

Prise en charge de l'infection due au SARS-CoV-2 chez les patients adultes transplantés d'organe solide

Société Francophone de Transplantation (SFT)

Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT)

Groupe Infection et Immunodépression, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

**Il ne s'agit en aucun cas de recommandations, mais d'un guide pratique susceptible
d'évoluer en fonction de l'évolution de la connaissance de la maladie et des traitements.
(version du 02 avril 2020)**

Comité de rédaction :

Pr Florence Ader, infectiologue, Lyon
Pr Dany Anglicheau, néphrologue, Paris
Dr Dominique Bertrand, néphrologue, Rouen
Pr Gilles Blancho, néphrologue, Nantes
Dr Olivier Brugière, pneumologue, Suresnes
Pr Mathias Buchler, néphrologue, Tours
Pr Sophie Caillard, néphrologue, Strasbourg
Pr Lionel Couzi, néphrologue, Bordeaux
Pr Sébastien Dharancy, hépatologue, Lille
Pr Jérôme Dumortier, hépatologue, Lyon
Pr Antoine Durrbach, néphrologue, Créteil
Pr Maryvonne Hourmant, néphrologue, Nantes
Pr Nassim Kamar, néphrologue, Toulouse
Dr Hannah Kaminski, néphrologue et infectiologue, Bordeaux
Pr Fanny Lanternier, infectiologue, Paris
Pr Bruno Moulin, néphrologue, Strasbourg
Dr Sacha Mussot, chirurgien thoracique, Le Plessis-Robinson
Dr Antoine Roux, pneumologue, Suresnes
Pr Ephrem Salame, chirurgien hépatique, Tours
Pr Fouazi Saliba, hépatologue, Villejuif
Dr Anne Scemla, néphrologue et infectiologue, Paris
Dr Betoul Schwartz, néphrologue, Reims
Dr Eric Epailly, cardiologue, Strasbourg
Dr Laurent Sebbag, cardiologue, Lyon
Dr Karine Nubret, anesthésiste, Bordeaux
Pr Claire Pouteil-Noble, néphrologue, Lyon
Pr Jérôme Turret, néphrologue et infectiologue, Paris

Table des matières

1. Objet - Domaine d'application – Personnes concernées.....	3
2. Généralités sur la gestion de l'immunosuppression	3
2.1. Les molécules immunosuppressives.....	3
2.2. Attention aux interactions médicamenteuses !	3
2.3. Que faire lorsque la délivrance orale n'est plus possible ?.....	4
3. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté rénal atteint de COVID-19	4
3.1. COVID-19 symptomatique ambulatoire.....	4
3.2. Infection COVID-19 symptomatique hospitalisée en service de médecine sans signe de gravité	5
3.3. COVID-19 grave avec détresse respiratoire	5
3.4. A distance de l'infection	5
4. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté hépatique atteint de COVID-19	5
4.1. Infection COVID-19 symptomatique ambulatoire.....	6
4.1.1. Patient < 1 an de la transplantation.....	6
4.1.2. Patient > 1 an de la transplantation.....	6
4.1.3. Dans toutes les situations.....	6
4.2. COVID-19 symptomatique hospitalisée (hors Soins Critiques) non oxygéo-requérants avec comorbidité (Obésité/Diabète).....	6
4.3 COVID-19 grave oxygéo-requérant et /ou lymphopénie	7
4.4 Infection COVID-19 grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë.....	7
5. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté cardiaque atteint de COVID-19.....	7
5.1. COVID-19 symptomatique ambulatoire.....	7
5.2. COVID-19 symptomatique hospitalisée sans signe de gravité	7
5.3. COVID-19 grave avec détresse respiratoire	8
6. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté pulmonaire atteint de COVID-19	8
6.1. COVID-19 symptomatique ambulatoire.....	8
6.2. COVID-19 symptomatique hospitalisée sans signe de gravité	8
6.3. COVID-19 grave avec détresse respiratoire	9
7. Traitement antibiotique	9
8. Traitement antiviral	9
8.1. Oseltamivir.....	9
8.2. Lopinavir/Ritonavir	9
8.3. Remdesivir.....	10
8.4. Hydroxychloroquine	10
8.5. Interféron alfa pégylé.....	11
8.6. Interféron bêta	11
8.7. Autres traitements	11
9. Traitement du syndrome d'hyperinflammation	11
9.1. Immunothérapie par anticorps monoclonaux ciblant les voies de l'IL6 et de l'IL1.....	11
9.2. Autres.....	11
10. Bloqueurs du Système Rénine Angiotensine (BSRA : IEC et ARA2)	12
11. Références.....	12

1. Objet - Domaine d'application – Personnes concernées

Ce document est le fruit d'une réflexion collégiale de spécialistes des différentes transplantations d'organe solide et de spécialistes de pathologies infectieuses.

Il a pour objectif de colliger des conseils de prise en charge des patients adultes transplantés d'organes solides atteints d'une infection due au nouveau coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19).

Il s'applique en priorité aux services de première ligne concernés par la prise en charge des patients COVID-19 mais non expérimentés pour la prise en charge des transplantés d'organe solide.

Dans tous les cas, le service de transplantation référent du patient devra être informé et pourra aider à la prise en charge thérapeutique globale du patient.

2. Généralités sur la gestion de l'immunosuppression

Toute modification de l'immunosuppression doit impérativement être discutée avec le service de transplantation.

Il est très vraisemblable que l'immunosuppression favorise le COVID-19. A l'inverse toute modification de l'immunosuppression peut majorer le risque de rejet. Ce risque dépend lui aussi du type d'organe transplanté et de l'histoire de chaque individu. Cette évaluation du risque, adaptée à chaque organe et au cas par cas (risque de rejet, caractère vital du greffon), doit inciter dans tous les cas à prendre contact avec l'équipe de transplantation.

2.1. Les molécules immunosuppressives

Le traitement immunosuppresseur associe habituellement une bi- ou une trithérapie pouvant comporter un corticoïde, de l'acide mycophénolique (CellCept®, Myfortic®), de l'azathioprine (Imurel®), de la ciclosporine (Néoral®), du tacrolimus en deux prises par jour (Prograf®, Adoport®, Modigraf®) ou en une prise par jour (Advagraf®, Envarsus®), de l'évérolimus (Certican®), du sirolimus (Rapamune®) ou du bélatacept (Nulojix®).

2.2. Attention aux interactions médicamenteuses !

Les corticoïdes, la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus sont métabolisés par les CYP3A et sont donc particulièrement sensibles aux interactions médicamenteuses.

Leur exposition est donc majorée par les inhibiteurs enzymatiques et diminuée par les inducteurs enzymatiques. Les inhibiteurs enzymatiques font donc courir le risque de toxicité des immunosuppresseurs (en particulier la néphrotoxicité et la neurotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine) alors que les inducteurs enzymatiques augmentent le risque de rejet.

Dans le cadre du COVID-19, une attention particulière devra porter sur :

- certains antibiotiques macrolides inhibiteurs enzymatiques qui devront être évités (érythromycine, josamycine...). Si un macrolide ou apparenté est prescrit, préférez la rovamycine ou l'azithromycine dont l'effet inhibiteur enzymatique est limité.
- L'association lopinavir/ritonavir (Kaletra®) dont les deux principes actifs sont très fortement inhibiteurs enzymatiques conduisant donc à un risque de surdosage majeur et de toxicité des immunosuppresseurs. Si le Kaletra® devait être prescrit, l'avis du centre de transplantation est requis pour anticiper l'interaction médicamenteuse. L'introduction de Kaletra® à un patient exposé aux inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) expose à un risque de surdosage majeur, dès les premières prises de Kaletra®.

L'exposition à la ciclosporine, au tacrolimus, à l'évérolimus et au sirolimus se surveille par leur dosage dans le sang total immédiatement avant la prise du matin (concentration résiduelle), à l'admission et 48/72H après chaque changement de posologie ou chaque adjonction de traitement ou en cas d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë.

Les valeurs cibles pouvant différer d'un patient à l'autre, il est recommandé de contacter le centre référent avec le résultat du dosage pour adapter les doses d'immunosuppresseurs.

2.3. Que faire lorsque la délivrance orale n'est plus possible ?

Contactez le service de transplantation référent du patient qui pourra conseiller sur la meilleure voie d'administration.

Corticoïdes	passage dose à dose de la forme orale à la forme IV (méthylprednisolone)
Acide mycophénolique	- Dans la sonde nasogastrique : passage dose à dose de la forme orale à la forme suspension buvable mais ne pas ouvrir les gélules ni broyer les comprimés (téatogénicité ++) - Par voie veineuse : passage dose à dose de la forme orale à la forme injectable
Ciclosporine (Néoral®)	la dose unitaire IV correspond à 1/3 de la dose unitaire per os et doit être perfusée en 3 heures à la seringue électrique, ou 1/3 de la dose PO totale quotidienne sur 24H en IVSE
Tacrolimus (Prograf®, Adoport®, Modigraf®, Advagraf®, Envarsus®)	- Le Modigraf® peut être donné par la sonde gastrique - Passage à la voie IV : la dose unitaire IV correspond à 1/5 ^{ème} de la dose unitaire per os et doit être perfusée en 3 heures à la seringue électrique ou sur 24h IVSE. Le passage à la ciclosporine IV est parfois préféré mais ceci doit être discuté avec le service référent. - Une alternative à la voie IV est d'utiliser la voie sublinguale de tacrolimus dose pour dose.
Évérolimus (Certican®)	Dans la sonde nasogastrique : passage dose à dose de la forme orale orodispersible Pas de possibilité de voie IV
Sirolimus (Rapamune®)	Dans la sonde nasogastrique : passage dose à dose en solution buvable Pas de possibilité de voie IV
Azathioprine (Imurel®)	Voie IV possible dose pour dose, mais cytotoxique devant être préparé en pharmacie.

3. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté rénal atteint de COVID-19

Toute modification de l'immunosuppression doit impérativement être discutée avec le service de transplantation.

Les chapitres suivants décrivent les propositions de diminution de l'immunosuppression à la prise en charge.

Cette immunosuppression sera reprise, en lien avec l'équipe de transplantation, dès guérison, la guérison étant considérée comme acquise au moins 10 jours après le début des symptômes et 48h après la disparition de la fièvre et d'une éventuelle dyspnée.

Chez les patients transplantés non infectés, il n'y a pas d'indication à anticiper des changements de molécules ou des doses des traitements immunosuppresseurs.

3.1. COVID-19 symptomatique ambulatoire

- Diminution de 50% de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Diminution de 50% de l'azathioprine (Imurel®)
- L'arrêt de l'acide mycophénolique ou de l'azathioprine peut se discuter dès cette phase, au cas par cas, en lien avec l'équipe de transplantation
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Maintien du corticoïde à la dose habituelle (de 5 à 10 mg/jour d'équivalent prednisone)
- Maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 7 ng/mL (à discuter avec l'équipe de transplantation au cas par cas).

- Maintien de la ciclosporine en ciblant concentrations sanguines résiduelles entre 50 et 125 ng/mL (à discuter avec l'équipe de transplantation au cas par cas).
- Ne pas faire l'injection de bélatacept (Nulojix®) en phase aiguë de la maladie et discuter sa reprise sous contrôle de l'équipe de transplantation.
- Autosurveillance quotidienne (température, dyspnée, douleur thoracique, SaO₂ si disponible). Appel téléphonique régulier par le médecin responsable du patient (idéalement quotidien et au minimum à J3 puis J7 -important car période à risque d'aggravation-)
- Confinement à domicile jusqu'à 21 jours après l'apparition des symptômes. Dénombrer les personnes vivant sous le même toit et si c'est possible, isoler séparément les autres personnes à risque de COVID-19 grave.
- Sortie avec masque jusqu'à J21.

3.2. Infection COVID-19 symptomatique hospitalisée en service de médecine sans signe de gravité

- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt de l'azathioprine (Imurel®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Maintien du corticoïde à la dose habituelle (de 5 à 10 mg/jour d'équivalent prednisone)
- Maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 6 ng/mL
- Maintien de la ciclosporine en ciblant concentrations sanguines résiduelles entre 50 et 75 ng/mL
- Ne pas faire l'injection de bélatacept (Nulojix®) en phase aiguë de la maladie et discuter sa reprise sous contrôle de l'équipe de transplantation.

3.3. COVID-19 grave avec détresse respiratoire

- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt temporaire de l'inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Ne pas faire l'injection de bélatacept (Nulojix®) en phase aiguë de la maladie et discuter sa reprise ultérieure sous contrôle de l'équipe de transplantation.
- Maintien (ou introduction si le patient était sous bithérapie sans stéroïde) du corticoïde à 10 mg/jour d'équivalent prednisone

3.4. A distance de l'infection

Tous les patients ayant eu des modifications de leur traitement immunosuppresseur au cours de l'infection, il est conseillé de prévoir une évaluation biologique de la fonction du greffon deux semaines après la guérison clinique, les résultats devant être adressés au centre de transplantation référent.

4. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté hépatique atteint de COVID-19

Une élévation des enzymes hépatiques est possible chez les patients infectés soit par effet direct cytotoxique soit par la réaction immunitaire engendrée par le virus.

Certains traitements utilisés pour le traitement des patients atteints de COVID-19 peuvent être hépatotoxiques comme le Remdesivir, le Tocilizumab. Ils ne sont pas contre-indiqués chez les patients ayant des anomalies du bilan hépatique mais nécessitent une surveillance régulière.

Toute modification de l'immunosuppression doit impérativement être discutée avec le médecin responsable qui suit le patient.

Chez les patients transplantés non infectés, il n'y a pas d'indication à anticiper des changements de molécules ou des doses des traitements immunosuppresseurs.

Si l'immunosuppression est réduite au moment de l'infection COVID-19, elle sera reprise dès guérison, la guérison étant considérée comme acquise au moins 10 jours après le début des symptômes et 48h après la disparition de la fièvre et d'une éventuelle dyspnée.

4.1. Infection COVID-19 symptomatique ambulatoire

4.1.1. Patient < 1 an de la transplantation

- Arrêt corticothérapie sauf contexte de haut risque immunologique de rejet ou de récurrence de la maladie auto-immune où la dose du corticoïde sera diminuée et maintenue à 5 mg/jour.
- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) ou de de l'azathioprine (Imurel®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt.
- Maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 8 ng/mL ou de la ciclosporine en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 100-150 ng/mL ou des concentrations sanguines à 2 heures de la prise (C₂) de 400-600 ng/mL.
- Pour les patients sous inhibiteurs de mTOR :
 - Pour les patients sous bithérapie tacrolimus + inhibiteurs de mTOR : arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt, maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 8 ng/mL.
 - Pour les patients sous bithérapie acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) + inhibiteur de mTOR, diminution de moitié de l'acide mycophénolique et maintien de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) avec des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 6 ng/ml et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt.

4.1.2. Patient > 1 an de la transplantation

- Patient sous corticoïdes en raison d'un haut risque immunologique ou d'un risque de récurrence de maladie auto-immune : maintenir le corticoïde à la même dose.
- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) ou de de l'azathioprine (Imurel®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt.
- Pour les patients sous inhibiteur de la calcineurine, maintien du tacrolimus et la ciclosporine à la même posologie.
- Pour les patients sous inhibiteurs de mTOR :
 - Pour les patients sous bithérapie tacrolimus + inhibiteur de mTOR : arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt, maintien tacrolimus et la ciclosporine à la même posologie.
 - Pour les patients sous bithérapie acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) + inhibiteur de mTOR : arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à la dose préalable à l'arrêt et maintenir l'inhibiteur de mTOR à la même posologie.
 - Pour les patients sous monothérapie par acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) ou inhibiteur des mTOR : maintenir le même traitement à la même posologie.

4.1.3. Dans toutes les situations

- Revenir au traitement préalable à l'épisode infectieux à partir de J14.
- Autosurveillance quotidienne (température, dyspnée, douleur thoracique). Appel téléphonique régulier par le médecin responsable du patient (ex : J3, puis J7 -important car période à risque d'aggravation-).
- Confinement à domicile jusqu'à 21 jours après l'apparition des symptômes. Dénombrer les personnes vivant sous le même toit et si c'est possible, isoler séparément les autres personnes à risque de COVID-19 grave.
- Sortie avec masque jusqu'à J21.

4.2. COVID-19 symptomatique hospitalisée (hors Soins Critiques) non oxygéo-requérants avec comorbidité (Obésité/Diabète)

- idem paragraphe 4.1

4.3 COVID-19 grave oxygène-requérant et /ou lymphopénie

- Maintien (ou introduction si le patient était sans stéroïde) du corticoïde à 10 mg/jour d'équivalent prednisone.
- Arrêt du reste du traitement immunosuppresseur.
- Si patient à haut risque immunologique ou proche de la date de la greffe et s'il ne présente pas de lymphopénie :
 - Maintenir l'inhibiteur de la calcineurine en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 8 ng/mL pour le tacrolimus et entre 100-150 ng/ml de C₀ ou 400-600 ng/ml de C₂ pour la ciclosporine.
 - Reprise du traitement préalable à l'épisode infectieux dès le sevrage de l'oxygénothérapie.

4.4 Infection COVID-19 grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë

- Maintien (ou introduction si le patient était sous bithérapie sans stéroïde) du corticoïde à 10 mg/jour d'équivalent prednisone.
- Arrêt du reste du traitement immunosuppresseur.
- Reprendre la posologie du tacrolimus entre 3-5 ng/mL dans les 72 heures du sevrage de la ventilation. Reprise du traitement préalable dès guérison.

5. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté cardiaque atteint de COVID-19

Toute modification de l'immunosuppression doit impérativement être discutée avec le service de transplantation.

Si l'immunosuppression est réduite au moment de l'infection COVID-19, elle sera reprise dès guérison, la guérison étant considérée comme acquise au moins 10 jours après le début des symptômes et 48h après la disparition de la fièvre et d'une éventuelle dyspnée.

5.1. COVID-19 symptomatique ambulatoire

- Diminution de 50% de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- En cas de quadrithérapie immunosuppressive, arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) jusqu'à guérison
- Arrêt de l'azathioprine (Imurel®)
- Maintien de l'anticalcineurine (soit tacrolimus soit ciclosporine) en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 6 ng/mL pour le tacrolimus et entre 50 et 75 ng/mL pour la ciclosporine
- Maintien de l'inhibiteur de mTOR (Certican®) avec des taux cibles entre 3 et 8 ng/mL
- Maintien du corticoïde à la dose habituelle (de 5 à 10 mg/jour d'équivalent prednisone)
- Autosurveillance quotidienne (température, dyspnée). Appel téléphonique régulier par le médecin responsable du patient (ex : J3, puis J7 -important car période à risque d'aggravation-)
- Assurer une surveillance biologique des concentrations résiduelles d'immunosuppresseurs et de la fonction rénale en coopération entre le patient, le médecin traitant et le centre de transplantation.
- Confinement à domicile jusqu'à 21 jours après l'apparition des symptômes car patients à risque de portage prolongé. Dénombrer les personnes vivant sous le même toit et si c'est possible, isoler séparément les autres personnes à risque de COVID-19 grave.
- Port du masque chirurgical (si possible) entre J10 et J21 si sortie à l'extérieur du domicile ou reprise à domicile, modifiable selon les recommandations nationales (solidarite.gouv)
- Consultation dans le service de transplantation avec échocardiographie à organiser dans les 2 mois qui suivront la fin de la pandémie.

5.2. COVID-19 symptomatique hospitalisée sans signe de gravité

- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) jusqu'à la guérison
- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) jusqu'à la guérison
- Arrêt de l'azathioprine (Imurel®)

- Maintien ou réintroduction de l'inhibiteur de la calcineurine (soit tacrolimus soit ciclosporine) en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 6 ng/mL pour le tacrolimus et entre 50 et 75 ng/mL pour la ciclosporine (surveillance 2 fois par semaine)
- Maintien du corticoïde à la dose habituelle (de 5 à 10 mg/jour d'équivalent prednisone)
- Surveillance ECG et échocardiographique hebdomadaire

5.3. COVID-19 grave avec détresse respiratoire

- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®)
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®)
- Arrêt de l'inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) à considérer en fonction de l'histoire immunologique du patient
- Maintien du corticoïde à 10 à 20 mg/jour d'équivalent prednisone
- Surveillance ECG et échocardiographique 2 fois par semaine

6. Gestion de l'immunosuppression chez le transplanté pulmonaire atteint de COVID-19

L'atteinte respiratoire est au premier plan dans l'infection à SARS-CoV-2 et le transplanté pulmonaire potentiellement particulièrement à risque de dégradation respiratoire.

L'évaluation de l'atteinte respiratoire, de la gravité, l'estimation du pronostic chez le transplanté pulmonaire reposera sur :

- l'examen clinique et la mesure de la SaO₂ (médecin généraliste, médecin spécialiste de proximité, médecin urgentiste qui prendra contact avec le centre de transplantation),
- la spirométrie à domicile, si disponible (Spirodoc/Spirotel avec télétransmission au centre)
- l'imagerie thoracique : radio standard et TDM thoracique initiale *low dose* non injectée (Gravité de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire : pas d'atteinte / limitée / intermédiaire / sévère). Selon le degré de gravité, la TDM sera contrôlée à distance (délai à définir).

Ces éléments permettront de mieux définir le degré de gravité de l'atteinte respiratoire et la gestion de l'immunosuppression chez le transplanté pulmonaire.

Toute modification de l'immunosuppression doit impérativement être discutée avec le service de transplantation.

Si l'immunosuppression est réduite au moment du COVID-19, elle sera reprise dès guérison, la guérison étant considérée comme acquise au moins 10 jours après le début des symptômes et 48h après la disparition de la fièvre et d'une symptomatologie respiratoire (dyspnée, toux, expectoration).

6.1. COVID-19 symptomatique ambulatoire

- Diminution de 50% de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Diminution de 50% de l'azathioprine (Imurel®) et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Pas d'arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®)
- Maintien du corticoïde à la dose habituelle (de 5 à 10 mg/jour d'équivalent prednisone)
- Maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles habituelles
- Maintien de la ciclosporine en ciblant concentrations sanguines résiduelles habituelles
- Autosurveillance quotidienne (température, dyspnée, douleur thoracique). Appel téléphonique régulier par le médecin responsable du patient (ex : J3, puis J7 -important car période à risque d'aggravation-)
- Confinement à domicile jusqu'à 21 jours après l'apparition des symptômes. Dénombrer les personnes vivant sous le même toit et si c'est possible, isoler séparément les autres personnes à risque de COVID-19 grave.
- Sortie avec masque jusqu'à J21.

6.2. COVID-19 symptomatique hospitalisée sans signe de gravité

- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à pleine dose
- Arrêt de l'azathioprine (Imurel®) et reprise dès guérison à pleine dose
- Pas d'arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®)
- Maintien du corticoïde à la dose habituelle (de 5 à 10 mg/jour d'équivalent prednisone)
- Maintien du tacrolimus en ciblant des concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 6 ng/mL
- Maintien de la ciclosporine en ciblant concentrations sanguines résiduelles entre 50 et 75 ng/mL

6.3. COVID-19 grave avec détresse respiratoire

- Arrêt de l'acide mycophénolique (Cellcept® ou Myfortic®) et reprise dès guérison à pleine dose
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR (Rapamune® ou Certican®) et reprise dès guérison à pleine dose
- Le maintien ou l'arrêt temporaire de l'inhibiteur de la calcineurine doit impérativement se discuter au cas par cas avec l'équipe de transplantation pulmonaire
- Maintien du corticoïde à 10 mg/jour d'équivalent prednisone

7. Traitement antibiotique

Réalisation d'un ECBC avant antibiothérapie, recherche d'une antigénurie légionnelle et pneumocoque, et PCR multiplex (grippe et autres virus respiratoires) sur prélèvement nasopharyngé selon le protocole local. Maintien du protocole local de bilan de pneumopathie, en plus du prélèvement SARS-CoV-2.

Dans le contexte d'immunodépression, penser à éliminer une pneumocystose (PCR sur ECBC) ou une maladie à CMV (PCR sang).

Si critères d'hospitalisation, antibiothérapie pour couvrir une surinfection bactérienne :

- Si pas de critère d'infection liée au soin, AUGMENTIN® ou C3G + azithromycine ou rovamycine
- En cas d'allergie aux pénicillines : levofloxacine
- Si critère d'infection liée au soin, tazocilline + azithromycine ou rovamycine
- Chez le transplanté pulmonaire, l'antibiothérapie doit être adaptée pour couvrir les colonisations antérieures

En l'absence de pneumopathie et patients non hospitalisés :

- Pas d'antibiotique sauf patient à risque respiratoire (BPCO, asthmatique) : Augmentin®

8. Traitement antiviral

8.1. Oseltamivir

- Cohorte chinoise, 124 patients sous oseltamivir, estimé non efficace mais dans une étude non comparative (Dawei Wang, MD; JAMA 2020)
- En période d'épidémie de grippe, indication à un traitement par oseltamivir d'emblée, à réévaluer avec le résultat de la recherche de SARS-CoV-2 :
 - Absence de SARS-CoV-2 : arrêt
 - Absence de SARS-CoV-2 et pas de possibilité de réaliser une PCR à la recherche de la grippe : maintien pendant 5 jours
 - Absence de SARS-CoV-2 et recherche de grippe négative : arrêt dès réception des résultats
- Pas d'interactions médicamenteuses significative avec les immunosuppresseurs

8.2. Lopinavir/Ritonavir

- Données *in vitro* et chez la souris montrant une moins bonne efficacité que le Remdesivir (Sheahan, Nat Com 2020)

- 1^{er} essai clinique de réanimation négatif sur la durée d'amélioration clinique, la mortalité et l'excrétion virale, mais montrant une tendance juste significative sur la durée d'amélioration clinique dans un modèle modifié d'intention de traiter (1 jour de différence) (Cao B, NEJM 2020). Parmi les critères de jugement secondaires : mortalité à 28 jours numériquement plus basse (mais non significative dans cet essai comportant 100 patients dans le bras traité et le bras placebo), davantage de patients avec amélioration clinique à 14 jours (45 vs. 30%), pas de différence sur la durée d'oxygénothérapie, la durée totale d'hospitalisation, et la durée entre la randomisation et le décès. Charge virale initiale un peu plus élevée dans le groupe lopinavir/ritonavir, non différente à tous les temps de prélèvement dans les sécrétions bronchiques et % de patients avec charge virale positive similaires à tous les temps. Incidence de décès identique dans les deux groupes.
- Conclusion : Non recommandé sur ce terrain vu le niveau de preuve et l'intensité des interactions médicamenteuses.

8.3. Remdesivir

- Activité *in vitro* supérieure à celle des inhibiteurs de protéase et meilleure activité chez la souris (Sheahan, Nat Com 2020)
- Activité en prophylaxie et 12h post-inoculation sur la réplication virale et les lésions pulmonaires sur un modèle de macaque de MERS-Cov (de Wit E, PNAS 2020)
- A été utilisé pour Ebola avec une bonne tolérance
- Protocole : 10 jours avec 200 mg à J1 puis 100mg/j de J2 à J10
- 1 case report aux US, traitement par AINS puis aggravation respiratoire, hépatique et rénale. Traitement par remdesivir à J7 du début des symptômes, amélioration clinique dès J8, diminution puis négativation de la PCR SARS-CoV-2 à J13 donc à 6 jours de traitement et bonne tolérance (Holshue ML, NAJM220).
- Essai randomisé en cours (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664> et <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>)
- Pas d'interactions médicamenteuses significative avec les immunosuppresseurs
- Conclusion : Antiviral en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques internationaux. Pour délivrance à titre compassionnel : cf ANSM

8.4. Hydroxychloroquine

- Données favorables *in vitro* (Yao X, CID 2020, Wang Cell Res 2020)
- En France, des résultats très préliminaires obtenus chez 20 patients infectés par le SARS-CoV-2 semblent indiquer que l'hydroxychloroquine permettrait de diminuer la proportion de patients porteurs du virus après 6 jours de traitement, en particulier lorsqu'elle est administrée avec l'azithromycine (Gautret P, International Journal of Antimicrobial Agents 2020)
- La même équipe rapporte sur son site internet une synergie entre l'hydroxychloroquine et l'azithromycine *in vitro* (<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Andreani-et-al.-Pre-print-V2.pdf>) et les résultats préliminaires sur 80 patients traités par l'association hydroxychloroquine et azithromycine (<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>). Dans cette étude non contrôlée, l'évolution des patients en majorité peu ou pas symptomatiques (92 %) était proche de celle qui est connue sans traitement : 82 % de guéris, 15 % d'hospitalisés en médecine non intensive, 4 % de transfert en réanimation et 1 % de décès.
- Un essai contrôlé vient de débiter en France
- Si prescription :
 - Après correction d'une hypomagnésémie très fréquente
 - 800 mg J1 puis 400-600 mg les jours suivants, pendant 5 à 10 jours
 - dosage des concentrations résiduelles (entre J2 et J4) puis bihebdomadaires avec des cibles > 0,1 µg/mL et à J15 entre 0,2 à 0,8 µg/mL
 - à adapter à la fonction rénale
 - surveillance rapprochée du segment QT, notamment lors d'un traitement concomitant par macrolides (risque d'allongement du QT et de torsade de pointe) ou par tout autre médicament à risque d'allongement de l'intervalle QT, ou en cas de cardiopathie sous-jacente.
- Interactions médicamenteuses possibles : l'hydroxychloroquine pourrait augmenter l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par les CYP3A (ciclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus). La

surveillance des concentrations sanguines de ces immunosuppresseurs est donc requise en cours de traitement.

- Conclusion : non recommandé en première intention et de façon large vu le faible niveau de preuve. Des études internationales randomisées sont en cours. Possibilité d'usage compassionnel au cas par cas et de manière concertée dans des formes sévères de COVID-19 (avis ministériel du 23/03/2020).

8.5. Interféron alfa pégylé

- Effet en prophylaxie sur des macaques pour diminuer la réplication et l'excrétion du virus dans un modèle de SARS-Cov, et en traitement post-exposition (Haagmans BL, Nat Med 2004)
- Etude rétrospective sur des patients MERS-Cov de réanimation en association avec la ribavirine non efficace (Al-Tawfiq, Int J Infect Dis 2014)
- Etude rétrospective Ribavirine + IFNa pégylé de patients MERS-Cov de réanimation : pas de différence sur la mortalité à J28 (Omrani AS, Lancet Inf Dis 2014)
- Conclusion : non recommandé car contre-indiqué chez le transplanté rénal en raison du sur-risque de rejet

8.6. Interféron bêta

- Etude internationale randomisée en cours.
- Pas de recommandation possible en l'absence de donnée actuelle, avec risque théorique de rejet étant donné la nature immunostimulante de la molécule.

8.7. Autres traitements

Une étude rapporte les résultats très préliminaires du traitement de 5 patients avec SDRA traités par le plasma de patients convalescents d'un COVID-19 (Schen, JAMA, mars 2020). Trois patients ont pu être extubés dans les 2 semaines après le début du traitement et un 4^e a guéri du SDRA au moment de la publication. Des essais cliniques sont en cours.

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses n'ayant montré aucune preuve clinique d'efficacité, ne sont pas recommandées.

9. Traitement du syndrome d'hyperinflammation

9.1. Immunothérapie par anticorps monoclonaux ciblant les voies de l'IL6 et de l'IL1

- Plusieurs anticorps ciblant le récepteur de l'IL6 (tocilizumab, sarilumab) ou de l'IL1 (Anakinra) ont été utilisés pour cibler le syndrome d'hyperinflammation observé au cours du COVID.
- Les données préliminaires d'une étude observationnelle non contrôlée menée en Chine sur 21 cas graves (20 patients sous O₂ dont 9 à haut débit, 17 dits « sévères » et 4 « critiques ») recevant du tocilizumab (1 dose de 400 mg IV chez 18 patients et 2 doses chez 3 patients) ont suggéré une amélioration des résultats cliniques et radiologiques (Xiaoling Xu et al, ChinaXiv mars 2020).
- Etudes cliniques d'efficacité et de tolérance en cours en Chine (Registration number : ChiCTR2000029765 / date of Registration: 2020-02-13) et en France (CORIMUNO-SARI et CORIMUNO-TOCI) et vont démarrer en Italie.
- Conclusion : non recommandé de manière systématique. Possibilité d'usage compassionnel au cas par cas et de manière concertée dans des formes sévères de COVID-19. En prévision des résultats des études pilotes actuellement en cours, ces anticorps monoclonaux n'entraînent pas d'interaction significative avec les immunosuppresseurs et pas de risque de rejet. Cependant, la diminution du syndrome inflammatoire permet de restaurer l'expression des CYP3A ; il est donc recommandé de suivre les concentrations sanguines des inhibiteurs de la calcineurine et des inhibiteurs de mTOR.

9.2. Autres

Les inhibiteurs de JAK ont été suggérés dans cette situation mais en l'absence totale de données, ne sont pas recommandés.

L'utilisation des AINS et des stéroïdes à forte dose semblent délétères à la phase initiale de la maladie en dehors du traitement de fond par corticoïdes pour la prévention du rejet. L'ibuprofène en particulier est à proscrire en cas de fièvre en contexte de pandémie de SARS-CoV-2.

La question de la place des bolus de corticoïdes ou de la dexaméthasone dans la situation du syndrome hyper-inflammatoire est en cours d'évaluation dans la population générale. Si cette stratégie est envisagée à forte dose pour le traitement du syndrome de détresse respiratoire, elle n'est pas contre-indiquée dans le contexte de transplantation.

10. Bloqueurs du Système Rénine Angiotensine (BSRA : IEC et ARA2)

- Il existe un débat scientifique non tranché lié à la mise en évidence du rôle potentiel de l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2, récepteur SARS-CoV-2 à la surface des cellules épithéliales pulmonaires). L'ACE2 pourrait être uprégulé par l'angiotensine 2 dont le taux est augmenté chez les patients traités par sartans. Aucune preuve néanmoins de l'effet délétère des BSRA n'a été pour le moment produite. Certains auteurs soulignent au contraire un effet possiblement bénéfique des ARA2 (Sparks, CJASN mars 2020).
- Actuellement les recommandations internationales (Européennes : ESH, ESC ; Américaines : HFSA/ACC/AHA et de la ISH) précisent l'absence de données expérimentales ou cliniques en faveur d'effets adverses des BSRA (IEC et ARA2) dans le contexte de l'infection COVID-19. Elles recommandent actuellement de ne pas ajouter ni arrêter ce type de traitement en dehors des règles de prescription habituelles de pratique clinique (insuffisance rénale aiguë notamment, qui est fréquente en cas de COVID-19).
- Conclusions : pas de données suffisantes pour justifier un arrêt du traitement en cours. La mise en route d'un traitement par BSRA doit se discuter en fonction de l'indication mais apparaît peu justifiée au moment du COVID-19.
- Attention : nombre de patients infectés par le SARS-CoV-2 peuvent se présenter avec un tableau de déshydratation extracellulaire (du fait de la fièvre et des diarrhées) ; il appartient au médecin d'être vigilant et d'arrêter rapidement le traitement dans ces situations pour éviter insuffisance rénale fonctionnelle et troubles électrolytiques.

11. Références

Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, Chen Z, Chen G. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*. 2020 Mar 17. doi: 10.1111/ajt.15869. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32181990.

Andrea G, Daniele D, Barbara A, Davide M, Laura A, Paolo R, Alessandra B, Giorgio R. Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside. *Am J Transplant*. 2020 Mar 17. doi: 10.1111/ajt.15853. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32181969.

Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S Tattersall, *Jessica J Manson, on behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. Published: March 16, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32031570; PubMed Central PMCID: PMC7042881.

Timothy P. Sheahan, Amy C. Sims, Sarah R. Leist, Alexandra Schäfer, John Won, Ariane J. Brown, Stephanie A. Montgomery, Alison Hogg, Darius Babusis, Michael O. Clarke, Jamie E. Spahn, Laura Bauer, Scott Sellers, Danielle Porter, Joy Y. Feng, Tomas Cihlar, Robert Jordan, Mark R. Denison, Ralph S. Baric. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11: 222. Published online 2020 Jan 10. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]. PMID: 32187464

de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Feb 13. pii: 201922083. doi: 10.1073/pnas.1922083117. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32054787.

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. Epub 2020 Jan 31. PubMed PMID: 32004427.

Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32150618.

Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong & Gengfu Xiao. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* volume 30, pages269–271(2020)

Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, de Jong T, Itamura S, Chan KH, Tashiro M, Osterhaus AD. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med.* 2004 Mar;10(3):290-3. Epub 2004 Feb 22. PubMed PMID:14981511.

Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis.* 2014 Mar;20:42-6. doi:10.1016/j.ijid.2013.12.003. Epub 2014 Jan 6. PubMed PMID: 24406736.

Omran AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, Almakhlaifi GA, Albarrak MM, Memish ZA, Albarrak AM. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. doi:10.1016/S1473-3099(14)70920-X. Epub 2014 Sep 29. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2015 Jan 15;21(2):13. PubMed PMID: 25278221.

Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan, Haiming Wei. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*

Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L, Wei J, Xiao H, Yang Y, Qu J, Qing L, Chen L, Xu Z, Peng L, Li Y, Zheng H, Chen F, Huang K, Jiang Y, Liu D, Zhang Z, Liu Y, Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.4783. [Epub ahead of print]

Sparks MA, South A, Welling P, Luther JM, Cohen J, Byrd JB, Burrell LM, Batlle D, Tomlinson L, Bhalla V, Rheault MN, Soler MJ, Swaminathan S, Hiremath S. Sound Science before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar 27. pii: CJN.03530320. doi: 10.2215/CJN.03530320. [Epub ahead of print]