



HAL
open science

Covid-19 in kidney transplantation: lessons from the french registry

Sophie Caillard, Olivier Thaunat, Marc Hazzan

► **To cite this version:**

Sophie Caillard, Olivier Thaunat, Marc Hazzan. Covid-19 in kidney transplantation: lessons from the french registry. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2021, *Néphrologie & Thérapeutique*, 17, pp.233-244. 10.1016/j.nephro.2021.01.002 . hal-04381630

HAL Id: hal-04381630

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04381630v1>

Submitted on 22 Jul 2024

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

Covid-19 en transplantation rénale, leçons du registre français **Covid-19 in kidney transplantation: Lessons from the French Registry**

Sophie Caillard^{a,*}, Olivier Thaunat^b, Marc Hazzan^c pour le groupe français du registre des transplantés d'organe atteints de Covid-19

^a Service de néphrologie et transplantation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France

^b Service de néphrologie et transplantation, Hôpitaux civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

^c Service de néphrologie et transplantation, Centre hospitalier universitaire de Lille, Lille, France

*** Auteur correspondant**

Sophie.caillard@chru-strasbourg.fr

Mots-clés :

Covid-19
Facteurs de risque
Mortalité
Pronostic
Transplantation rénale

Keywords

Covid-19
Mortality
Prognosis
Renal transplantation
Risk factors

Résumé

La pandémie Covid-19 frappe la population de transplantés français dès le 3 mars 2020. Très rapidement, un registre français s'est mis en place sous l'égide de la Société francophone de transplantation permettant de colliger les cas de Covid-19 confirmés survenant chez des patients transplantés de rein dans la quasi-totalité des centres français. L'analyse de ce registre conjointement à celle des données du registre Cristal de l'Agence de la Biomédecine a permis d'aboutir à des premiers résultats instructifs. Nous avons d'abord montré que l'incidence des formes sévères au sein des patients transplantés hospitalisés pour Covid-19 était de 46 % et que leur mortalité était de 22,8 %. Les facteurs de risque de formes sévères et de mortalité sont décrits. Nous avons ensuite montré, en comparant les transplantés à des patients immunocompétents appariés pour les principaux facteurs de gravité de cette maladie, que la mortalité des patients transplantés était plus élevée parmi des transplantés (17,9 % vs 11,4 % ; $p < 0,001$). Une créatininémie à l'admission au-dessus de 115 $\mu\text{mol/L}$ était associée au décès, alors que le fait d'être transplanté ne l'était pas en analyse multivariée. Enfin, en comparant la cohorte de transplantés avec les patients en liste d'attente de transplantation rénale pendant la période de février à juin 2020, nous avons constaté que les patients en attente de greffe présentaient une surmortalité liée au Covid-19 plus importante que les patients transplantés, essentiellement dans les zones de faible circulation virale dans lesquelles l'incidence de la maladie et la mortalité liée au Covid-19 étaient relativement faibles.

En conclusion, le registre français des patients transplantés atteints du Covid-19, rapidement mis en place en début d'épidémie, nous a déjà permis de tirer plusieurs enseignements au sujet de cette infection initialement méconnue, en particulier chez les transplantés rénaux, population qui nous paraissait particulièrement à risque au moment de la survenue des premiers cas dans notre pays.

Abstract

The Covid-19 pandemic hits the French transplant population on March 3, 2020. Very quickly, a French registry was set up on behalf of the French Society of Transplantation allowing the collection of confirmed cases of Covid-19 occurring in kidney transplant recipients in almost all French centers. The analysis of this registry in conjunction with the data from the *Agence de la Biomédecine* (Cristal) has enabled us to obtain instructive results. We first showed that the incidence of severe forms among transplant patients hospitalized for Covid-19 was 46% and that their mortality was 22.8%. The risk factors for severe forms and mortality are described. Then we showed, by comparing transplant patients with immunocompetent patients matched for the main severity factors of the disease, that mortality among transplant patients was higher (17.9% vs 11.4%; $P < 0.001$). In multivariate analysis, a creatinine level at admission above 115 $\mu\text{mol/L}$ was associated with death, whereas being transplanted was not. Finally, comparing the transplant cohort with patients on the kidney transplant waiting list during the period from February to June 2020, we found that patients on the waiting-list had a higher Covid-19-related excess mortality than transplant patients, mainly in areas of low viral circulation.

In conclusion, the French Registry of transplant patients with Covid-19, which was rapidly set up at the beginning of the epidemic, has already enabled us to draw several lessons about this initially unknown infection, particularly in kidney transplant patients, a population which appeared to be particularly at risk.

Introduction

La pandémie de Covid-19 a frappé la France dès la fin du mois de février 2020. Les premiers cas d'infection chez les transplantés rénaux sont survenus dès le 3 mars à Strasbourg, et quelques jours plus tard dans des centres parisiens. Très rapidement, plusieurs régions ont

été concernées, et les équipes se sont concertées pour mettre en place un registre national permettant d'enregistrer les nouveaux cas d'infection à SARS-CoV-2 survenant chez des patients transplantés d'organes. Ce registre a permis de recueillir des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et d'évolution chez les patients infectés. Ces données ont permis de réaliser des analyses épidémiologiques permettant de décrire la présentation clinique de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients transplantés, l'incidence des formes sévères de l'infection, l'incidence des décès, et enfin les facteurs de risque de sévérité et de décès¹. Dans un 2^e temps, nous nous sommes demandés si l'infection à SARS-CoV-2 était plus sévère chez les patients transplantés comparés aux patients non transplantés afin d'essayer d'apprécier l'impact de l'immunosuppression thérapeutique sur la sévérité de cette infection². Enfin, grâce aux données du registre combinées à celles du registre Cristal de l'Agence de la Biomédecine, nous avons évalué le sur-risque de mortalité des patients transplantés avec un greffon fonctionnel pendant la 1^{re} vague de la pandémie par rapport aux 2 années précédentes, et l'avons comparé aux données issues de la population des patients en attente de transplantation rénale³.

Données épidémiologiques issues du registre français des patients transplantés atteints de Covid-19

Au total, 491 patients transplantés du rein atteints de Covid-19 ont été déclarés au Registre à l'issue de la première vague. Trente-deux centres ont participé au recueil de données (voir liste des collaborateurs*). Nous avons analysé les données des 279 premiers patients enregistrés¹. Parmi ces 279 patients, 243 ont été admis à l'hôpital alors que 36 ont été gérés à domicile.

Les patients maintenus à domicile étaient plus jeunes, présentaient moins souvent une dyspnée, une fièvre ou des manifestations gastro-intestinales (*Tableau 1*). Les anti-métabolites et les inhibiteurs de mTor ont été stoppés dans 36 % des cas, sans autre modification du traitement, ni instauration d'un traitement spécifique.

Concernant les patients hospitalisés, deux tiers étaient des hommes, d'âge médian de 61,6 ans. La grande majorité des patients avaient des comorbidités (90 % d'hypertendus, 64 % de patients en surpoids, 41 % de patients diabétiques et 36 % de patients avec des antécédents cardiovasculaires). L'infection est survenue en médiane 74 mois (IQR : 27,6-138,7) après la transplantation, seuls 12 % des patients étaient dans leur première année de greffe. Le délai médian entre le 1^{er} jour des symptômes et l'hospitalisation était de 5 jours (IQR : 3-8). Les symptômes les plus fréquents à l'admission étaient :

- la fièvre (80 %) ;
- la toux (64 %) ;
- la dyspnée (44 %) ;
- les diarrhées (40 %).

Sur le plan biologique, on relevait à l'admission un syndrome inflammatoire en général modéré (CRP à 62 mg/L en médiane), accompagné d'une lymphopénie (*Tableau 2*). Une infiltration pulmonaire était mise en évidence au scanner dans 87 % des cas. Chez la majorité des patients (71 %), les antimétabolites ou les inhibiteurs de mTor étaient interrompus, alors que les anticalcineurines étaient stoppées chez moins d'un tiers des patients. Un traitement par hydroxychloroquine a été prescrit chez 25 % des patients, essentiellement au début de l'épidémie, des médicaments antiviraux ont été utilisés chez 8 % des patients et 5 % des malades ont reçu du tocilizumab (*Tableau 2*). Soixante-douze pour cent des patients étaient oxygène-dépendants, et 30 % ont nécessité une intubation. Une insuffisance rénale aiguë est survenue chez 44 % des patients, requérant la dialyse chez 11 % de la cohorte. Un tiers des patients a été transféré en réanimation (*Tableau 2*). Une infection à SARS-CoV-2 sévère définie par le passage en soins intensifs ou réanimation, une ventilation mécanique ou un décès est survenue chez 46 % des patients

30 jours après l'apparition des symptômes (*Figure 1*). La mortalité à 30 jours était chiffrée à 23 %, 43 patients sont décédés (*Figure 2*).

Les patients ayant évolué vers une forme sévère de Covid-19 étaient plus âgés, plus fréquemment en surpoids, diabétiques, dyspnéiques et fébriles, et présentaient un syndrome inflammatoire plus marqué (CRP > 60 mg/L et procalcitonine > 0,2 g/L) (*Tableau 3*).

En analyse multivariée, les paramètres qui restaient associés aux formes sévères étaient le surpoids, la fièvre et la dyspnée, et ceux associés au décès étaient l'âge > 60 ans, les antécédents de maladie cardiovasculaire et la dyspnée (*Figure 3*).

Comparaison entre les patients transplantés rénaux et les patients immunocompétents

Dans un deuxième travail, nous avons comparé les patients transplantés du rein atteints du Covid-19 hospitalisés avec des patients immunocompétents². Ces derniers étaient représentés par la cohorte de patients hospitalisés aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg en mars 2020, non immunodéprimés.

Nous avons ainsi comparé 306 transplantés de rein hospitalisés pour Covid-19 dans 25 centres de transplantation français (âge médian de 62 ans, IQR : 52-69 ans, 67,6 % d'hommes) à 795 patients immunocompétents (âge médian de 69 ans, IQR : 57-79 ans, 58,6 % d'hommes). Les caractéristiques de ces 2 groupes de patients figurent dans le *tableau 4*. Les patients transplantés étaient plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, présentaient un indice de masse corporelle (IMC) plus faible, mais davantage de comorbidités (hypertension, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires et diabète). Ils présentaient moins fréquemment une dyspnée lors de l'admission, mais avaient plus souvent de la fièvre et des diarrhées que les patients non transplantés. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'admission était plus court chez les patients transplantés que chez les patients non greffés (5 contre 7 jours ; $p = 0,006$). Les transplantés présentaient un syndrome inflammatoire moins marqué, une lymphopénie plus profonde et un taux de créatinine plus élevé à l'admission (176 $\mu\text{mol/L}$ contre 75 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$). La gestion de l'infection était légèrement différente. Les antibiotiques, l'azithromycine et les antiviraux étaient plus fréquemment utilisés chez les patients non transplantés, contrairement aux antifongiques (4,6 % vs 2,1 % ; $p = 0,028$) et au tocilizumab (5,6 % vs 1 % ; $p < 0,001$) plus fréquemment utilisés chez les transplantés (*Tableau 4*). En outre, les patients transplantés étaient significativement plus susceptibles de développer une insuffisance rénale aiguë (46,1 % contre 11,2 %, respectivement ; $p < 0,001$) et 12,7 % ont été dialysés contre 8,1 % des immunocompétents ($p = 0,023$).

En raison des différences significatives d'âge et de comorbidités, une analyse a été effectuée sur des cohortes appariées sur l'âge, le diabète, l'indice de masse corporelle, les antécédents de maladies cardiovasculaires et respiratoires, et de cancer. Deux-cent soixante-treize patients ont pu être appariés dans chaque groupe. L'analyse univariée a montré que l'incidence cumulée à 30 jours de formes sévères de l'infection à SARS-CoV-2 était similaire dans les deux groupes (*figure 4a* ; 42,2 % chez les patients transplantés vs 42,1 % chez les non-transplantés ; $p = 0,6$), tandis que la mortalité à 30 jours était significativement plus élevée chez les patients transplantés (*figure 4b* ; 17,9 % vs 11,4 % ; $p = 0,038$). Les facteurs de risque de Covid-19 sévère étaient (*tableau 5*) :

- l'âge > 60 ans ;
- les maladies cardiovasculaires ;
- la dyspnée ;
- la fièvre ;
- la lymphopénie ;
- une CRP > 60 mg/L.

En outre, l'âge > 60 ans, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, le diabète, la lymphopénie, le fait d'être transplanté (HR = 1,55, 1,02-2,35) et d'avoir un taux de créatinine > 115 µmol/L (HR = 2,32, 1,45-3,70) étaient associés à la mortalité (*tableau 6*). En analyse multivariée, les maladies cardiovasculaires, la dyspnée et la fièvre étaient des facteurs de risque indépendants de formes sévères de Covid-19. L'âge > 60 ans, une maladie cardiovasculaire, la dyspnée, une fièvre à l'admission et une créatinine sérique > 115 µmol/L étaient également associés indépendamment à la mortalité, alors que le fait d'être transplanté ne l'était pas (*tableau 7*).

Surmortalité liée au Covid-19 chez les patients transplantés de rein ou en attente de transplantation rénale

Enfin, un troisième travail a cherché à évaluer la surmortalité liée au Covid-19 chez les patients transplantés avec un greffon fonctionnel au 1^{er} février 2020 par rapport aux 2 années précédentes, et à comparer cette surmortalité spécifique à celle des patients en attente de transplantation rénale sur la même période³. Sur un total de 42 812 receveurs de greffe de rein et 16 210 candidats (actifs et inactifs) inscrits sur la liste d'attente nationale au 1^{er} février 2020, 606 receveurs (1,42 %) et 478 candidats (2,95 %) ont développé une infection à SARS-CoV-2 avant le 1^{er} juin 2020. L'intensité de la circulation du SRAS-CoV-2 était extrêmement hétérogène en France. Les distributions spatiales des cas de Covid-19 chez les transplantés rénaux (*figure 5a*) et les patients en attente (*figure 5b*) étaient similaires, avec une plus forte densité dans le quart nord-est.

L'interrogation croisée des bases de données de l'Agence de la Biomédecine et du Registre Français des patients transplantés atteints de Covid-19 sur la période du 1^{er} mars au 1^{er} juin 2020 a permis d'identifier 275 décès parmi les 42 812 transplantés rénaux, dont 122 (44 %) étaient liés au Covid-19. Sur les 16 210 patients inscrits sur la liste d'attente, 144 sont décédés au cours de la même période, dont 60 (42 %) secondairement au Covid-19. Les principales caractéristiques cliniques de ces patients sont présentées dans le *tableau 8*. Les patients décédés étaient plus âgés, plus souvent diabétiques et obèses, et présentaient plus souvent des comorbidités cardiovasculaires.

Afin d'évaluer l'impact de la pandémie sur la mortalité des patients transplantés rénaux et des patients inscrits sur liste d'attente, nous avons comparé l'incidence quotidienne des décès observés entre le 1^{er} mars et le 1^{er} juin 2020 au nombre de décès enregistrés sur la même période les 2 années précédentes. La courbe de l'incidence quotidienne des décès en 2020 a franchement augmenté par rapport aux courbes des 2 années précédentes, montrant ainsi une surmortalité dans les 2 groupes de patients (*figures 6a et 6b*). Cet excès de mortalité est intégralement expliqué par le Covid-19 (*figures 6c et 6d*).

Une comparaison directe des décès liés au Covid-19 chez les receveurs et les candidats à une greffe rénale est difficile, d'une part car les deux populations diffèrent en termes de taille, et d'autre part car la répartition des comorbidités n'est pas équivalente dans les 2 groupes. L'incidence quotidienne des décès pendant la première vague de l'épidémie de Covid-19 a d'abord été normalisée sur la taille de la population (*figure 7a*), ce qui a permis de révéler un excès de mortalité chez les patients en attente estimé à +73 %. Ensuite, pour améliorer la comparabilité entre les 2 populations, nous avons déterminé pour chaque population l'excès de risque de décès pendant l'épidémie par rapport à l'année précédente. La comparaison de l'aire sous la courbe au-dessus de la ligne de référence a révélé que la pandémie de Covid-19 était responsable d'un excès de décès qui était 50 % plus élevé pour les patients inscrits que pour les patients transplantés (*figure 7b*). Cette différence était toutefois fortement influencée par l'intensité de la circulation du virus. La surmortalité due au Covid-19 dans les zones à haut risque viral était beaucoup plus élevée que celle observée en dehors de cette zone, mais elle était similaire entre les populations de transplantés et de patients en attente (*figure 7c*). En revanche, dans les zones à faible

circulation virale, l'excès de risque de décès dû au Covid-19 était faible, mais plus élevé pour les patients en attente que chez les transplantés (+432 % ; *figure 7d*).

Discussion

Ces trois premières études issues des données du Registre Français et du registre Cristal nous permettent de tirer quelques enseignements.

Un certain nombre de patients transplantés atteints de Covid-19 ont pu être gérés à domicile. Ces patients sont en général plus jeunes, avec moins de comorbidités et une meilleure fonction rénale. Cliniquement, ils ont moins de fièvre et ne présentent pas de dyspnée, ces 2 symptômes étant des signes d'alerte incitant à hospitaliser les patients. Les diarrhées, fréquentes (40 % dans notre cohorte), doivent conduire à la réalisation d'un bilan biologique afin de rechercher une insuffisance rénale aiguë qui serait un motif d'hospitalisation. Ces patients n'ont en général pas bénéficié d'un traitement spécifique du Covid-19 à domicile. Cet enseignement nous a permis de maintenir à domicile une proportion plus élevée de patients Covid-19 (environ 50 %) lors de la 2^e vague en France, correspondant aux patients les moins symptomatiques. Des recommandations similaires ont été faites par Gleeson et al., qui soulignent l'intérêt de réaliser un bilan biologique permettant d'évaluer la fonction rénale et le syndrome inflammatoire. Il propose un seuil de protéine C réactive (CRP) de 70 mg/L, assez proche du seuil de 60 mg/L déterminant la gravité chez nos patients hospitalisés, pour décider d'une prise en charge hospitalière⁴.

Au sein de la population des transplantés Covid-19+ hospitalisés, on constate une prévalence importante de nombreuses comorbidités, comme l'âge de plus de 60 ans, le diabète, le surpoids et les maladies cardiovasculaires. Ceci est maintenant bien connu, aussi bien dans la population générale⁵, que parmi les populations de transplantés hospitalisés^{6,7}. Les patients transplantés de rein de notre cohorte ont développé des formes sévères dans plus de 45 % des cas, avec une mortalité à 30 jours de 22,8 %. Les facteurs de risque de formes sévères et de décès sont proches de ceux décrits dans la population générale. L'âge de plus de 60 ans et les comorbidités comme le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires sont maintenant des facteurs de risque de mortalité bien connus dans la population générale⁸⁻¹⁰. Nous n'avons pas mis en évidence de sur-risque de décès chez les hommes dans notre cohorte, probablement du fait de la présence de nombreuses comorbidités chez les femmes transplantés atteintes du Covid-19 dans notre étude, en sachant par ailleurs que le sexe ratio est déséquilibré au profit des hommes dans la population des insuffisants rénaux. L'hypertension n'était pas non plus associée à un risque de maladie sévère ou de décès en raison de sa très grande prévalence de notre population (90 %). Enfin, un important syndrome inflammatoire plus sévère était associé à un moins bon pronostic, corroborant des données de la littérature soulignant l'impact délétère du syndrome de relargage cytokinique au cours du Covid-19¹¹. La prise en charge des patients transplantés rénaux atteints du Covid-19 repose sur la baisse de leur immunosuppression, les équipes françaises se sont rapidement basées sur les recommandations de la Société Francophone de Transplantation éditées dès le mois de mars¹². Certains patients développant des formes sévères de l'infection ont reçu des fortes doses de stéroïdes ou du tocilizumab comme cela avait été proposé d'emblée chez l'immunocompétent^{13,14}. Enfin, l'utilisation des antiviraux comme l'association lopinavir/ritonavir ou le remdesivir a été peu fréquente, en raison des risques d'interaction médicamenteuse pour le premier ou de difficulté d'obtention de la molécule pour le deuxième, mais on sait maintenant que ces molécules n'ont pas prouvé leur efficacité dans le traitement du Covid-19^{15,16}. Il faut souligner qu'on ne dispose aujourd'hui d'aucune étude contrôlée chez le transplanté permettant de nous guider dans la prise en charge de cette infection. Nous nous contentons d'extrapoler les données obtenues dans la population générale.

Nous avons ensuite souhaité savoir si les transplantés avaient un pronostic semblable à celui de la population générale. Nous avons pu comparer une cohorte de 306 patients issus

du registre des transplantés à une cohorte de 795 patients immunocompétents hospitalisés pendant la même période au CHU de Strasbourg (cohorte CovidHUS). Nous avons montré que la cohorte des transplantés était différente de celle des immunocompétents, les patients étaient plus souvent des hommes, plus jeunes et moins en surpoids, mais l'hypertension artérielle était plus fréquente, de même que les maladies cardiovasculaires et le diabète. De plus, la fonction rénale des patients transplantés était plus altérée que celle des patients immunocompétents. Après appariement de ces 2 cohortes sur ces potentiels facteurs de confusion, nous avons constaté que l'incidence des formes graves étaient superposables dans les 2 cohortes. En revanche, la mortalité était plus élevée dans le groupe des transplantés par rapport aux immunocompétents appariés. Cette surmortalité nous a semblé plutôt liée à l'insuffisance rénale qu'au fait d'être transplanté. En effet, avoir une créatininémie au-delà de 115 $\mu\text{mol/L}$ à l'admission était fortement associé au décès en analyse multivariée avec un hazard ratio de 2,4. Ceci corrobore de nombreuses données de la littérature qui montrent que l'insuffisance rénale est un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de Covid-19^{10,17,18}. Celle-ci peut être liée à une maladie rénale chronique préexistante ou à une insuffisance rénale aiguë pouvant être multifactorielle chez le transplanté atteint de Covid-19 : déshydratation en cas de fièvre ou troubles digestifs, surdosage en anticalcineurines, atteinte rénale directe liée au SARS CoV-2.

Enfin, nos travaux ont montré que lors de la 1^{re} vague et alors que l'activité de transplantation était interrompue en France, la surmortalité liée au Covid-19, constatée aussi bien chez les transplantés que chez les patients en attente de greffe, semblait plus importante chez les patients inscrits sur liste d'attente dans les zones de faible circulation virale. En revanche, dans les zones de forte circulation virale, la surmortalité semblait équivalente dans les 2 populations. Il est à présent bien démontré que l'incidence du Covid-19 est plus élevée chez les patients en dialyse par rapport aux patients transplantés : 7,6 % chez les dialysés vs 2,9 % chez les transplantés en France selon les données des registres Rein et Cristal au 23 novembre 2020. Les mêmes données ont été rapportées dans la littérature, en particulier dans des zones à forte circulation virale¹⁹. La mortalité des patients atteints du Covid-19 semble se chiffrer autour de 20 % dans les populations de dialysés et de transplantés françaises et européennes^{20,21}. Néanmoins, la mortalité au sein des patients inscrits et actifs sur liste d'attente paraît moindre dans certaines séries^{19,22}, ce qui conduit à une mortalité globale au sein de l'ensemble des populations transplantées et de patients en liste d'attente relativement comparable dans des régions dans lesquelles l'incidence de la maladie est importante^{18,21}.

Perspectives

Nous poursuivons nos travaux d'analyse des données du registre français qui a finalement inclus 494 patients transplantés de rein lors de la 1^{re} vague. Ces analyses devraient nous permettre de reconnaître les formes potentiellement sévères de la maladie et d'adapter notre prise en charge. En parallèle, le registre français a également recueilli les cas de Covid-19 chez d'autres patients transplantés d'organes solides (foie, n = 108 ; poumon, n = 40 ; cœur, n = 34), ce qui nous permettra de comparer la présentation et le devenir des patients selon l'organe transplanté, et d'analyser s'il existe des spécificités d'organes.

Enfin, à ce jour, nous avons enregistré près de 800 cas de Covid-19 survenant chez des patients transplantés de rein lors de la 2^e vague épidémique, avec une répartition géographique beaucoup plus diffuse sur le territoire français comparativement à la 1^{re} vague, à l'instar de la population générale. La présentation clinique semble légèrement différente et le pronostic pourrait être meilleur dans cette seconde cohorte. Ces données très préliminaires seront toutefois à confirmer. De plus, l'activité de greffe ayant été maintenue lors de la 2^e vague, nous pourrions affiner nos analyses de comparaison entre les transplantés et les patients actifs sur liste d'attente de greffe afin de pouvoir répondre à

la difficile question de savoir si l'activité de greffe peut être maintenue pendant la pandémie, et à quelles conditions.

Conclusion

Ces travaux soulignent l'importance de la tenue de registres au sein de la communauté néphrologique afin de disposer d'informations précieuses nécessaires à une prise en charge adaptée et efficace pour les patients. Même si ces études de cohortes ne permettent pas de répondre directement au choix de stratégies thérapeutiques spécifiques, elles n'en constituent pas moins une grande richesse pour notre spécialité et soulignent l'importance des travaux collaboratifs.

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer.

Ces travaux n'ont pas reçu de financement.

Références

- [1] Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al.; for the French SOT COVID Registry. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int.* 2020;doi:10.1016/j.kint.2020.08.005.
- [2] Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Greze C, Kamar N, et al.; for the French SOT COVID Registry. Is Covid-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 2021;21:1295-1303.
- [3] Thaunat O, Legeai C, Anglicheau D, Couzi L, Blancho G, Hazzan M, et al.; for the French nationwide Registry of Solid Organ Transplant Recipients with COVID-19. IMPact of the COVID-19 epidemic on the moRTAlity of kidney transplant recipients and candidates in a French Nationwide registry sTudy (IMPORTANT). *Kidney Int.* 2020;doi:10.1016/j.kint.2020.10.008. Epub ahead of print.
- [4] Gleeson SE, Formica RN, Marin EP. Outpatient management of the kidney transplant recipient during the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:892-5.
- [5] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- [6] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *N Engl J Med.* 2020;382:2372-4.
- [7] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020 ;doi:10.1001/jama.2020.5394.
- [8] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
- [9] Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit care.* 2020;24:108.
- [10] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Moton CR, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients *Nature.* 2020;584:430-6.
- [11] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036-45.

- [12] French guidelines for COVID-19 management in solid organ transplant recipients. A collegial statement endorsed by the « Société Francophone de Transplantation » (SFT), the « Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation » (SFNDT), the « Groupe Infection et Immunodépression », and the « Société de pathologie infectieuse de langue française » (SPILF). www.transplantation-francophone.org/images/public/COVID19_et_transplantees_d_organes_solides_Guide_pratiquev1_SFT_SFNDT_SP.pdf
- [13] Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020;18:164.
- [14] Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, Gambassi G, Lambi F, Vosconti E, et al. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;doi:10.1002/jmv.25897.
- [15] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787-19.
- [16] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-1578. Erratum in: *Lancet*. 2020;395:1694.
- [17] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829-38.
- [18] Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24:356.
- [19] Clarke C, Lucisano G, Predecki M, Gleeson S, Martin P, Ali M, et al.; ICHNT Renal COVID Group. Informing the risk of kidney transplantation versus remaining on the wait list in the COVID-19 era. *Kidney Int Rep*. 2021;6:46-55.
- [20] Couchoud C, Bayer F, Ayav C, Béchade C, Brunet P, Chantrel F, et al.; French REIN registry. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney Int*. 2020;98:1519-29.
- [21] Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020;98:1540-8.
- [22] Ramanan R, Callaghan CJ, Mumford L, Ushiro-Lumb I, Thorburn D, Casey J, et al. SARS-CoV-2 infection and early mortality of wait-listed and solid organ transplant recipients in England: a national cohort study. *Am J Transplant*. 2020;20:3008-18.

Tableau 1.

Caractéristiques des transplantés atteints de Covid-19 (n = 279) et comparaison entre les patients hospitalisés (n = 243) et les patients maintenus à domicile (n = 36)

	Domicile (n = 36)	(n = 243)	p	n
Caractéristiques				
Âge [médiane, IQR], ans	55,6 [48,0-61,1]	61,6 [50,8-69,0]	0,002	279
Sexe masculin, n (%)	20 (55,6 %)	162 (66,7 %)	0,263	279
IMC [médiane, IQR], kg/m ²	25,0 [23,4-28,9]	26,1 [23,0-30,7]	0,608	270
IMC > 25 kg/m ² , n (%)	18 (51,4 %)	150 (63,8 %)	0,221	270
Type de transplantation, n (%)			0,525	279
Rein	35 (97,2 %)	233 (95,9 %)		
Rein-pancréas	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)		
Cœur-rein	0 (0,0 %)	4 (1,6 %)		
Foie-rein	1 (2,8 %)	2 (0,8 %)		
Délai depuis la transplantation [IQR],	58,9 [25,0-118,9]	74,1 [27,6-0,626]	0,626	279

	Domicile (n = 36)	(n = 243)	p	n
Délai depuis la transplantation (mois), n			0,827	279
< 6	3 (8,3 %)	20 (8,2 %)		
6-12	1 (2,8 %)	15 (6,2 %)		
12-60	14 (38,9 %)	73 (30,0 %)		
60-120	9 (25,0 %)	60 (24,7 %)		
> 120	9 (25,0 %)	75 (30,9 %)		
Hypertension, n (%)	24 (82,8 %)	201 (90,1 %)	0,213	252
Bloqueurs du SRA, n (%)	15 (55,6 %)	97 (44,5 %)	0,377	245
ATCD cardiovasculaires, n (%)	6 (20,0 %)	81 (36,2 %)	0,122	254
Maladie respiratoire, n (%)	5 (16,7 %)	33 (14,8 %)	0,786	253
Diabète, n (%)	12 (40,0 %)	92 (41,3 %)	1,000	253
Cancer, n (%)	4 (13,3 %)	35 (15,5 %)	1,000	256
Tabagisme, n (%)	3 (13,0 %)	30 (15,5 %)	1,000	217
Immunosuppression à l'admission				
ACN, n (%)	28 (77,8 %)	202 (83,1 %)	0,581	279
Acide Mycophénolique, n (%)	29 (80,6 %)	183 (75,3 %)	0,632	279
Azathioprine, n (%)	1 (2,8 %)	11 (4,5 %)	1,000	279
Inhibiteurs mTOR, n (%)	5 (13,9 %)	29 (11,9 %)	0,784	279
Stéroïdes, n (%)	25 (69,4 %)	177 (72,8 %)	0,822	279
Belatacept, n (%)	1 (2,8 %)	15 (6,2 %)	0,703	279
Présentation clinique				
Toux, n (%)	20 (55,6 %)	145 (63,6 %)	0,459	264
Rhinite, n (%)	6 (16,7 %)	20 (9,3 %)	0,231	251
Dyspnée, n (%)	2 (5,6 %)	98 (40,3 %)	< 0,001	279
Anosmie, n (%)	10 (29,4 %)	29 (14,1 %)	0,046	240
Fièvre, n (%)	15 (41,7 %)	180 (80,0 %)	< 0,001	261
Céphalées, n (%)	11 (30,6 %)	39 (17,5 %)	0,106	259
Diarrhées, n (%)	9 (25,0 %)	97 (43,5 %)	0,056	259

IQR : interquartile range ; IMC : indice de masse corporelle ; SRA : système rénine-angiotensine ; ACN : anticalcineurines ; mTOR : *mammalian Target of rapamycin*
 Les variables sont exprimées en médianes (IQRs) ou nombre (%)

Tableau 2.

Données biologiques, modification de l'immunosuppression, traitement et complications des patients transplantés rénaux hospitalisés pour Covid-19 (n=243)

Variable	Valeur	n
Laboratory data		
CRP, médiane [IQR], mg/L	62 [27-114]	186
Procalcitonine, médiane [IQR], ng/mL	0,20 [0,14-0,48]	90
Lymphocytes, médiane [IQR], $\times 10^9/L$	0,66 [0,40-0,96]	184
Plaquettes, médiane [IQR], $\times 10^9/L$	178 [145-238]	188
Thrombopénie < $150 \times 10^9/L$, n (%)	54 (29 %)	188
SaO ₂ , médiane [IQR], n (%)	96 [91-98]	176
Créatinine, médiane [IQR], $\mu\text{mol/L}$	176 [131-244]	200
Immunosuppression		
Arrêt des ACN, n (%)	58 (28,7 %)	202
Arrêt des antimétabolites, n (%)	136 (70,8 %)	192
Arrêt des inhibiteurs de mTOR, n (%)	18 (62,1 %)	29

Variable	Valeur	n
Arrêt du bélatacept, n (%)	7 (46,7 %)	15
Autres traitements		
Azithromycine, n (%)	71 (29,2 %)	243
Autres antibiotiques, n (%)	153 (63,0 %)	243
Antifongiques, n (%)	6 (2,5 %)	243
Remdésivir, n (%)	2 (0,8 %)	243
Lopinavir/ritonavir, n (%)	11 (4,5 %)	243
Oseltamivir, n (%)	6 (2,5 %)	243
Hydroxychloroquine, n (%)	60 (24,7 %)	243
Tocilizumab, n (%)	13 (5,3 %)	243
Complications		
Co-infection bactérienne, n (%)	57 (23,5 %)	243
Co-infection virale, n (%)	5 (2,1 %)	243
Co-infection fongique, n (%)	6 (2,5 %)	243
Oxygénodépendance, n (%)	152 (72,4 %)	210
Ventilation mécanique, n (%)	72 (29,6 %)	243
Drogues vasopressives, n (%)	27 (11,1 %)	243
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	106 (43,6 %)	243
Dialyse, n (%)	27 (11,1 %)	243

IQR : interquartile range ; CAN : anticalcineurines ; mTOR : *mammalian Target of rapamycin*

Les variables sont exprimées en médianes (IQRs) ou nombre (%)

La biologie est relevée à l'admission du patient.

Tableau 3.

Caractéristiques à l'admission des patients transplantés dans les sous-groupes de patients sévères vs non sévères. Le groupe sévère comprend les patients qui ont nécessité un transfert en réanimation, une ventilation mécanique ou qui sont décédés

	Non (n = 137)	Sévère (n = 106)	HR	p	n
Caractéristiques					
Âge [médiane, IQR], ans	59,5 [48,7-63,5	[54,7-1,02	[1,00-0,013		243
Sexe masculin, n (%)	67 (48,9 %)	67	1,63	[1,10-0,015	243
IMC [médiane, IQR], kg/m ²	90 (65,7 %)	72 (67,9 %)	1,07	[0,71-0,740	243
IMC > 25 kg/m ² , n (%)	78 (57,8 %)	72 (72,0 %)	1,80	[1,16-0,008	235
Type de transplantation, n (%)					243
Rein	129	104 (98,1 %)	Ref	Ref	
Rein-pancréas	2 (1,46 %)	2 (1,89 %)	1,36	[0,34-0,668	
Cœur-rein	2 (1,46 %)	0 (0,00 %)	0,00 [-]	0,997	
Foie-rein	4 (2,92 %)	0 (0,00 %)	0,00 [-]	0,996	
Délai depuis la transplantation [IQR],	73,4 [30,9-77,8	[25,4-1,00	[1,00-0,660		243
Délai depuis la transplantation < 12	19 (13,9 %)	16 (15,1 %)	0,97	[0,57-0,912	243
Hypertension, n (%)	112	89 (90,8 %)	1,14	[0,57-0,717	223
Bloqueurs du SRA, n (%)	58 (47,2 %)	39 (41,1 %)	0,83	[0,55-0,377	218
ATCD cardiovasculaires, n (%)	41 (32,5 %)	40 (40,8 %)	1,32	[0,88-0,176	224
Maladie respiratoire, n (%)	19 (15,2 %)	14 (14,3 %)	0,96	[0,54-0,885	223
Diabète, n (%)	42 (33,6 %)	50 (51,0 %)	1,73	[1,16-0,007	223
Cancer, n (%)	17 (13,4 %)	18 (18,2 %)	1,33	[0,80-0,276	226
Tabagisme, n (%)	16 (14,8 %)	14 (16,3 %)	0,99	[0,56-0,977	194

	Non (n = 137)	Sévère (n = 106)	HR	p	n
ACN, n (%)	115	87 (82,1 %)	0,96	[0,58-0,868]	243
Acide mycophénolique, n (%)	102	81 (76,4 %)	1,08	[0,69-0,743]	243
Azathioprine, n (%)	5 (3,65 %)	6 (5,66 %)	1,32	[0,58-0,509]	243
Inhibiteurs mTOR, n (%)	15 (10,9 %)	14 (13,2 %)	1,08	[0,62-0,785]	243
Stéroïdes, n (%)	96 (70,1 %)	81 (76,4 %)	1,24	[0,79-0,347]	243
Bélatacept, n (%)	8 (5,84 %)	7 (6,60 %)	1,08	[0,50-0,844]	243
Symptômes et biologie à l'admission					
Toux, n (%)	81 (62,3 %)	64 (65,3 %)	1,20	[0,79-0,390]	228
Rhinite, n (%)	12 (9,76 %)	8 (8,70 %)	0,82	[0,40-0,592]	215
Dyspnée, n (%)	42 (30,7 %)	56 (52,8 %)	2,28	[1,55-< 0,0]	243
Anosmie, n (%)	19 (16,1 %)	10 (11,4 %)	0,71	[0,37-0,315]	206
Fièvre, n (%)	98 (75,4 %)	82 (86,3 %)	1,77	[0,99-0,055]	225
Céphalées, n (%)	25 (19,5 %)	14 (14,7 %)	0,75	[0,43-0,322]	223
Diarrhées, n (%)	59 (46,1 %)	38 (40,0 %)	0,86	[0,57-0,486]	223
Délai entre les symptômes et CRP > 60 mg/L, n (%)	5,00 [3,00-5,00]	5,00 [3,00-1,00]	0,96	[0,96-0,873]	219
Procalcitonine > 0,2 ng/mL, n (%)	51 (46,4 %)	49 (64,5 %)	2,07	[1,29-0,003]	186
Lymphocyte, médiane [IQR], ×10 ⁹ /L	0,70 [0,40-0,60]	0,70 [0,40-1,10]	1,00	[0,74-0,627]	184
Plaquettes, médiane [IQR], ×10 ⁹ /L	178 [146-178]	178 [145-247]	1,00	[1,00-0,742]	188
Thrombopénie < 150 ×10 ⁹ /L, n (%)	31 (28,7 %)	23 (28,7 %)	0,98	[0,60-0,923]	188
SatO ₂ < 95 %, n (%)	26 (26,8 %)	40 (50,6 %)	2,47	[1,59-< 0,0]	176
Créatinine, médiane [IQR], μmol/L	173 [126-182]	182 [132-251]	1,00	[1,00-0,378]	200

IQR : interquartile range ; IMC : indice de masse corporelle ; ACN : anticalcineurines ; mTOR : *mammalian Target of rapamycin*

Les variables sont exprimées en médianes (IQRs) ou nombre (%)

Tableau 4

Caractéristiques, prise en charge et complications chez des patients transplantés rénaux et non transplantés atteints du Covid-19

	Patients		p	n
	immunocompétents n = 795	Transplantés n = 306		
Caractéristiques				
Âge, médiane [IQR], ans	69,0 [57,0-79,0]	62,0 [52,0-69,0]	< 0,001	1101
Âge > 60 ans, n (%)	555 (69,8 %)	176 (57,5 %)	< 0,001	1101
Hommes, n (%)	466 (58,6 %)	207 (67,6 %)	0,007	1101
IMC, médiane [IQR], kg/m ²	28,0 [24,0-32,0]	26,0 [23,0-30,0]	< 0,001	1016
IMC > 25 kg/m ² , n (%)	527 (73,2 %)	184 (62,2 %)	0,001	1016
Hypertension, n (%)	420 (52,8 %)	260 (90,9 %)	< 0,001	1081
Bloqueurs du SRA, n (%)	272 (34,2 %)	133 (47,7 %)	< 0,001	1074
ATCD cardiovasculaire, n (%)	256 (32,2 %)	128 (41,8 %)	0,003	1101
Maladie respiratoire, n (%)	136 (17,1 %)	40 (13,1 %)	0,122	1101
Diabète, n (%)	198 (24,9 %)	122 (39,9 %)	< 0,001	1101
Cancer, n (%)	81 (10,2 %)	37 (12,1 %)	0,420	1101
Tabagisme, n (%)	31 (3,9 %)	31 (12,4 %)	< 0,001	1044
Symptômes à l'admission				
Anosmie, n (%)	74 (13,3 %)	35 (13,0 %)	0,993	825

	Patients immunocompétents n = 795	Transplantés n = 306	p	n
Toux, n (%)	498 (62,6 %)	178 (65,7 %)	0,410	1066
Dyspnée, n (%)	501 (63,0 %)	140 (45,8 %)	< 0,001	1101
Fièvre, n (%)	590 (74,2 %)	219 (80,5 %)	0,044	1067
Céphalées, n (%)	119 (15,0 %)	45 (18,1 %)	0,271	1043
Diarrhée, n (%)	202 (25,4 %)	105 (36,6 %)	< 0,001	1082
Délai entre symptômes et admission [IQR], jours	7,0 [3,0-10,0]	5,0 [3,0-8,0]	0,006	1004
Biologie à l'admission				
CRP, médiane [IQR], mg/L	85 [38-148]	62 [27-118]	0,001	965
Lymphocyte, médiane [IQR], G/L	0,89 [0,65-1,24]	0,70 [0,40-0,96]	< 0,001	976
Plaquettes, médiane [IQR], G/L	195 [151-254]	176 [145-234]	0,017	988
Thrombopénie 150 G/L, n (%)	186 (24 %)	63 (29 %)	0,153	988
Créatinine, médiane [IQR], µmol/L	75 [59-100]	176 [132-254]	< 0,001	1026
Traitements				
Azithromycine, n (%)	329 (41,4 %)	75 (24,5 %)	< 0,001	1101
Autres antibiotiques, n (%)	599 (75,3 %)	203 (66,3 %)	0,003	1101
Antifongiques, n (%)	17 (2,1 %)	14 (4,6 %)	0,028	1101
Remdésivir, n (%)	5 (0,6 %)	2 (0,7 %)	1,000	1101
Lopinavir/ritonavir, n (%)	173 (21,8 %)	16 (5,2 %)	< 0,001	1101
Hydroxychloroquine, n (%)	151 (19,0 %)	69 (22,5 %)	0,216	1101
Tocilizumab, n (%)	8 (1,0 %)	17 (5,6 %)	< 0,001	1101
Complications				
Co-infection Virale, n (%)	7 (0,9 %)	9 (2,9 %)	0,020	1101
Co-infection fongique, n (%)	8 (1,0 %)	12 (3,9 %)	0,003	1101
Oxygène-dépendance, n (%)	480 (73,1 %)	189 (73,8 %)	0,879	913
Ventilation mécanique, n (%)	269 (33,8 %)	86 (28,1 %)	0,080	1101
Drogues vasopressives, n (%)	184 (23,1 %)	41 (13,4 %)	< 0,001	1101
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	89 (11,2 %)	141 (46,1 %)	< 0,001	1101
Dialyse, n (%)	64 (8,1 %)	39 (12,7 %)	0,023	1101

IQR : interquartile range ; IMC : indice de masse corporelle ; SRA : système rénine-angiotensine

Les variables sont exprimées en médianes (IQRs) ou nombre (%)

Tableau 5.

Facteurs de risque de formes sévères de Covid-19 (transfert en réanimation, ventilation mécanique ou décès) en analyse univariée chez des patients transplantés (n = 273) et immunocompétents (n = 273), appariés*

	Non sévères n = 314	Sévères n = 232	HR	p	n
Caractéristiques					
Transplantation, no (%)	157 (50,0 %)	116 (50,0 %)	0,91 [0,71;1,18]	0,498	546
Âge, médiane [IQR], yr	60,0 [48,0-70,0]	65,0 [55,8-73,0]	1,01 [1,01;1,02]	0,002	546
Âge > 60 ans, no (%)	159 (50,6 %)	147 (63,4 %)	1,46 [1,12;1,91]	0,005	546
Sexe masculin, no (%)	194 (61,8 %)	160 (69,0 %)	1,30 [0,99;1,72]	0,063	546
IMC > 25 kg/m ² , no (%)	200 (63,7 %)	158 (68,1 %)	1,20 [0,91;1,59]	0,187	546

	Non sévères n = 314	Sévères n = 232	HR	p	n
Hypertension, no (%)	207 (68,5 %)	161 (71,6 %)	1,05 [0,78;1,40]	0,763	527
Bloqueurs du SRA, no (%)	126 (42,0 %)	89 (40,3 %)	0,92 [0,70;1,20]	0,534	521
ATCD cardiovasculaires, no (%)	109 (34,7 %)	103 (44,4 %)	1,35 [1,05;1,76]	0,022	546
Maladie respiratoire, no (%)	47 (15,0 %)	36 (15,5 %)	1,04 [0,73;1,49]	0,819	546
Diabète, no (%)	102 (32,5 %)	97 (41,8 %)	1,29 [1,00;1,68]	0,055	546
Cancer, no (%)	37 (11,8 %)	23 (9,91 %)	0,86 [0,56;1,32]	0,489	546
Tabagisme, no (%)	25 (8,80 %)	15 (7,18 %)	0,79 [0,46;1,33]	0,370	493
Symptômes à l'admission					
Anosmie, no (%)	40 (15,2 %)	18 (9,68 %)	0,66 [0,40;1,07]	0,090	449
Toux, no (%)	196 (66,2 %)	124 (55,9 %)	0,74 [0,57;0,96]	0,025	518
Dyspnée, no (%)	152 (48,4 %)	145 (62,5 %)	1,71 [1,31;2,23]	< 0,001	546
Fièvre, no (%)	216 (72,2 %)	184 (83,3 %)	1,61 [1,13;2,29]	0,009	520
Céphalées, no (%)	57 (20,1 %)	31 (14,6 %)	0,73 [0,50;1,07]	0,109	497
Diarrhées, no (%)	90 (29,4 %)	66 (29,6 %)	1,00 [0,75;1,33]	0,995	529
Délai entre symptômes et admission [IQR], j	6,00 [3,00-9,00]	6,00 [3,00-8,00]	0,99 [0,96;1,02]	0,473	511
Biologie à l'admission					
CRP > 60 mg/L, no (%)	119 (45,6 %)	135 (71,1 %)	2,54 [1,86;3,48]	< 0,001	451
Lymphocytes, médiane [IQR], G/L	0,85 [0,58-1,21]	0,75 [0,50-1,03]	0,74 [0,57;0,98]	0,035	450
Plaquettes, médiane [IQR], G/L	189 [148-257]	197 [153-257]	1,00 [1,00;1,00]	0,548	453
Thrombopénie < 150 G/L, no (%)	65 (25,3 %)	45 (23,0 %)	0,89 [0,64;1,24]	0,502	453
Créatinine, médiane [IQR], µmol/L	102 [66,7-176]	127 [77,0-204]	1,00 [1,00;1,00]	0,373	495
Créatinine > 115 µmol/L	129 (46,7 %)	118 (53,9 %)	1,15 [0,88;1,50]	0,292	495

* Les patients ont été appariés (selon un ratio 1:1) pour l'âge, l'IMC, les maladies cardiovasculaires et respiratoires, le cancer et le diabète

IQR : interquartile range ; IMC : indice de masse corporelle ; SRA : système rénine-angiotensine ; CRP : *C-reactive protein* ; HR : hazard ratio

Les variables sont exprimées en médianes (IQRs) ou nombre (%)

Tableau 6

Facteurs de risque de décès en analyse univariée dans la cohorte appariée* de patients transplantés (n = 273) et non transplantés (n = 273)

	Survivants n = 454	Décès n = 92	HR	p. ratio	N
Caractéristiques					
Transplantation, n (%)	218 (48,0 %)	55 (59,8 %)	1,55 [1,02;2,35]	0,039	546
Âge, médiane [IQR], yr	60,0 [50,0-69,0]	71,0 [62,0-79,2]	1,05 [1,04;1,07]	< 0,001	546
Âge > 60 ans, no (%)	232 (51,1 %)	74 (80,4 %)	3,61 [2,16;6,05]	< 0,001	546
Sexe masculin, no (%)	295 (65,0 %)	59 (64,1 %)	0,97 [0,63;1,49]	0,891	546

	Survivants n = 454	Décès n = 92	HR	p. ratio	N
IMC > 25 kg/m ² , no (%)	298 (65,6 %)	60 (65,2 %)	1,00 [0,65;1,53]	0,994	546
Hypertension, no (%)	298 (67,9 %)	70 (79,5 %)	1,76 [1,05;2,95]	0,033	527
Bloqueurs du SRA, no (%)	177 (40,6 %)	38 (44,7 %)	1,16 [0,76;1,78]	0,492	521
ATCD					
cardiovasculaires, no (%)	160 (35,2 %)	52 (56,5 %)	2,23 [1,47;3,36]	< 0,001	546
Maladie respiratoire, no (%)	70 (15,4 %)	13 (14,1 %)	0,91 [0,51;1,64]	0,760	546
Diabète, no (%)	154 (33,9 %)	45 (48,9 %)	1,75 [1,16;2,64]	0,007	546
Cancer, no (%)	51 (11,2 %)	9 (9,78 %)	0,86 [0,43;1,71]	0,668	546
Tabagisme, no (%)	32 (7,75 %)	8 (10,0 %)	1,27 [0,61;2,64]	0,519	493
Symptômes à l'admission					
Anosmie, no (%)	55 (14,2 %)	3 (4,84 %)	0,33 [0,10;1,05]	0,060	449
Toux, no (%)	274 (63,3 %)	46 (54,1 %)	0,71 [0,46;1,09]	0,118	518
Dyspnée, no (%)	240 (52,9 %)	57 (62,0 %)	1,45 [0,95;2,20]	0,086	546
Fièvre, no (%)	330 (75,9 %)	70 (82,4 %)	1,47 [0,84;2,56]	0,179	520
Céphalées, no (%)	76 (18,2 %)	12 (15,0 %)	0,82 [0,44;1,51]	0,524	497
Diarrhées, no (%)	135 (30,5 %)	21 (24,4 %)	0,76 [0,46;1,24]	0,275	529
Délai entre les symptômes et l'admission [IQR], j	6,00 [3,00-9,00]	4,00 [2,00-7,00]	0,94 [0,89;0,99]	0,018	511
Biologie à l'admission					
CRP > 60 mg/L, no (%)	207 (54,0 %)	47 (69,1 %)	1,84 [1,10;3,08]	0,020	451
Lymphocytes, médiane [IQR], G/L	0,80 [0,57-1,18]	0,71 [0,45-0,96]	0,43 [0,24;0,77]	0,005	450
Plaquettes, médiane [IQR], G/L	190 [150-253]	201 [153-259]	1,00 [1,00;1,00]	0,526	453
Thrombopénie < 150 G/L, no (%)	93 (24,7 %)	17 (22,4 %)	0,87 [0,51;1,49]	0,604	453
Créatinine, médiane [IQR], µmol/L	102 [69,7-179]	151 [100-219]	1,00 [1,00;1,00]	0,029	495
Créatinine > 115 µmol/L	192 (46,4 %)	55 (67,9 %)	2,32 [1,45;3,70]	< 0,001	495

* Les patients ont été appariés (selon un ratio 1:1) pour l'âge, l'IMC, les maladies cardiovasculaires et respiratoires, le cancer et le diabète

IQR : interquartile range ; IMC : indice de masse corporelle ; SRA : système rénine-angiotensine ; CRP : *C-reactive protein* ; HR : hazard ratio

Les variables sont exprimées en médianes (IQRs) ou nombre (%)

Tableau 7

Facteurs de risque en analyse multivariée des formes sévères et du décès chez les patients transplantés et non transplantés appariés*, hospitalisés pour Covid-19 (n = 546).

A. Formes sévères	HR	p	B. Décès	HR	p
Maladie cardiovasculaire	1,35 [1,03;1,76]	0,028	Maladie cardiovasculaire	1,54 [0,96;2,46]	0,071
Toux	0,61 [0,46;0,80]	< 0,001	Toux	0,58 [0,36;0,92]	0,022
Dyspnée	1,90 [1,43;2,53]	0,004	Dyspnée	1,74 [1,08;2,78]	0,022

A. Formes sévères	HR	p	B. Décès	HR	p
Fièvre	1,70 [1,19;1,76]	0,004	Fièvre	1,81 [1,00;3,28]	0,050
			Créatinine > 115 µmol/L	2,40 [1,48;3,87]	< 0,001
			Âge > 60 ans	3,47 [1,86;6,47]	< 0,001

Les formes sévères sont définies comme un transfert en réanimation, une ventilation mécanique ou un décès

* Les patients ont été appariés (1:1 ratio) pour l'âge, l'IMC, les maladies cardiovasculaires et respiratoires, le cancer et le diabète

HR : hazard ratio

Tableau 8

Caractéristiques des patients transplantés ou sur liste d'attente vivants ou décédés du Covid-19 entre le 1^{er} mars et le 1^{er} juin 2020 (données ABM)

* Au 1^{er} juin 2020, ** décès liés au Covid-19 uniquement

p^1 Comparaison entre les transplantés vivants et les transplantés avec Covid-19

p^2 Comparaison entre les patients en attente vivants et les patients en attente avec Covid-19

	Transplantés			Patients en attente de greffe			
	Vivants*	Décès**	p^1	Vivants*	Décès**	p^2	p^3
n	42469	122		16042	60		0,60
Sexe masculin	26255 (61,8 %)	71 (58,2 %)	0,4 1	9993 (62,3 %)	43 (71,7 %)	0,1 3	0,08
Âge (ans)	56,9 ± 15	66,5 ± 12,1	< 0 ,01	57,5 ± 13,9	62,7 ± 10,5	< 0, 01	0,04
Maladie cardiovasculaire	3563 (13,4 %)	35 (33 %)	< 0 ,01	2832 (18,7 %)	10 (17,5 %)	0,8 2	0,04
Diabète	5352 (18,9 %)	51 (46,8 %)	< 0 ,01	4674 (30,1 %)	29 (49,2 %)	< 0, 01	0,77
IMC (kg/m ²)	25,8 ± 5,2	28 ± 5,2	< 0 ,01	26,2 ± 5,3	28,4 ± 4,8	< 0, 01	0,63
Néphropathie	5352 (18,9 %)	27 (22,1 %)		2641 (16,5 %)	21 (35 %)		
Diabète	10738 (25,3 %)	17 (13,9 %)	< 0 ,01	3151 (19,6 %)	9 (15 %)	< 0, 01	0,23
Glomérulonéphrite	2654 (6,2 %)	15 (12,3 %)		1917 (12 %)	10 (16,7 %)		
Vasculaire	11201 (26,4 %)	37 (30,3 %)		4207 (26,2 %)	12 (20 %)		
Autre	6860 (16,2 %)	18 (14,8 %)		1952 (12,2 %)	4 (6,7 %)		
Polykystose	7610 (17,9 %)	8 (6,6 %)		2172 (13,5 %)	4 (6,7 %)		
NTIC							
Transplantation antérieure	5538 (13 %)	14 (11,5 %)	0,6 1	3423 (21,3 %)	14 (23,3 %)	0,7 1	0,04
Délai post-transplantation (mois)	114,2 ± 95,7	99,5 ± 83,9	0,0 9				
Transplantation □	3404 (8 %)	16 (13,1 %)	0,0 4				
□ 1 an							
Temps en dialyse (mois)				40,4 ± 54,2	42,2 ± 45,9	0, 8	

p^3 Comparaison entre les transplantés vivants et les patients en attente avec Covid-19

IMC : indice de masse corporelle ; NTIC : néphropathie tubulo-interstielle chronique

Figure 1. Incidence cumulée des formes sévères de Covid-19 (transfert en réanimation, ventilation mécanique ou décès) chez des patients transplantés rénaux hospitalisés (n = 243). A. La survie sans forme sévère à 30 jours de l'ensemble de la cohorte était de 54,2 % (48-61,4 %). Les courbes de Kaplan-Meier ont été stratifiées en fonction de B. L'âge (< 60 ans vs > 60 ans), C. le diabète, D. l'indice de masse corporelle (< 25 vs > 25 kg/m²), E. la fièvre à l'admission, F. la dyspnée à l'admission, G. la saturation en O₂ à l'admission (> 95 vs < 95 %), H. la CRP à l'admission (< 60 vs > 60 mg/L), et I. la procalcitonine à l'admission (< 0,2 vs > 0,2 ng/mL).

Figure 2. Survie des patients transplantés rénaux hospitalisés pour Covid-19. La mortalité à 30 jours était de 22,8 % (16,1-28,9 %).

Figure 3. Analyse multivariée des facteurs de risque pour A. une forme sévère (admission en unité de soins intensifs/besoin de ventilation mécanique/mortalité) ou B. la mortalité. Concordance pour le modèle de Covid sévère : 0,66 ; concordance pour le modèle de mortalité : 0,76.

Figure 4. Incidence cumulée sur trente jours de formes sévères (admission aux soins intensifs, ventilation mécanique ou décès) et du décès chez les patients non transplantés (ligne pleine) et les transplantés rénaux (ligne pointillée) appariés. A. Formes sévères (patients non transplantés : 42,1 % ; transplantés : 42,2 %). B. Décès uniquement (patients non transplantés : 11,4 % ; receveurs d'une greffe de rein : 17,9 %).

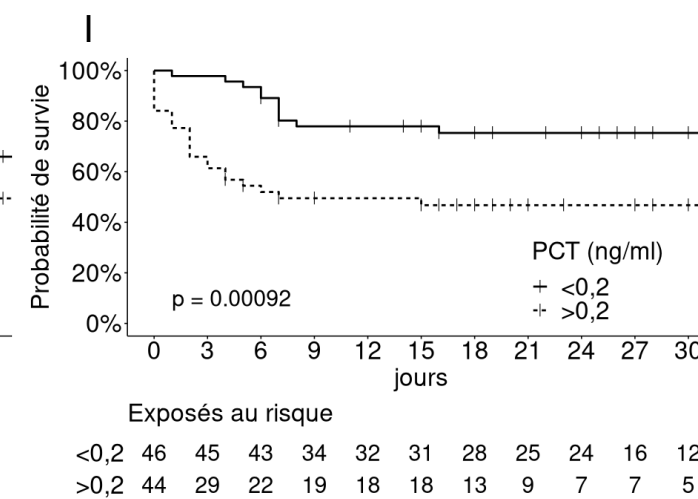
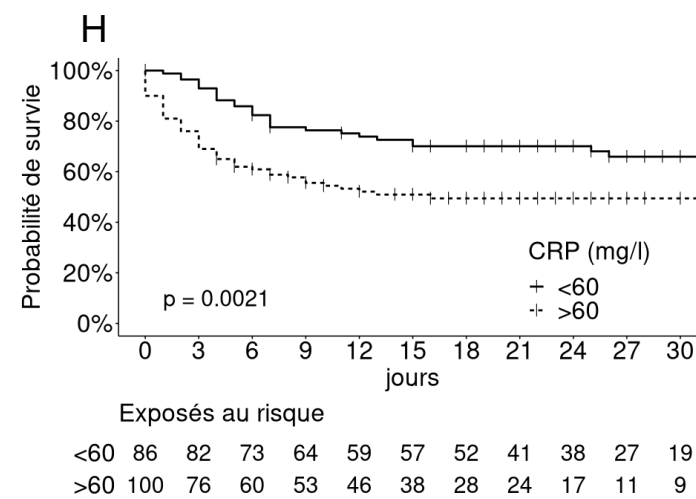
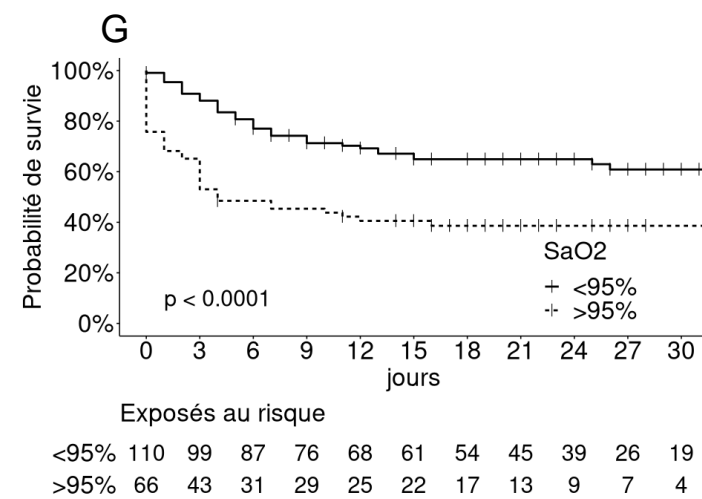
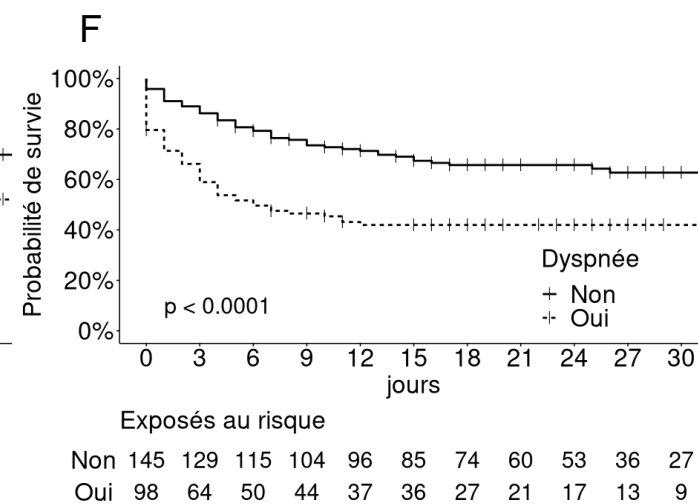
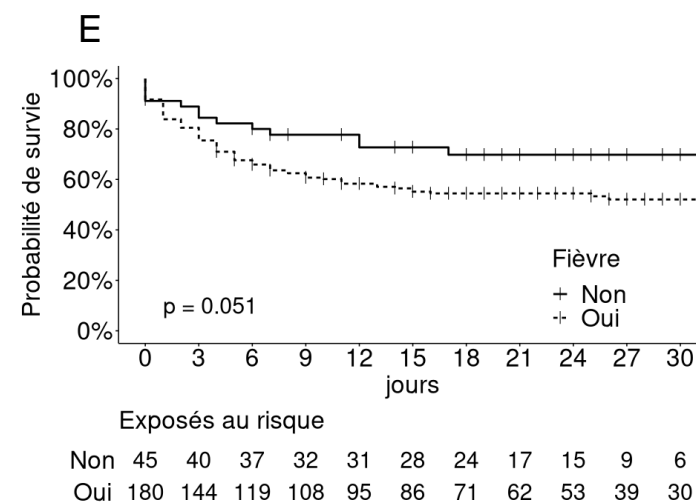
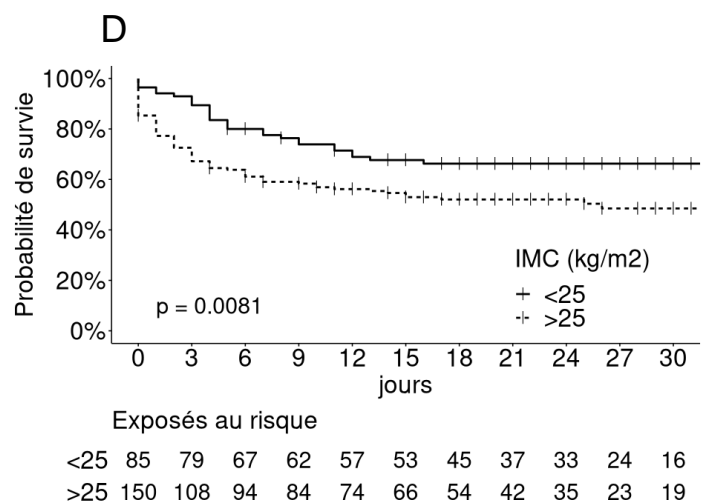
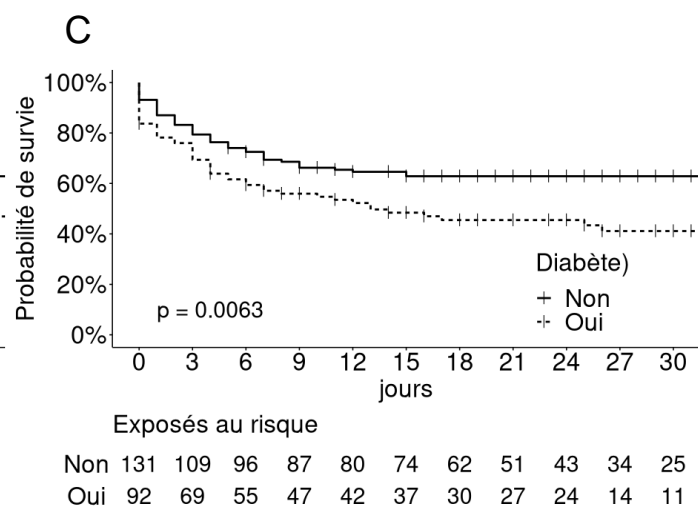
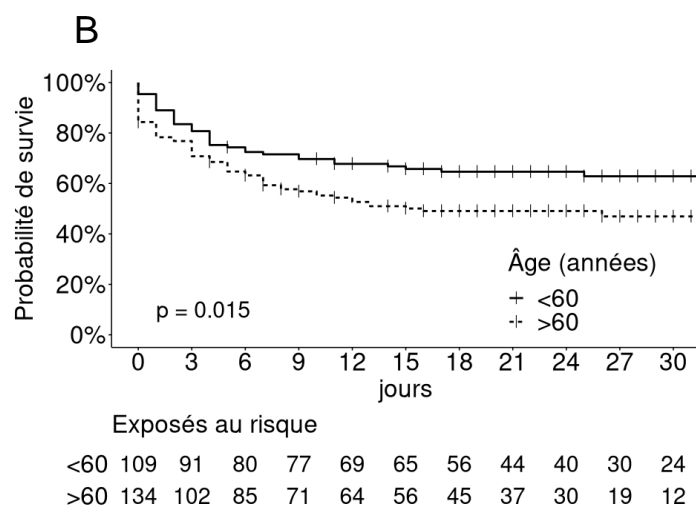
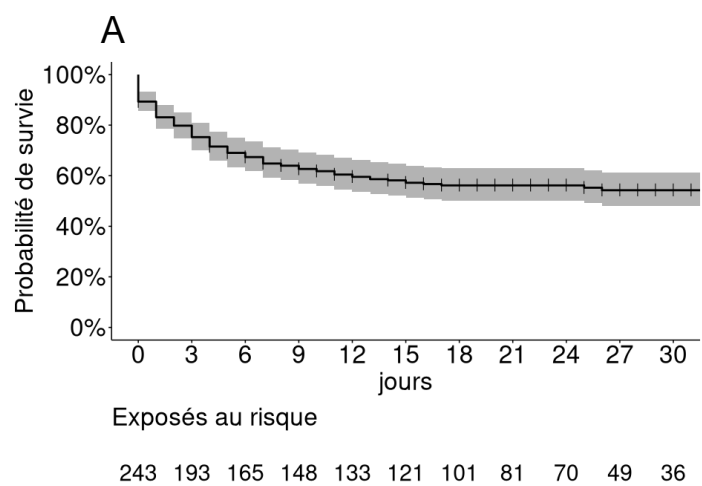
Figure 5. Cartes montrant la distribution géographique en France des cas de Covid-19 chez des patients transplantés rénaux (A) et des patients en attente de transplantation rénale (B).

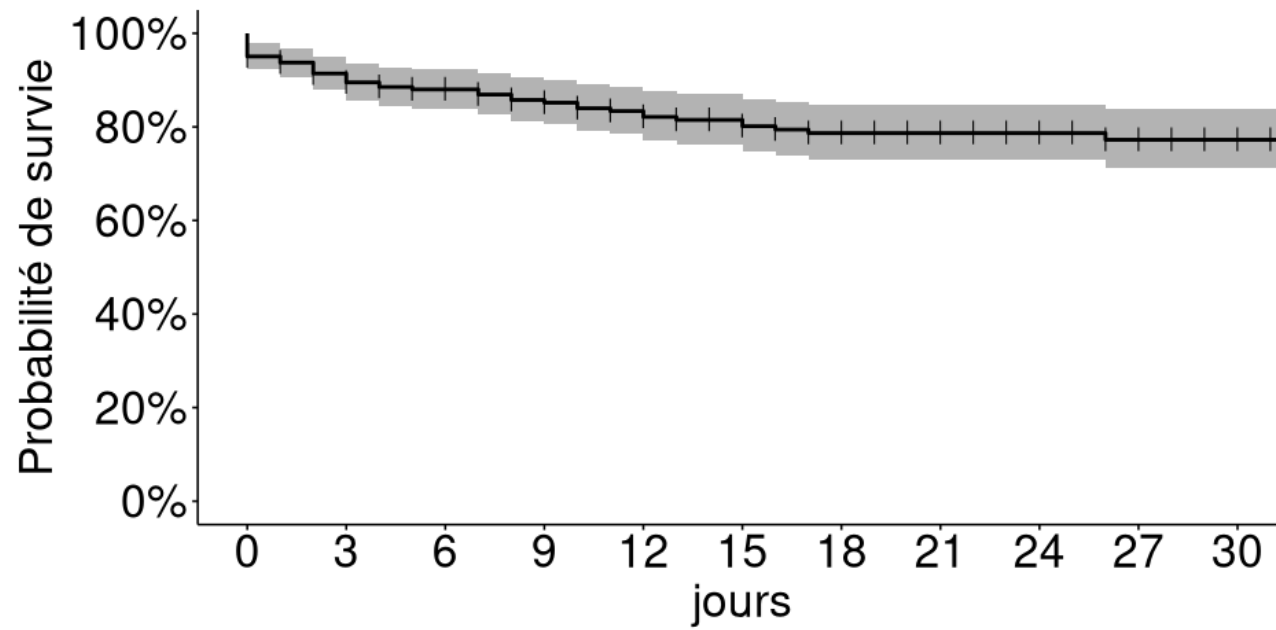
Figure 6. Comparaison de l'incidence des décès entre les années 2018, 2019 et 2020 en France. A et B. Moyenne glissante sur 10 jours des décès observés entre le 1^{er} mars et le 1^{er} juin chez les transplantés rénaux (A) et les patients en attente de transplantation rénale (B). C et D. Histogrammes montrant pour chaque jour entre le 1^{er} mars et le 1^{er} juin la distribution du nombre de décès (moyenne glissante sur 10 jours) liés au Covid-19 (barres noires) ou aux autres causes de décès (barres blanches), pour les transplantés de rein (C) et les patients en attente (D).

Figure 7. Comparaison de l'incidence des décès entre les patients transplantés rénaux et les patients en attente de transplantation rénale entre le 1^{er} mars et le 1^{er} juin en France. A. Incidence journalière des décès (moyenne glissante sur 10 jours) chez les transplantés rénaux (courbe rouge) comparée aux patients en attente de transplantation rénale (en bleu), normalisée sur la taille de la population. B. Incidence journalière des décès (moyenne glissante sur 10 jours) chez les transplantés rénaux (courbe rouge) comparée aux patients en attente de transplantation rénale (en bleu), normalisée par rapport aux décès constatés le même jour pendant les 2 années précédentes, France entière. C. Incidence journalière des décès (moyenne glissante sur 10 jours) chez les transplantés rénaux (courbe rouge) comparée aux patients en attente de transplantation rénale (en bleu), normalisée par rapport aux décès constatés le même jour pendant les 2 années précédentes, zone de forte circulation virale. D. Incidence journalière des décès (moyenne glissante sur 10 jours) chez les transplantés rénaux (courbe rouge) comparée aux patients en attente de transplantation rénale (en bleu), normalisée par rapport aux décès constatés le même jour pendant les 2 années précédentes, zone de faible circulation virale.

*** Collaborateurs du Registre Français des patients transplantés d'organe solide atteints de COVID-19**

Sophie Caillard, Bruno Moulin, service de néphrologie et transplantation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg ; Samira Fafi-Kremer, laboratoire de virologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg ; Marc Hazzan, service de néphrologie, Hôpital Huriez, Lille ; Dany Anglicheau, service de néphrologie et transplantation adultes, AP-HP, Hôpital Necker, Paris ; Alexandre Hertig, Jérôme Tourret, Benoît Barrou, service de néphrologie, AP-HP, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris ; Emmanuel Morelon, Olivier Thauvat, service de néphrologie, Hôpital Édouard Herriot, Lyon ; Lionel Couzi, Pierre Merville, service de néphrologie, transplantation et dialyse, Hôpital Pellegrin, Bordeaux ; Valérie Moal, Tristan Legris, service de néphrologie et transplantation, AP-HM, Hôpital de la Conception, Marseille ; Pierre-François Westeel, Maïté Jaureguy, service de néphrologie, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens ; Luc Frimat, service de néphrologie, CHRU de Nancy, Vandoeuvre ; Didier Ducloux, Jamal Bamoulid, service de néphrologie, Hôpital Jean Minjoz, Besançon ; Dominique Bertrand, service de néphrologie, CHU de Rouen, Rouen ; Michel Tsimaratos, Florentine Garaix-Gilardo, service de pédiatrie multidisciplinaire, Hôpital La Timone, Marseille ; Jérôme Dumortier, service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Édouard Herriot, Lyon ; Sacha Mussot, Antoine Roux, Centre chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson ; Laurent Sebbag, service d'insuffisance cardiaque, Hôpital Louis Pradel, Bron ; Yannick Le Meur, service de néphrologie, Hôpital de la cavale blanche, Brest ; Gilles Blancho, Christophe Masset, service de néphrologie et transplantation, Hôtel Dieu, Nantes ; Nassim Kamar, service de néphrologie et transplantation, Hôpital Rangueil, Toulouse ; Hélène François, Éric Rondeau, service de néphrologie, dialyse et transplantation, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris ; Nicolas Bouvier, service de néphrologie, dialyse, transplantation rénale, CHU de Caen, Caen ; Christiane Mousson, service de néphrologie, Dijon ; Matthias Buchler, Philippe Gatault, service de néphrologie, Tours ; Jean-François Augusto, Agnès Dureau, service de néphrologie, dialyse, transplantation, CHU d'Angers, Angers ; Cécile Vigneau, Marie-Christine Morin, Jonathan Chemouny, Léonard Golbin, service de néphrologie, CHU de Rennes, Rennes ; Philippe Grimbert, Marie Matignon, Antoine Durrbach, service de néphrologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil ; Clarisse Greze, service de néphrologie, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris ; Renaud Snanoudj, service de néphrologie, Hôpital Foch, service de néphrologie et transplantation, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; Charlotte Colosio, Betoul Schwartz, service de néphrologie, Hôpital Maison Blanche, Reims ; Paolo Malvezzi, service de néphrologie, hémodialyse, transplantation rénale, Hôpital La Tronche, Grenoble ; Christophe Mariat, service de néphrologie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne ; Antoine Thierry, service de néphrologie, hémodialyse et transplantation rénale, Hôpital Jean Bernard, Poitiers ; Moglie Le Quintrec, service de néphrologie, transplantation, dialyse, CHU Lapeyronie, Montpellier ; Antoine Sicard, service de néphrologie, Hôpital Pasteur, Nice ; Jean Philippe Rerolle, service de néphrologie, CHU Dupuytren, Limoges ; Anne-Élisabeth Heng, Cyril Garrouste, service de néphrologie, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand ; Henri Vacher-Coponat, service de néphrologie, CHU de La Réunion, Saint-Denis ; Éric Epailly, service de cardiologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg ; Olivier Brugière, service d'hépatologie, Hôpital Foch, Suresnes ; Sébastien Dharancy, service d'hépatologie, Hôpital Huriez, Lille ; Éphrem Salame, service de chirurgie hépatique, Hôpital Universitaire de Tours, Tours ; Faouzi Saliba, service d'hépatologie, Centre hépato-biliaire Paul Brousse, Villejuif





Exposés au risque

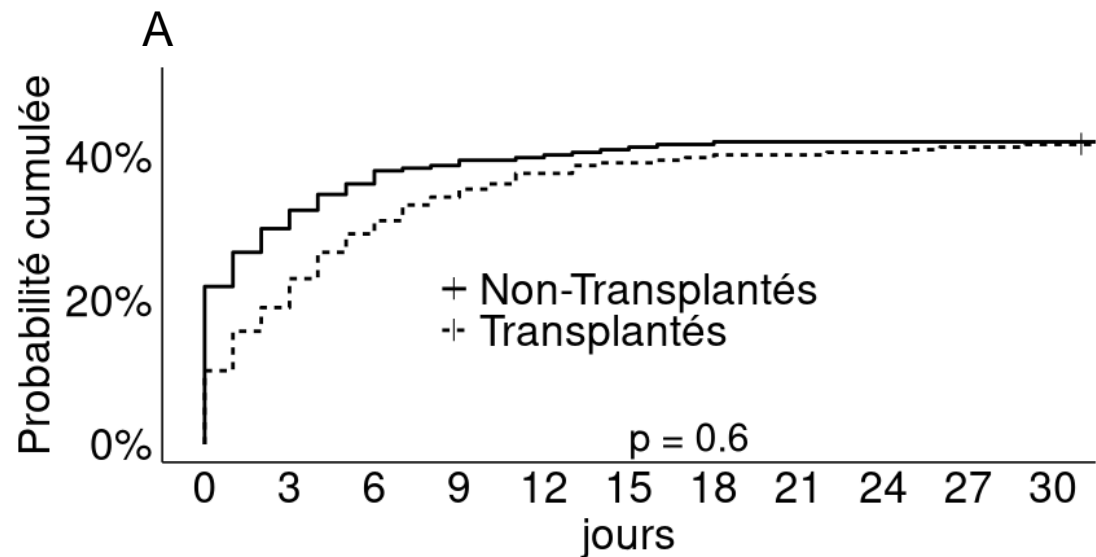
243 193 165 148 133 121 101 81 70 49 36

A

		Hazard Ratio	p
IMC	<25 kg/m ²	Réf.	
	>25 kg/m ²	1.65 (1.05, 2.60)	0.03
Fièvre	non	Réf.	
	oui	2.01 (1.09, 3.71)	0.03
Dyspnée	non	Réf.	
	oui	2.23 (1.47, 3.39)	<0.001

B

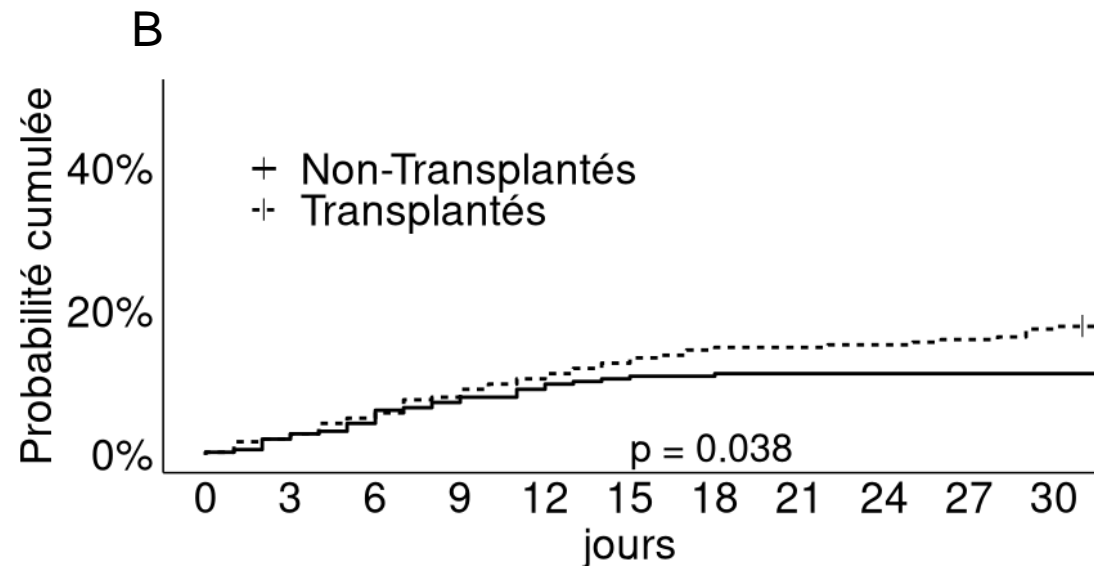
		Hazard Ratio	p
Âge	<60	Réf.	
	>60	3.81 (1.56, 9.31)	0.003
Maladie cardiovasculaire	no	Réf.	
	yes	2.04 (1.07, 3.90)	0.031
Dyspnée	no	Réf.	
	yes	2.35 (1.23, 4.49)	0.010



Exposés au risque

- 273 191 174 167 164 161 159 158 158 158 158

- 273 221 193 179 170 166 164 163 162 160 159



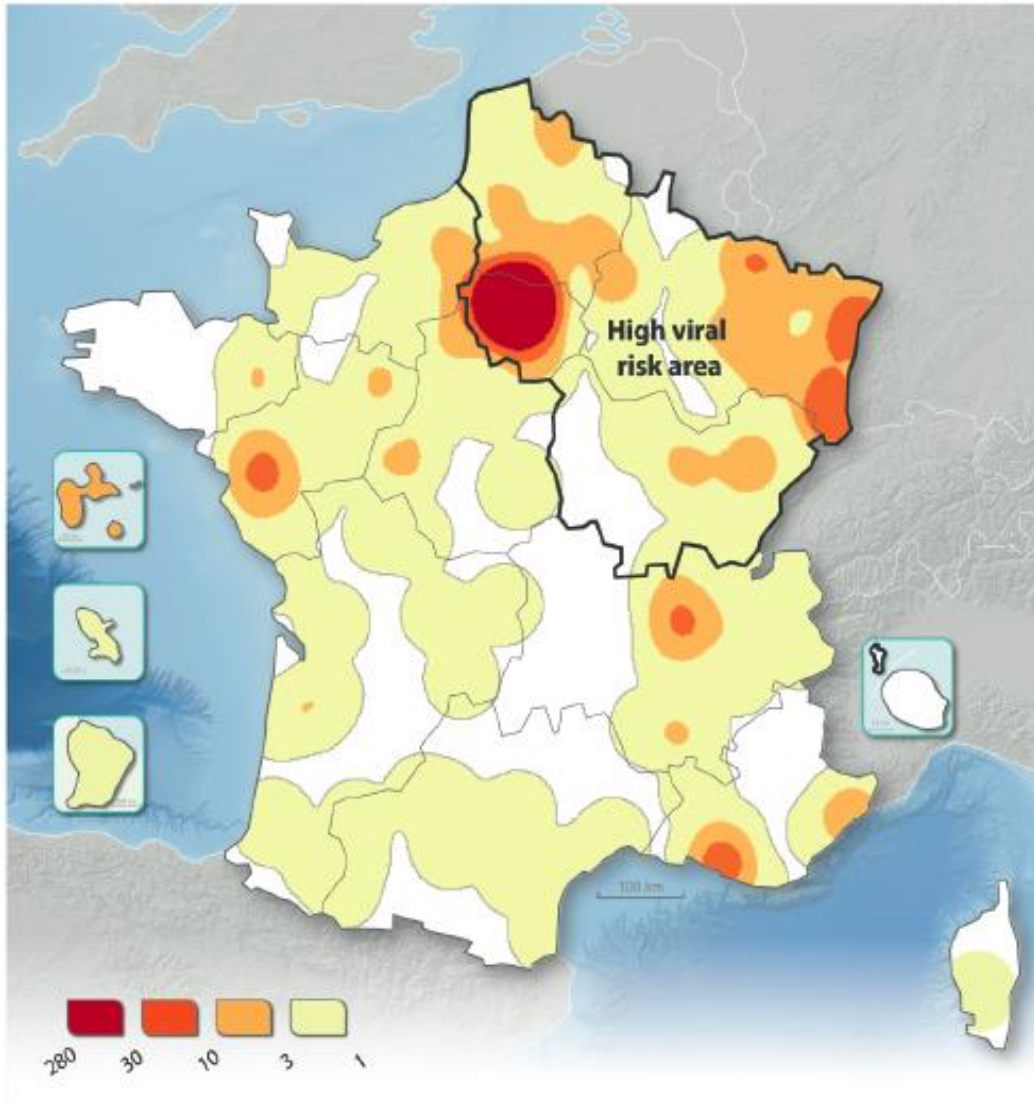
Exposés au risque

- 273 267 261 253 248 244 243 242 242 242 242

- 273 267 259 251 244 238 233 232 231 229 225

A

Transplantés rénaux



B

Candidats en liste d'attente

