

COVID-19 : Prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal



Pr Dany Anglicheau
Service de Néphrologie et Transplantation rénale adulte
Hôpital Necker, Paris



1

Sommaire

1. Ce qu'on sait sur le risque du traitement immunosuppresseur
2. Les tableaux cliniques
3. Certains IS sont-ils plus délétères que d'autres ?
4. La gestion de l'immunosuppression
5. Stratégies thérapeutiques possible chez les transplantés ?
6. La question des interactions pharmacologiques

2

Tableau Clinique : des spécificités chez le transplanté ?

- Le risque spécifiquement attribuable à l'immunosuppression est inconnu.
- Les patients transplantés d'organes solide sont suspectés d'avoir un risque augmenté :
 - de contamination (contacts hospitaliers, défenses immunitaires)
 - de progression vers des formes plus sévères :
 - impact de l'immunosuppression,
 - expérience d'autres infections virales en transplantation,
 - impact des comorbidités fréquentes (HTA, CV, âge, MRC, diabète...).
- MAIS, ce sur-risque théorique :
 - n'a pas été observé avec les épisodes MERS et SARS-CoV-1
 - n'est pas encore confirmé par la littérature :
 - 2 cas de transplantés cardiaques (Li F, Cai J, Dong N. First Cases of COVID-19 in Heart Transplantation From China, JHLT2020) : une forme mineure et une plus sévère; les deux ont guéri
 - Pas de cas sévère chez des transplantés hépatiques pédiatriques (D'Antigo L. Liver Transpl. 2020 Mar 20)

3

Tableau Clinique : attention aux présentations atypiques !

La symptomatologie typique

Signs and symptoms	
Fever	136 (98.6)
Fatigue	96 (69.6)
Dry cough	82 (59.4)
Anorexia	55 (39.9)
Myalgia	48 (34.8)
Dyspnea	43 (31.2)
Expectoration	37 (26.8)
Pharyngalgia	24 (17.4)
Diarrhea	14 (10.1)
Nausea	14 (10.1)
Dizziness	13 (9.4)
Headache	9 (6.5)
Vomiting	5 (3.6)
Abdominal pain	3 (2.2)

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China

Dawei Wang, MD; Bo Hu, MD; Chang Hu, MD; Fangfang Zhu, MD; Xing Liu, MD; Jing Zhang, MD; Binbin Wang, MD; Hui Xiang, MD; Zhenshun Cheng, MD; Yong Xiong, MD; Yan Zhao, MD; Yirong Li, MD; Xinghuan Wang, MD; Zhiyong Peng, MD

JAMA March 17, 2020 Volume 323, Number 11

- Des présentations parfois atypiques chez les transplantés
 - Fièvre+diarrhée (Guillen E et al. Am J Transplant 2020. doi: 10.1111/ajt.15874)

4

Tableau Clinique : n'oublions pas les spécificités de nos patients

- A Necker depuis le début de la crise
 - 1 pneumopathie à mycoplasme
 - 1 pneumocystose
 - 1 pneumopathie bactérienne banale + surcharge hydrosodée
- rester vigilant aux diagnostics habituels des patients immunodéprimés
- Une PCR COVID négative, est peut-être un faux négatif, mais doit tout de même faire éliminer les autres causes
- Intérêt de la bi-antibiothérapie couvrant les germes intracellulaires devant un tableau de pneumopathie non systématisée
- Discuter le prélèvement distal (fibroscopie) en cas de PCR COVID négative et de résistance à la bi-antibiothérapie

5

Certains immunosuppresseurs sont-ils plus délétères que d'autres ?

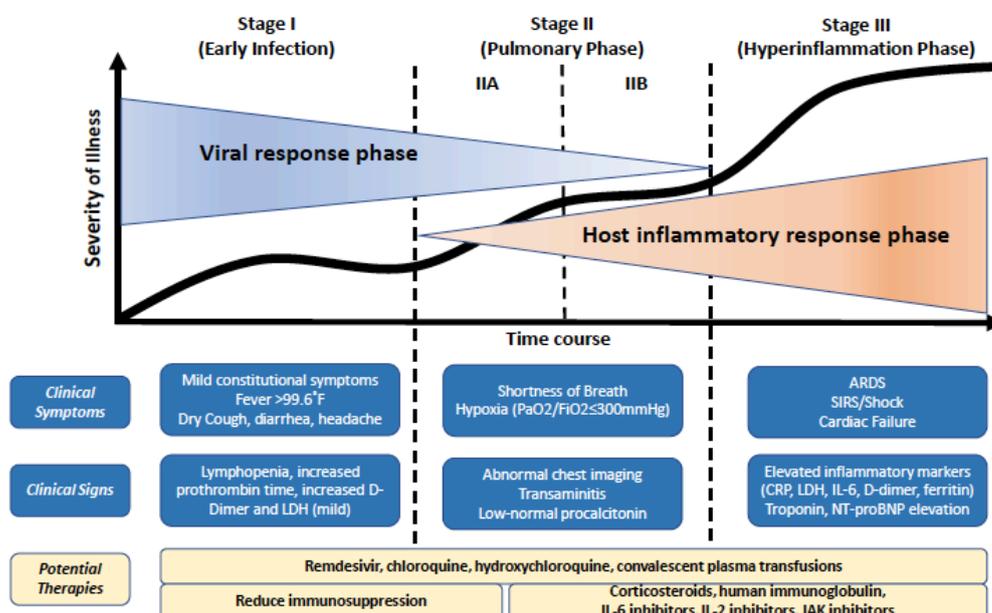
- Absence totale de données objectives
- Alerte sur les anti-inflammatoires non-stéroïdiens prescrits ponctuellement dans la population générale infectée (Alerte DGS du 14/03) mais les corticoïdes, prescrits au long court, doivent être maintenus.
- Aucun argument solide pour discriminer l'effet délétère des inhibiteurs de l'IMPDH (acide mycophénolique) et des inhibiteurs de la calcineurine.
- Focus sur les inhibiteurs de mTOR

6

COVID-19 : une maladie en deux phases distinctes ?

COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal

Hasan K. Siddiqi, and Mandeep R. Mehra. Journal of Heart and Lung Transplantation (in press)



7

Certains immunosuppresseurs sont-ils plus délétères que d'autres ?

- Absence totale de données objectives
- Alerte sur les anti-inflammatoires non-stéroïdiens prescrits ponctuellement dans la population générale infectée (Alerte DGS du 14/03) mais les corticoïdes, prescrits au long court, doivent être maintenus.
- Aucun argument solide pour discriminer l'effet délétère des inhibiteurs de l'IMPDPH (acide mycophénolique) et des inhibiteurs de la calcineurine
- Inhibiteurs de mTOR
 - L'inhibition de mTOR entraîne un profil pro-inflammatoire (1)
 - Augmentation de la production d'IL-12, IL-6, TNF α , IL-1, IL-23 par les cellules dendritiques et les monocytes, après stimulation par des agents pathogène (2,3,4)
 - Les monocytes de transplantés rénaux sous sirolimus ont un profil pro-inflammatoire augmenté après stimulation par le PLS comparé aux CNI (4, 5)
 - Effet booster par l'inhibition de mTOR de la réponse immunité innée, déjà incriminé pour expliquer des effets secondaires des mTOR-i
- Bélatcept
 - Altération de la réponse antivirale (CMV) émergente après transplantation rénale après conversion au bélatcept (6)
 - Effet délétère face à une primo-infection à EBV

¹Zuber J et al. Curr Opin Organ Transplant 2011; 16:606–613. ²Thomson AW, et al. Nat Rev Immunol 2009; 9:324–337. ³Saemann MD, et al. Am J Transplant 2009; 9:2655–2661. ⁴Weichhart T, et al. Blood 2011; 117:4273–4283. ⁵Haidinger M, et al. J Immunol 2010; 185:3919–3931. ⁶Bertrand D et al. Nephrol Dial Transplant. 2020 Feb 1;35(2):336-345.

8

Les principes du traitement : population générale

- Prévention des infections bactériennes
- Soins de support : O₂, (ventilation non-invasive), ventilation mécanique
- Aucun antiviral approuvé pour le traitement du COVID-19
 - Agents anti-rétroviraux (lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir ou cobicistat)
 - Hydroxychloroquine
 - Remdesivir
 - ...
- La spécificité : gestion de l'immunosuppression

9

Les principes du traitement chez le transplanté rénal

→ Aucune recommandation publiée à ce jour

MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Federico Alberici^{1,2}, Elisa Delbarba², Chiara Manenti², Laura Econimo², Francesca Valerio², Alessandra Pola², Camilla Maffei², Stefano Possenti², Paola Gaggia², Ezio Movilli², Sergio Bove³, Fabio Malberti⁴, Marco Farina⁵, Martina Bracchi⁶, Ester Maria Costantino⁷, Nicola Bossini², Mario Gaggiotti², Francesco Scolari^{1,2}
on behalf of the
"Brescia Renal Covid Task Force"

https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf

Prise en charge de l'infection due au SARS-CoV-2 chez les patients 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)

(en cours de validation)

10

Mesures barrières, confinement, distanciation sociale et transplantation

- Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (14/03)
- Optimisées pour les patients « fragiles »
 - Confinement complet
 - Téléconsultation, report de consultation, alternatives à l'hospitalisation, aux HDJ...
 - Prolongation de la durée de validité des ordonnances
 - Un point non traité : faut-il imposer un confinement complet au conjoint ?
- Une enquête auprès de 87 patients transplantés cardiaques n'a montré aucun risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2 si des mesures préventives de routine étaient utilisées.

Ministère des Solidarités et de la Santé

Actualité/Presse | Grands dossiers | Ministère | Métiers et concours | Professionnels | Études et statistiques

Affaires sociales | Prévention en santé | Santé et environnement | Soins et maladies | Système de santé et médico-social

Accueil > Actualités > Actualité du ministère > Coronavirus : qui sont les personnes fragiles ?

Coronavirus : qui sont les personnes fragiles ?

publié le 13.03.20

Le Haut Comité de Santé Publique considère que les personnes à risque de développer une forme grave d'infection à SARS-CoV-2 sont les suivantes :

- les personnes âgées de 70 ans et plus ;
- les patients aux antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- les diabétiques insulinodépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie ;
- les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- les malades atteints de cancer sous traitement ;
- les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise :
 - médicamenteuse : chimiothérapie anti-cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive,
 - infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 < 200/mm3,
 - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
 - liée à une hémopathie maligne en cours de traitement,
- les malades atteints de cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh ;
- les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle > 40 kg/m2)
- les femmes enceintes à partir du troisième trimestre de la grossesse.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF HEART TRANSPLANT RECIPIENTS DURING THE 2019 CORONAVIRUS OUTBREAK IN WUHAN, CHINA: A DESCRIPTIVE SURVEY REPORT

Zong-Li Ren¹, Rui Hu^{1a}, Zhi-Wei Wang², Min Zhang^{3a}, Yong-Le Ruan⁴, Zhi-Yong Wu⁴, Hong-Bing Wu⁴, Xiao-Ping Hu⁴, Zhi-Peng Hu⁴, Wei Ren⁴, Luo-Cheng Li⁴, Fei-Feng Dai⁴, Huan Liu⁴, Xin Cai⁴

Zong-Li Ren RH, et al. J Heart Lung Transplant. 2020. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.008.

11

Une épidémie de coronavirus (Covid 19) sévit actuellement dans de nombreux pays dont la France. La Société Francophone de Transplantation met à jour ses recommandations aux patients transplantés.

L'infection à coronavirus est la plus souvent bénigne avec une symptomatologie s'apparentant à la grippe dans 85 % des cas, mais des formes graves existent. Les patients transplantés d'organe peuvent un traitement immunosuppresseur ont une susceptibilité accrue aux infections virales et même si nous avons peu d'information à ce jour, il est probable qu'ils aient plus de risque de développer des formes graves d'infection à coronavirus.

Dans ce contexte, et sans céder à la panique, il est utile de rappeler quelques mesures essentielles :

ÉPIDÉMIE DE CORONAVIRUS

RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS TRANSPLANTÉS

18/03/2020

Société Francophone de Transplantation

<https://www.transplantation-francophone.org/>

1 Il ne faut pas modifier son traitement immunosuppresseur. Chaque transplanté doit continuer à prendre son traitement comme à l'accoutumée y compris les corticoïdes.

4 Pour les consultations de suivi à l'hôpital
 Votre centre de transplantation ou de suivi vous communiquera en amont les modalités de votre future consultation qui dépendra du type de votre transplantation d'organe, de l'évolution de l'épidémie, de l'évolution de votre greffe et de votre état de santé.
 a) Des alternatives à la consultation physique : téléconsultation, consultation téléphonique.
 b) Si votre état le nécessite, les consultations pourront être maintenues. Votre centre a mis en place les conditions sanitaires de sécurité permettant votre accueil.
 c) Si votre état clinique est stable : un report des consultations est envisageable.

5 En cas de fièvre et de syndrome grippal (<https://solidarites-sante.gouv.fr>)
 a) J'ai des symptômes modérés (toux, fièvre) qui me font penser au Covid-19, j'applique les 4 règles suivantes :
 1. Je reste à domicile et j'évite les contacts ;
 2. J'applique les gestes barrières (cf point 2) ;
 3. Je peux prendre du paracétamol. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués et la dose de corticoïde ne doit pas être modifiée ;
 4. J'appelle mon médecin, le centre hospitalier de proximité ou le centre de transplantation.
 b) Si j'ai des symptômes qui s'aggravent avec des difficultés respiratoires et des signes d'essoufflement : j'appelle le SAMU - Centre 15.
 c) Dans tous les cas : éviter d'aller aux urgences ou dans le service de transplantation.

6 Je n'ai pas de symptôme mais j'ai eu un contact étroit ou je vis avec une personne malade du Covid-19
 Je prends ma température 2 fois par jour et j'auto-surveille les symptômes de la maladie.

Les recommandations actuelles (18 mars 2020) sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'évolution de l'épidémie.

2 Les règles « barrières » élémentaires de protection recommandées par le ministère de la santé.
 a) Se laver les mains très régulièrement ou avec une solution hydro-alcoolique.
 b) Tousser ou éternuer dans son coude.
 c) Saluer sans se serrer la main, ne pas s'embrasser.
 d) Utiliser des mouchoirs à usage unique, puis se laver les mains ensuite.
 e) Porter un masque quand on vient à l'hôpital avec une toux et/ou une fièvre.
 f) Éviter le contact direct avec les personnes potentiellement malades de son entourage.

3 Des règles recommandées par le Haut Conseil à la Santé publique pour les personnes transplantées d'organe (d'après l'avis du HCSP en date du 14/03/2020)
 a) Limiter les déplacements individuels aux seuls déplacements essentiels (faire ses courses).
 b) Dans la mesure du possible, éviter l'utilisation des moyens de transports individuels.
 c) Contre-indiquer toute activité collective (sociale, culturelle, éducative ou associative).
 d) Contre-indiquer les activités professionnelles collectives : mettre en œuvre systématiquement du télétravail à distance. Si le télétravail n'est pas possible, un arrêt du travail est nécessaire (durée initiale recommandée de 21 jours). Pour obtenir cet arrêt travail, vous devez envoyer toutes les informations en suivant le lien : https://www.amef.fr/fr/ico/mv/user_upload/documents/CP-declare-amef-personnes-a-risque_VDF.pdf.
 e) Limiter les contacts avec d'autres enfants en bas âge (âgés de moins de 10 ans) que les vôtres.

12

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : gestion de l'immunosuppression

Généralités

- ❑ *Toute modification de l'immunosuppression doit idéalement être discutée avec le service de transplantation.*
- ❑ *Il est très vraisemblable que l'immunosuppression favorise l'infection 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 avec l'équipe de transplantation.*

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

13

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : gestion de l'immunosuppression

Généralités

- Toute modification de l'immunosuppression doit idéalement 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 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.
- Tous les patients ayant eu des modifications de leur traitement immunosuppresseurs 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.

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

14

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : gestion de l'immunosuppression

Infection COVID-19 symptomatique ambulatoire

- Diminution de 50% de l'acide mycophénolique et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Diminution de 50% de l'azathioprine
- L'arrêt de l'acide mycophénolique ou de l'azathioprine peut se discuter dès cette phase, en lien avec l'équipe de transplantation
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR 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 (cibles T₀ entre 4 et 6 ng/mL)
- Maintien de la ciclosporine (cibles T₀ entre 50 et 100 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
- Autosurveillance quotidienne (température, dyspnée, douleur thoracique). 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-)

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

15

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : gestion de l'immunosuppression

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

- Arrêt de l'acide mycophénolique et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt de l'azathioprine et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR 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 (cibles T₀ entre 4 et 6 ng/mL)
- Maintien de la ciclosporine (cibles T₀ 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

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

16

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : gestion de l'immunosuppression

Infection COVID-19 grave avec détresse respiratoire

- Arrêt de l'acide mycophénolique et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt de l'inhibiteur de mTOR et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Arrêt temporaire de l'inhibiteur de la calcineurine et reprise dès guérison à la dose habituelle
- Ne pas faire l'injection de bélatacept en phase aiguë de la maladie et discuter sa reprise sous contrôle de l'équipe de transplantation (Chez un patient traité par bélatacept, 2 échanges plasmatiques pourraient être envisagés pour réduire l'exposition au produit).
- Maintien du corticoïde à 10 mg/jour d'équivalent prednisone

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

17

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : l'antibiothérapie

- Prélèvement par ECBC avant antibiothérapie, antigénurie légionnelle et pneumocoque, et PCR Grippe sur prélèvement nasopharyngé (selon le protocole local).
- Maintien du protocole local de bilan de pneumopathie, en plus du prélèvement COVID.
- 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
- En l'absence de pneumopathie et patients non hospitalisés :
 - pas d'antibiotique sauf patient à risque respiratoire (BPCO, asthmatique) : Augmentin®

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

18

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : les anti-viraux

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 du COVID-19 :
 - Si COVID + : arrêt
 - Si COVID – et pas de possibilité de PCR grippe : maintien pendant 5 jours
 - Si COVID – et Grippe – : arrêt dès réception des résultats
- Pas d'interactions médicamenteuses significatives avec les immunosuppresseurs

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

19

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : les anti-viraux

Lopinavir/ritonavir

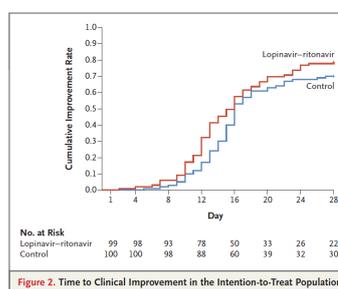
- Initialement largement utilisé dans la population générale
- Attention à l'interaction médicamenteuse majeure, l'inhibition enzymatique des CYP3A conduisant à l'augmentation massive de l'exposition à de nombreuses molécules dont les CNI, les mTOR-i, les corticoïdes, les statines...)
- Un essai randomisé négatif récemment publié

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang



→ **Non recommandé chez les transplantés rénaux**

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

20

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : les anti-viraux

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 100 mg/j de J2 à J10
- 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.**

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

21

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : les anti-viraux

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 (Gautret P, International Journal of Antimicrobial Agents 2020)
- Un essai contrôlé vient de débiter en France dans la population générale
- Si prescription :
 - Après correction d'une hypomagnésémie très fréquente
 - 800 mg J1 puis 400 mg les jours suivants, pendant 5 à 10 jours
 - dosage des concentrations résiduelles (entre J2 et J4) puis bihebdomadaires avec des cibles > 0,1 microg/mL et à J15 entre 0,2 à 0,8 microg/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)
- **Interactions médicamenteuses :**
 - Fortes variations inter-individuelles de l'exposition
 - Métabolisée par CYP2D6, 3A4, 3A5 et 2C8
 - Monitorer les concentrations de ciclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus qui risquent de monter

→ **Conclusion : non recommandé en première intention et de façon large vu le faible niveau de preuve. Des études internationales randomisées sont en cours. Possibilité de l'utiliser dans des formes sévères de COVID-19 (avis ministériel du 23/03/2020).**

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

22

Les principes du traitement chez le transplanté rénal : les anti-viraux

Autres modalités anti-virales

- Interféron alpha pégylé
- Interféron beta
- Plasmathérapie issue de convalescents

→ **Conclusion** : non recommandés en raison du risque de rejets et/ou de l'absence de preuve d'efficacité

! Proposition de prise en charge en cours de validation !

(SFT, SFNDT, SPILF, en cours de validation)

23

Etude européenne dans la population générale

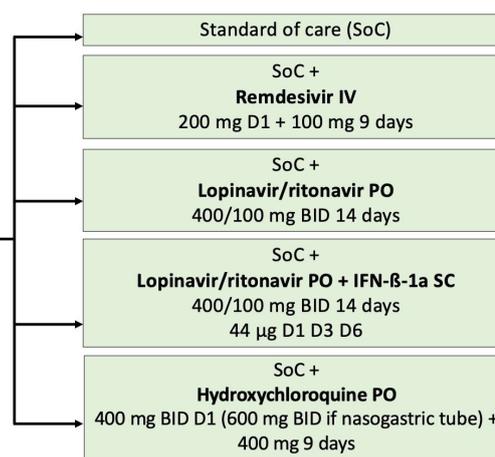


C20-15 DisCoVeRy

« Etude multicentrique, randomisée, adaptative, de l'efficacité et de la sécurité des traitements des patients adultes hospitalisés pour une infection COVID-19 »

Mise en place

Patient hospitalized with COVID-19 (conventional unit or Intensive Care Unit)



Pour suivre en direct les études en cours :

<http://www.metaevidence.org/COVID19.aspx>

24

Le problème des interactions médicamenteuses

Liverpool Drug Interactions Group UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 20 March 2020 Page 24 of 27

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Immunosuppressants

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anti-thymocyte globulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Azathioprine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclosporin	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↓
Mycophenolate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sirolimus	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↓
Tacrolimus	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↓

Text Legend

- ↑ Potential increased exposure of the comedication
- ↓ Potential decreased exposure of the comedication
- ↕ Potential increased exposure of COVID drug
- ↔ Potential decreased exposure of COVID drug
- ↔ No significant effect

▼ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation. ECG monitoring is advised if coadministered.

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

Key to abbreviations

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITAZ	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin
		TCZ	Toziluzumab

<http://www.covid19-druginteractions.org/>

25

COVID-19 : une maladie en deux phases distinctes ?

COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal
 Hasan K. Siddiqi, and Mandeep R. Mehra. Journal of Heart and Lung Transplantation (in press)

Severity of Illness

Time course

	Stage I (Early Infection)	Stage II (Pulmonary Phase)	Stage III (Hyperinflammation Phase)
Clinical Symptoms	Mild constitutional symptoms Fever >99.6°F Dry Cough, diarrhea, headache	Shortness of Breath Hypoxia (PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300mmHg)	ARDS SIRS/Shock Cardiac Failure
Clinical Signs	Lymphopenia, increased prothrombin time, increased D-Dimer and LDH (mild)	Abnormal chest imaging Transaminitis Low-normal procalcitonin	Elevated inflammatory markers (CRP, LDH, IL-6, D-dimer, ferritin) Troponin, NT-proBNP elevation
Potential Therapies	Remdesivir, chloroquine, hydroxychloroquine, convalescent plasma transfusions		
	Reduce immunosuppression		Corticosteroids, human immunoglobulin, IL-6 inhibitors, IL-2 inhibitors, JAK inhibitors

26

Tableau Clinique : faut-il traiter le syndrome hyper-inflammatoire ?

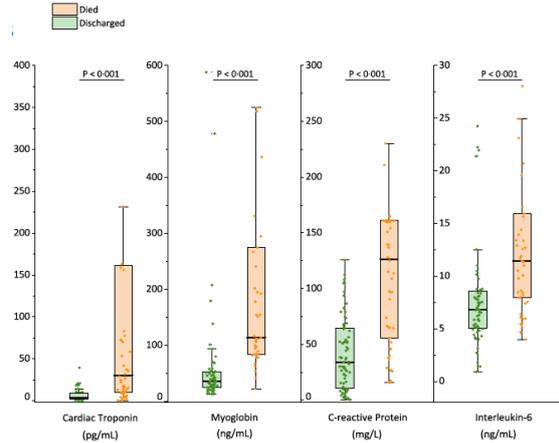
- Après une phase d'amélioration, il existe une phase d'aggravation secondaire vers J7-J9
- Cette phase suggère une réponse immunitaire disproportionnée (1, 2)
 - Hausse CRP, ferritinémie, IL-6, L-6, IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, CXCL10, MCP1, MIP1A, TNF- α
 - Le tableau suggère un orage cytokinique (« *Cytokinic storm* ») et/ou un syndrome d'activation macrophagique secondaire
 - Cette hyper-inflammation est associée à la mortalité (3)

Intensive Care Med
https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x

LETTER

Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China

Qiurong Ruan^{1,2}, Kun Yang¹, Wenxia Wang¹, Lingyu Jiang¹ and Jianxin Song¹



¹Chen N, et al. Lancet 2020; 395(10223) :507-513. ²Huang C, et al. Lancet 2020;395 :497-506. ³Ruan Q, et al. Intensive Care Med 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x. ⁴Mehta P. The Lancet. Published Online March 13, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0

27

Tableau Clinique : faut-il traiter le syndrome hyper-inflammatoire ?

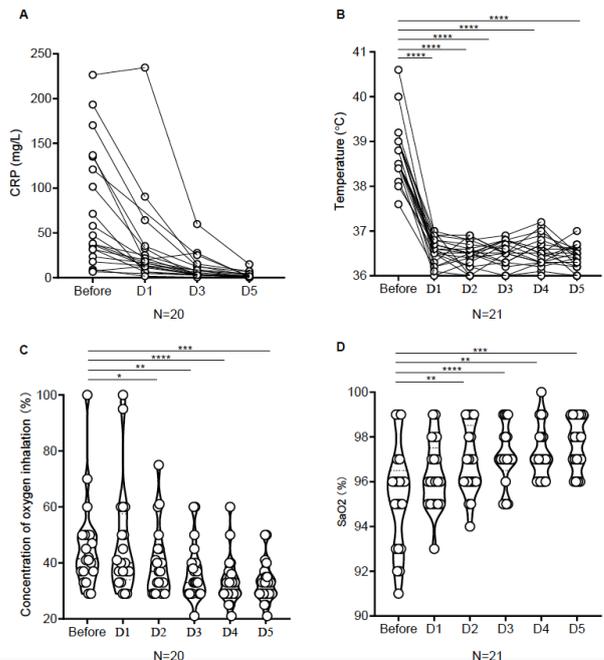
Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL6

Résultats d'une série non contrôlée (n=21)

Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu^{1,2*}, Mingfeng Han², Tiantian Li¹, Wei Sun², Dongsheng Wang¹, Binqing Fu^{3,4}, Yonggang Zhou^{3,4}, Xiaohu Zheng^{3,4}, Yun Yang², Xiuyong Li⁶, Xiaohua Zhang², Aijun Pan², Haiming Wei^{3,4*}

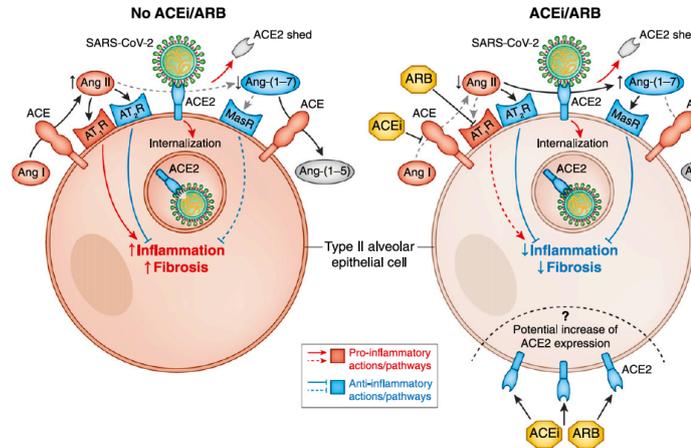
- 21 patients :
 - 17 (81%) sévères (FR>30 ou SpO₂≤93% en AA ou PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg)
 - 4 (19%) critiques (ventilation mécanique ou choc ou autre atteinte d'organe ou ICU)
- 18 pts ont eu 1 injection et 3 ont eu 2 injections
- Délai médian entre J1 fièvre et J1 dyspnée : 6 jours (2-14)
- 19 patients (90.5%) sont sortis de l'hôpital ; pas de décès



28

Quid des bloqueurs du SRAA ?

- Débat scientifique non tranché lié à la mise en évidence du rôle potentiel de l'ACE2 (récepteur possible du COVID dans le poumon). L'ACE2 pourrait être uprégulé par l'angiotensine 2 dont le taux est augmenté chez les patients traités par sartans/BSRA.
- Aucune preuve néanmoins de l'effet délétère des BSRA n'a été pour le moment produite.
- 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 de BSRA (IEC et ARA2) dans le contexte de l'infection COVID19.
- Elles recommandent actuellement de ne pas ajouter ou arrêter ce type de traitement en dehors des règles de prescription habituelles de pratique clinique.



Sparks MA. Et al. CJASN 15: ccc-ccc, 2020. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03530320>

- **→ Conclusion :**
 - 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.
 - Rester vigilant et arrêter rapidement les BSRA en situation de déshydratation extra-cellulaire, fréquente chez les patients COVID