

# COVID-19 et Rein

## Episode 5

Pr S. Burtey

Centre de néphrologie et transplantation rénale

AMU

AP-HM

Marseille

05/05/2020



# Confluences d'intérêts

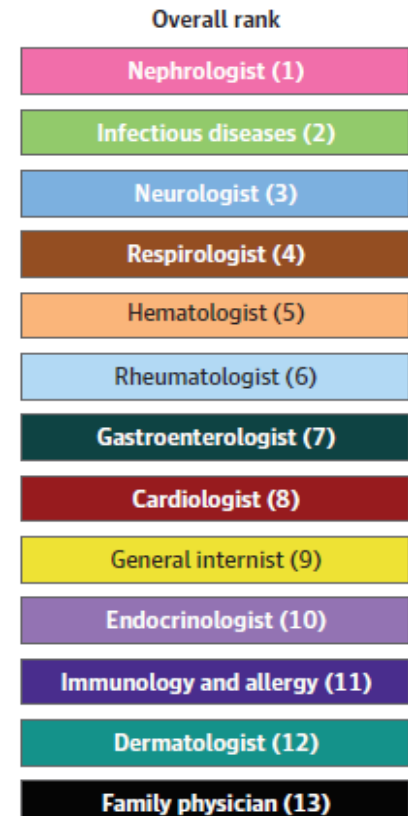


Confluence, Not Conflict of Interest

Name Change Necessary *JAMA*. 2015;314(17):1791-1792

- Otsuka
- Amgen
- Fresenius Kabi
- Baxter
- Alexion
- Bayer
- Je travaille sur les toxines urémiques
- Je suis néphrologue

Figure 2. Complexity Rankings by Physician Type

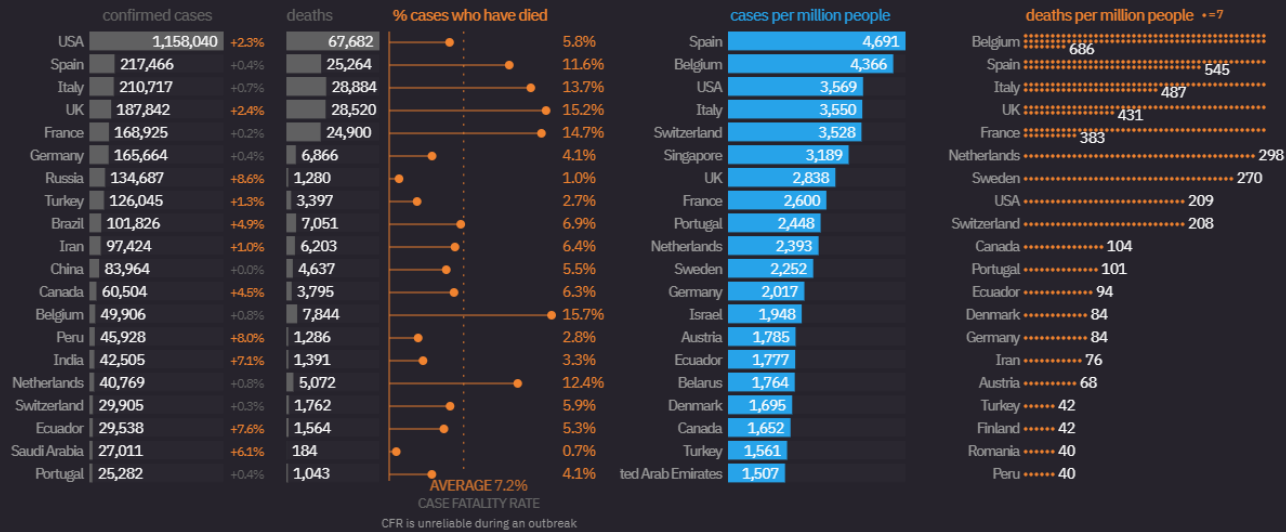


# Nouvelles du front

updated 4 May 2020

## Infection & Fatality Rates Vary by Country

Quality of healthcare, average age of population - both factors



informationisbeautiful Univers Labs

sources: Johns Hopkins University

<https://informationisbeautiful.net/visualizations/covid-19-coronavirus-infographic-datapack/>

Number of deaths per week from all causes, 2020 vs recent years: Shading indicates total excess deaths during outbreak

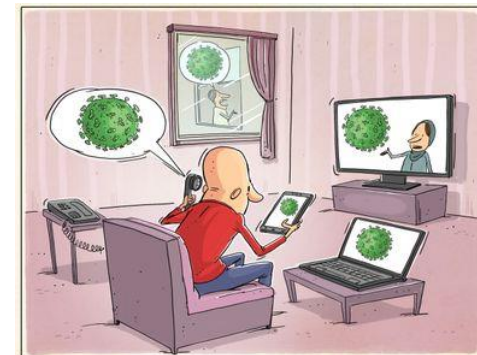


\*Italian figures are for a subset of the country where data is available  
Source: FT analysis of mortality data. Data updated May 01  
FT graphic: John Burn-Murdoch / @burnmurdoch

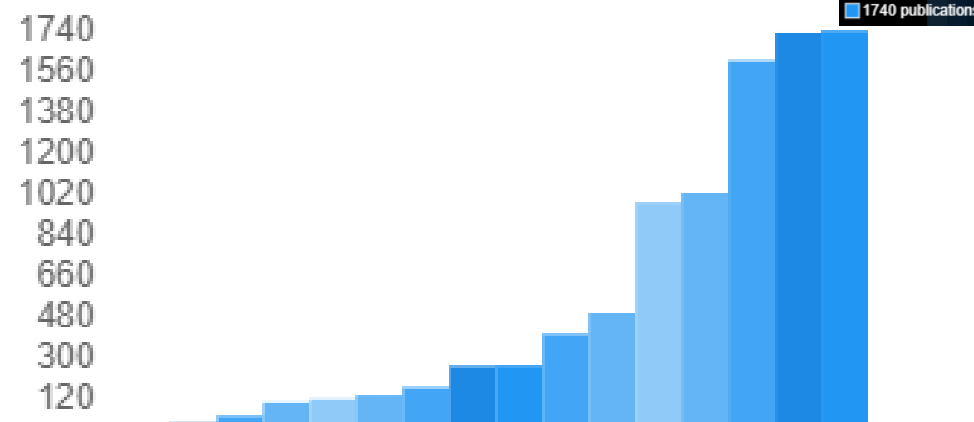
<https://www.ft.com/coronavirus-latest>

# L'infodémie, le pic avant la décrue?

- 8657 articles dans Pubmed (04/05/2020)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=covid-19>
- 2693 preprints dans BioRxiv <https://connect.biorxiv.org/relate/content/181>
  - Vous êtes le reviewer... Nécessite une lecture attentive voir très attentive.
- 678 preprints dans arXiv <https://arxiv.org/search/?query=covid-19>
- 681 essais cliniques dans ClinicalTrials
  - 15 avec un recrutement achevé
  - Aucun avec des résultats sur le site
- Les grosses séries sont en train de sortir
- Soit vous avez une niche, soit pressez vous



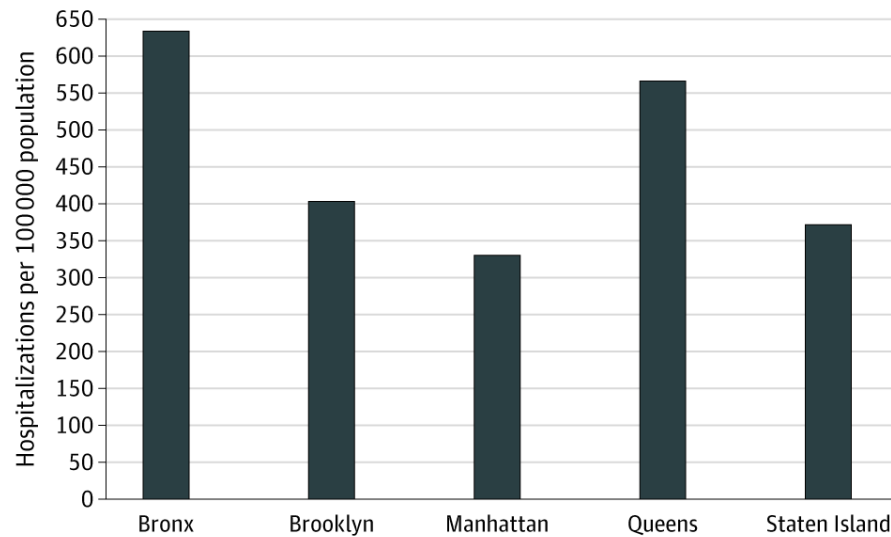
WEEKLY PUBLICATIONS



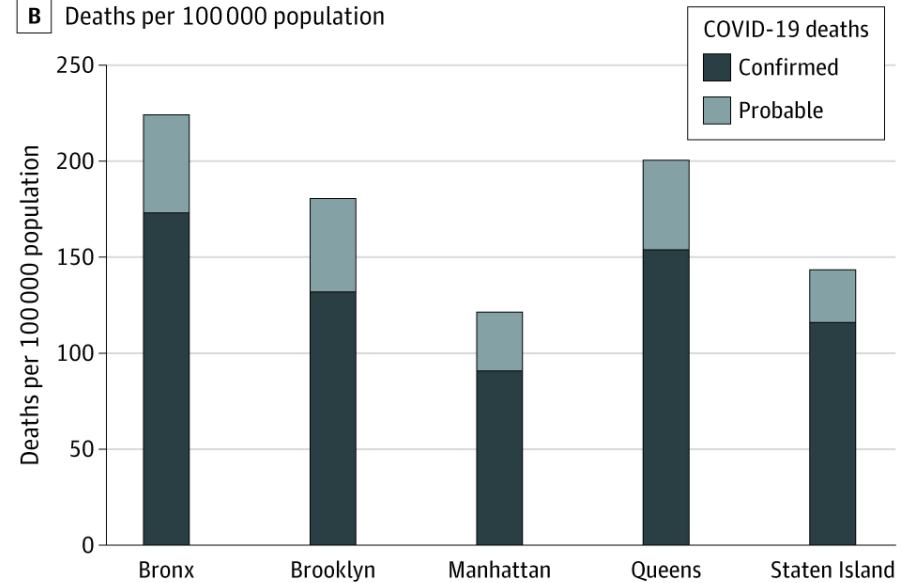
# La COVID-19, pas qu'une histoire médicale

- Risque d'être hospitalisé et de mourir en fonction de son lieu d'habitation à NYC

**A** Patient hospitalizations per 100 000 population



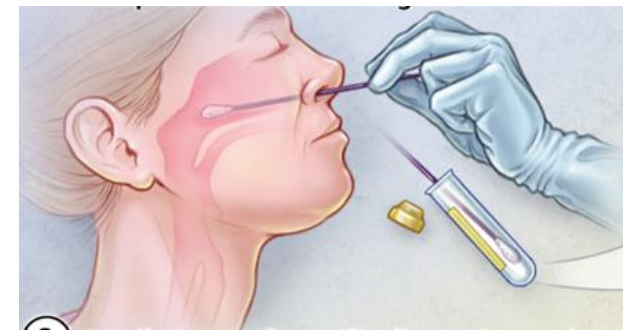
**B** Deaths per 100 000 population



New York City borough

New York City borough

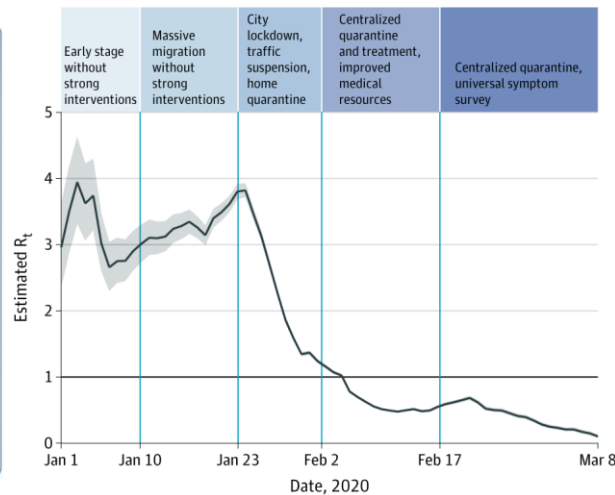
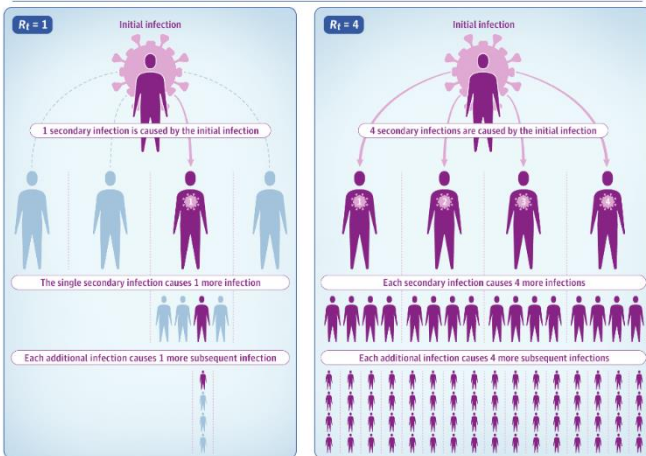
Non-US-born, %	34.4	35.6	29.2	47.6	25.2
Race/ethnicity, % <sup>b</sup>					
White	25.1	46.6	59.2	39.6	75.1
Black or African American	38.3	33.5	16.9	19.9	11.5
Asian	4.6	13.4	14.0	27.5	11.0
Other race <sup>c</sup>	36.8	10.4	15.4	17.0	5.2
Hispanic <sup>d</sup>	56.4	19.1	25.9	28.1	18.7
Socioeconomic status					
Household income, median, \$	38 467	61 220	85 066	69 320	82 166
Persons living under poverty, % <sup>e</sup>	27.4	19.0	15.5	11.5	11.4
Education level, %					
High school graduate or higher	73.3	83.4	87.7	82.5	87.7
Bachelor's degree or higher	20.7	38.9	61.4	33.5	34.3



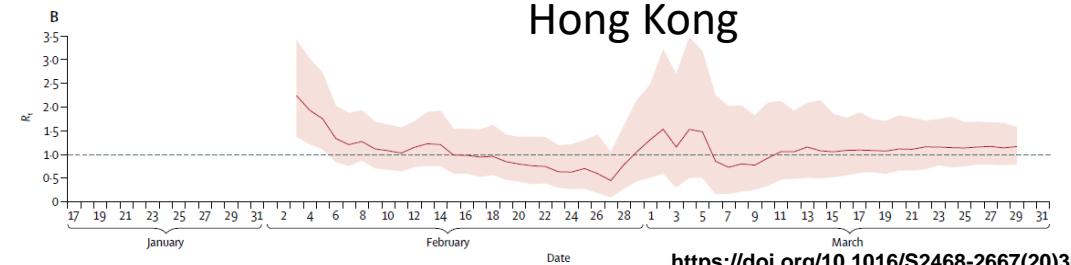
# La transmission, une histoire de $R_t$

- Gouttelette (direct et manuporté) et air en espace clos
- Les toilettes des patients et les vestiaires du personnel: on aère au maximum partout et on suit les mesures barrières <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
- En déconfinement, le but va être de maintenir le  $R_t$  bas
- L'incubation médiane 5 jours, infectiosité commence J-2 et se poursuit plusieurs jours en fonction de la sévérité. (BMJ2020;369:m1443)

The effective reproduction number ( $R_t$ ) of a viral infection is the mean number of additional infections caused by an initial infection in a population at a specific time.

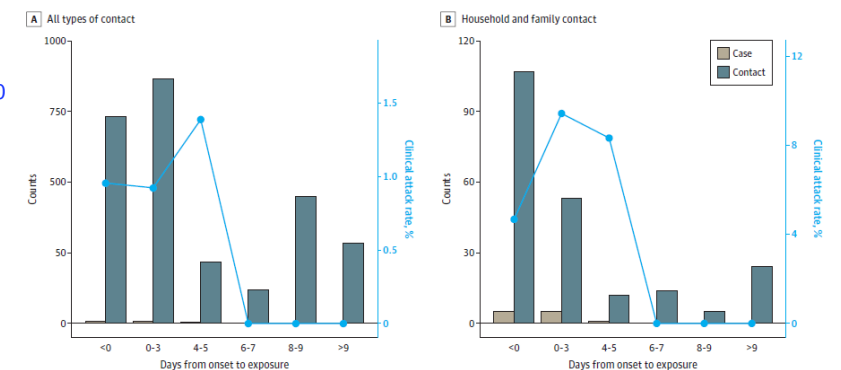


[10.1001/jama.2020.7197](https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197)



Taiwan  
[10.1001/jamainternmed.2020.2020](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020)

Figure 2. Number of Contacts, Secondary Cases, and Secondary Clinical Attack Rate by the Time of First Exposure



# La problématique des a(pauci)symptomatiques

- Fréquence des asymptomatiques: 20% à 87% en fonction des articles la réalité probablement autour de 40%
- Les enfants sont autant infectés mais ils sont moins symptomatiques
- 9 % des cas initiaux ont contaminés 80% des proches

Cohort	Tested	SARS-CoV-2 positive	%	Positive, but asymptomatic	%
<a href="#">Iceland residents</a>	13,080	100	0.8%	43	43.0%
<a href="#">Vo', Italy residents</a>	5,155	102	2.0%	43	42.2%
<a href="#">Diamond Princess cruise ship passengers and crew</a>	3,711	712	19.2%	331	46.5%
<a href="#">Boston homeless shelter occupants</a>	408	147	36.0%	129	87.8%
<a href="#">New York City obstetrical patients</a>	214	33	15.4%	29	87.9%
<a href="#">USS Theodore Roosevelt aircraft carrier crew</a>	4,954	856	17.3%	~500	58.4%
<a href="#">Japanese citizens evacuated from Wuhan, China</a>	565	13	2.3%	4	30.8%
<a href="#">Greek citizens evacuated from UK, Spain, and Turkey*</a>	783	40	5.1%	35	87.5%
<a href="#">Charles de Gaulle aircraft carrier crew</a>	1,760	1,046	59.4%	~500	47.8%
<a href="#">Los Angeles homeless shelter occupants</a>	178	43	24.2%	27	62.8%
<a href="#">King County, Washington nursing facility residents</a>	76	48	63.2%	3	6.3%
<a href="#">Arkansas, North Carolina, Ohio and Virginia inmates</a>	4,693	3,277	69.8%	3,146	96.0%
<a href="#">New Jersey university and hospital employees</a>	829	41	4.9%	27	65.9%

\*Data clarified via personal communication with co-author

<https://www.scripps.edu/science-and-medicine/translational-institute/about/news/sarc-cov-2-infection/index.html>

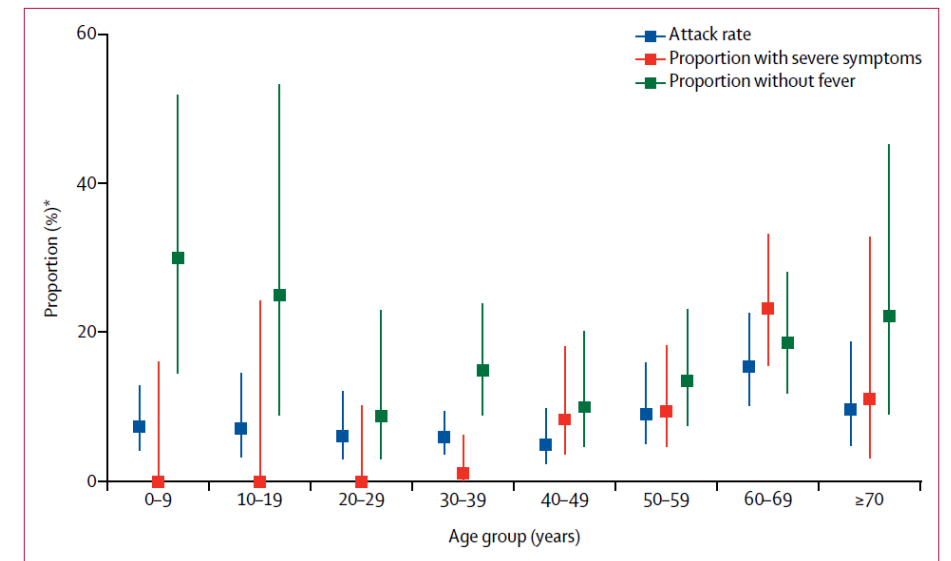


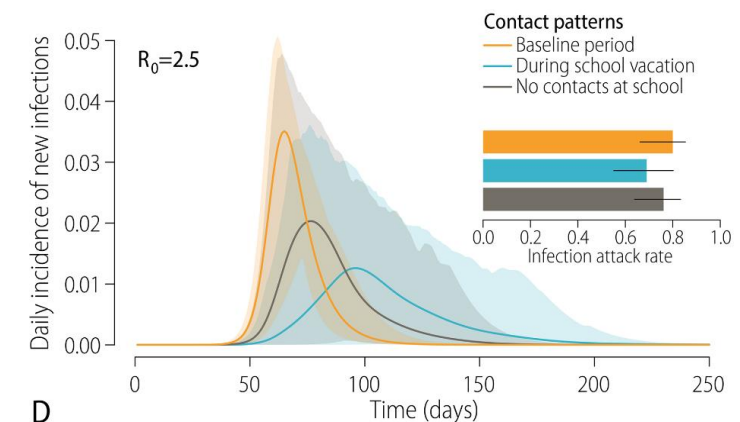
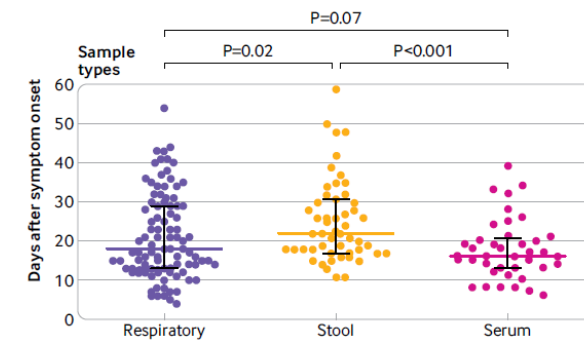
Figure 3: Attack rate among close contacts, baseline severity, and proportion of cases without fever at initial assessment by age group

\*Proportion of close contacts for attack rate; proportion of all cases for those with severe symptoms or no fever at initial assessment.

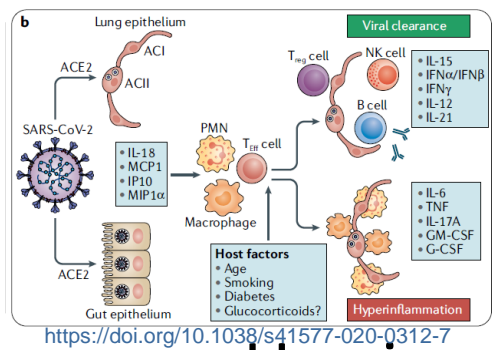
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)

# Protection

- Distanciation sociale (masque, distance, lavage des mains)
- Malade et soignant doivent porter des masques quand ils se rencontrent
- Nettoyez les surfaces et aérer au maximum les espaces clos
- Attention au caca (BMJ2020;369:m1443)
- Dépistage et traçage des contacts <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>
- Ils réduisent la mortalité dans la population pas la mortalité parmi les infectés.
- Nombreuses études sur l'impact bénéfique du traçage et de la distanciation pour contrôler l'épidémie qui repose sur (10.1126/science.abb8001) :
  - Des tests,
  - Des hommes et
  - Du numérique.

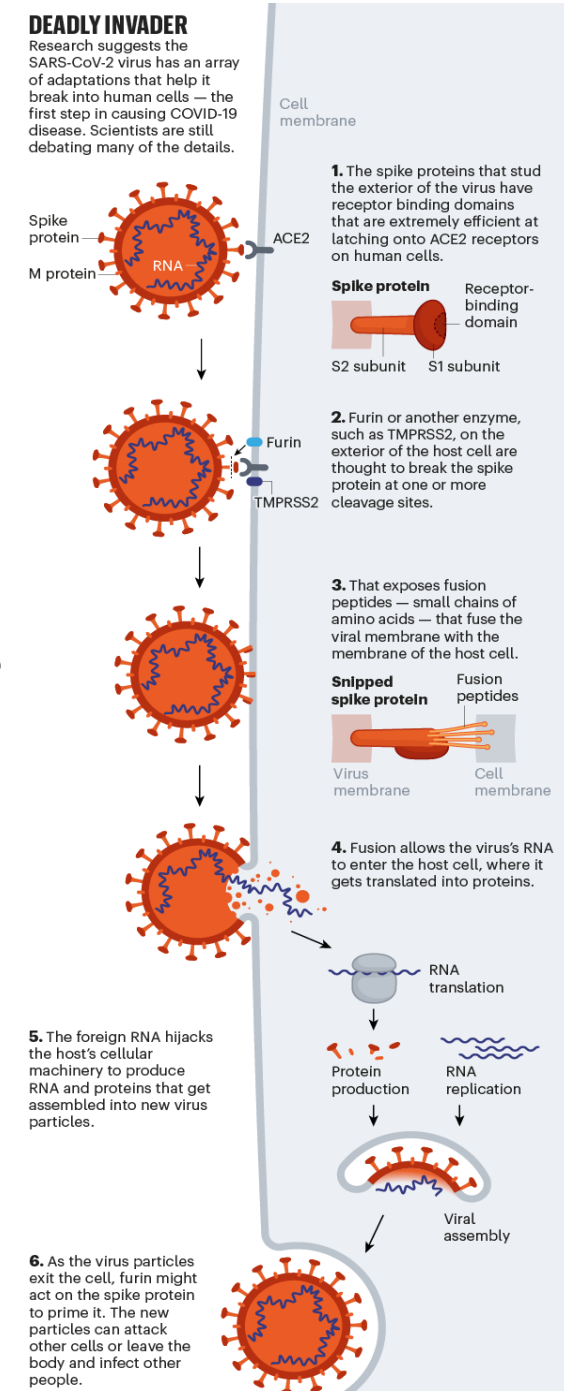






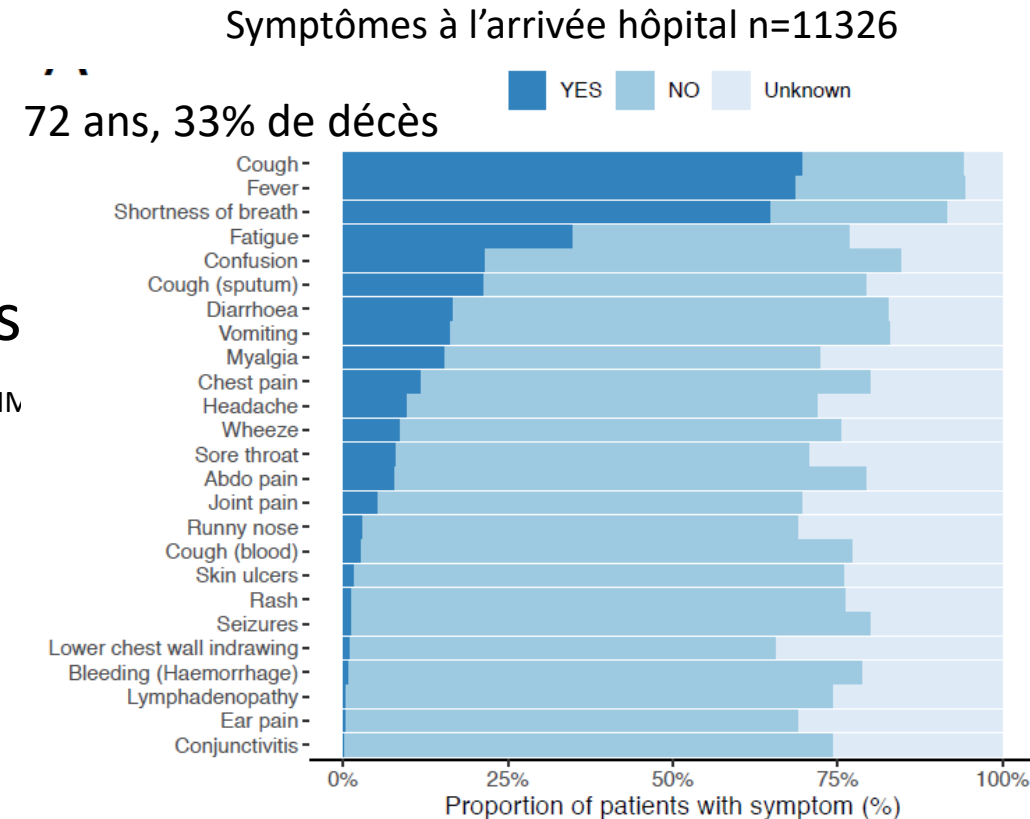
# SARS-COV-2 et la COVID-19

- Un virus à ARN, 2 à 3 fois plus gros que le VIH ou HVC
- Bonne stabilité génétique n'accumule pas de mutation mais recombine
- Combine capacité des coronavirus responsable du rhume (VAS) et du SRAS (poumon)
- Liaison à ACE2 10-20 fois plus efficace que SARS-COV-1
- Infection des cellules et stimulation de la réponse IFN
  - Augmentation expression de ACE2 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
  - Défaut de réponse IFN quand infecte les cellules épithéliales et stimulation de la réponse inflammatoire. [10.1016/j.cell.2020.04.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026)
  - 20% des patients déficit prod d'IFN $\alpha$ 2 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>



# Symptomatologie

- Tableau pseudogrippal et respiratoire
- Tableau digestif (<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669>)
- Maladie systémique
- Tableau clinique très variable
  - La sévérité fait le symptôme
- Symptômes les plus fréquents dans les formes non sévères (1420 participants, 39 ans): [10.1111/JOIM](https://doi.org/10.1111/JOIM)
  - Céphalées et Anosmie dans 70% des cas
  - Obstruction nasale, toux, asthénie, myalgie, rhinorrhée (60%),
  - agueusie et maux de gorge (50%)
  - Dyspnée (48%) Fièvre (45%)

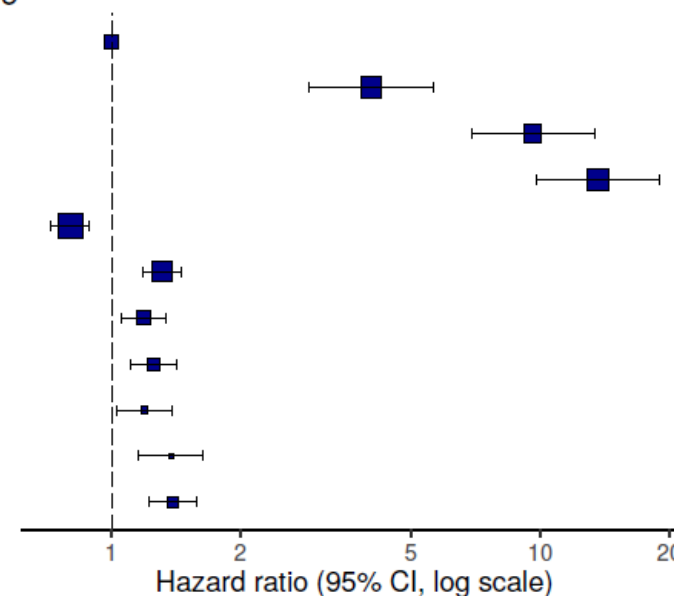


# La sévérité

- Impact des comorbidités 16 749 patients anglais <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>

Survival from symptom onset in patients in hospital with Covid-19

Age on admission (years)	<50	-
	50-69	4.02 (2.88-5.63, p<0.001)
	70-79	9.59 (6.89-13.34, p<0.001)
	80+	13.59 (9.79-18.85, p<0.001)
Sex at Birth	Female	0.80 (0.72-0.89, p<0.001)
Chronic cardiac disease	Yes	1.31 (1.18-1.45, p<0.001)
Chronic pulmonary disease	Yes	1.19 (1.05-1.34, p=0.004)
Chronic kidney disease	Yes	1.25 (1.11-1.42, p<0.001)
Malignancy	Yes	1.19 (1.03-1.38, p=0.019)
Obesity	Yes	1.37 (1.16-1.63, p<0.001)
Dementia	Yes	1.39 (1.22-1.58, p<0.001)



- Deux Séries américaines

- Cote ouest, 377 patients, 8,7% en réa Décès 6% <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765303>
- NYC, 5700 patients, 14% en réa, 22% IRA, 3,2% dialyse, décès 21% <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>

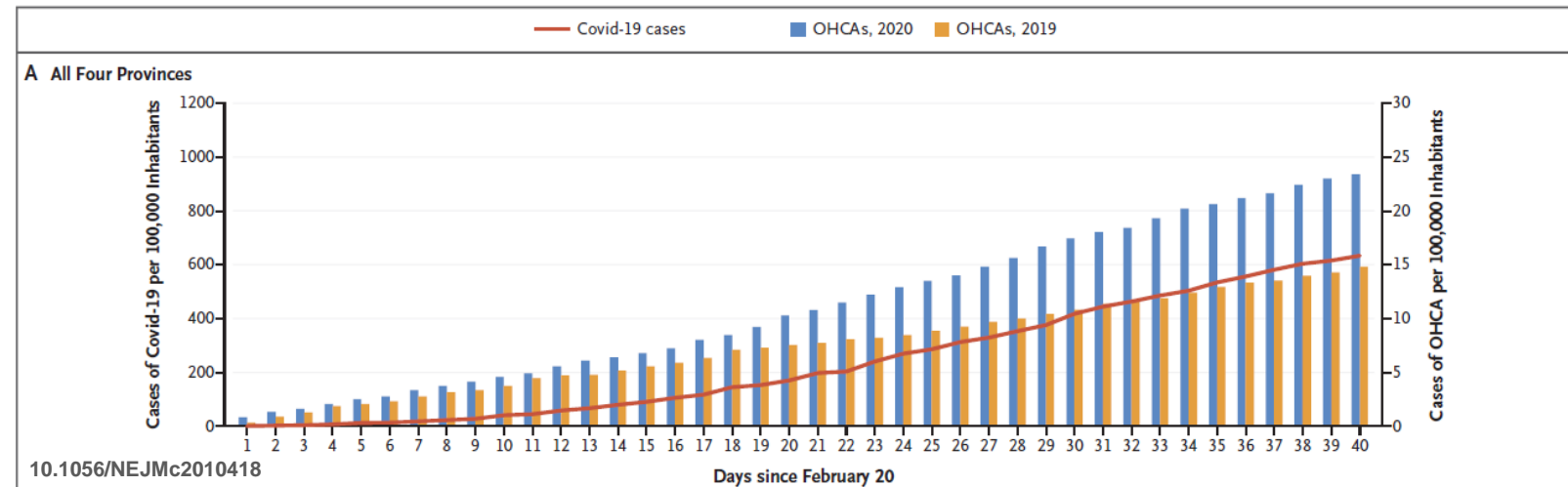
# Dommmages collatéraux de la COVID-19

- Effet de la COVID-19 sur les hospitalisations pour syndrome coronarien aigue en Italie (Nord).
  - Diminution nette encore plus franche après le confinement
- Effet sur les arrêts cardiaques extra-hospitaliers.
  - 133 en plus
  - 77% liés à la COVID-19

**Table 1.** Comparison of Hospital Admissions for Acute Coronary Syndrome (ACS) in Northern Italy between the Onset of the Covid-19 Outbreak and Two Control Periods.\*

ACS Subtype	No. of Patients	Study Period (N = 547)	Control Periods	
			Same Year (N = 899)	Previous Year (N = 756)
All ACS	2202			
No. of daily admissions		13.3	18.0	18.9
Incidence rate ratio (95% CI)			0.74 (0.66–0.82)	0.70 (0.63–0.78)
P value			<0.001	<0.001
STEMI	957			
No. of daily admissions		6.1	7.8	8.0
Incidence rate ratio (95% CI)			0.77 (0.66–0.91)	0.75 (0.64–0.89)
NSTEMI	832			
No. of daily admissions		4.2	7.1	7.5
Incidence rate ratio (95% CI)			0.59 (0.49–0.71)	0.56 (0.46–0.67)
Unstable angina	413			
No. of daily admissions		3.1	3.1	3.4
Incidence rate ratio (95% CI)			1.00 (0.79–1.26)	0.91 (0.72–1.16)

10.1056/NEJMc2009166



# Atteinte rénale du SARS-COV-2

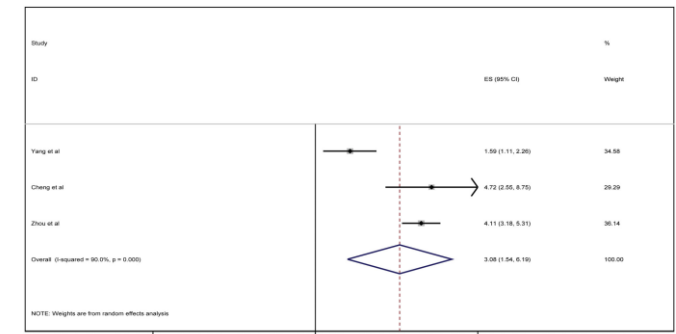
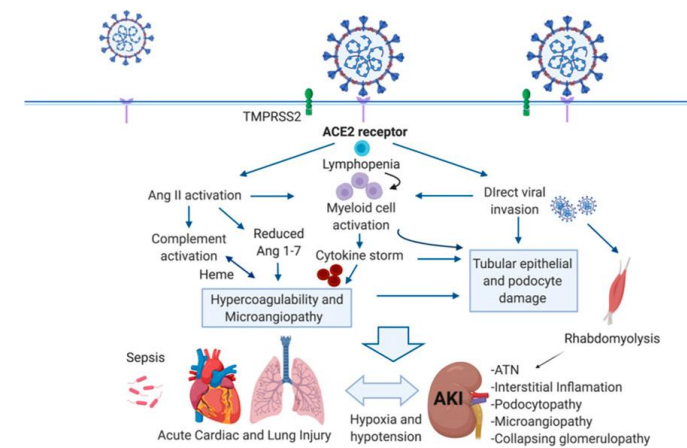
- Insuffisance rénale aigue

- Analyse de cohorte chinoise déjà en partie publiée (<https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>)
  - 333 patients, 56 ans, 16 % en réa: atteinte rénale dans 75% des cas, 65% Pu, 45% Hu, 5% IRA
  - Plus c'est grave plus l'atteinte rénale est fréquente, la sévérité de la pneumopathie.
  - L'atteinte rénale est de mauvais pronostic 11% de mortalité vs 1,5%
  - 198 patients avec suivi de 12 jours: 22% garde une Pu et Hu (80% initialement) et 10% IRA
  - Article très discutable, on ne connaît toujours pas l'origine de la protéinurie et suivi pas assez long et les 2/3 des patients publiés dans KI.

- Une petite méta-analyse qui finit avec deux articles <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1756323>
  - Le message est avoir une insuffisance rénale aigue est un marqueur de risque de mortalité dans la COVID-19 comme dans beaucoup de maladie.

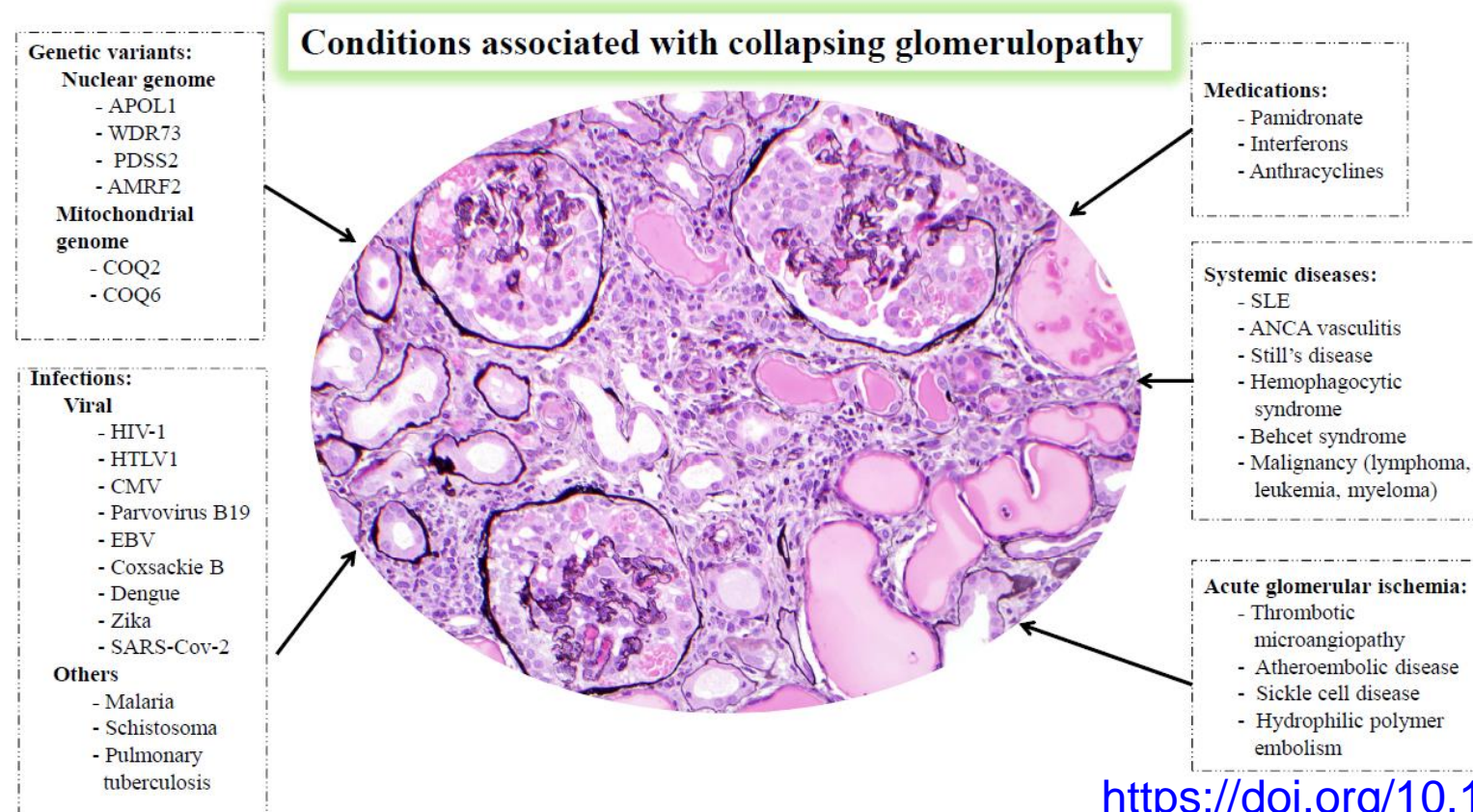
- Et un peu de médecine spéculative mais une belle figure

<https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>



# Le SARS-COV-2, une étiologie de HSF collapsante

- 4 cas rapportés et d'autres à venir.
- Rôle important du terrain.



# HTA, SRAA, ACE2 et COVID-19

- Aucune raison d'arrêter les IEC et sartans quand indiqué
- Aucune raison de les commencer sans indication
- Confirmation dans cinq articles récents:

30-50%  
IEC/sartans

- Chine: 1128 patients HTA, 64 ans [10.1161/CIRCRESAHA.120.317134](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134)
- Chine: 362 patients HTA, 66 ans [10.1001/jamacardio.2020.1624](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624)
- Italie: 6272 cas 30759 contrôles 68 ans [10.1056/NEJMoa2006923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923)
  - IEC/Sartans non associés au risque de l'attraper ou aux formes sévères
  - Les immunosuppresseurs augmentent le risque de l'attraper comme d'autres médicaments (diurétique anse)

- NY: IEC/Sartans non associés au risque de l'attraper ou aux formes sévères [10.1056/NEJMoa2008975](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975)
- Tricontinental: 15% IEC/Sartans [10.1056/NEJMoa2006923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923)
  - 8910 patients (49 ans) 5,8% de décès (55 ans)

- Plus qu'à attendre les essais randomisés

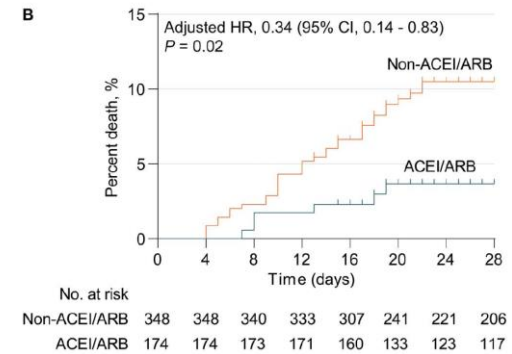
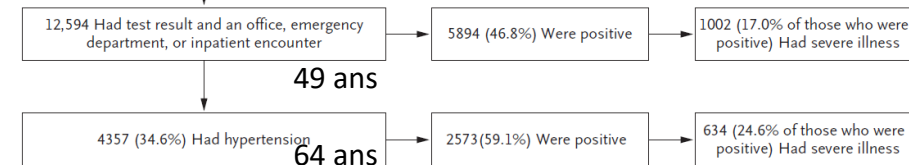


Table 3. ACEI/ARB and Non-ACEI/ARB Therapy and Comorbid Conditions in Patients With Hypertension

Characteristic	No. (%)			P value
	Total	ACEI/ARB	Non-ACEI/ARB	
All patients, No.	362	115	247	
Severe	173 (47.8)	57 (49.6)	116 (47.0)	.65
Nonsurvivor	77 (21.3)	21 (18.3)	56 (22.7)	.34

Table 4. Adjusted Odds Ratios for Covid-19 Associated with Use of RAAS Blockers and Other Antihypertensive Drugs.

Variable	Odds Ratio for Covid-19 (95% CI)*				
	ACE Inhibitors	ARBs	Calcium-Channel Blockers	Diuretics	Beta-Blockers
Severity of clinical manifestations†					
Mild to moderate	0.97 (0.88–1.07)	0.96 (0.87–1.07)	1.01 (0.92–1.10)	1.07 (0.97–1.19)	0.98 (0.89–1.07)
Critical or fatal	0.91 (0.69–1.21)	0.83 (0.63–1.10)	1.15 (0.91–1.44)	0.96 (0.74–1.26)	1.07 (0.84–1.37)



Risk Factor	Risk Factor Present	Risk Factor Absent	Odds Ratio (95% CI)
	no. of patients who died/total no. (%)		
>65 yr of age	147/1474 (10.0)	368/7436 (4.9)	1.93 (1.60–2.41)
Female sex	179/3571 (5.0)	336/5339 (6.3)	0.79 (0.65–0.95)
Coronary artery disease	103/1010 (10.2)	412/7900 (5.2)	2.70 (2.08–3.51)
Congestive heart failure	29/189 (15.3)	486/8721 (5.6)	2.48 (1.62–3.79)
Arrhythmia	35/304 (11.5)	480/8606 (5.6)	1.95 (1.33–2.86)
COPD	32/225 (14.2)	483/8685 (5.6)	2.96 (2.00–4.40)
Current smoker	46/491 (9.4)	469/8419 (5.6)	1.79 (1.29–2.47)
Receiving ACE inhibitor	16/770 (2.1)	499/8140 (6.1)	0.33 (0.20–0.54)
Receiving ARB	38/556 (6.8)	477/8354 (5.7)	1.23 (0.87–1.74)
Receiving statin	36/860 (4.2)	479/8050 (6.0)	0.35 (0.24–0.52)

Figure 1. Independent Predictors of In-Hospital Death from Multivariable Logistic-Regression Analysis.

# Insuffisance rénale chronique terminale et COVID-19

- Nous avons besoin de plus de données.
- Il n'y a que des cas rapportés et des séries de cas.
  - En transplantation: NYC Série Columbia de 15 cas (51 ans, 13% mortalité) <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030375> Montefiore NYC 36 cas (60 ans, 28% de mortalité) 10.1056/NEJMc2011117, Madrid, 26 cas (61 ans, 23% de mortalité)
  - En dialyse: Madrid, 25 cas (66 ans, 28% de mortalité) <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.024>
- Utilité de la ferritine pour le dépistage en HD <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.017>
- Les questions importantes à mon avis?
  - Mortalité ajustée sur l'âge, le surpoids, la morbidité CV
  - La thrombose dans cette population à risque
  - La thrombose des circuits de dialyse hors réanimation
  - L'accélération de la dégradation de la fonction rénale
  - L'impact de l'immunosuppression

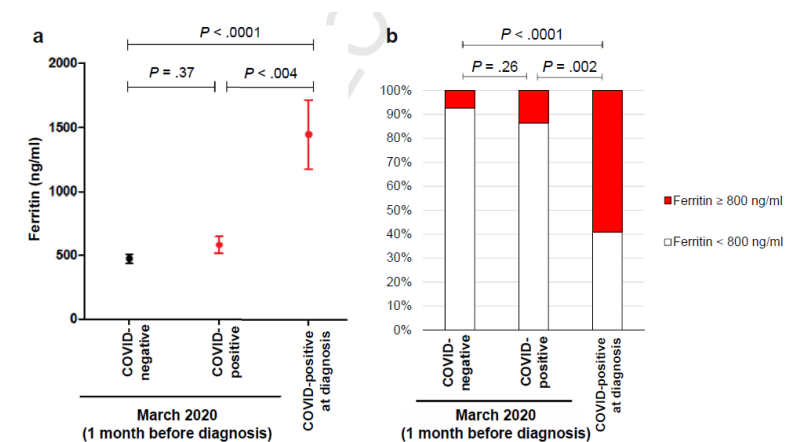


Figure 1 | Ferritin levels of patients at our center undergoing hemodialysis who tested negative (n = 268) and positive (n = 22) for coronavirus disease 2019 (COVID-19) before and at diagnosis. (a) Comparison of ferritin levels during the first week of March 2020 (before and at diagnosis). (b) Stacked bar chart showing the percentage of patients with ferritin levels  $\geq 800$  ng/ml and  $< 800$  ng/ml.



# COVID-19 et IRCT en France

Situation de l'épidémie de Covid-19 chez les patients

DERNIÈRE MISE À

JOUR :

04 mai 2020



2089 CAS (DIADEM + CRISTAL)

1602 dialysés et 487 greffés



3%

1%

341 DÉCÈS (DIADEM + CRISTAL)

272 dialysés et 69 greffés

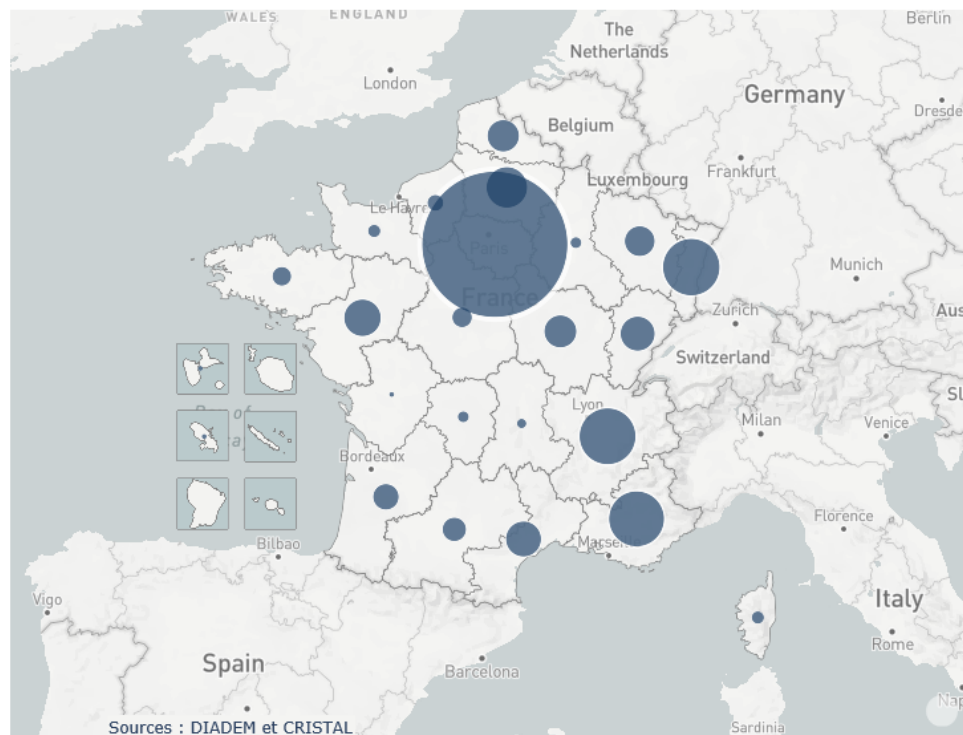


17%

14%

ces chiffres surestiment les cas graves et la mortalité dans cette population.

Nombre de patients IRCT touchés (DIADEM+CRISTAL)



Sources : DIADEM et CRISTAL

34% asymptomatiques

ERACODA: 289 patients analysés: 131 Tx, 158 dialysés

Mortalité: 17%

23%

	Patients décédés	Patients non décédés
Effectif	272	1330
	médiane (IQR)	médiane (IQR)
Age (an)	78.2 (71.9-84.9)	70.3 (58.3-79.4)
Ancienneté suppléance (an)	4.2 (1.8-6.9)	3.3 (1.5-7.1)
	%	%
FEMME	33,1	36,8
AGE_00_64	11,0	36,5
AGE_65_74	27,2	25,9
AGE_75_84	37,1	24,3
AGE_85plus	25,3	13,5
MALADIE_RESP	21,0	14,5
CANCER	8,9	9,4
ARTERITE	32,0	21,1
ATCD_AVC	14,0	12,3
CORONAROPATHIE	39,4	24,6
DIABETE	53,6	50,3
MAIGREUR	3,1	4,2
OBESITE	21,7	27,7

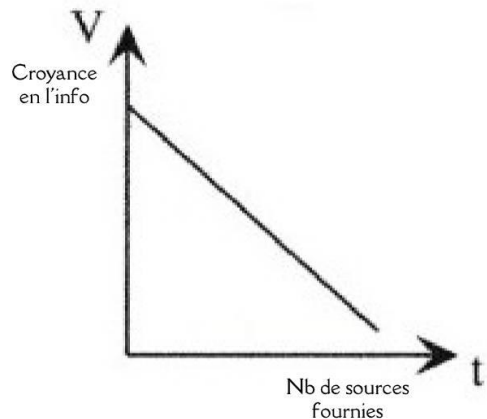
Les patients dialysés décédés sont plus âgés, plus des hommes, plus vasculaires et toujours le paradoxe de l'obésité chez le dialysé (pincettes).

<https://www.agence-biomedecine.fr/R-E-I-N-Reseau-Epidemiologique-et-Information-en-Nephrologie>

# Traitement



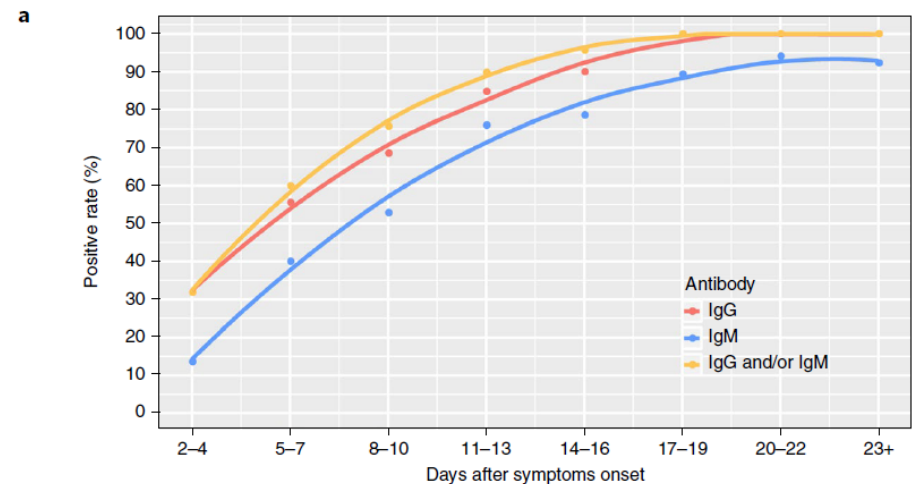
- Pour l'instant aucune preuve publiée et reviewé d'efficacité d'une approche
- 681 essais cliniques dans Clinical Trials dont le losartan et le ramipril.
- Remdesivir: et oui il est possible de faire des essais randomisés contre placebo dans la COVID-19
  - Lancet: ça marche pas
  - Fauci: a game changer



	Remdesivir group (n=158)	Placebo group (n=78)	Difference*
Time to clinical improvement	21.0 (13.0 to 28.0)	23.0 (15.0 to 28.0)	1.23 (0.87 to 1.75)†
Day 28 mortality	22 (14%)	10 (13%)	1.1% (-8.1 to 10.3)
Early ( $\leq 10$ days of symptom onset)	8/71 (11%)	7/47 (15%)	-3.6% (-16.2 to 8.9)
Late ( $> 10$ days of symptom onset)	12/84 (14%)	3/31 (10%)	4.6% (-8.2 to 17.4)
Clinical improvement rates			
Day 7	4 (3%)	2 (3%)	0.0% (-4.3 to 4.2)
Day 14	42 (27%)	18 (23%)	3.5% (-8.1 to 15.1)
Day 28	103 (65%)	45 (58%)	7.5% (-5.7 to 20.7)
Duration of invasive mechanical ventilation, days	7.0 (4.0 to 16.0)	15.5 (6.0 to 21.0)	-4.0 (-14.0 to 2.0)
Duration of invasive mechanical ventilation in survivors, days‡	19.0 (5.0 to 42.0)	42.0 (17.0 to 46.0)	-12.0 (-41.0 to 25.0)
Duration of invasive mechanical ventilation in non-survivors, days‡	7.0 (2.0 to 11.0)	8.0 (5.0 to 16.0)	-2.5 (-11.0 to 3.0)
Duration of oxygen support, days	19.0 (11.0 to 30.0)	21.0 (14.0 to 30.5)	-2.0 (-6.0 to 1.0)
Duration of hospital stay, days	25.0 (16.0 to 38.0)	24.0 (18.0 to 36.0)	0.0 (-4.0 to 4.0)
Time from random group assignment to discharge, days	21.0 (12.0 to 31.0)	21.0 (13.5 to 28.5)	0.0 (-3.0 to 3.0)
Time from random group assignment to death, days	9.5 (6.0 to 18.5)	11.0 (7.0 to 18.0)	-1.0 (-7.0 to 5.0)

# Un peu d'espoir

- Il y a bien une réponse anticorps dans cette maladie <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Il y a une immunité spécifique cellulaire et humorale contre le virus avec des anticorps neutralisants <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>



Days	2-4 (N = 22)	5-7 (N = 45)	8-10 (N = 70)	11-13 (N = 79)	14-16 (N = 70)	17-19 (N = 47)	20-22 (N = 17)	23+ (N = 13)
IgG	7	25	48	67	63	47	17	13
IgM	3	18	37	60	55	42	16	12
IgG and/or IgM	7	27	53	71	67	47	17	13

\* Number of serum samples with positive results

# En conclusion

- Plus de questions que de réponses, toujours
- Le déconfinement sera soit très simple, soit très compliqué et personne ne connaît la réponse.
- Dans le doute soyons prudent
- Mortalité importante parmi les patients dialysés et transplantés
- Importance de protéger les soignants et les soignés.
- Méfiez vous des informations non validées, croisez vos sources, doutez et critiquez
- Nous avons besoin d'essais randomisés et contrôlés

