. Le patient a bénéficié d'un traitement ambulatoire par antalgiques de palier 1 et anti-inflammatoires. Il n'a pas été hospitalisé ni placé sous oxygénothérapie.

En consultation le diagnostic de maladie de Lapeyronie est confirmé cliniquement par la palpation d'une plaque dorsale médiane de 1cm et échographiquement par la présence de calcifications de l'albuginée (Figure 1). Il a nié tout antécédent de traumatisme génital. Parmi ses antécédents pertinents on retrouve de la fibrillation auriculaire, de l'hypertension artérielle et une hypercholestérolémie. Son traitement chronique comprend du bisoprolol et un sartan.

FIGURE 1. Confirmation du diagnostic de maladie de Lapeyronie par échographie avec visualisation de calcifications de l'albuginée



DISCUSSION

La maladie à coronavirus 2019 est une infection causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) qui peut affecter plusieurs organes de façon directe et, plus important encore, par l'induction d'un état pro-inflammatoire sévère, appelé tempête cytokinique. Une invasion endothéliale directe par le SARS-CoV-2 diminue l'activité antithrombotique de l'épithélium normal et est responsable de l'état prothrombotique chez de nombreux patients (1). On sait aujourd'hui que le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour l'entrée dans les cellules et le récepteur de la protéase sérine 2 transmembranaire (TMPRSS2) pour l'amorçage de sa spike protéine (2). Les cellules endothéliales possèdent les deux récepteurs, et des dommages endothéliaux sont retrouvés chez deux tiers à trois quarts des patients COVID-19, quelle que soit la gravité des symptômes (3,4). Les données mises en évidence dans la littérature démontrent que les patients atteints de COVID-19 peuvent présenter une atteinte des voies urinaires et du système génital. Parmi celles-ci, un cas seulement de maladie de Lapeyronie après COVID-19 a été décrit à ce jour.

ATTEINTES TESTICULAIRES

Les récepteurs ACE2 sont densément exprimés au niveau testiculaire permettant au SARS-CoV-2 de pénétrer la barrière hémato-testiculaire et de se répandre dans le tissu testiculaire des patients infectés (4). Les lésions résultantes se caractérisent par un œdème interstitiel, une congestion, une exsudation de globules rouges dans le testicule et l'épididyme ainsi que des microthromboses dans le système vasculaire testiculaire similaires à celles décrites dans le tissu pulmonaire. Certaines études suggèrent que les lésions testiculaires peuvent être la conséquence directe de la présence du SARS-CoV-2 dans le tissu testiculaire et d'autres suggèrent plutôt qu'il s'agit de la conséquence d'une maladie de la coagulation entraînant des micro thrombus et des lésions hypoxiques. Les effets métaboliques toxiques d'une maladie prolongée et la tempête cytokinique qui caractérise le COVID-19 sévère peuvent également expliquer ces lésions (5). Après avoir pénétré le tissu testiculaire, le virus peut potentiellement provoquer une épididymite, une orchite ou une orchio-épididymite (6-8). Un cas d'infarctus testiculaire sur artérite oblitérante sévère avec présence de SARS-CoV-2 dans l'endothélium artériel est décrit dans la littérature (9).

ATTEINTES DE LA FERTILITÉ MASCULINE

Plusieurs études ont montré que le système reproducteur masculin peut être vulnérable à l'infection COVID-19. Nous avons déjà décrit ci-dessus les lésions histopathologiques retrouvées au niveau épидидymo-testiculaire chez les patients infectés. Un amincissement des tubules séminifères avec une augmentation du nombre de cellules apoptotiques dans ceux-ci a également été observé (10,11). Cette réponse immunitaire dans les

testicules et l'épididyme des patients COVID-19 provoque un dysfonctionnement de la spermatogénèse avec une diminution significative du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité ainsi qu'une augmentation des leucocytes dans le sperme (10-13). Une baisse significative du niveau de testostérone chez les patients après le diagnostic de COVID-19 peut également participer à cette diminution de fertilité chez l'homme (13). L'infection par le SARS-CoV-2, bien que le virus ne soit pas détecté dans le sperme, peut avoir un impact immédiat sur la qualité du sperme. Il reste à évaluer si ces impacts sur le système reproducteur masculin sont réversibles ou non (10-12). Ces considérations doivent également être prises en compte comme facteur de détérioration supplémentaire des paramètres du sperme lors de l'évaluation de l'infertilité chez les hommes infertiles qui ont été infectés par le COVID-19 (13).

ATTEINTES VÉSICALES

Trois cas de cystite hémorragique et un cas de rétention urinaire aiguë dans le contexte d'une infection COVID-19 ont été décrits dans la littérature (14).

ATTEINTES PROSTATIQUES

L'ACE2 et le TMPRSS2 sont fortement exprimés dans les cellules épithéliales sécrétoires de la prostate. Un seul cas d'atteinte prostatique dans le cadre d'une infection COVID-19 est actuellement rapporté dans la littérature. Il s'agit d'un patient avec une hyperplasie bénigne de la prostate qui a développé un infarctus prostatique dans le contexte d'une infection COVID-19. La présence du virus au sein de la prostate favorise l'état thrombogène dans l'organe, progressant vers l'ischémie puis l'infarctus. D'autres facteurs dans le contexte du COVID-19 peuvent expliquer le développement de l'infarctus prostatique, tels que le choc distributif, l'utilisation de médicaments sédatifs continus et le flutter auriculaire transitoire. Cependant, même s'il est courant de voir des patients en soins intensifs avec un choc hémodynamique sévère et des arythmies auriculaires, on ne retrouve généralement pas un infarctus prostatique aussi grave que celui décrit dans la littérature (15).

ATTEINTES PÉNIENNES ET DE LA FONCTION ÉRECTILE

Les complications thromboemboliques liées au SARS-CoV-2 à savoir la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et le syndrome coronarien aigu ont largement été rapportées dans la littérature. L'état pro-inflammatoire et d'hypercoagulabilité peuvent également entraîner des complications thrombotiques au niveau pénien.

La thrombose de Mondor est une thrombose veineuse superficielle rare, spontanément résolutive, de la veine dorsale du pénis dont le diagnostic est clinique et confirmé par échographie doppler. Un cas de thrombose de Mondor, chez un jeune homme COVID-19, est décrit dans la littérature (16).

Deux cas de priapisme à bas débit chez des patients COVID-19 et sans aucune autre cause identifiée ont été décrits dans la littérature. Un des deux patients s'est rapidement détérioré en raison d'une infection grave au COVID-19 et a développé un priapisme dans les derniers jours de sa vie.

Ces cas peuvent étayer les preuves croissantes de coagulopathie et d'événements thrombotiques associés à une infection grave au COVID-19 (17,18).

Un dysfonctionnement généralisé des cellules endothéliales dû à une infection au COVID-19 peut générer entre autres une dysfonction érectile. Il a été démontré la présence des particules virales à proximité des cellules endothéliales vasculaires péniennes des patients qui se sont rétablis longtemps après l'infection initiale (19,20). Par ailleurs la dysfonction érectile étant un marqueur clinique prédicteur de maladies cardiovasculaires, une prévalence plus importante d'infection et de complication à COVID-19 est observée chez les sujets présentant une dysfonction érectile (19). Parmi les causes de dysfonction érectile, on retrouve la maladie de Lapeyronie (MP) qui correspond à une courbure anormale du pénis. La physiopathologie de la MP est encore incomplètement comprise. Un seul cas de maladie de Lapeyronie après une infection au COVID-19 résolue a été décrite dans la littérature (21). Bien que la physiopathologie de la maladie de Lapeyronie soit encore incertaine, elle semble impliquer des lésions endothéliales ou épithéliales, une inflammation et une mauvaise cicatrisation. Par conséquent, il est possible que des dommages endothéliaux étendus observés dans les infections au COVID-19 puissent conduire à la maladie de Lapeyronie et/ou à une dysfonction érectile chez les individus sensibles (21,22).

CONCLUSION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse émergente causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), qui démontre la capacité d'envahir les cellules endothéliales et de provoquer une inflammation systémique et un état d'hypercoagulabilité sanguine. Les données mises en évidence dans cette revue systématique démontrent que les patients COVID-19 peuvent présenter une atteinte des voies urinaires et du système génital. Ce cas suggère par ailleurs que la maladie de Lapeyronie devrait être considérée comme une séquelle possible de l'infection au COVID-19 et les soignants devraient se renseigner sur les antécédents d'infection au COVID-19 chez les patients présentant la maladie de Lapeyronie.

RÉFÉRENCES

1. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 May;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9. PMID: 33824483; PMCID: PMC8023349.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
3. Guney C, Akar F. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:84-93. doi: 10.18433/jpps31455. PMID: 33626315.
4. Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, Khodamoradi K, Delma KS, Iakymenko OA, et al. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *World J Mens Health*. 2021 Jan;39(1):65-74. doi: 10.5534/wjmh.200170. PMID: 33151050; PMCID: PMC7752514.
5. Iakymenko OA, Ramasamy R, Kryvenko ON. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jul 1;145(7):781a-781. doi: 10.5858/arpa.2021-0014-LE. PMID: 33788919.
6. Chen L, Huang X, Yi Z, Deng Q, Jiang N, Feng C, et al. Ultrasound Imaging Findings of Acute Testicular Infection in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Single-Center-Based Study in Wuhan, China. *J Ultrasound Med*. 2021 Sep;40(9):1787-1794. doi: 10.1002/jum.15558. PMID: 33174632.
7. Gagliardi L, Bertacca C, Centenari C, Merusi I, Parolo E, Ragazzo V, et al. Orchiepididymitis in a Boy With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):e200-e202. doi: 10.1097/INF.0000000000002769. PMID: 32467452.
8. La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online*. 2020 Nov;41(5):903-906. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.017. PMID: 32826162; PMCID: PMC7377719.
9. Parrón D, Gartzia A, Iturregui AM, Imaz I, Manini C, García-Olaverri J, et al. SARS-CoV-2-Associated Obliterative Arteritis Causing Massive Testicular Infarction. *Clin Pract*. 2021 May 6;11(2):246-249. doi: 10.3390/clinpract11020037. PMID: 34066311; PMCID: PMC8161438.
10. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EclinicalMedicine*. 2020 Nov;28:100604. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100604. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33134901; PMCID: PMC7584442.
11. Hallak J, Teixeira TA, Bernardes FS, Carneiro F, Duarte SAS, Pariz JR, et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):73-79. doi: 10.1111/andr.12896. PMID: 32869939.
12. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. *World J Mens Health*. 2021 Jul;39(3):489-495. doi: 10.5534/wjmh.200192. PMID: 33663031; PMCID: PMC8255403.
13. Koç E, Keseroğlu BB. Does COVID-19 Worsen the Semen Parameters? Early Results of a Tertiary Healthcare Center. *Urol Int*. 2021;105(9-10):743-748. doi: 10.1159/000517276. PMID: 34265771; PMCID: PMC8339034.
14. Luciani LG, Gallo F, Malossini G. Re: Jan-Niclas Mumm, Andreas Osterman, Michael Ruzicka, et al. Urinary Frequency as a Possible Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.013>: Severe Involvement of the Urinary Tract During COVID-19 Infection. *Eur Urol*. 2020 Sep;78(3):e129-e130. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.006. PMID: 32591102; PMCID: PMC7290186.
15. Duarte SAC, Pereira JG, Iscaife A, Leite KRM, Antunes AA. Is prostate infarction and acute urinary retention a possible complication of severe COVID-19 infection? *Pathology*. 2020 Dec;52(7):818-821. doi: 10.1016/j.pathol.2020.09.001. PMID: 33070961; PMCID: PMC7522651.
16. Lessiani G, Bocatonda A, D'Ardes D, Cocco G, Di Marco G, Schiavone C. Mondor's Disease in SARS-CoV-2 Infection: A Case of Superficial Vein Thrombosis in the Era of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 Sep 1;7(10):001803. doi: 10.12890/2020_001803. PMID: 33083359; PMCID: PMC7546552.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'infection au COVID-19 peut générer des atteintes de la sphère urologique. La maladie de Lapeyronie devrait être considérée comme une séquelle possible de l'infection au COVID-19 et les soignants devraient se renseigner sur les antécédents d'infection au COVID-19 chez les patients présentant la maladie de Lapeyronie.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

17. Lamamri M, Chebbi A, Mamane J, Abbad S, Munuzzolini M, Sarfati F, *et al.* Priapism in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Emerg Med.* 2021 Jan;39:251.e5-251.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.027. PMID: 32732087; PMCID: PMC7301054.
18. Lam G, McCarthy R, Haider R. A Peculiar Case of Priapism: The Hypercoagulable State in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020 Jul 14;7(8):001779. doi: 10.12890/2020_001779. PMID: 32789142; PMCID: PMC7417049.
19. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Colonnello E, Limoncin E, Balercia G, *et al.* "Mask up to keep it up": Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Andrology.* 2021 Jul;9(4):1053-1059. doi: 10.1111/andr.13003. PMID: 33742540; PMCID: PMC8250520.
20. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, *et al.* COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *World J Mens Health.* 2021 Jul;39(3):466-469. doi: 10.5534/wjmh.210055. PMID: 33988001; PMCID: PMC8255400.
21. Rainer Q, Molina M, Ibrahim E, Saltzman R, Masterson T, Ramasamy R. Peyronie's disease in a patient after COVID-19 infection: A case report. *Andrologia.* 2021 Dec;53(11):e14219. doi: 10.1111/and.14219. PMID: 34397121; PMCID: PMC8420294.
22. Campbell J, Alzubaidi R. Understanding the cellular basis and pathophysiology of Peyronie's disease to optimize treatment for erectile dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2017 Feb;6(1):46-59. doi: 10.21037/tau.2016.11.01. PMID: 28217450; PMCID: PMC5313310.

AFFILIATIONS

* Service d'urologie, VIVALIA

** Service de chirurgie, VIVALIA

*** Service d'urologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc

CORRESPONDANCE

DR NATHAN WIRTZFELD
 Vivalia-Hopital de Libramont
 Service d'urologie
 Avenue de Houffalize 35
 B-6800 Libramont-Chevigny
 Belgique
 Email: nathan.wirtzfeld@vivalia.be