

# Le Masque et la plume

Petite revue de presse quotidienne...



Drs Cyril Quemeneur, Arthur James DAR Pitié-Salpêtrière  
Drs Bénédicte Grigoresco, Emmanuel Weiss, Stéphanie Sigaut DAR Beaujon  
Dr Mylene Defaye, CHU de Bordeaux SAR SUD

# Point épidémiologique

< **Données au 23/04/2020** >

COVID-19 - France

**120 804<sup>①</sup>**  
(+ 1 653)  
cas confirmés

**21 856<sup>①</sup>**  
(+ 516)  
cumul des décès

Données hospitalières

**29 219<sup>①</sup>**  
(- 522)  
hospitalisations

**42 088<sup>①</sup>**  
(+ 1 431)  
retours à domicile

**5 053<sup>①</sup>**  
(- 165)  
en réanimation

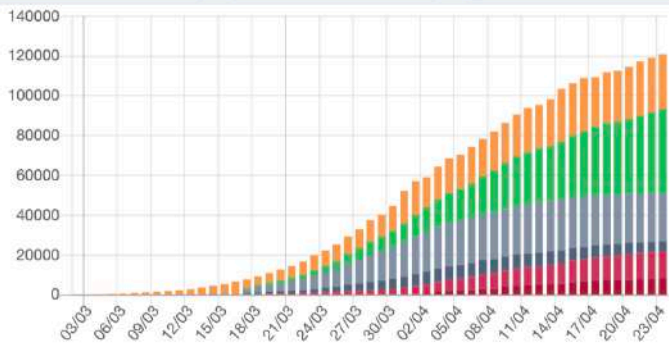
**13 547<sup>①</sup>**  
(+ 311)  
décès à l'hôpital

Données EHPAD et EMS

**26 840<sup>①</sup>**  
(+ 1 327)  
cas confirmés en  
EHPAD et EMS

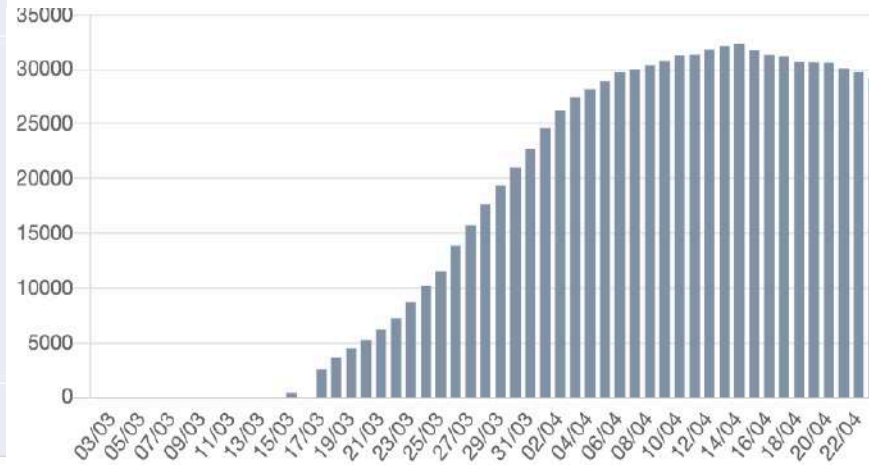
**37 379<sup>①</sup>**  
cas probables en  
EHPAD et EMS

**8 309<sup>①</sup>**  
(+ 205)  
décès en EHPAD  
et EMS



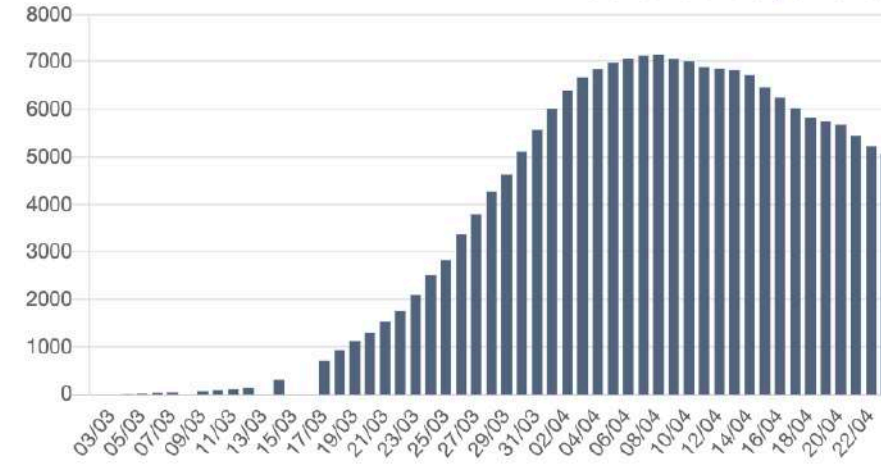
## Hospitalisation

Valeurs cumulées  
d'hospitalisations



## Réanimation

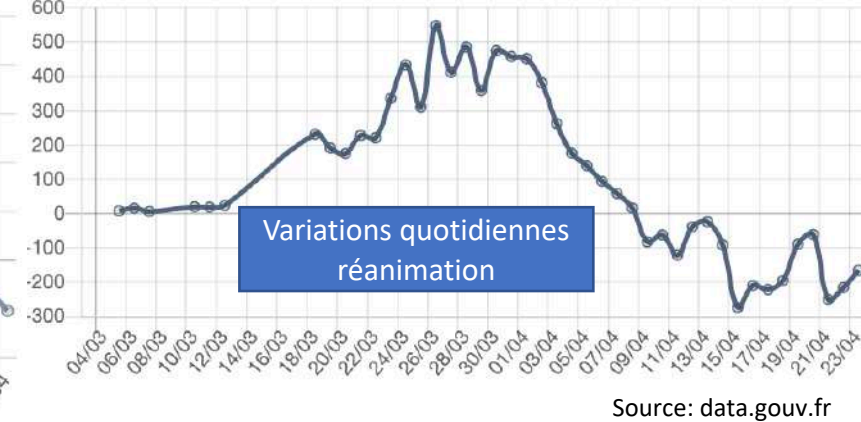
Valeurs cumulées  
patients réanimation



Variations quotidiennes  
hospitalisation

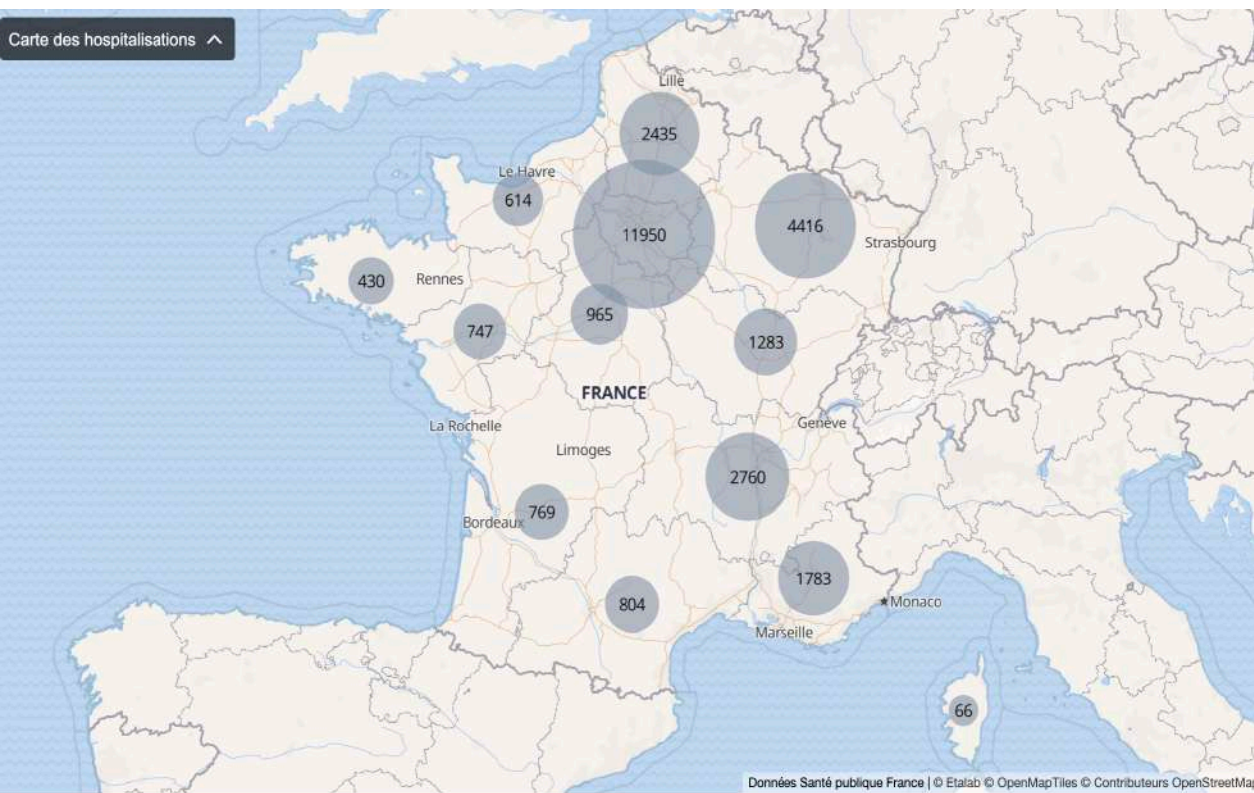


Variations quotidiennes  
réanimation

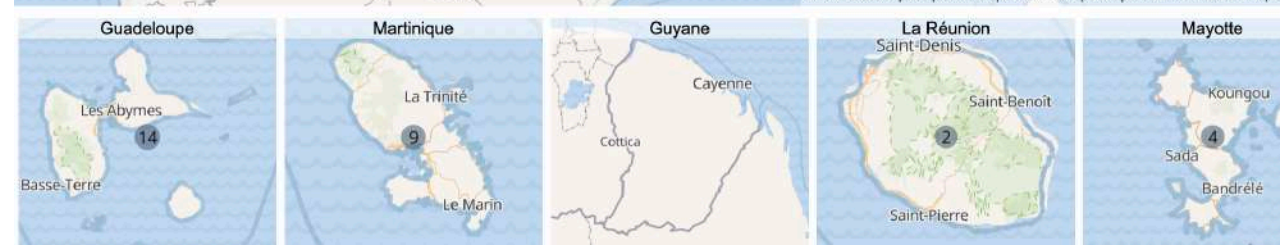
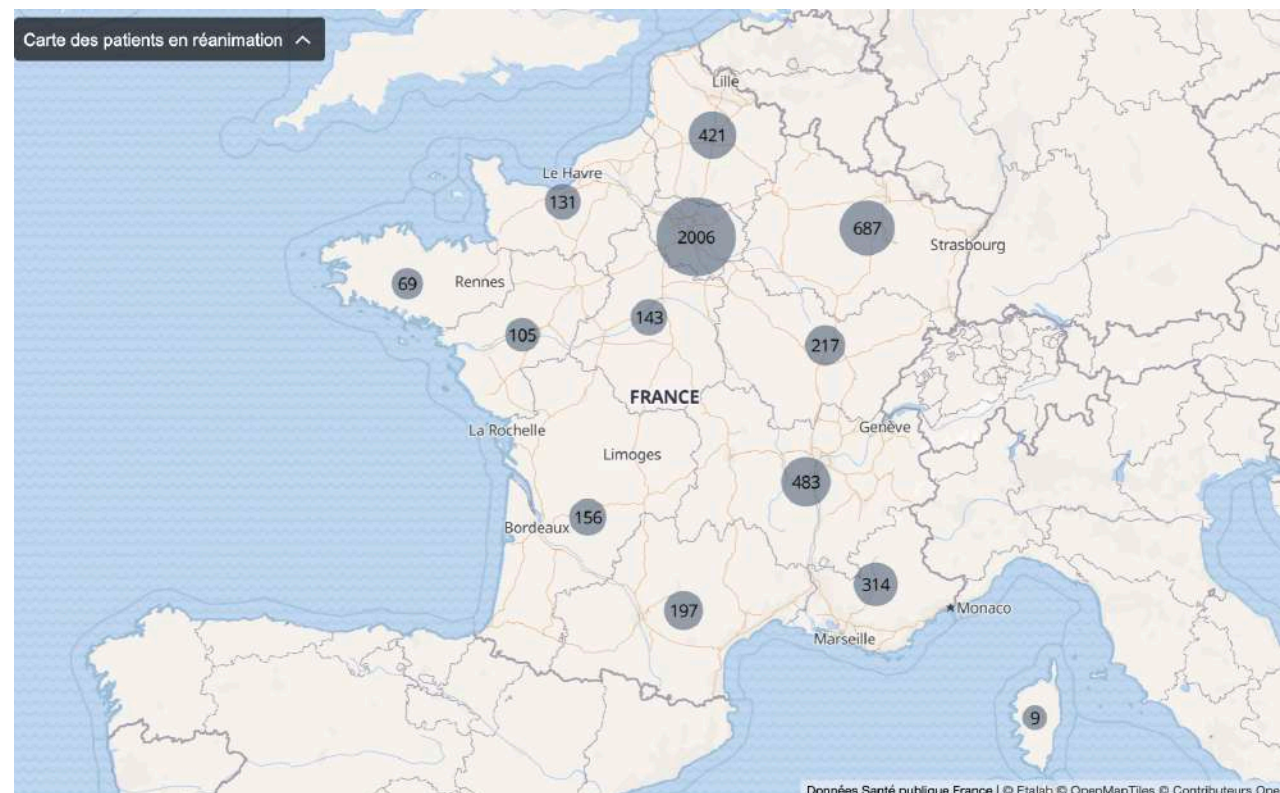


# Point épidémiologique

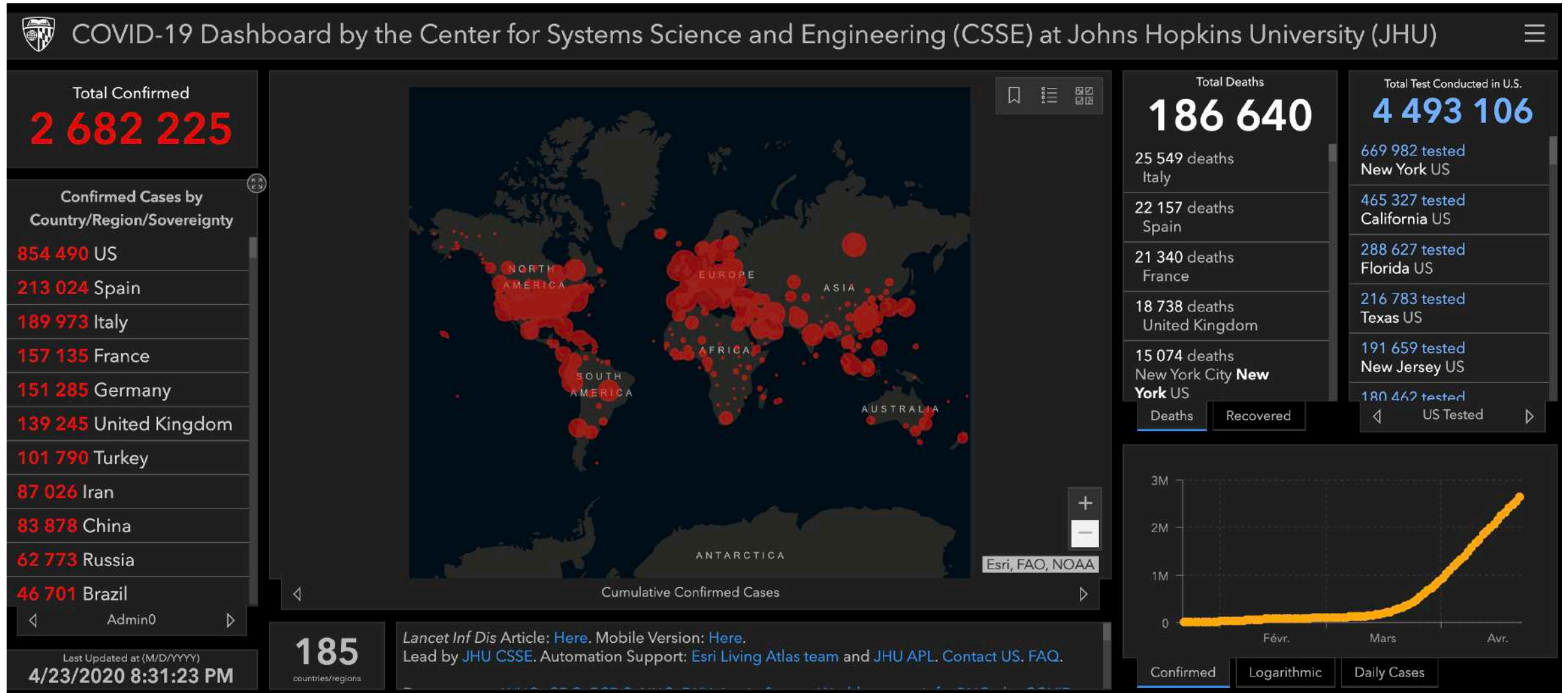
Carte des hospitalisations



Carte des réanimations



• LE MONDE le 23/04/2020 à 20h31



# SARS-CoV-2 et insuffisance rénale aiguë

*Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19, Cheng et al., Kidney International*

Cohorte prospective chinoise du 28/01 au 11/02 de 701 patients :

- formes sévères (FR > 30, SpO2 < 93%, P/F < 300)
- ou critiques (ventilation mécanique ou défaillance(s) d'organe(s))

Exclus : enfants, dialysés et transplantés rénaux

- DFG calculé par CKD-EPI
- Définition IRA selon KDIGO (sans critère diurèse)
- Seuil créat élevée : 84 µmol/L chez la femme, 104 µmol/L chez l'homme

Ajustement : âge, sexe, sévérité, comorbidités (IRC, BPCO, HTA, diabète, cancer, lymphocytes)

## Traitements reçus à l'admission

- Antiviraux : 73%, Antibiotiques : 71%, Corticoïdes : 37%
- **Antiviraux et corticoïdes + fréquents chez les patients avec une AKI**

## Traitements reçus au cours de l'hospitalisation

- Antiviraux : 94%
- Antibiotiques : 86%
- Corticoïdes : 55%
- Diurétiques : 10%
- **Diurétiques + fréquents chez les patients avec une AKI**

| Variables n (%)         | Tous (n=701) | Créatinine d'entrée normale (n=600) | Créatinine d'entrée élevée (n=101) | p       |
|-------------------------|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Age médian              | 63 (50-71)   | 61 (49-69)                          | 73 (62-79)                         | < 0,001 |
| Sexe masculin           | 367 (52,4)   | 294 (49)                            | 73 (72,3)                          | < 0,001 |
| Forme sévère            | 297 (42,4)   | 244 (40,7)                          | 53 (52,5)                          | 0,026   |
| Comorbidité(s)          | 297 (42,6)   | 237 (39,6)                          | 60 (60)                            | < 0,001 |
| IRC                     | 14 (2)       | 5 (0,8)                             | 9 (9)                              | < 0,001 |
| BPCO                    | 13 (1,9)     | 9 (1,5)                             | 4 (4)                              | 0,191   |
| HTA                     | 233 (33,4)   | 185 (30,9)                          | 48 (48)                            | 0,001   |
| Diabète                 | 100 (14,3)   | 84 (14)                             | 16 (16)                            | 0,606   |
| Cancer                  | 32 (4,6)     | 28 (4,7)                            | 4 (4)                              | 0,965   |
| Admission ICU           | 73 (10,4)    | 60 (10)                             | 13 (12,8)                          | 0,382   |
| Ventilation mécanique   | 97 (13,4)    | 75 (12,5)                           | 22 (21,8)                          | 0,012   |
| AKI                     | 36 (5,1)     | 24 (4)                              | 12 (11,9)                          | 0,001   |
| KDIGO 1                 | 13 (1,9)     | 10 (1,7)                            | 3 (3)                              |         |
| KDIGO 2                 | 9 (1,3)      | 4 (0,7)                             | 5 (5)                              |         |
| KDIGO 3                 | 14 (2)       | 10 (1,7)                            | 4 (4)                              |         |
| Urée (mmol/l)           | 5,7 +/- 3,9  | 4,8 +/- 2,3                         | 11 +/- 7                           | < 0,001 |
| Créatinine (µmol/l)     | 77 +/- 31    | 68 +/- 16                           | 132 +/- 39                         | < 0,001 |
| DFG (ml/min)            | 87 +/- 23    | 94 +/- 17                           | 48 +/- 13                          | < 0,001 |
| Pic créatinine (µmol/l) | 91 +/- 67    | 79 +/- 48                           | 163 +/- 109                        | < 0,001 |
| Protéinurie n (%)       | 194 (43,9)   | 157 (40,4)                          | 37 (69,8)                          | < 0,001 |
| Mortalité hospitalière  | 113 (16,1)   | 79 (13,2)                           | 34 (33,7)                          | < 0,001 |

## **14,4% de patients avec créatininémie élevée à l'entrée**

- Sexe Masculin, + agés, comorbides (IRC et HTA).
- Plus de formes sévères et de ventilation mécanique
- Plus d'insuffisance rénale aiguë (12% vs 4%)
- Plus de protéinurie et d'hématurie
- **Mortalité hospitalière supérieure (34% vs 13%)**

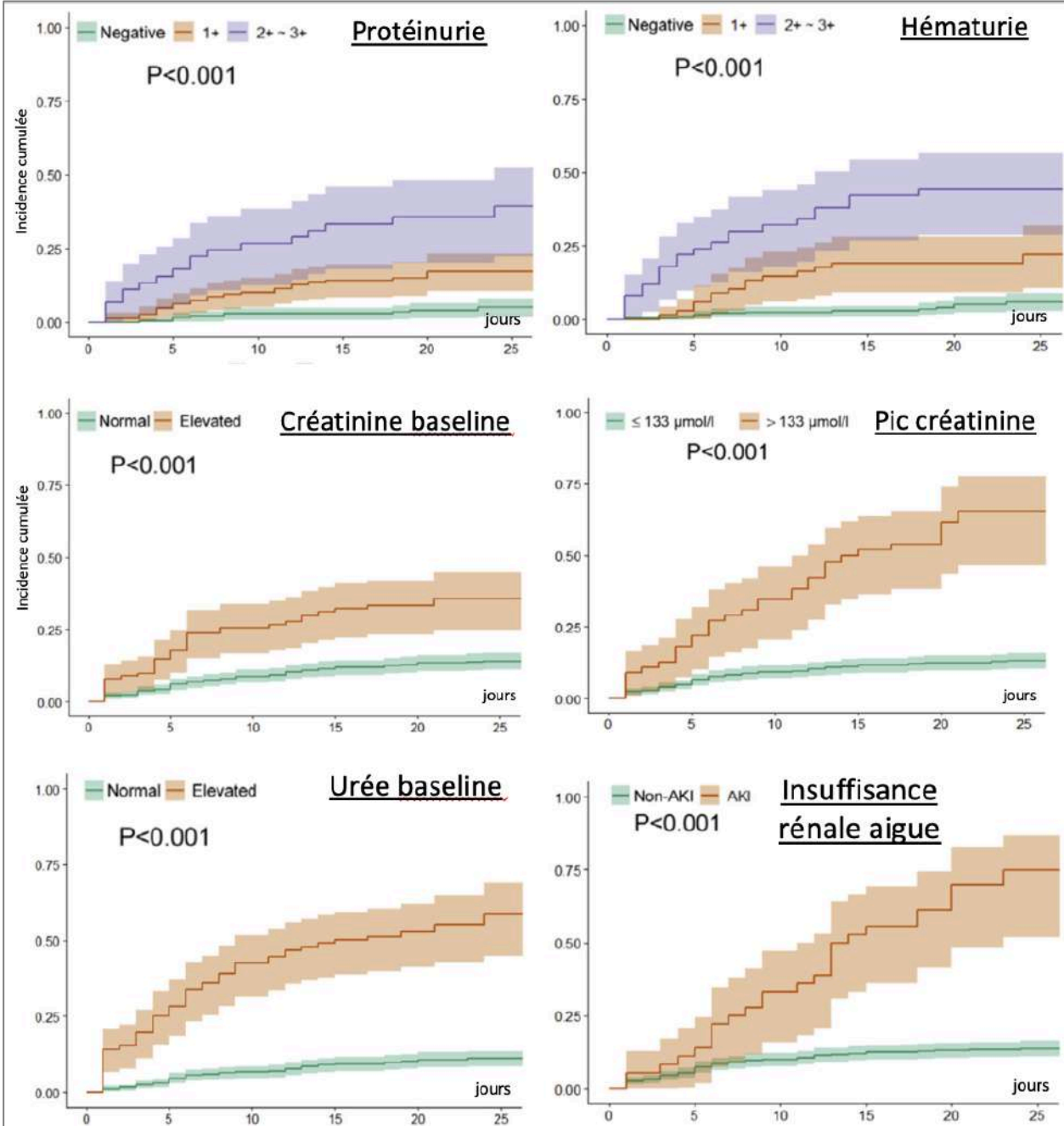


Figure: Incidence cumulée de décès intra-hospitaliers des patients COVID-19 en fonction des différents marqueurs rénaux

### Facteurs associés à la mortalité hospitalière après ajustement :

- Protéinurie et hématurie (quel qu'en soit le degré)
- Élévation de l'urée et/ou créatinine à l'admission
- Pic de créatininémie > 133  $\mu\text{mol/L}$
- Insuffisance rénale aigue  $\geq$  KDIGO 2

### Atteinte rénale dans cette série :

- Associée à un mauvais pronostic chez les patients avec une forme sévère ou critique de COVID-19
- d'autant plus que l'IRA est sévère

40% d'anomalies rénales (protéinurie et/ou hématurie, élévation urée et/ou créatinine) mais peu d'IRA (5,1%) :

- Sous estimée par l'absence de prise en compte du critère diurèse dans l'utilisation du KDIGO ?
- Créatinine déjà élevée à l'admission (hospitalisation tardive) ?

Mortalité très élevée dans cette étude chinoise avec cependant 10% seulement de patients hospitalisés en réanimation ?

Pas de data concernant l'EER

# COVID-19 ET ATTEINTE RÉNALE: UNE ANALYSE AUTOPSIQUE

Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with Covid19 in china, Su et al – Kidney International 9/04/2020

Analyse autopsique de 26 cas

ATCD : **11 patients diabétiques et/ou HTA**

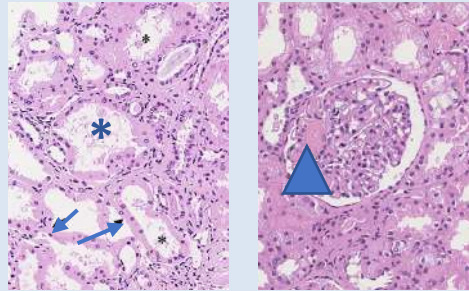
Age moyen 69 ans

**5 patients dialysés, 4 exposés à des néphrotoxiques**

## Microscopie optique

Lésions du **tubule proximal** modérée à sévère (22/26) :

- perte de bordure en brosse
- dégénérescence vacuolaire
- dilatation de la lumière tubulaire avec débris cellulaires
- voire nécrose tubulaire



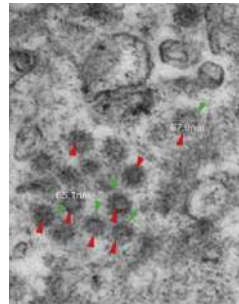
Flèche : Perte de bordure en brosse

\* : Débris nécrotiques intra tubulaires

Tête de flèche : Thrombus fibrineux glomérulaire

## Microscopie électronique

- Virus au niveau du tubule proximal
- **Obstruction des capillaires péritubulaires + glomérulaires par des globules rouges**
- **Activation endothéliale**
- **Lésions des podocytes**
- Pas d'agrégation plaquettaire

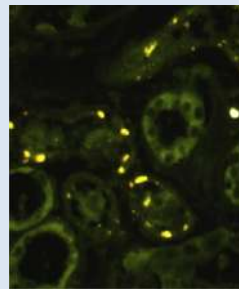


Flèches rouges : Particules virales au niveau de l'épithélium tubulaire proximal

Flèches vertes : Spikes viraux au niveau des podocytes

## Immunofluorescence

**Marquage Ac anti SARS CoV 2 + Pas de spécificité des lésions :** infiltrat lymphocytaire B et T, macrophages  
IF IgM et C3 non spécifique



Marquage Ac anti SARS CoV

## Atteinte virale directe par:

- **Lésion du tubule proximal avec obstruction capillaire**
- **Lésions des podocytes**
- **Activation endothéliale**

**A confirmer par d'autres séries**

# SARS-CoV-2 et tabagisme

Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19 <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3> Preprint

Étude monocentrique française

Estimation du tabagisme actif quotidien

139 patients ambulatoires, 343 patients hospitalisés (non ICU)

Comparaison avec le taux de fumeurs actifs (quotidien) dans la population française en 2018

## Calcul du ratio standardisé d'incidence (RSI) :

- % fumeurs Covid-19/% fumeurs attendu dans pop française
- Après ajustement sur le sexe et l'âge

**4,4% de fumeurs dans la cohorte « hospitalisés »**  
**5,3% de fumeurs dans la cohorte « ambulatoires »**  
**25,4% de fumeurs dans la population française**

RSI ambulatoire : 0,197 (0,094-0,41)

RSI hospitalisés : 0,246 (0,148-0,408)

**Pas de différence entre ambulatoire et hospitalisé (p=0.63)**

| Variable n (%)   | Ambulatoires    |                  |                  | Hospitalisés    |                   |                   | p        |
|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------|
|                  | Tous<br>n = 139 | Hommes<br>n = 64 | Femmes<br>n = 76 | Tous<br>n = 343 | Hommes<br>n = 206 | Femmes<br>n = 137 |          |
| Age médian (IQR) | 43 (32-55)      | 43 (32-55)       | 44 (32-54)       | 65 (54-77)      | 66 (54-76)        | 66 (55-79)        | < 0,0001 |
| Tabagisme actif  | 7 (5,3)         | 3 (5,1)          | 4 (5,5)          | 15 (4,4)        | 11 (5,4)          | 4 (2,95)          | 0,675    |
| HTA              | 16 (12,1)       | 9 (15,3)         | 7 (9,6)          | 142 (41,4)      | 85 (41,3)         | 57 (41,6)         | < 0,0001 |
| Diabète          | 7 (5,3)         | 4 (6,8)          | 3 (4,1)          | 95 (27,7)       | 54 (26,2)         | 41 (29,9)         | < 0,0001 |
| Obésité          | 10 (7,6)        | 4 (6,8)          | 6 (8,2)          | 48 (14,4)       | 29 (14,6)         | 19 (14,1)         | 0,045    |
| Immunodépression | 4 (3)           | 3 (5,1)          | 1 (1,4)          | 61 (17,8)       | 34 (16,5)         | 27 (19,7)         | < 0,0001 |
| BPCO             | 2 (1,5)         | 2 (3,4)          | 0 (0)            | 27 (7,9)        | 18 (8,7)          | 9 (6,6)           | 0,0095   |

p comparant le groupe ambulatoire du groupe hospitalisé

**Taux de fumeurs significativement plus faible chez les patients COVID-19 par rapport à la population générale**

**Impossible de conclure à une association entre tabagisme et sévérité de l'atteinte :**

- Nombre de fumeurs faibles
- Pas de différence entre les 2 cohortes mais pas d'ajustement sur les autres comorbidités
- Patients de réanimation exclus



# SARS-CoV-2 et Tabac: Hypothèse expérimentale à ces données épidémiologiques ?

A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications <https://doi.org/10.32388/FXGQSB>

## Arguments pour un rôle du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR, récepteur de la neurotransmission) dans la physiopathologie de l'infection par SARS-CoV-2 ?

### Tropisme neurologique du SARS-CoV-2 ?

- Manifestations neurologiques fqtes dans le COVID-19
- Tropisme neurologique démontré d'autres  $\beta$ -coronavirus avec envahissement du SNC via l'épithélium olfactif
- **Possible rôle dans l'atteinte respiratoire** des malades (délai compatible entre 1ers symptômes et atteinte respiratoire)

### Possible relation entre nicotine et ACE2 ?

- ACE2 : principal récepteur de SARS-CoV-2
- Lien suggéré dans la littérature entre système nicotinique et système rénine angiotensine
- Jamais démontré dans les infections virales

### Rappel :

Mécanisme physiologique anti-inflammatoire de la voie nAChR via le nerf vague : atténuation de la réponse inflammatoire avec contrôle de la production de cytokines par les macrophages (mécanisme décrit chez les patients diabétiques et obèses de façon acquise).

### Action bloquante de SARS-CoV-2 sur les nAChR et réponse inflammatoire?

1. Structure du virus compatible avec un bloqueur du nAChR
  2. Modulation / dérégulation des récepteurs nicotiques à l'Acétylcholine nAChR par le virus pourrait expliquer l'état inflammatoire:
    - Au niveau pulmonaire (lésions pulmonaires diffuses) : Présence de nAChR dans l'épithélium pulmonaire / Lors infection SARS-CoV-2 libération massive de cytokines proinflammatoires par les macrophages pulmonaires
    - Au niveau vasculaire (thromboses diffuses): présence de récepteurs nAch / Augmentation réactivité plaquettaire par SARS-CoV-2 probable par ce mécanisme
- la Nicotine ou des agents Nicotiques allo ou orthostériques (Agoniste nAChR) pourraient s'opposer à ces actions

# SARS-CoV-2 et Tabac: Hypothèse expérimentale à ces données épidémiologiques ?

*A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications* <https://doi.org/10.32388/FXGQSB>

Les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine joueraient un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'infection par SARS-CoV-2

La nicotine et les agents nicotiques pourraient donc être des thérapies potentielles : essai thérapeutique (patches et autres agents nicotiques à venir)

L'Ivermectine est un modulateur positif d'un type de nAChR et inhibe la réplication de SARS-CoV-2 in vitro (étude expérimentale récente)

Les relations entre l'ACE2 et les nAChR restent à établir

Niveau de preuve faible pour l'instant :

Etude pré-print

Rationnel physiopathologique intéressant

Plusieurs hypothèses formulées sans aucun lien de causalité prouvé pour le moment avec SARS-CoV-2

**Distinction faite par les auteurs entre l'intérêt potentiel propre de la nicotine sur le virus et l'effet délétère du tabac pour la santé**

# Une réa/Une photo...

Mettons à l'honneur nos réanimations dans  
Le Masque et La Plume:  
Nous avons décidé de publier des photos  
des différentes équipes de France.  
Adressez-nous les photos de vos équipes à  
[cyril.quemeneur@aphp.fr](mailto:cyril.quemeneur@aphp.fr)



Fermeture Unité COVID 3 CHU Poitiers

**#COVID:** confinement vie à domicile

**#Partagez**

**#Retweetez**