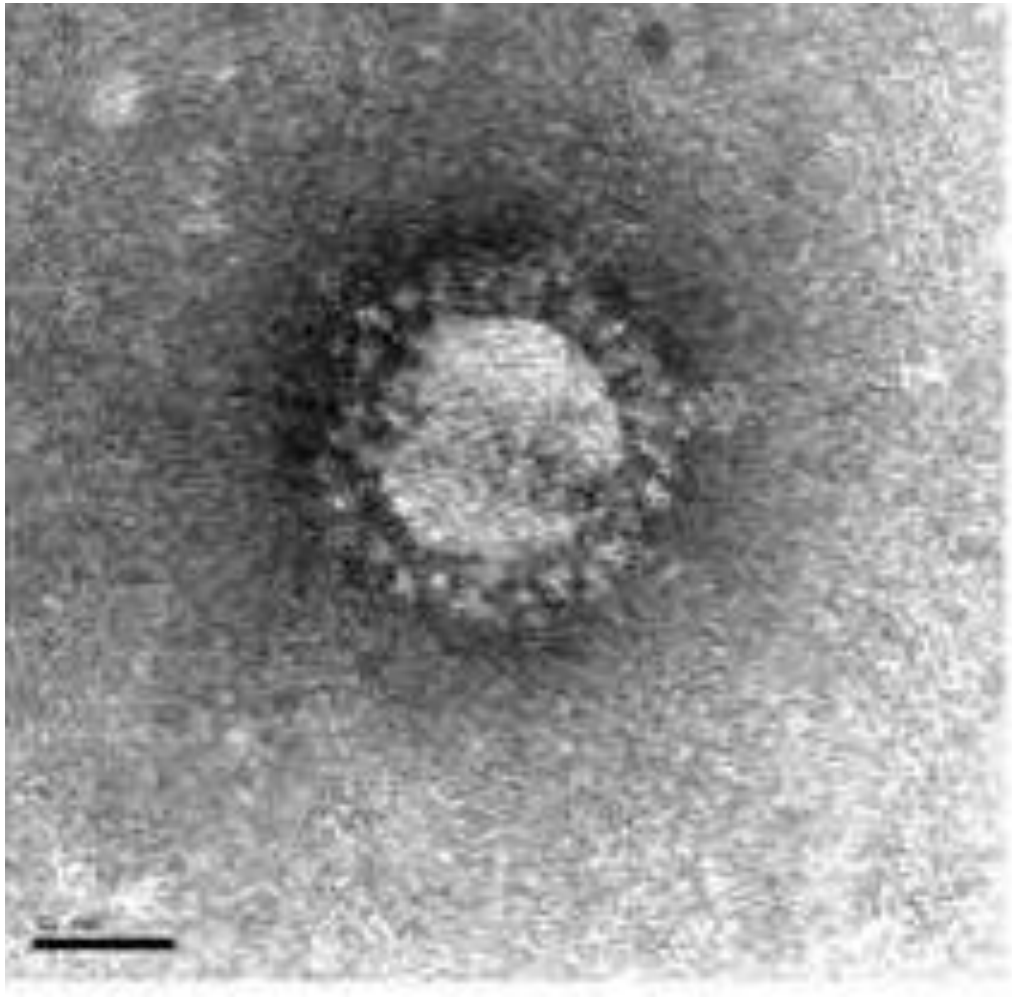
COVID-19 et Rein
Episode 3

Pr S. Burtey
Centre de néphrologie et transplantation rénale
AMU
AP-HM
Marseille

Le coupable

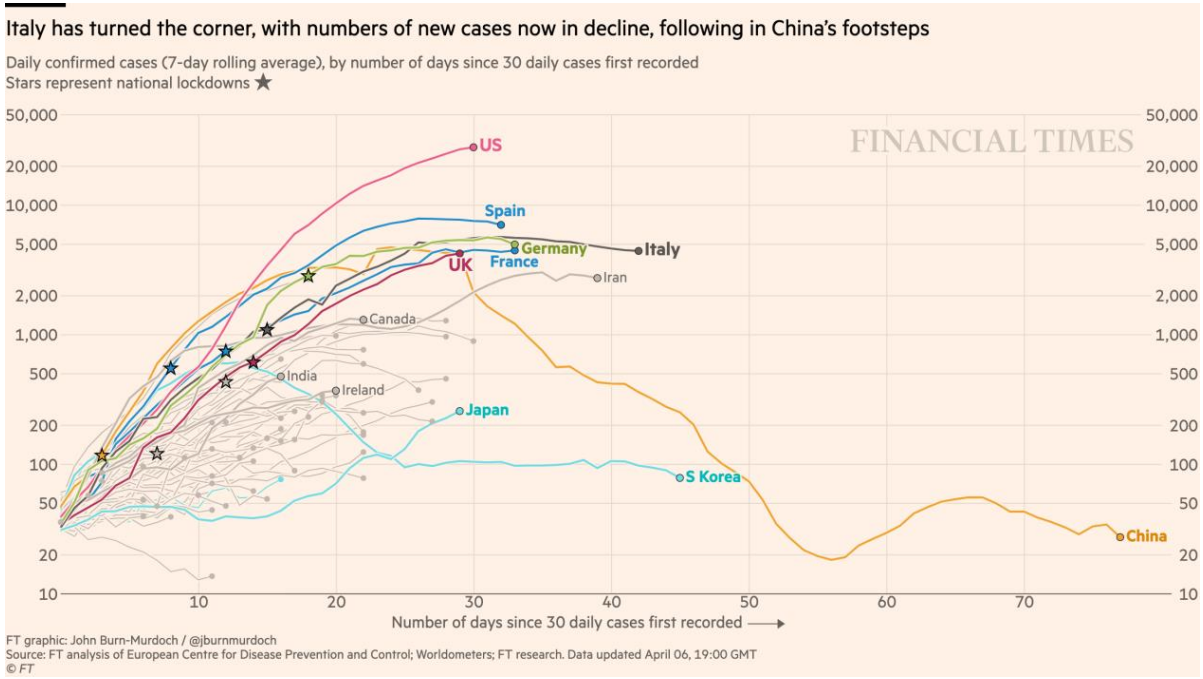


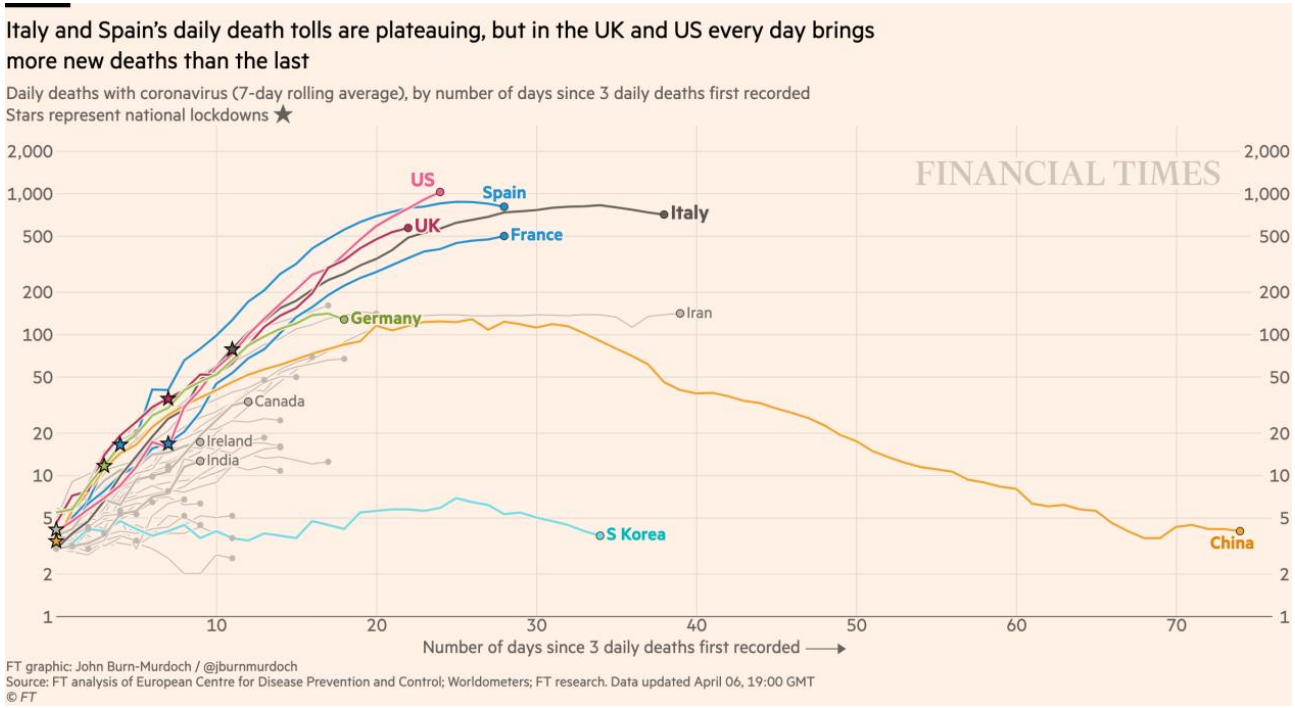
10.1016/j.cell.2020.04.004

Nouvelles du front

1 362 936 cas **76 373 morts**

https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html

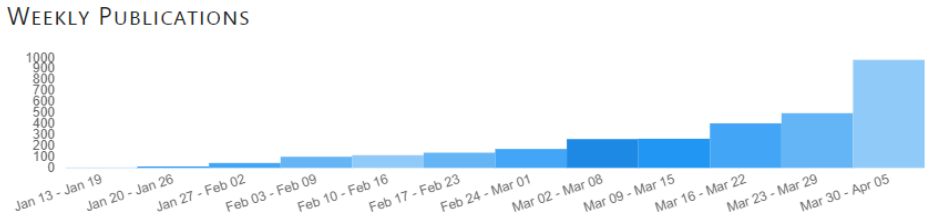




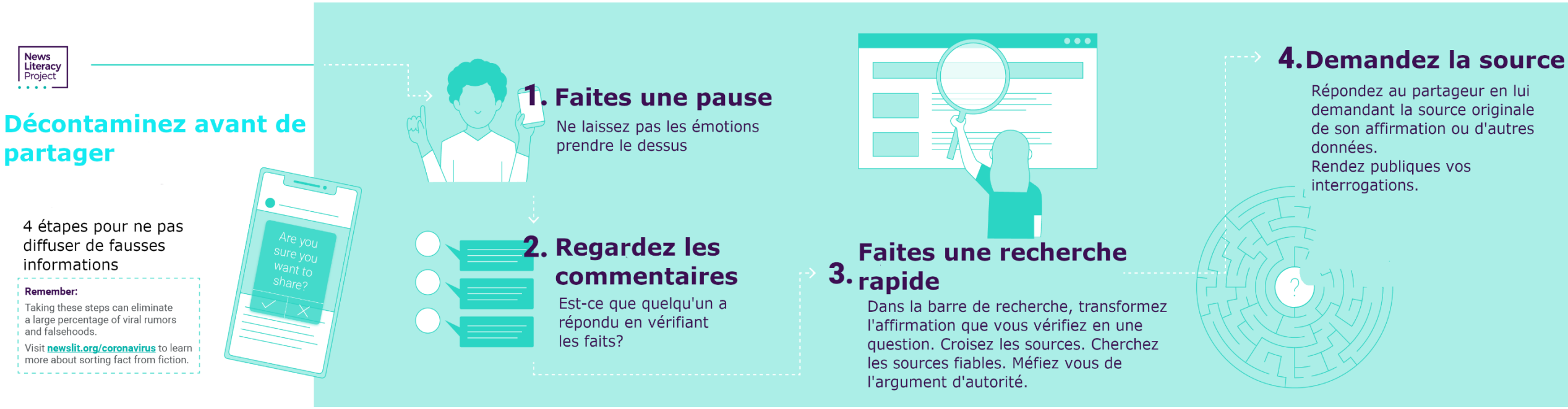
https://www.ft.com/coronavirus-latest

Un risque, la surchauffe informationnelle

- 2780 articles dans Pubmed (06/04/2020) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=covid-19
- 1217 preprints dans BioRxiv https://connect.biorxiv.org/relate/content/181
  - Vous êtes le reviewer… Nécessite une lecture attentive voir très attentive.
- 251 preprints dans arXiv https://arxiv.org/search/?query=covid-19
- 306 études dans ClinicalTrials https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=
  - 44 portant sur l'hydroxychloroquine
- Impossible de faire une revue exhaustive et le pb de la duplication des patients et du nombre fou d'avis et commentaires
- Ne culpabilisez pas et sachez vous déconnecter.
- Contrôler l'#Infodemic



Des conseils pour l’éviter



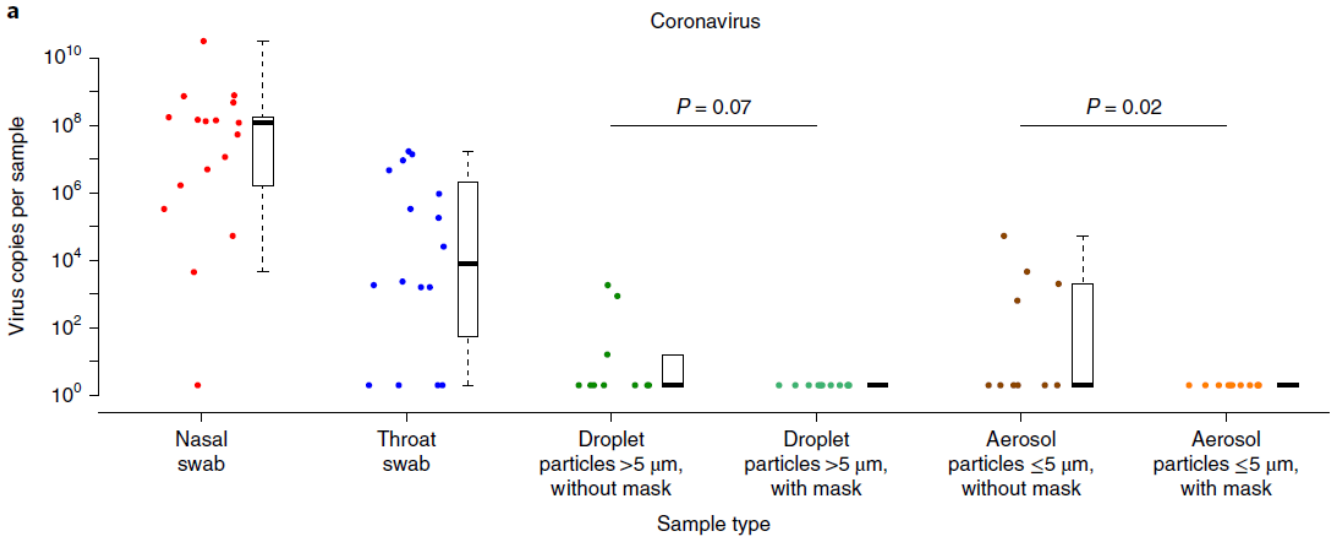
https://newslit.org/coronavirus/

Mode de transmission

- Gouttelette (direct et manuporté)
- Air: présence dans l'air des chambres des patients COVID19 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20039446v2 https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.982637v1 https://www.sciencemag.org/news/2020/04/you-may-be-able-spread-coronavirus-just-breathing-new-report-finds
- Selles https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4, présence sur les toilettes
- Le SARS-COV2 pourrait survivre dans les aérosols (3 hrs) et sur les surfaces (jusqu'à 3 jours sur le plastique et l'acier, jusqu'à 24 hrs sur le carton)
- Le masque chirurgical réduit la contamination par les aérosols et les gouttelettes. https://www.nature.com/articles/s41591-020-0843-2
- Tout sur les modèles: https://www.nature.com/articles/d41586-020-01003-6

Protection

- Malade et soignant doivent porter des masques chirurgicaux au minimum.
- Capital pour éviter les contaminations des soignants
- Nettoyez les surfaces et aérer au maximum les espaces clos (toilettes+++)



https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2

Protection

- Un article dérangeant
  - Corée du sud 4 patient covid-19
  - Toux 5 fois sur une boite de culture virus à 20 cm
  - Sans masque, masque chirurgical et coton
  - Interpréter avec prudence
  - Petit effectif et des données manquantes

Table. **SARS–CoV-2 Viral Load in Patient Samples, Petri Dishes, and Mask Surfaces**

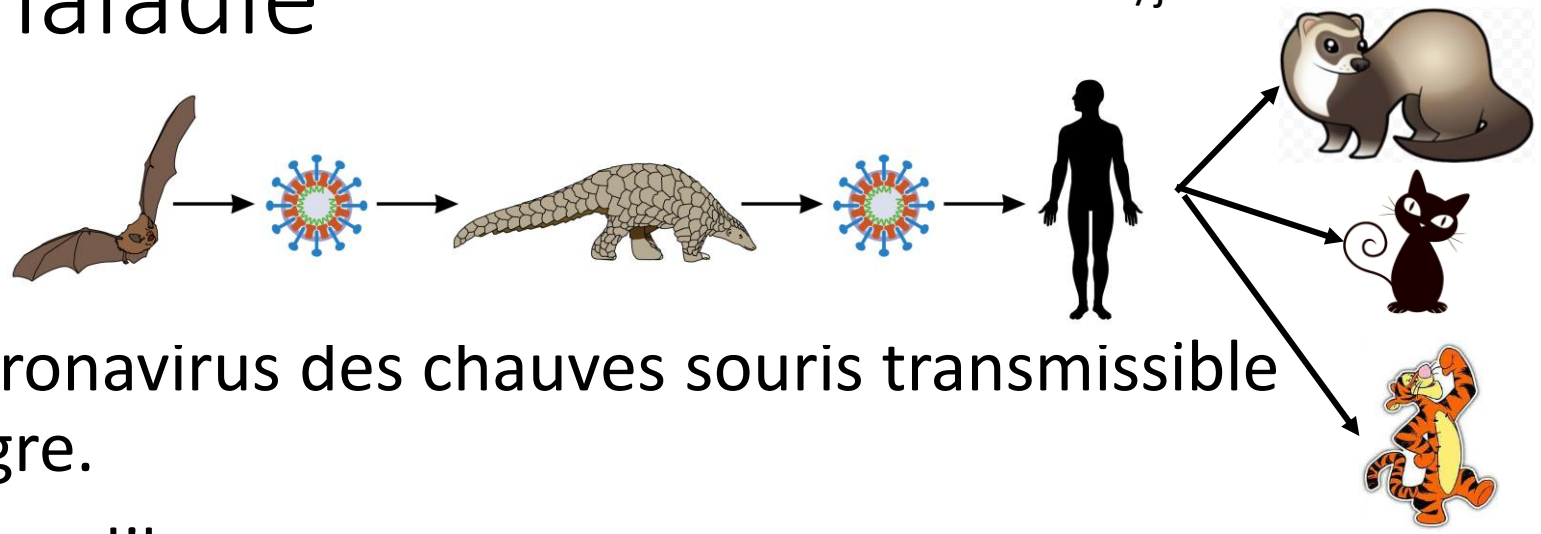
Characteristic	Patient 1 (Hospital A)	Patient 2 (Hospital A)	Patient 3 (Hospital B)	Patient 4 (Hospital B)
Age, *y*	61	62	35	82
Sex	Male	Female	Male	Female
Clinical diagnosis	Pneumonia	Upper respiratory infection	Upper respiratory infection	Pneumonia with ARDS
Symptom onset before admission, *d*	24*	4	5	10
Timing of the mask test, *hospital days*	8	4	2	14
Viral load, *log copies/mL*				
Nasopharyngeal swab	7.68	5.42	5.98	3.57
Saliva	4.29	2.59	5.91	3.51
Petri dish				
Coughing without a mask (before control)	3.53	2.14	2.52	ND
Coughing with a surgical mask	3.26	1.80	2.21	ND
Coughing with a cotton mask	2.27	ND	1.42	ND
Coughing without a mask (after control)	3.23	2.06	2.64	2.44
Mask surface				
Outer surface of surgical mask	2.21	2.11	2.63	2.59
Inner surface of surgical mask	ND	ND	2.00	ND
Outer surface of cotton mask	2.76	2.66	3.61	2.58
Inner surface of cotton mask	ND	ND	3.70	ND

ARDS = acute respiratory distress syndrome; ND = not detected; SARS–CoV-2 = severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2.
* Transferred from the other hospital.

Ann Intern Med. Published online April 06, 2020. doi:10.7326/M20-1342

Un virus et une maladie

10.1016/j.chom.2020.03.023

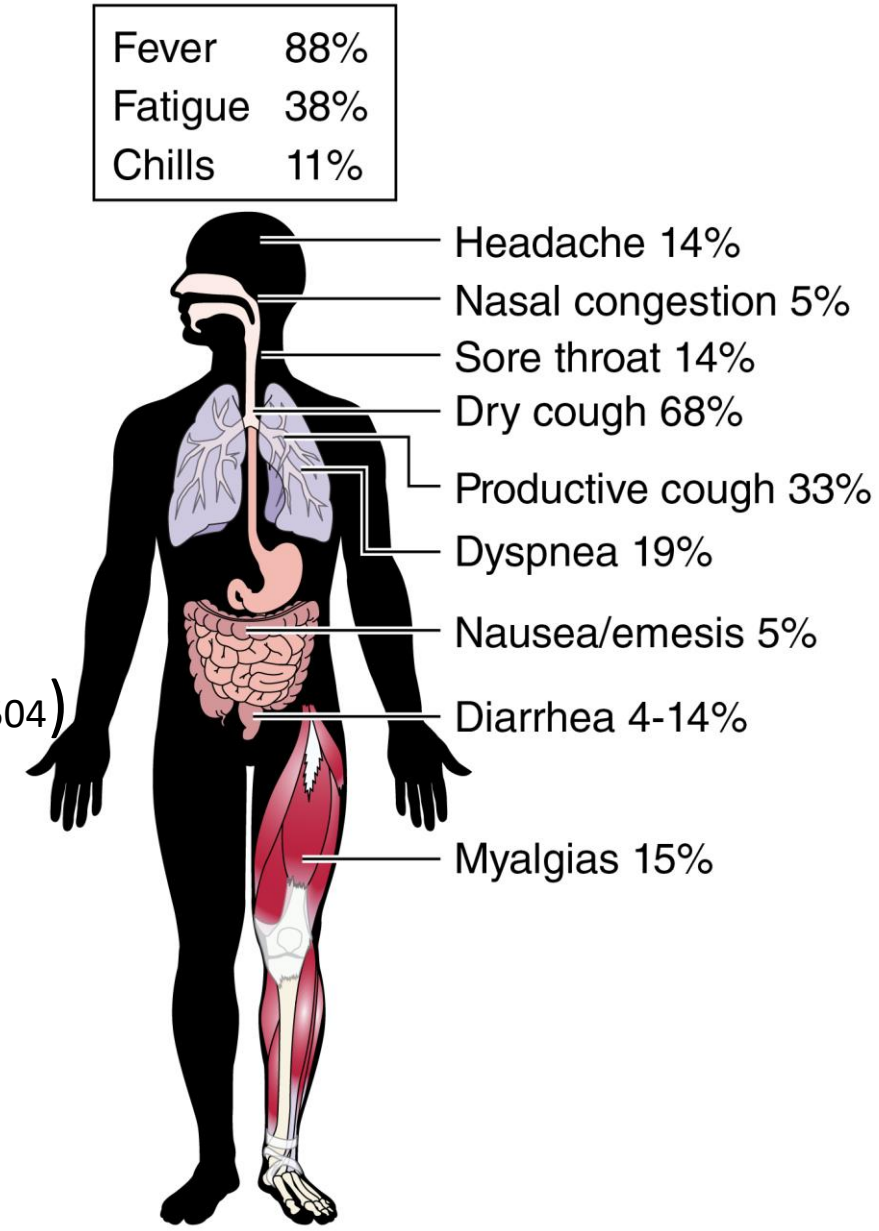


- SARS-CoV-2 est le virus
- COVID-19 est la maladie
- Virus de la famille des coronavirus des chauves souris transmissible au furet, au chat et au tigre.
- Le virus n'a pas été créé par l'homme https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9 https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5 https://www.nature.com/articles/s41586-020-2179-y
- Un anticorps et sa cible covidienne https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/02/science.abb7269
- 80% des cas asymptomatiques ou peu sévères
- 20% des cas plus sévères avec un tableau de pneumopathie interstitielle.
- 5% nécessitant la réanimation

https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001

Symptomatologie

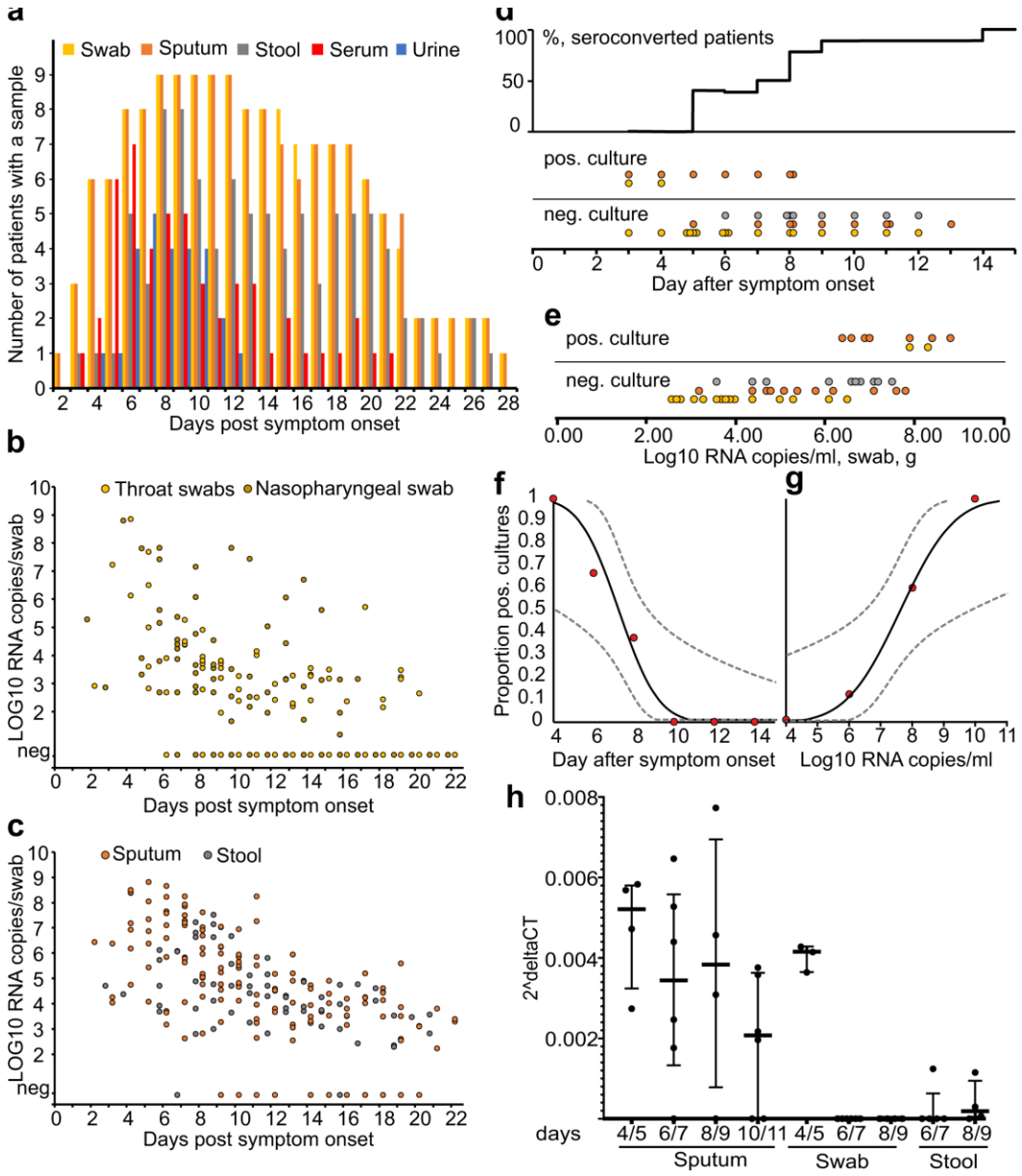
- La fièvre n'est pas forcément inaugurale
- Tableau de gastroentérite, y penser
- L'anosmie est un signe clinique : 5-20% des patients
- Une période à risque d'aggravation entre J7 et J10
- La durée d'incubation médiane est de 5 jours (10.7326/M20-0504)
- Eosinopénie
- Activation de la coagulation et risque thrombotique important
- Atteinte cardiaque (https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524)



https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

Symptomatologie

- Du virus dans la gorge et le nez
  - Surtout pendant les 7 premiers jours
- Du virus dans les crachats
  - Jusqu'à 14 - 21 jours
- Pas de virus dans le sang, les urines
- Dans les selles: on discute
- Seroconversion avec encore du virus
- Contagiosité jusqu'à 14 jours post début des symptômes



https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

La sévérité

- Mortalité en réanimation (24 patients) de 50%
  10.1056/NEJMoa2004500
- Mortalité: 4,7%, de 0,7% à 10,7% 10.1001/jama.2020.5788
- Les comorbidités ont un impact fort sur le fait de faire une forme grave. Attention au biais âge.
- La MRC semble un facteur de risque des formes sévères
- Dyspnée, Lymphopénie, hypoAlb, diminution de production IFNg, LDH, ferritinémie, ALAT, D-Dimer, IL-2R, IL-6, IL-10 et TNF-α augmenté sont associés à la sévérité.
  https://www.jci.org/articles/view/137244

COVID-19 cases based on pre-existing conditions

PRE-EXISTING CONDITION	CASES PER CONDITION (Counts are among the 7,162 cases with completed information on pre-existing conditions.)	PERCENT OF THOSE CASES THAT ARE: NON-HOSPITALIZED	NON-ICU	ICU
Chronic liver disease	41	59%	22%	17%
Current smoker	96	64%	23%	5%
Former smoker	165	48%	27%	20%
Chronic renal disease	213	24%	45%	26%
Immunocompromised	264	53%	24%	16%
Cardiovascular disease	647	37%	37%	20%
Chronic lung disease	656	55%	23%	14%
Diabetes mellitus	784	42%	32%	19%
Other chronic disease	1,182	49%	30%	14%
One or more	2,692	52%	27%	13%
None of the above	4,470	84%	7%	2%

Status unknown

Source: CDC Data as of March 28, 2020 at 12 p.m. EST. INSIDER

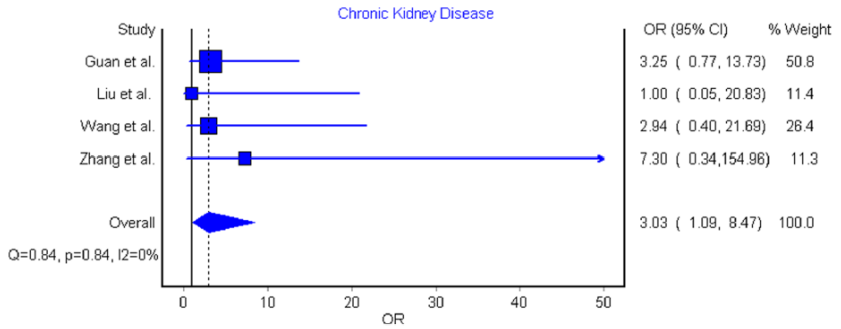


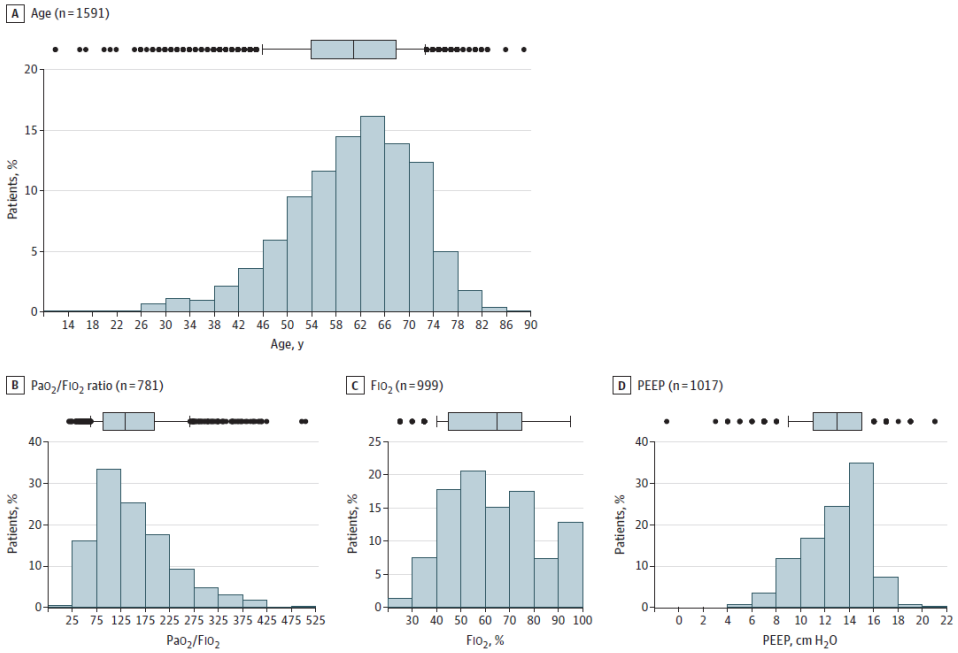
Fig. 1 Forest plot of demonstrating association of chronic kidney disease with severe COVID-19 disease

https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9

https://www.sciencealert.com/more-than-70-of-americans-hospitalised-with-covid-19-had-at-least-1-underlying-health-condition-the-cdc-says

Sévérité en Italie

- 1591 patients en réanimation, 82% hommes, age médian 63 ans, 50% HTA, 3% MRC,
- 88% ventilation mécanique, très hypoxique
- 58% encore en réa, 16% sortis et 26% de décès



COVID-19 indicates coronavirus disease 2019; PEEP, positive end-expiratory pressure; FIO_2, fraction of inspired oxygen; PaO_2, arterial partial pressure of oxygen. Boxplots show the 25th, 50th, and 75th percentiles (box); 10th and 90th percentiles (whiskers); and outlying points (circles).

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.5394
Published online April 6, 2020.

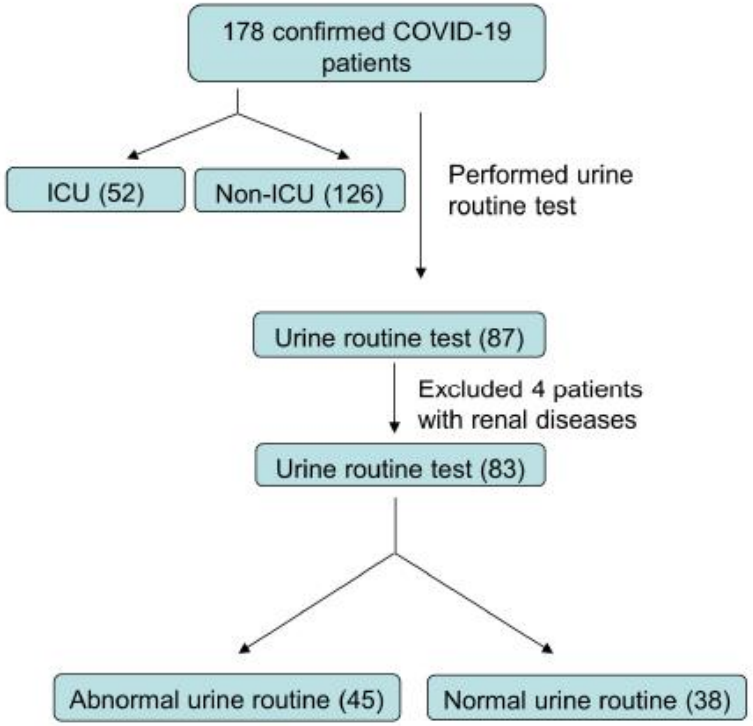
Insuffisance rénale aigue et COVID-19

Rien de neuf

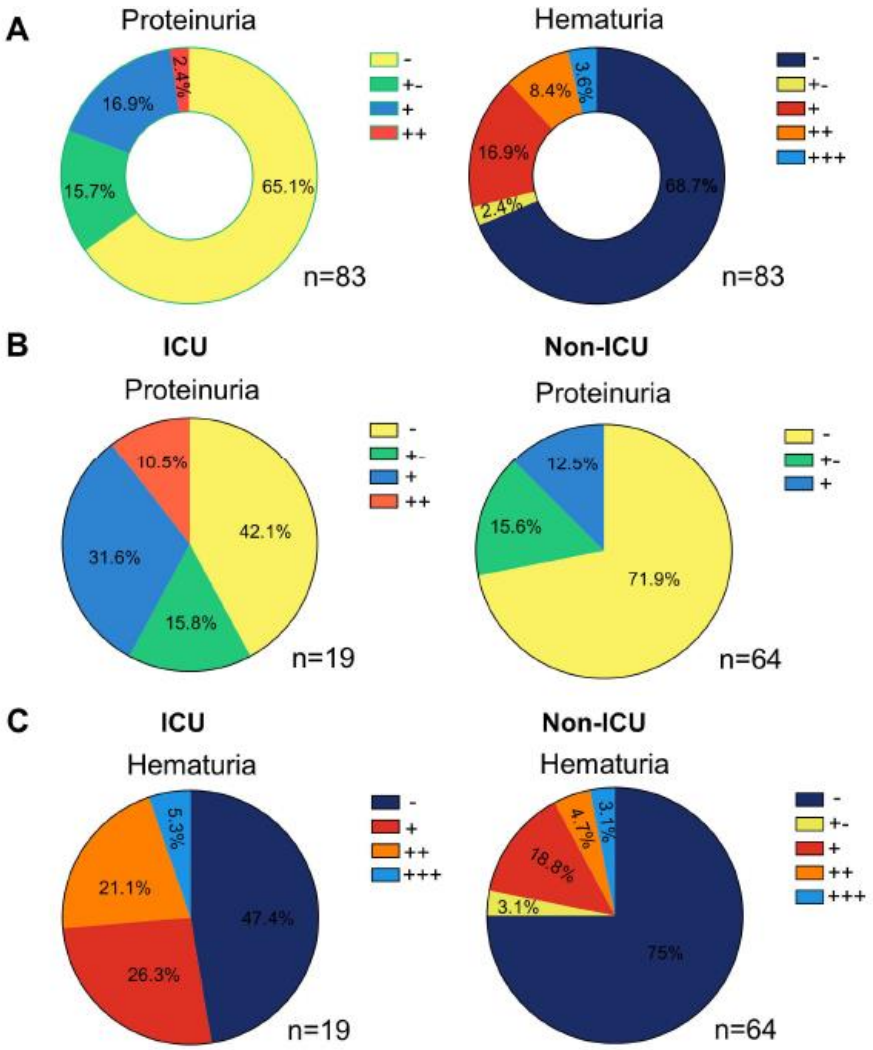
- Des séries chinoises entre 2 et 5% d'insuffisance rénale aigue. (peu de détails)
- Dans les séries réanimatoires fréquence plus importante (25%)
- Impact de l'IRA sur le pronostic est difficile à préciser devant la médiocrité des données.
- Une série de 700 patients: 4,5% IRA et pronostic vital corrélé à la fonction rénale (créat et protéinurie) à l'entrée. https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/fulltext
- **Une étude très rassurante: pas d'IRA au cours du covid-19** https://www.karger.com/Article/FullText/507471
- Protéinurie 4 articles: 20 à 60% de protéinurie souvent dès le diagnostic suggérant une atteinte inaugurale
- Conforte une atteinte rénale directe reflet de la sévérité et d'une virémie
- **A venir un papier dans KI sur autopsie d'une vingtaine de patients avec du virus dans le rein.**

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031120v2

Atteinte rénale aigue et COVID-19



Preprint chinois
Pas d'insuffisance rénale
Il6 plus élevé dans ceux en réanimation
Faible niveau méthodo



https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20051722

HTA, SRAA, ACE2 et COVID-19

- Aucune raison d'arrêter les IEC et sartans quand l'indication est là
- Aucune raison de les commencer sans indication

Table. Recommendations on the Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Professional society; source	Date of release	Key statements
HFSA, ACC, and AHA; https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19	March 17, 2020	"The HFSA, ACC, and AHA recommend continuation of RAAS antagonists for those patients who are currently prescribed such agents for indications for which these agents are known to be beneficial, such as heart failure, hypertension, or ischemic heart disease. In the event patients with cardiovascular disease are diagnosed with COVID-19, individualized treatment decisions should be made according to each patient's hemodynamic status and clinical presentation. Therefore, be advised not to add or remove any RAAS-related treatments, beyond actions based on standard clinical practice."
ESC Council on Hypertension; https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang	March 13, 2020	"The Council on Hypertension strongly recommend that physicians and patients should continue treatment with their usual anti-hypertensive therapy because there is no clinical or scientific evidence to suggest that treatment with ACEi or ARBs should be discontinued because of the Covid-19 infection."
ESH; https://www.eshonline.org/spotlights/esh-stabtement-on-covid-19/	March 12, 2020	• "In stable patients with COVID-19 infections or at risk for COVID-19 infections, treatment with ACEIs and ARBs should be executed according to the recommendations in the 2018 ESC/ESH guidelines." • "The currently available data on COVID-19 infections do not a support a differential use of RAS blockers (ACEI or ARBs) in COVID-19 patients."
Hypertension Canada; https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf	March 13, 2020	• "However, there is no evidence that patients with hypertension or those treated with ARB or ACE inhibitor antihypertensive therapy are at higher risk of adverse outcomes from COVID-19 infection." • "We endorse patients with hypertension to continue with their current blood pressure treatment."
The Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society; https://www.ccs.ca/images/Images_2020/CCS_CHFS_statement_regarding_COVID_EN.pdf	March 15, 2020	"The Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society strongly discourage the discontinuation of guideline directed medical therapy (GDMT) involving Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEi), Angiotensin Receptor Blockers (ARB) or Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors (ARNi) in hypertensive or heart failure patients as a result of the COVID-19 pandemic."
International Society of Hypertension; https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/	March 16, 2020	"[T]here is no good evidence to change the use of ACE-inhibitors or ARBs for the management of raised blood pressure in the context of avoiding or treating COVID-19 infection."
BCS and BSH; https://www.britishcardiovascularsociety.org/news/ACEi-or-ARB-and-COVID-19	March 19, 2020	"[T]he BCS and the BSH…share the view of the European Society of Hypertension and the Renal Association that patients should continue treatment with ACEi and ARB unless specifically advised to stop by their medical team."

Abbreviations: ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; BCS, British Cardiovascular Society; BSH, British Society for Heart Failure; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; HFSA, Heart Failure Society of America; RAAS, renin angiotensin aldosterone system.

doi:10.1001/jamacardio.2020.1282

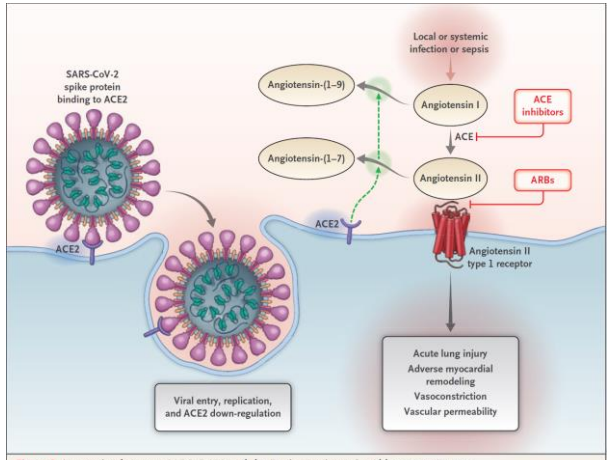


Figure 1. Interaction between SARS-CoV-2 and the Renin–Angiotensin–Aldosterone System.

10.1056/NEJMsr2005760

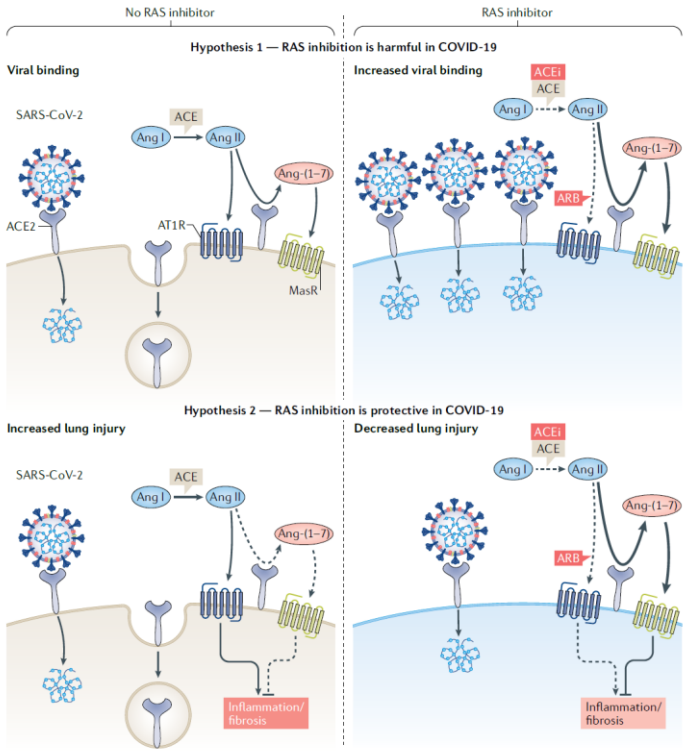


Fig. 1 | Possible effects of renin–angiotensin system inhibition on COVID-19. The competing hypothetical mechanisms

https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4

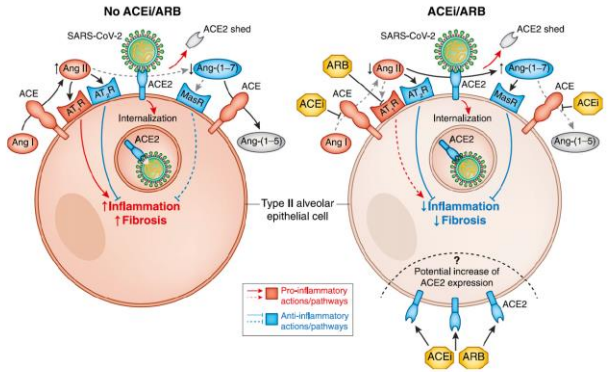


Figure 1. | Potential effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)–induced alterations to renin-angiotensin system pathways. SARS-CoV-2 binds to

https://doi.org/10.2215/CJN.03530320

Dialyse et COVID-19

- Nous avons besoin de plus de données.
- Expérience de Brescia (22 mars) https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.001
  - 20 transplantés, 5 décès, 4 réa, 3 sorties
  - 21 dialysés, 5décès et 4 sorties pas de dialysés en réa
  - 5 MRC: 2 décès et 2 sorties
- Expérience chinoise https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03
  - 5 patients
  - Aucun en réa
- Trois case reports
  - https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.03.001
  - https://doi.org/10.1159/000507417
  - https://www.karger.com/Article/FullText/507261

Table 1 Patient clinical and laboratory characteristics

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Clinical characteristics					
Age (years)	61	62	47	67	51
Sex	Male	Male	Female	Female	Male
Contact history with infected person	No	No	No	Yes	No
Other family members affected	No	No	No	Yes	No
Duration of dialysis (years)	7	3	5	1	1
Causes of renal failure	Hypertensive Nephropathy	Hypertensive Nephropathy	Chronic nephritis	Hypertensive Nephropathy	Hypertensive Nephropathy
Diabetes	No	No	No	Yes	No
Signs and symptoms					
Fever	Yes	No	Yes	Yes	No
Dry cough	No	Yes	No	No	No
Dyspnea	No	No	Yes	Yes	No
Fatigue	Yes	No	No	Yes	Yes
Diarrhea	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Abdominal pain	No	No	Yes	Yes	No
Laboratory characteristics					
White blood cell count, $x10^9$/L	6.84	7.50	7.73	10.76	5.03
Neutrophil count, x 10^9/ L	5.69	5.65	6.28	9.24	4.29
Lymphocyte count, x10^9/ L	0.63	0.84	0.80	0.92	0.49

Final Proof

Dialyse et covid-19

- Screening: important d’identifier pour trier
- Isoler les positifs
- Des masques pour les patient(e)s
- Protéger les soignant(e)s: air et surface (charlotte, lunette, masque FFP2, surblouse/tablier et gants)
- Nettoyer, nettoyer et nettoyer

Dialyse et Covid-19

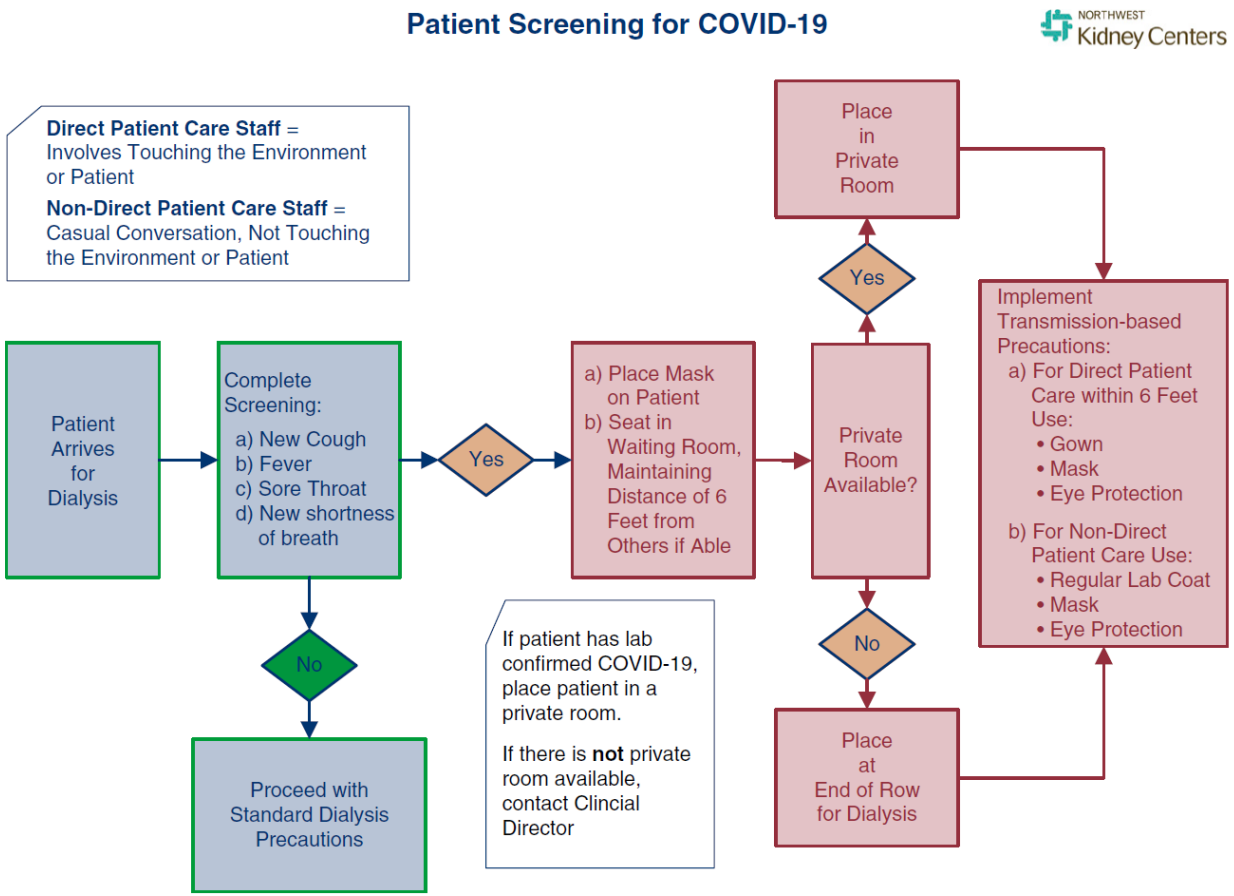


Figure 1. | Patient screening and disposition for coronavirus disease 2019 (COVID-19) symptoms.

https://doi.org/10.2215/CJN.03540320

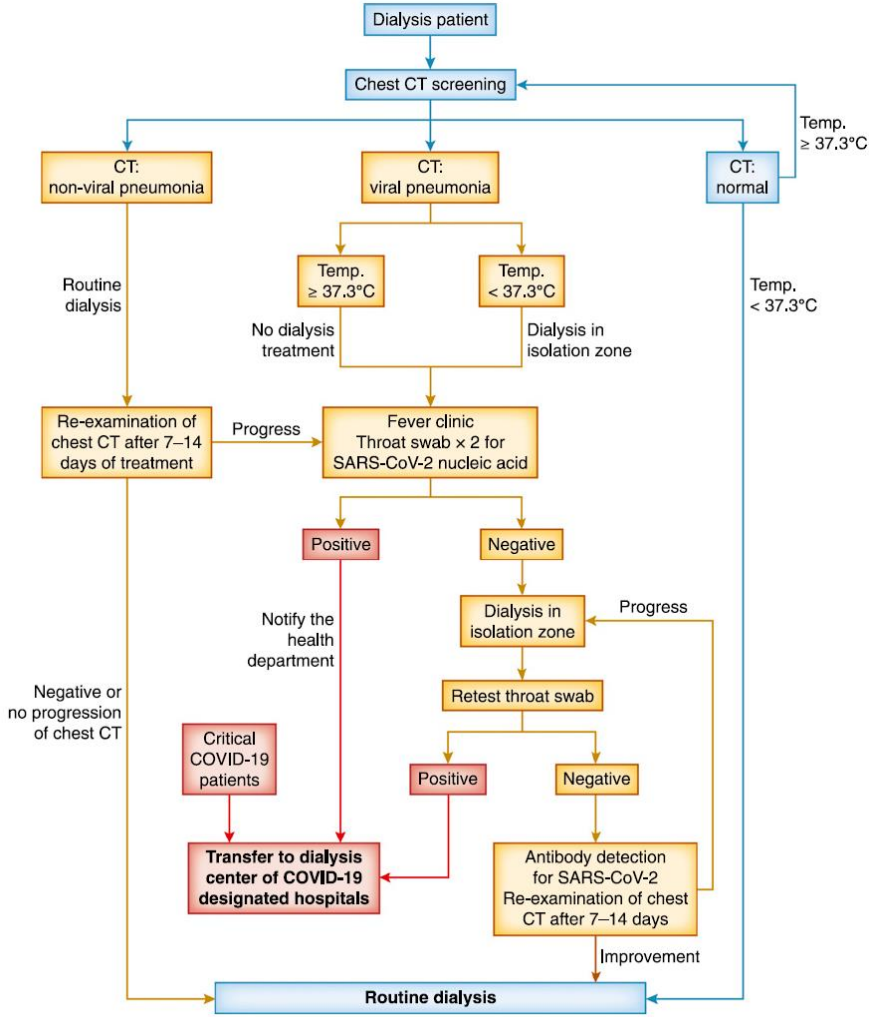


Figure 1. | Experience of managing hemodialysis patients to control COVID-19 in dialysis centers in the worst affected areas (Wuhan, China).

https://doi.org/10.2215/CJN.03420320

Transplantation

SARS-CoV-2 Positive Patients in SOT Recipients
out of 40531 alive SOT recipients (CNT data)

Age, COVID-19+ recipients	
Heart	67
Liver	63
Pancreas	47
Kidney	60
Lungs	56
Median age 61 yrs; Median 62 yrs Range (26-81)	

Gender, COVID-19+ recipients							
	Heart	Liver	Lungs	Pancreas	Kidney		
F	1	2		1	31	35	23%
M	16	19	8	1	72	116	77%
Totale	17	21	8	2	103	151	

	Heart	Liver	Pancreas	Lungs	Kidney	
Deaths	6	1		2	9	18

Death Prevalence in SOT 14.8%, mean age 65 **(vs 8% in age matched general population)**

Courtesy of Silvia Trapani and Massimo Cardillo, CNT

Transplant Live

COVID-19 et IRCT en France

BULLETIN N°2

Situation de l'épidémie de Covid-19 chez les patients dialysés et greffés rénaux en France

REIN agence de la biomédecine

DERNIÈRE MISE À JOUR :
6 avril 2020

1110 CAS
(851 dialysés et 259 greffés)

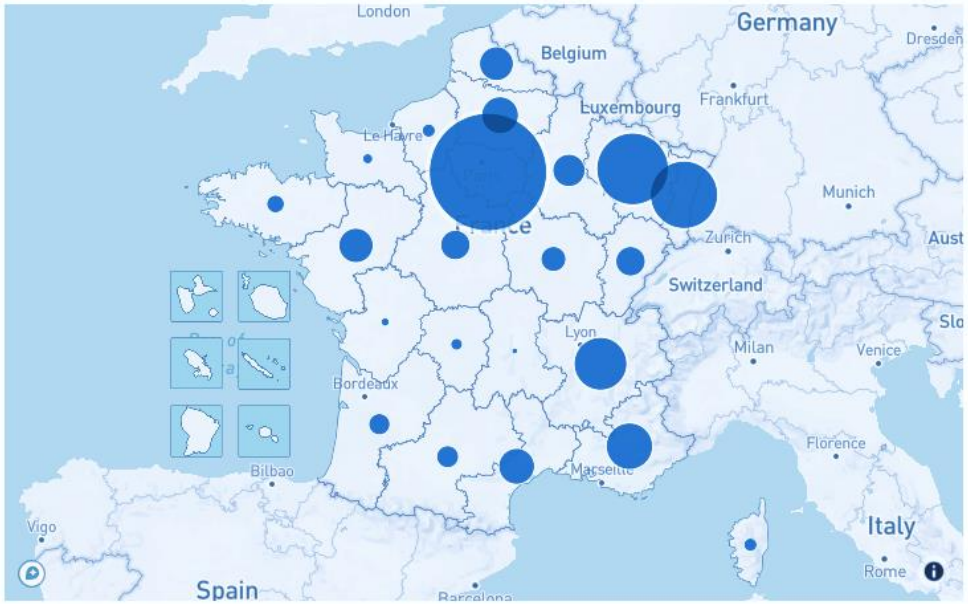
1,7% 0,6%

150 DÉCÈS
(123 dialysés et 27 greffés)

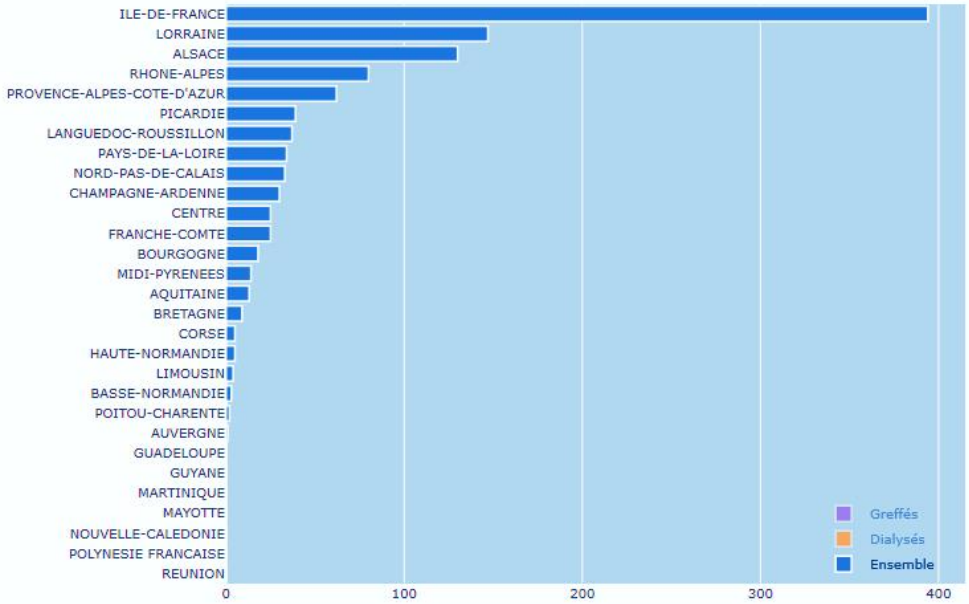
14% 10%

Les chiffres présentés sont à prendre avec précaution. Ils sont fournis à titre indicatif et ne peuvent être considérés comme étant exhaustifs. Par ailleurs, le nombre de patients asymptomatiques, non dépistés n'étant pas comptabilisé, ces chiffres surestiment les cas graves et la mortalité dans cette population.

Répartition spatiale des cas de Covid-19 chez les malades IRCT par régions



Nombre de cas de Covid-19 chez les malades IRCT par régions



Merci Pr O. Moranne

Traitement

- Pour l'instant aucune preuve d'efficacité d'une approche
- On peut distinguer (227 essais cliniques dans clinical Trials)
  - Les antiviraux et assimilés (APS)
  - Les antiinflammatoires (lutte contre la tempête cytokinienne)
  - Sartans
  - Biothérapies (plasma et cellules souches)
- Support
  - Anticoagulation

https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/covid-19_gihp-gfht-3_avril_final.pdf

Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitorage de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux *(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)*			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage *(> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine)* - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m² avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO		HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.		Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage *(> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine)* - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire | Risque élevé | Risque très élevé

NB: le risque faible n'est pas représenté

**Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose…*
Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

Traitement

- ACE2 humaine recombinante peut limiter l'infection de culture cellulaire, d'organoides vasculaires et d'organoides rénaux (10.1016/j.cell.2020.04.004)
- Ivermectine tue le virus en 48h in vitro (https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787)
- Plasma de convalescents (10.1001/jama.2020.4783) :5 patients avec un certains succès

En conclusion

- Plus de questions que de réponses
- Le rein est une cible du SARS-COV2
- Forte mortalité parmi les patients dialysés et transplantés
- Importance de protéger les soignants et les soignés.
- Nous allons avoir des réponses sur les thérapeutiques
- Méfiez vous des informations non validées, croisez vos sources, doutez et critiquez
- La crise passée nous devrons réfléchir à la politique éditoriale de crise