

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 169

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S d'Anesthésie Réanimation

PAR
Déborah Elsa Marie DESSOLIN
Née le 08/07/1996 à Lyon 8^e (69)

Etude CoV- EvoLuT

**Evolution de la fonction respiratoire des patients transplantés
pulmonaires hospitalisés pour une COVID-19,
étude rétrospective monocentrique**

Président du jury : Professeur Olivier Collange

Directeur de thèse : Professeur Charles-Ambroise Tacquard

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 169

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S d'Anesthésie Réanimation

PAR
Déborah Elsa Marie DESSOLIN
Née le 08/07/1996 à Lyon 8^e (69)

Etude CoV- EvoLuT

**Evolution de la fonction respiratoire des patients transplantés
pulmonaires hospitalisés pour une COVID-19,
étude rétrospective monocentrique**

Président du jury : Professeur Olivier Collange

Directeur de thèse : Professeur Charles-Ambroise Tacquard

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Première Vice Doyenne de la Faculté** Mme CHARLOUX Anne
- **Doyens honoraires :** (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Héléne Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAIS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPô NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGs / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme Ayme-Dietrich Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilias		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
 Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
 Pr Ass. GUILLOU Philippe
 Pr Ass. HILD Philippe
 Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
 Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
 Dr GIACOMINI Antoine
 Dr HERZOG Florent
 Dr HOLLANDER David
 Dre SANSELME Anne-Elisabeth
 Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - MOULIN Bruno (Néphrologie)
 - PINGET Michel (Endocrinologie)
 - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 - ROUL Gérald (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

- ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10 BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18
 CHELLY Jameeddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19 DUFOR Patrick (Centre Paul Straus) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06 KREMER Michel / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06 STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23 VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de HautePierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE
COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Remerciements

A Monsieur le Professeur Olivier COLLANGE, pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour ta bienveillance et ton attachement à transmettre des connaissances. Je te remercie de ta confiance pour m'avoir appelée un jour en me demandant si je « connaissais Prague ». Cette expérience m'a permis de me plonger dans le domaine de la transplantation pulmonaire, prélude parfait pour ce travail de thèse.

A Monsieur le Professeur Charles-Ambroise TACQUARD, pour m'avoir proposé de diriger ce travail de thèse. Merci pour ton accompagnement et tes conseils qui m'ont permis d'écrire ce manuscrit, mais également pour ta rigueur et tes enseignements durant l'internat. J'ai beaucoup appris en travaillant avec toi et je t'en suis particulièrement reconnaissante.

A Monsieur le Docteur Benjamin RENAUD-PICARD, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci de ton aide précieuse et de ton expertise pour la réalisation de cette thèse, après une rencontre que l'on pourrait qualifier de « glaciale ». Merci de ton soutien lors de ce congrès qui a été pour moi une expérience intimidante mais extrêmement enrichissante.

A tous les médecins qui m'ont formée,

A l'équipe d'anesthésie de Mulhouse, pour m'avoir appris les bases de l'anesthésie. Merci pour votre patience et votre bienveillance. Merci aux IADES sans qui on ne saurait pas faire grand-chose.

A la réanimation médicale de Hautepierre, Jean-Etienne et tes compétences en système D sans limite, Max, pour ton humanité et ton sens de l'éthique.

A l'équipe d'anesthésie de Hautepierre, et notamment Vincent et Stefanie, véritable binôme toujours débordant d'énergie. Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir fait aimer l'anesthésie obstétricale.

A la réanimation polyvalente, Antoine P et ton humeur « toujours égale » selon tes mots ; Xavier pour ton expérience et ta culture musicale ; Antoine M, pour ton amour de la formule 1, et nos nombreuses gardes autant en anesthésie qu'en réanimation ; Pierre, pour cette année complète à me sénioriser. Merci pour toutes ces discussions toujours enrichissantes et ta volonté de transmettre les connaissances.

A l'équipe du T1, et notamment Aude pour ta gentillesse, ton empathie et tes capacités de communication non violente en milieu hostile ; Audrey pour ton calme et tes capacités de leader, et Thomas pour ta capacité à transmettre tes connaissances.

A l'équipe de la réanimation cardio, Jack-Antoine, pour ton calme et tes conseils toujours avisés ; Anne So' pour ta rigueur et ton franc parler légendaire ; Mircea, Gharib, Coralie et Sébastien.

Au pôle d'anesthésie de Colmar, merci à l'équipe du PFME, IADES, IBODES et anesthésistes, pour votre accueil tellement chaleureux. Vous m'avez fait découvrir ce monde si différent de l'anesthésie pédiatrique et vous m'avez fait aimer l'anesthésie quand je lui avais toujours préféré la réanimation.

A la réanimation chirurgicale de Hautepierre, pour ce dernier stage pré-thèse dans ce monde effrayant de prime abord qu'est la neuroréanimation ; Alexandre, pour ton pragmatisme et tes avis réfléchis ; Luc, pour ta liste de cocktails bien remplie ; Martin pour ton amour de l'olympisme ; Fanny pour ta lucidité et ta passion pour les gouters ; Nathalie, pour la bonne humeur que tu fais régner à l'USIP et pour nos rencontres parisiennes.

A toutes les équipes paramédicales rencontrées durant mon internat, infirmières et infirmiers, IADES, IBODES, AS, kinés, diet', secrétaires, ASH, sans vous tout mon internat serait bien différent. Vous êtes trop nombreux pour être tous cités, mais se reconnaîtront ceux qui se souviennent des cafés en pleine nuit pendant les gardes difficiles, des discussions au PC plutôt que de profiter du calme pour aller dormir, des tips de spots de skis ou de vacances... et de quelques derniers jours de stages dont mes cheveux se souviennent encore ! Merci à vous de m'avoir fait progresser tout au long de l'internat.

A mes parents, merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années d'études. Vous avez tant donné pour me voir arriver jusqu'à là, que je ne pourrais probablement jamais assez vous remercier pour tout cela. Merci pour tous les tupperwares quotidiens pendant l'externat. Promis, je ne meurs pas de faim à Strasbourg ! Merci de m'avoir supportée pendant les périodes de stress (qui ont été nombreuses). Merci de m'avoir poussée à toujours viser plus haut. J'espère que vous pourrez désormais, vous aussi, relâcher la pression. Je vous aime.

A Natacha, pour ton écoute et ta présence tout au long de ces longues études. Depuis ces week ends à te faire réviser tes annales de concours en P1, en passant par ces journées à me faire réviser l'ECN, jusqu'à aujourd'hui, que d'années écoulées. Merci de m'avoir appris la persévérance, et merci d'avoir relu cette thèse.

A Virginie, pour ton soutien et tes conseils de grande sœur durant toutes ces années. Merci de toujours répondre présente quand j'en ai besoin. **A Aurélien**, pour ton expertise du champagne et ton humour. Merci de rendre ma sœur heureuse. **A Charly et Roméo** et la tornade d'énergie que vous apportez.

Petit Jules, j'espère que ce dernier impératif terminé me permettra de te voir bien plus souvent qu'actuellement. Tu nous illumines déjà de tes rires communicatifs, et j'ai hâte de te voir grandir. Je vous aime fort.

A Mamie, pour tes mots toujours attentionnés. Merci pour ces jours passés chez toi durant l'externat, qui m'ont permis de passer plus de temps avec toi.

A mes (nombreux) oncles et tantes et cousins, merci pour ces moments passés en famille, instants de déconnexion au milieu de mon parcours. Merci pour toutes ces discussions, toujours enrichissantes et variées.

A mes proches disparus, André, Mamie. Vous m'avez donné la force nécessaire pour arriver jusqu'ici. Mamie, je sais à quel point tu aurais rêvé être présente le « jour où je serais Docteur ». André, ta rigueur dans le travail restera toujours un exemple pour moi. Je ne peux écrire ces remerciements sans dire à quel point la mémoire de vos souvenirs ont influencé mon parcours, et continuent à me suivre chaque jour.

A Victor et Thomas, vous débutez ces remerciements pour mes amis mais vous auriez presque votre place dans ceux de ma famille. A notre amitié qui dure désormais depuis plus de douze ans. Je suis fière d'être votre amie et fière qu'on ne soit pas perdu de vue malgré nos emplois du temps toujours chargés. Vous êtes mes meilleurs amis « moldus », merci de me permettre de sortir de ma bulle de médecine. Pour nos discussions à refaire le monde, à débattre de tout et de rien.

A la meute, de la P1 jusqu'à nos thèses... On a parcouru toutes ces années ensemble, et vu la durée du trajet, il fallait être bien équipés ! Pour toutes nos soirées, nos vacances au ski... **Hélo**, de l'escalade à Laënnec jusqu'à Strasbourg, j'ai hâte de te retrouver dans la même ville à nouveau. **Paul**, pour nos discussions, pour ton humour, il est temps que tu reviennes à Stras', pour recommencer les soirées tous ensemble. **Marie**, ma P1 n'aurait pas été la même sans toi. Tu restes ma voisine de cœur, même si tu es un peu plus loin désormais. **Stan**, pour tes conseils toujours plein de bon sens qui cachent un lutin farceur qui attend d'être libéré. **Clem**, des soirées de P2 jusqu'à Madrid, j'espère que l'avenir nous permettra encore de découvrir d'autres destinations ensemble. **Vital**, pour ces vacances à Carqueiranne, les sorties shopping de déco bien trop onéreuses. **PA**, pour ta loyauté cachée derrière un grand esprit de contradiction. **Yoann**, pour ta capacité à contourner tout Lyon plutôt que de la traverser. **Agathe**, pour ta répartie sans faille. **Gui, Stef**, et sans oublier, bien sûr, la **team des +1, Pierre, Sophie, Laurine**.

Aux copains de la fac, Baptiste, merci de m'avoir fait découvrir les joies de la coloc pendant ces trois années. Je suis très heureuse de ce que le futur te réserve, avec une certaine jeune fille aux Stan Smith jaunes... **Hortense**, pour ces voyages de l'externat et ton hyperactivité. **Emilie**, de réussir à venir me voir alors que ton emploi du temps est bien chargé. Pour notre amitié qui m'est chère. **JB, Van', Aubin, Alexis**, mon plus grand regret est de ne pas pouvoir me téléporter pour vous voir plus souvent.

A Lucas, piou devenu Docteur avant moi. Merci pour ton soutien lors du concours et ta présence tout au long de ces années. **Célia**, piou-piou qui m'a suivie jusqu'à Strasbourg. Notre poste n'existe peut-être plus, mais on a réussi à créer un lien qui durera longtemps, je n'en doute pas.

Aux Lyonnais Strasbourgeois, à qui on nous a tous dit « mais vraiment, Strasbourg ? »... Merci d'avoir été une team de compet pour partir découvrir le Grand Est. **Manon**, pour tes compétences musicales toujours surprenantes et ton hyperactivité sans limite, **Henry**, pour ton humour et ton flegmatisme. **Daphné**, pour ta sincérité et notre incapacité commune à tolérer l'injustice ; **Max**, pour nos collaborations qui remontent à l'asso, puis à la sous conf, et qui ont presque failli se poursuivre pendant l'internat. Merci pour tes précieuses lumières de stats durant la rédaction de cette thèse. **Thomas**, qui aurais-je pu demander de mieux comme coloc pour notre internat ? Merci pour ton soutien pour toutes les fois où je me suis plainte, pour ta patience pour avoir supporté mon bordel, pour nos soirées TV dont on taira le nom des programmes.

Aux copains de l'internat

Alexis, Claire, tout a commencé avec un certain été 90 à Mulhouse... On a connu nos premiers pas d'internes ensemble et ce semestre avec vous reste un de mes meilleurs souvenirs de l'internat. Alexis, merci d'être mon graphiste – webdesigner personnel, merci pour ta disponibilité à toute épreuve, ta capacité à toujours être partant peu importe le plan.

Marie, pour être la meilleure des voisines. A nos premières discussions parisiennes il y a 3 ans, et toutes celles qui ont suivi depuis. J'espère que la suite nous amènera dans des contrées pas trop éloignées ! **Aglaé**, pour ce semestre d'hiver qui n'aurait pas été le même sans toi. **Alban**, binôme fidèle de l'internat, je suis heureuse d'avoir pu profiter d'un co interne en or pendant ces quatre stages ensemble. **Quentin**, pour la simplicité avec laquelle s'est créée notre amitié ; et **Lélio**, pour ces vacances en Corse impromptues qui voulaient dire beaucoup. Pour ce trio perdu à Porticcio et des souvenirs qui resteront longtemps ! **Valérian**, baroudeur et conducteur de papamobile, **Salomé**, la plus parisienne des Dijonnaises, **Salomé**, pour ta spontanéité, **Clémence**, pour ta bienveillance et ta flexibilité qui m'a évité bien des déboires de référente ; **Bara**, pour nos discussions franco-anglaises ; **Paul**, pour ton talent pour t'en sortir sans rien prévoir ; **Théo**, pour nous faire découvrir les via ferratas, **Cédric** et tes compétences informatiques inégalées, **Franz** pour ta passion pour les étoiles, **Dan**, pour ta ténacité à réparer une chaise avec une fourchette.

Vous êtes une promotion formidable et je n'aurais pu espérer mieux pour parcourir ces années avec vous. J'espère que nos week-ends semestriels continueront encore longtemps, et j'avoue être un peu fière d'entendre parfois un « elle est vraiment chouette votre promo », teintée d'une petite pointe de jalousie ...!

Aux Mulhousiens, PB, Misbaa, Anna, et tous ceux qui se reconnaîtront, qui ont rendu un semestre de confinement inoubliable pour débiter l'internat de la meilleure des façons.

A Matthieu, pour toutes nos sessions escalade ponctuées de judo et aux courbatures qui allaient avec. J'espère que l'on réussira à se voir malgré tous tes voyages ! **A Fanny**, pour ces randonnées – ramassage de champignons peut être toxiques ; qui j'espère pourront continuer encore ; **A Maxime**, pour nous avoir fait découvrir la beauté de Reims qui réside surtout dans les bulles ; **A Marion**, pour cette rencontre de fin d'internat qui fut une belle découverte ;

A Alexandre, pour ton optimisme et ton sourire communicatif, **Jacques**, pour tes capacités de paparazzi et nos sessions révisions dans le train, **Vincent**, sudiste toujours, pour avoir ramené le soleil pendant cette année de stage ensemble ; **Camille**, pour ta capacité à défendre tes opinions, **Océane**, pour être encore plus bavarde que moi, **Hasna**, pour ta bonne humeur de petit quokka

A Simon, co interne d'abord quand j'étais toute débutante et toi déjà bien avancé, puis chef, mais surtout ami, pour nos tentatives de sport finissant en restau'.

Aux référents, à **Yannis**, pour avoir été la personne avec qui je restais le plus longtemps au téléphone pour tenter de trouver la répartition qui marchait ; **Louis**, « fiston », pour tes connaissances des ragots avant tout le monde ; et **Célia**.

A Gabriel et Myriam, pour notre superbe colloc improvisée de l'été, et pour tous les week-ends en Suisse ou ailleurs à venir. Merci Gab pour tes blagues, qui parfois sont quand même drôles, merci Myriam d'être une acolyte de ragots et un soutien inébranlable face à la ligue Pierre- Gab.

A tous les amis de Pierre qui sont devenus les miens, **Ambrine**, pour ta bonne humeur communicative ; **Amandine**, pour tes rires qui n'en finissent pas ; **Antoine**, pour cet accent marseillais plus tellement forcé, **Cloé**, pour vouloir me convaincre à tout prix de venir travailler à Dijon, **Martin**, pour notre triangle des Bermudes ; **Clara**, même si je me fais totalement avoir quand tu fais semblant de boire... Hâte de vous voir avec **Virgile** pour pouvoir enfin rencontrer Alice !

A Alexandre, pour ton ouverture d'esprit et ta loyauté ; **Tristan** pour être notre ressource culturelle architecturale ; **Lucile** pour tes conseils cinématographiques ; et **Sofia**, pour ton énergie positive inébranlable.

A Pierre, à nous deux on a défié toutes les probabilités et fait mentir tout ceux qui ne croyaient pas en la distance. Merci de m'avoir soutenue et supporté tout au long de ce parcours, malgré mon caractère, et mon bazar (organisé, si si). Merci de me pousser à être la meilleure version de moi-même à tes côtés. Tu mérites bien plus que ces quelques lignes pour te remercier de tout ce que tu m'apportes. Notre relation nous fait grandir, et nous a rendus plus forts, chaque jour un peu plus. Après quatre années à distance, ponctuées de petits canards, deux concours, et désormais, deux thèses, je suis fière de ce qu'on a accompli et construit ensemble, mais surtout impatiente de découvrir ce que l'avenir nous réserve. Je t'aime.

Sommaire

I.	Liste des abréviations-----	23
II.	Introduction-----	25
A.	La transplantation-----	25
B.	Complications de la transplantation pulmonaire-----	33
C.	Infection à SARS-CoV-2-----	37
D.	Prise en charge de la COVID-19 chez le patient immunodéprimé-----	47
E.	Traitements spécifiques -----	49
F.	Greffés d'organes solides et vaccination-----	60
III.	Matériel et méthodes -----	62
A.	Conception de l'étude-----	62
B.	Données recueillies -----	63
C.	Critères de jugements-----	66
D.	Analyse statistique -----	66
IV.	Résultats -----	67
A.	Description de la population -----	67
B.	Traitements préventifs et vaccination-----	70
C.	Infection à SARS-Cov-2-----	70
D.	Prise en charge -----	72
E.	Evolution des fonctions respiratoires -----	75
F.	Comparaison des patients selon leur gravité-----	77
V.	Discussion -----	82
A.	Caractéristiques des patients -----	82
B.	Traitements préventifs et vaccination-----	83
C.	Infection à SARS-CoV-2-----	84
D.	Comparaison des patients selon leur gravité-----	88
E.	Evolution des fonctions respiratoires -----	90
F.	Avantage et limites de l'étude -----	93
VI.	Conclusion-----	94
VII.	Annexes -----	96
VIII.	Bibliographie-----	102

Table des illustrations

Tableaux :

Tableau 1 : Classification de la dysfonction chronique du greffon -----	35
Tableau 2 : Critères diagnostiques du SDRA actualisés -----	46
Tableau 3 : Anticorps monoclonaux et leur efficacité sur les différents variants de SARS-CoV-2 -----	52
Tableau 4 : Description de la population -----	67
Tableau 5 : Description des différents traitements immunosuppresseurs et anti-infectieux reçus par la population avant l'infection par SARS-CoV-2 -----	68
Tableau 6 : Répartition du nombre de doses de vaccin reçues dans la cohorte -----	70
Tableau 7 : Modes de ventilation utilisés et prise en charge de la défaillance respiratoire -----	73
Tableau 8 : Caractéristiques comparatives des patients hospitalisés en réanimations et des patients hospitalisés en service conventionnel -----	75
Tableau 9 : Prise en charge et gravité de la COVID-19 chez les patients hospitalisés en réanimation et les patients hospitalisés en conventionnel -----	80

Figures :

Figure 1A : Volume et capacité pulmonaire en fonction du temps -----	30
Figure 1B : Mesure des volumes pulmonaires mobilisables en fonction du temps -----	30
Figure 2 : PCR SARS-CoV-2 positives et tests réalisés depuis le début de l'épidémie -----	38
Figure 3 : Structure du SARS-CoV-2 -----	39
Figure 4 : Répartition des différentes indication de transplantation uni et bipulmonaire -----	69
Figure 5 : Répartition des variants de SARS-CoV-2 -----	71
Figure 6 : Incidence de la COVID-19 dans la cohorte en fonction du temps et des variants de SARS-CoV-2 -----	71
Figure 7 : Répartition des hospitalisations en réanimation et service conventionnel en fonction du temps -----	72
Figure 8 : Traitements immunomodulateurs administrés -----	75
Figure 9 : Evolution du VEMS et de la CVF avant et après COVID-19 selon l'hospitalisation en réanimation ou en service conventionnel -----	76
Figure 10 : Evolution du VEMS chez les patients hospitalisés en réanimation -----	77
Figure 11 : Corrélation entre la variation du VEMS et de la CVF entre le premier examen post-COVID-19 et l'examen pré-COVID-19 et la valeur de PaO ₂ /FiO ₂ minimale -----	79
Figure 12 : Survie des patients en mois depuis le début des symptômes de COVID-19 -----	81

Table des annexes :

Annexe 1 : Indexe BODE -----	96
Annexe 2 : Statut OMS ou Performance Status -----	96
Annexe 3 : Score REVEAL -----	97
Annexe 4 : Classification anatomopathologique du rejet aigu cellulaire selon l'ISHLT -----	98
Annexe 5 : Classification de Baltimore -----	99

I. Liste des abréviations

ACE2 : Angiotensin- Converting Enzyme 2 – enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acides RiboNucléiques

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome – syndrome de bronchiolite oblitérante

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CLAD : Chronic Lung Allograft dysfunction (dysfonction chronique du greffon)

CMV: CytoMégaloVirus

COVID-19: Coronavirus Disease of 2019

CRP : Protéine-C-Réactive

CVF : Capacité Vitale Forcée

DSA : Donor Specific Antibodies – anticorps spécifiques du donneur

EBV : Epstein-Barr Virus

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation – membrane d'oxygénation extracorporelle

EFR: Explorations Fonctionnelles Respiratoires

FDA: Food and Drug Administration

FFP2 : Filtering FacePiece 2

FiO₂: Fraction Inspirée en dioxygène

GVH: Graft Versus Host – réaction du greffon contre l'hôte

HLA : Human Leukocyte Antigen – complexe majeur d'histocompatibilité

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation – Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MERS- CoV: Middle East Respiratory Syndrome of Coronavirus

mTor : Mammalian Target Of Rapamycin

NFk β : Nuclear Factor Kappa β

OHDN : Oxygénothérapie à Haut Débit nasal

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PaO₂: Pression Artérielle en oxygène

PaFi : Rapport PaO₂/ FiO₂ - rapport de la pression artérielle en oxygène sur la fraction inspirée en oxygène

PCR: Polymerase Chain Reaction

PEP : Pressions Expiratoire Positive

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SAOS : Syndrome d'apnée obstructives du sommeil

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SpO₂: Saturation pulsée en dioxygène

VEMS : Volume Expiré Maximal en une Seconde

VNI : Ventilation Non Invasive

II. Introduction

A. La transplantation

Une transplantation d'organe est une opération chirurgicale consistant à remplacer un organe malade par un organe sain, provenant d'un donneur. Cette transplantation nécessite des anastomoses chirurgicales de vaisseaux. Une greffe est une procédure visant à remplacer des tissus, sans anastomose vasculaire.

1. Histoire de la transplantation

La première transplantation d'organe solide réussie remonte à 1954. Elle valut le prix Nobel de médecine au Professeur Joseph E. Murray, avec une transplantation rénale entre deux jumeaux monozygotes (1). Les débuts de ces procédures se heurtent pour la majorité à des échecs au bout de quelques semaines, dus à des rejets. La découverte des systèmes HLA (Human Leukocyte Antigen) par Jean Dausset permet ainsi une avancée dans le domaine (2). Suivront alors la première transplantation hépatique en 1963 et la première transplantation cardiaque en 1968. La première transplantation cœur-poumon a lieu en 1981 à Stanford. Le concept de transplantation est foncièrement modifié par l'apparition d'une définition de la mort encéphalique en 1968 et ainsi le prélèvement d'organes chez ces patients. Le développement de la ciclosporine en 1980 modifie aussi le pronostic de ces patients transplantés (3–5).

2. La transplantation pulmonaire

La première transplantation mono pulmonaire humaine a été réalisée en 1963 par le Dr James Hardy, chez un patient emphysemateux avec un cancer du poumon métastasé. Le patient survécut 18 jours après sa transplantation, et décéda d'une insuffisance rénale aiguë. Il n'y avait pas de signes de rejet à l'autopsie (6). Jusqu'à 1983, 45 transplantations pulmonaires sont réalisées dans le monde, mais

seulement un seul survit jusqu'à 10 mois, en 1968. Les premières transplantations bipulmonaires n'apparaissent qu'en 1986 à Toronto (7).

En France, la première transplantation pulmonaire fut réalisée en 1987. Depuis, en plus de 35 ans d'activité, 6600 transplantations pulmonaires et 900 transplantations cardio-pulmonaires ont été réalisées (8).

Selon l'agence de la biomédecine, au 31 décembre 2022, on estime à 2849 le nombre de porteurs de greffon pulmonaire fonctionnel et à 145 le nombre de porteurs d'un greffon cœur-poumon fonctionnel. En 2022, 334 greffes pulmonaires et 8 greffes cardio-pulmonaires ont été réalisées en France (9).

Actuellement, différentes pathologies respiratoires peuvent entraîner une insuffisance respiratoire chronique dont le seul traitement curatif est la transplantation pulmonaire. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la mucoviscidose, la fibrose pulmonaire, le déficit en antitrypsine et l'hypertension artérielle pulmonaire sont des indications classiques de transplantation pulmonaire. Les critères d'inscription sur liste ont été actualisés en 2022 par la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire. (10)

Un âge supérieur à 65 ans est une contre-indication relative, un patient plus âgé peut être considéré s'il existe peu de comorbidités associées à la pathologie pulmonaire. Une fois un bilan pré greffe réalisé, s'il n'est pas trouvé de contre-indication à celle-ci, le patient est mis sur liste d'attente pour la transplantation. Il existe une notion de priorité nationale ou super urgence. Ceci correspond à des patients inscrits en liste, répondant à tous les critères d'inclusion, dont l'état clinique s'est dégradé avec un risque vital, restant compatible avec la réalisation d'une transplantation pulmonaire. L'inscription d'un receveur dans cette catégorie n'est possible qu'une fois, pour 8 jours, renouvelable une fois.

Un patient atteint de BPCO doit être considéré pour une inscription sur liste pour une transplantation pulmonaire si son score de BODE est entre 7 et 10 avec des facteurs suggérant un risque de décès plus élevé (Annexe 1) :

- La présence d'une hypertension pulmonaire modérée à sévère
- Un Volume d'Expiration Maximale en une Seconde (VEMS) à 20 % de la théorique

Des antécédents d'exacerbations sévères et une hypercapnie chronique sont aussi des facteurs entraînant l'inscription sur liste de greffe.

Un patient atteint de fibrose interstitielle pulmonaire est considéré pour être inscrit sur liste s'il a présenté un des critères suivants durant les 6 derniers mois :

- Déclin de la capacité vitale forcée (CVF) en valeur absolue de 10% de la valeur théorique
- Déclin de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) en valeur absolue de 10% de la théorique
- Déclin de la CVF de 5% en valeur absolue de la théorique avec progression radiologique
- Désaturation inférieure à 88% sur le test de marche de 6 minutes ou diminution de plus de 50 mètres au test de marche de 6 minutes

Une hypertension artérielle pulmonaire au cathétérisme droit ou en échographie transthoracique est aussi un critère de mise sur liste ; ainsi qu'une hospitalisation pour déclin des fonctions respiratoires, pneumothorax ou exacerbation aiguë.

Un patient atteint de mucoviscidose peut être inscrit sur liste si malgré traitement médical bien conduit, il présente un des critères suivants :

- VEMS prédit <25% de la théorique
- Déclin rapide des fonctions pulmonaires ou symptômes en aggravation (>30% de diminution relative du VEMS en 12 mois)
- Hospitalisations fréquentes, en particulier si l'on compte plus de 28 jours d'hospitalisation sur la dernière année
- Insuffisance respiratoire chronique avec hypoxémie et hypercapnie, et nécessité d'oxygénothérapie longue durée ou de ventilation non invasive (VNI)
- Hypertension pulmonaire (Pression artérielle pulmonaire systolique – PAPS > 50mmHg à l'échographie ou présence de signes de dysfonction droite)
- Statut nutritionnel en aggravation avec indice de masse corporelle (IMC) <18 kg/m²
- Hémoptysies récidivantes malgré embolisation d'artères bronchiques
- Statut OMS IV (Annexe 2)

Un patient atteint d'hypertension artérielle pulmonaire est considéré pour une inscription sur liste si un des critères suivants est présent :

- Score de risque REVEAL > 10 malgré traitement approprié (analogues des prostacyclines) (Annexe 3),
- Hypoxémie progressive,
- Défaillance rénale ou hépatique due à l'hypertension artérielle pulmonaire,
- Hémoptysies mettant en jeu le pronostic vital.

3. Suivi des patients transplantés pulmonaires

Le suivi des patients transplantés pulmonaires a pour objectif de vérifier la stabilité du greffon et l'observance de l'immunosuppression. La réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) est obligatoire afin de vérifier le maintien de la fonction respiratoire. Le meilleur chiffre de VEMS obtenu depuis la greffe est utilisé comme référence, il est souvent obtenu dans les douze à dix-huit mois post transplantation. Une dégradation du VEMS par rapport à cette valeur doit faire rechercher une étiologie à cette diminution et notamment un rejet. L'immunosuppression est surveillée de façon rapprochée avec des dosages des différents traitements. Une recherche d'immunisation anti-HLA est réalisée régulièrement (11).

Le suivi des greffés pulmonaires implique aussi une recherche et une prise en charge des comorbidités. En effet, de nombreuses pathologies peuvent se déclarer avec les immunosuppresseurs (diabète, insuffisance rénale, infection, mais aussi troubles digestifs, troubles sexuels, obésité et dénutrition, et pathologies oncologiques avec les cancers cutanés ou les lymphomes) (12).

a) *Explorations fonctionnelles respiratoires*

Les EFR font partie des examens de routine des patients avant et après la transplantation. Elles permettent de caractériser un trouble ventilatoire et sont une base du suivi des transplantés pulmonaires. La spirométrie permet d'explorer les volumes pulmonaires mobilisables et est facilement accessible. Le VEMS, volume expiratoire maximal au cours de la première seconde lors d'une expiration forcée est un des paramètres clés. La spirométrie permet aussi de mesurer la capacité pulmonaire totale et la capacité vitale forcée, ainsi que la capacité vitale lente, comme détaillées dans la figure 1. Ces tests sont standardisés et reproductibles (13).

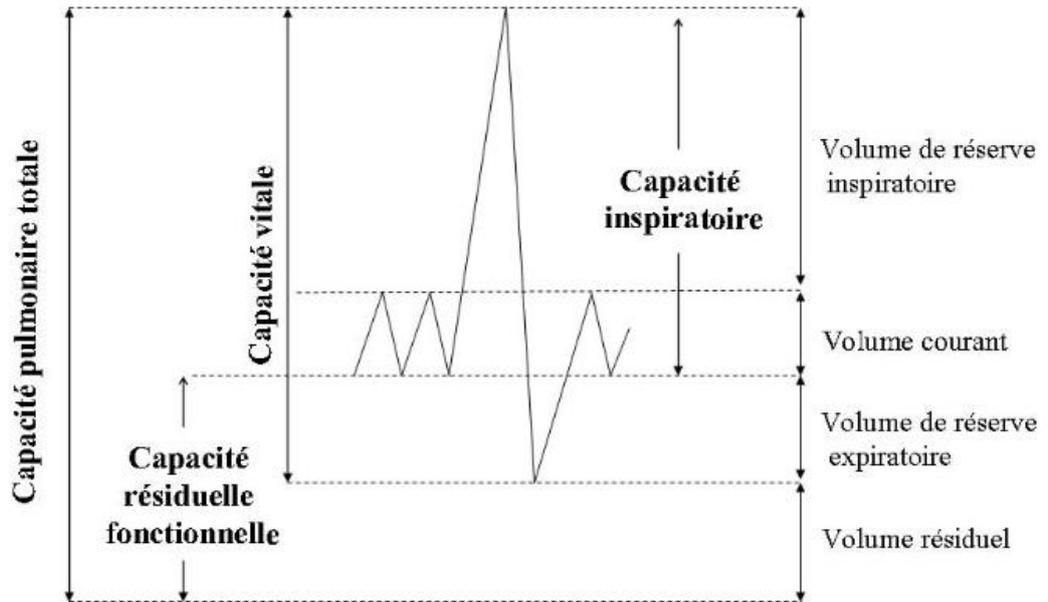


Figure 1A : Volume et capacité pulmonaire en fonction du temps.

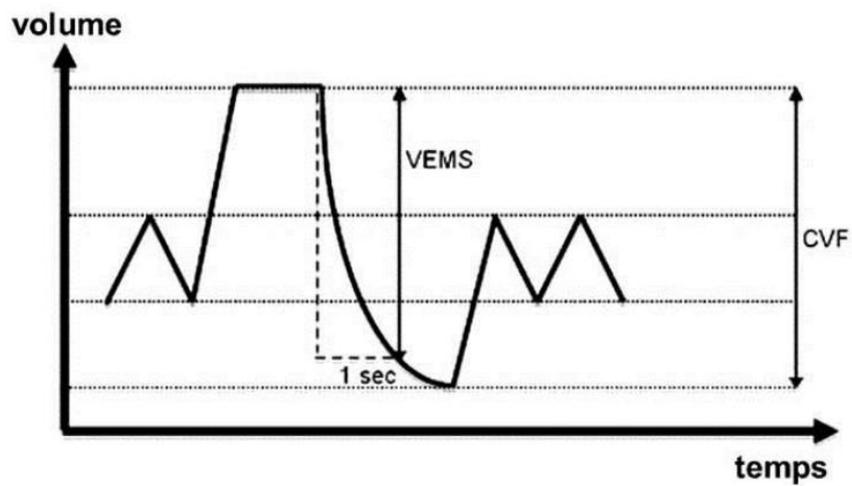


Figure 1B : Mesure des volumes pulmonaires mobilisables en fonction du temps.

VEMS : Volume expiré maximal en une seconde, *CVF* : Capacité vitale forcée
 Figures issues du collège des enseignants de pneumologie.

b) Traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur post-transplantation repose sur un traitement d'induction et un traitement d'entretien. Le traitement d'induction peut être réalisé avec la thymoglobuline, un agent déplétant les lymphocytes et créant une lymphopénie profonde et durable ; ou avec le basiliximab, qui va saturer les récepteurs de l'interleukine (IL) 2 et bloquer la prolifération lymphocytaire. Ce deuxième traitement n'est pas déplétant et induit donc une immunosuppression moins profonde. Le traitement d'entretien repose ensuite sur une association de plusieurs thérapeutiques (14).

Les inhibiteurs de la calcineurine exercent leur activité sur les lymphocytes T. Les deux représentants de cette classe pharmaceutique sont le tacrolimus et la ciclosporine. Ils bloquent la translocation du facteur nucléaire des lymphocytes T activés vers le noyau et empêchent ainsi la transcription de cytokines prolifératives et pro inflammatoires (IL 2, 4, 5, 6, 17). Ceci entraîne une inhibition de la prolifération des lymphocytes T. Les inhibiteurs de la calcineurine entraînent un blocage précoce de l'activation lymphocytaire. La ciclosporine a été autorisée en 1983. Le tacrolimus a été autorisé en 1994. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation du tacrolimus par rapport à la ciclosporine, en raison de meilleurs résultats sur la prévention des rejets et l'apparition de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS – bronchiolitis obstructive syndrome)(5,14).

Les inhibiteurs de la calcineurine ont une toxicité rénale, par vasoconstriction de l'artère afférente en aigu et par fibrose interstitielle induisant une atteinte chronique. Des troubles digestifs et l'apparition d'un diabète sont décrits avec le tacrolimus (15).

Les antiprolifératifs ou antimétabolites sont représentés par deux médicaments : l'azathioprine et l'acide mycophénolique. L'azathioprine est un analogue des bases puriques et inhibe la synthèse de l'ADN. C'est un antiprolifératif non spécifique. L'acide mycophénolique inhibe de façon non réversible et non compétitive l'enzyme permettant la synthèse des bases puriques des lymphocytes activés, l'inosine-5'-monophosphate déhydrogénase (MPDH). C'est un antiprolifératif ciblé. Actuellement,

l'acide mycophénolique est recommandé en première intention en raison d'un risque de rejet aigu diminué par rapport à l'azathioprine. Les antimétabolites sont responsables de troubles digestifs (16).

Les corticoïdes sont utilisés à fortes doses en induction puis à doses progressivement réduites. Ils bloquent le facteur de transcription NF κ B et diminuent la synthèse des IL 1 et 2. Ils diminuent la transduction du signal précoce du récepteur des lymphocytes T. Ils permettent un blocage de la migration lymphocytaire et ont un effet pro-apoptotique et anti-inflammatoire. Ils ont cependant des effets indésirables non négligeables, tels que le diabète, l'hypertension artérielle, l'ostéoporose et la prise de poids. Ils sont actuellement recommandés dans l'entretien de l'immunosuppression dans la transplantation pulmonaire.

Les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin inhibitors) bloquent la prolifération cellulaire médiée par les IL 2 et 15. Ceci entraîne l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T. C'est un blocage tardif du signal de prolifération. Les médicaments de cette classe sont l'évérolimus et le sirolimus. Ils sont utilisés en seconde ligne, pour réduire la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. Les effets indésirables sont une myélotoxicité, une cicatrisation retardée (empêchant sa prescription en post-greffe immédiat), et il existe une certaine toxicité pulmonaire. Ils peuvent être utilisés à la place des antimétabolites si ceux-ci entraînent des troubles digestifs trop importants (14,17).

Actuellement, la thérapie la plus utilisée en première intention dans les centres de transplantation pulmonaire utilise un inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus, un antimétabolite, l'acide mycophénolique, et des corticoïdes (18).

B. Complications de la transplantation pulmonaire

1. Rejet

Le suivi des patients transplantés pulmonaires a pour objectif de détecter rapidement la survenue de complications, parmi lesquels le rejet tient une place importante. Selon un rapport de 2019, 26% des patients transplantés pulmonaires présentent un rejet aigu durant leur première année post-greffe (19). Le risque de rejet aigu est important dans les premiers mois post-greffe et diminue avec le temps. On différencie le rejet aigu cellulaire du rejet aigu humoral.

Le rejet aigu cellulaire correspond à une allo-immunité développée contre les antigènes du donneur exprimés dans le greffon. C'est un rejet médié par les lymphocytes T. Les symptômes du rejet peuvent être aspécifiques : dyspnée, toux, expectorations et fièvre, et aller dans les cas les plus avancés jusqu'à un syndrome de détresse respiratoire aigu. Au scanner, les signes sont peu spécifiques pour différencier une infection d'un rejet. Le diagnostic est anatomopathologique, via des biopsies transbronchiques, avec la présence d'infiltrats monocytaires dans l'espace interstitiel et périvasculaire dans le poumon (Annexe 4). Une découverte d'un grade A2, A3 ou A4 entraîne un traitement du rejet systématique. Un grade A1 sera traité selon la présentation clinique. Le traitement consiste en une corticothérapie telle que méthylprednisolone à 10-15 mg/kg par jour pour trois jours puis une décroissance per os. Si ce traitement n'est pas efficace, la thymoglobuline, l'alemtuzumab, la photophérèse ou la radiation lymphoïde totale peuvent être discutées. Un épisode de rejet aigu est un facteur de risque de BOS (20). Des facteurs de risque de rejet aigu cellulaire sont identifiés : sujet de moins de 35 ans, mismatch d'anticorps anti HLA de classe I et II important entre donneur et receveur, et infection virale récente.

La physiopathologie du rejet induit par l'infection virale est une lésion épithéliale pulmonaire, allant entraîner l'expression d'antigènes du donneur et créer une allo sensibilisation. Les infections virales ayant été mises en cause sont le cytomégalovirus (CMV), virus respiratoire syncytial (VRS), coronavirus, influenza, para influenza, et rhinovirus (21,22).

Le deuxième type de rejet aigu est le rejet aigu humoral. Des cellules allo-spécifiques du plasma produisent des anticorps dirigés contre les antigènes des poumons du donneur, entraînant des lésions tissulaires. La sensibilisation du receveur à ces allo-antigènes peut être antérieure à la greffe. Transfusions sanguines, grossesses, antécédent de transplantation, voire certaines infections peuvent être à l'origine de ces anticorps dirigés contre des antigènes du « non-soi ». Les « *donor specific antibodies* » ou DSA, pour anticorps spécifiques du donneur, peuvent apparaître après la greffe avec une prévalence de 25 à 55% des patients transplantés pulmonaires (23). Le diagnostic de rejet médié par les anticorps repose sur plusieurs critères définis par la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) en 2016 (23):

- Une dysfonction du greffon (altérations de la fonction pulmonaire gazométrique, spirométrique ou radiologique)
- Un diagnostic histologique (lésions aiguës pulmonaires avec margination neutrophilique alvéolaire et inflammation capillaire)
- Un marquage C4d positif sur biopsie pulmonaire
- La présence de DSA
- L'élimination des autres causes

Le traitement repose sur une déplétion des cellules B responsable de la production des anticorps, et une déplétion de ces anticorps par plasmaphérèse, immunoglobulines intraveineuses, rituximab et corticoïdes. Malgré traitement, le risque de progression vers une dysfonction chronique du greffon reste élevé.

2. Dysfonction chronique du greffon

La dysfonction chronique du greffon correspond à un déclin progressif et persistant des fonctions pulmonaires. Il en existe différents phénotypes, obstructif, restrictif et mixte. Les phénotypes restrictifs et mixtes ont une progression rapide et une mortalité élevée. La dysfonction chronique du greffon est la première cause de mortalité après la première année post-greffe (24). Certaines études rapportent une incidence allant jusqu'à 50% des patients transplantés pulmonaires développant une dysfonction chronique du greffon dans les cinq ans post-greffe (25).

Les mécanismes conduisant à cette dysfonction sont multiples : rejet aigu cellulaire, rejet médié par les anticorps, infection, etc... La définition spirométrique correspond à un déclin du VEMS et/ou de la CVF de 20 % par rapport à la valeur de base, définie par la moyenne des deux meilleures mesures réalisées après transplantation. Le diagnostic est posé si ce déclin persiste plus de trois mois malgré élimination des différents facteurs confondants. Un traitement par azithromycine pour au minimum 8 semaines est alors proposé. L'évolution de ce syndrome est la poursuite du déclin de la fonction respiratoire, dont le seul traitement actuel est une nouvelle transplantation pulmonaire. (26)

La dysfonction chronique du greffon est classée en 5 catégories, comme montré dans le tableau 1. Une part de cette dysfonction peut être réversible après traitement, expliquée par une infection ou un rejet aigu. Le développement d'une dysfonction chronique peut se faire en parallèle d'évènements aigus. Les traitements proposés ont souvent peu d'efficacité. Sont utilisés : la corticothérapie à forte dose, de la thymoglobuline, l'azithromycine, la photophérèse, la plasmaphérèse, l'alentuzumab ou bien des changements dans les posologies de tacrolimus et d'acide mycophénolique.

Stade	Spirométrie
CLAD 0	VEMS > 80% du VEMS de base
CLAD 1	VEMS > 65- 80% du VEMS de base
CLAD 2	VEMS > 50- 65% du VEMS de base
CLAD 3	VEMS > 35-50% du VEMS de base
CLAD 4	VEMS ≤ 35% du VEMS de base

Tableau 1 : Classification de la dysfonction chronique du greffon. *CLAD : Chronic lung allograft dysfunction (dysfonction chronique du greffon), VEMS : Volume expiré maximal en une seconde*

Le phénotype restrictif correspond au syndrome restrictif du greffon (RAS), et est défini par une chute du VEMS à moins de 80% de la valeur de base et une capacité pulmonaire totale de moins de 90% de la valeur de base. Des opacités parenchymateuses persistantes à l'imagerie s'y associent. Le syndrome restrictif correspond à des lésions alvéolaires progressant vers une fibrose pulmonaire terminale. Ces patients ont une médiane de survie inférieure aux patients présentant un syndrome de bronchiolite oblitérante. Il est important de noter que les patients recevant une nouvelle transplantation à la suite d'un syndrome restrictif ont de moins bonnes survies que les patients ayant un phénotype obstructif (27,28).

Le phénotype obstructif correspond au syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS). Son diagnostic repose sur un déclin du VEMS de plus de 20% par rapport aux valeurs de base avec un rapport VEMS/CVF inférieur à 0,7 ; sans diminution de la capacité pulmonaire totale ni opacité persistante à l'imagerie. Ce syndrome correspond à un excès de tissu fibreux sous épithélial, qui évolue vers l'obstruction de la lumière bronchique. La corticothérapie à haute dose ne doit pas être utilisée chez ces patients en raison de son inefficacité. Des irradiations lymphoïdes totales pourraient diminuer le déclin de la fonction respiratoire, d'autant plus chez les patients chez qui la dégradation est rapide (baisse de plus de 100 ml par mois du VEMS avant traitement) (29). Actuellement, le seul traitement ayant montré une efficacité est l'azithromycine en prophylaxie du BOS (30).

C. Infection à SARS-CoV-2

Le coronavirus SARS-CoV-2 (pour Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2) est à l'origine de la COVID-19. COVID-19 est l'acronyme pour **Coronavirus Disease of 2019**. Cette maladie infectieuse, découverte en décembre 2019 dans la province de Wuhan en Chine, est responsable notamment de symptômes respiratoires. L'OMS qualifie la COVID-19 de pandémie le 11 mars 2020.

1. Épidémiologie

A la date du 11 août 2024, 775 917 102 cas de COVID-19 ont été confirmés dans le monde. La COVID-19 a été responsable de 7 058 381 décès selon l'OMS (31). Le virus continue à circuler depuis fin 2022, comme nous pouvons le voir sur la figure 2. Depuis 2023, il n'y a cependant pas eu de nouvelle vague de la même ampleur que celles de 2021 ou 2022.

En France, le SARS-CoV-2 a été responsable de quatre vagues épidémiques, au printemps et à l'automne 2020, puis début 2021 et pendant l'été 2021. 460 000 personnes ont été hospitalisées à cause de la COVID-19. 116 000 décès en hôpital ou établissement médicosocial sont attribuables à la COVID-19. Les facteurs de risques de forme grave sont l'âge de plus de 70 ans et les maladies chroniques selon les données de l'INSEE (32).

SARS-CoV-2 virus detections reported to FluNet from countries, areas and territories

Figure 2A

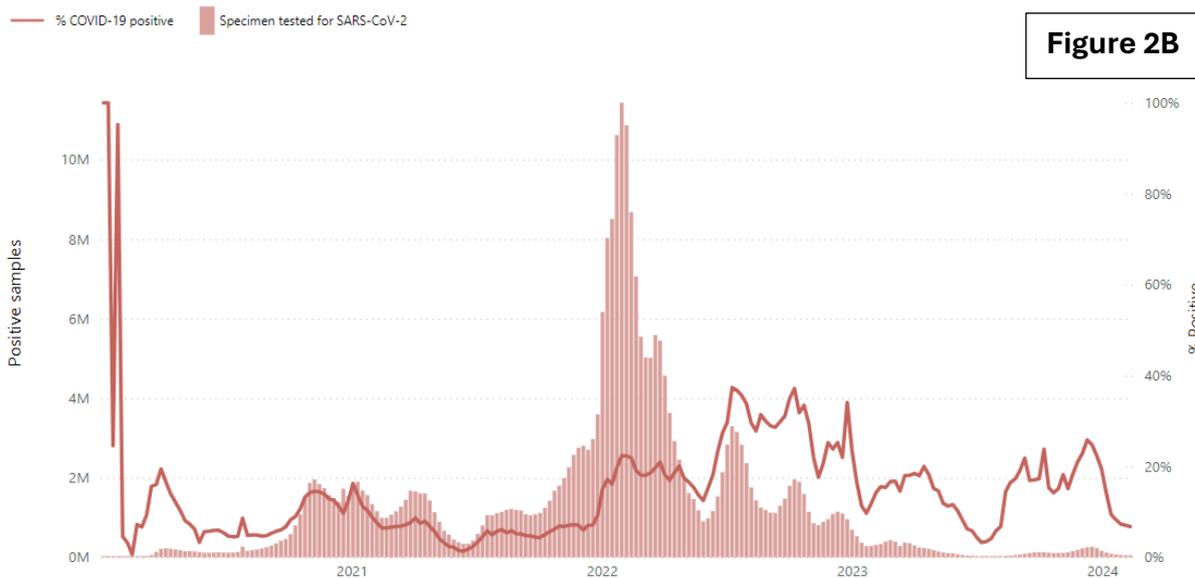
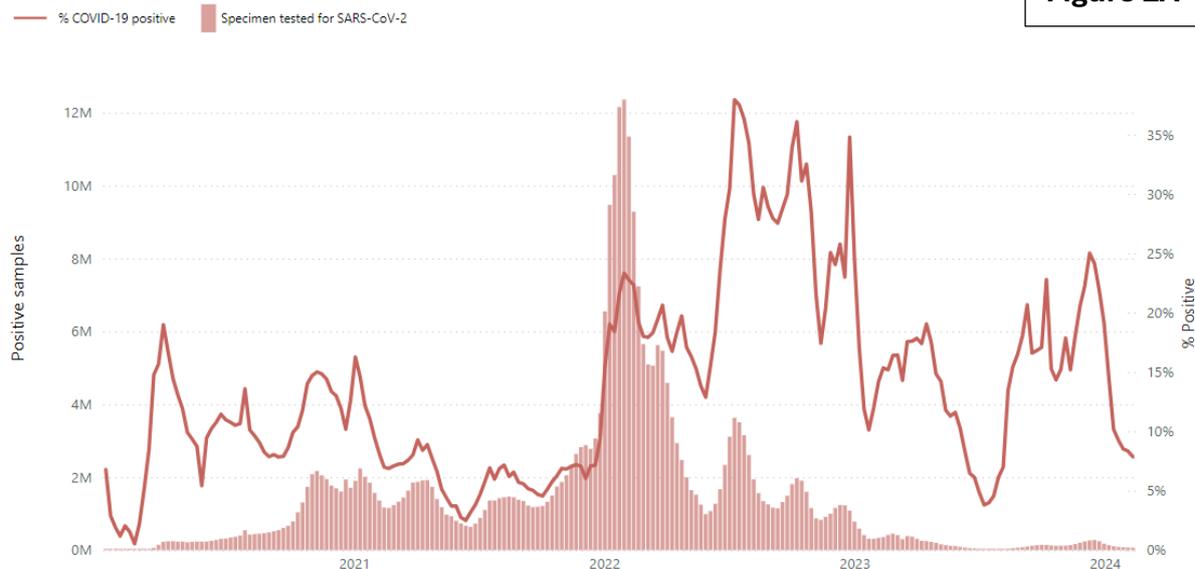


Figure 2 : PCR SARS-CoV-2 positives et tests réalisés depuis le début de l'épidémie

A : Sur l'ensemble du monde. **B** : En Europe selon FluNet

Figures issues du Global influenza surveillance and response system de l'OMS.

Le virus SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire de polarité positive du groupe IV de la classification Baltimore (Annexe 5). Le virus possède une capside hélicoïdale faite par la protéine de nucléocapside. Il existe une enveloppe, avec une membrane protéique, sur laquelle est fixée la protéine spike (Figure 3) (33). Le groupe des coronavirus comprend sept virus, dont notamment le SARS-CoV responsable d'une épidémie en 2003 en Asie, et le MERS-CoV (pour Middle East Respiratory Syndrome of Coronavirus), infection endémique de la péninsule arabe.

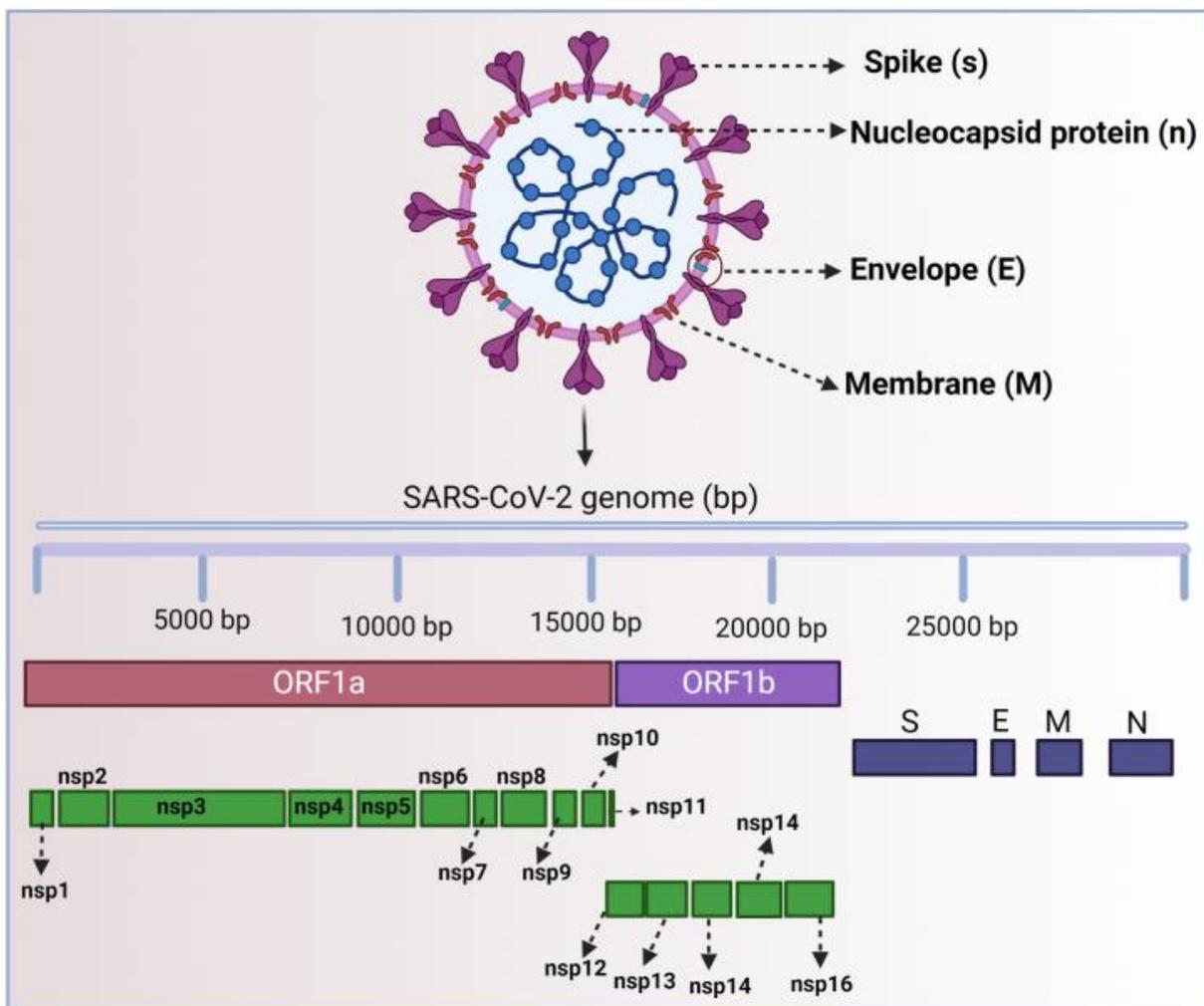


Figure 3 : Structure du SARS-CoV-2, d'après Hillary et al. dans Helyion, Février 2023 (33)

Le SARS-CoV appartient au groupe des bêtacoronavirus, dans le sous genre des sarbecovirus. Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 est la chauve-souris. Le virus utilise le récepteur angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), présent sur les cellules épithéliales pour entrer dans les cellules. La protéine S (Spike) présente sur l'enveloppe du virus a en effet une affinité pour ACE2. Il entre ensuite dans une phase de réplication de l'ARN. S'en suivent les phases de protéolyse et de production des virions. Il bloque ainsi le système rénine angiotensine et induit une augmentation des niveaux d'angiotensine II et d'ACE2 (34).

Les virus à ARN sont connus pour leur fort potentiel mutagène. Le SARS-CoV-2 a donc ainsi produit de multiples variants. Ceux-ci ont été classifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en variants préoccupants (VOC, variant of concern), variants à suivre (VOI, variant of interest) et variants sous surveillance (31).

Un variant sous surveillance désigne un variant pouvant faire l'objet d'attention prioritaire et de suivi afin de définir si ce variant constitue une menace pour la santé publique. Un variant à suivre est un variant présentant des changements pouvant modifier le comportement du virus et son impact sur la santé humaine. Un variant préoccupant est un variant répondant aux critères de variant à suivre, et à au moins un des critères suivants :

- Variant pouvant entraîner une aggravation de la sévérité de la maladie
- Variant pouvant se répercuter fortement sur la capacité des systèmes de santé à fournir des soins aux patients atteints de COVID-19 ou d'autres maladies et nécessiter des interventions de santé publiques majeures.
- Variant entraînant une diminution significative de l'efficacité des vaccins pour protéger contre les formes sévères.

2. Variants préoccupants

Le variant Alpha, ou variant B.1.1.7 est décrit en décembre 2020. Identifié en Grande Bretagne, il est aussi appelé variant anglais. Il possède neuf mutations décrites sur la protéine Spike, notamment la mutation N501Y, le rendant plus efficace pour pénétrer dans les cellules. Son affinité avec le récepteur ACE2 est augmentée. Cette mutation est aussi retrouvée dans le variant Omicron. Les autres mutations du variant Alpha lui permettent de se multiplier rapidement une fois l'hôte infecté. Le rapport de risque de mortalité était 1,6 fois plus élevé que le premier virus décrit (35,36).

Le variant Beta, ou variant B.1.351 est identifié pour la première fois en octobre 2020 en Afrique du Sud. Il possède 9 mutations de la protéines Spike, dont 3 sur le domaine de liaison au récepteur, lui permettant une entrée dans les cellules facilitée. Le risque de transmission est augmenté, et les traitements par anticorps monoclonal et plasma de convalescent sont moins efficaces (37).

Le variant Gamma, ou variant P.1 est décrit pour la première fois en décembre 2020 au Brésil. Il possède 17 mutations variant du génome de base, dont 10 sur la protéine S, notamment sur le domaine de liaison au récepteur à l'ACE.

Le variant Delta ou variant B.1.617.2 est identifié pour la première fois en Inde en décembre 2020. Ce variant est déclaré préoccupant pour son pouvoir infectieux deux fois plus élevé que les variants précédemment décrits. Il possède 10 mutations dont plusieurs sur la protéine S. C'est le variant responsable de la seconde vague de COVID-19 en Inde.

Le variant Omicron, ou variant B.1.1.529 est le cinquième variant déclaré préoccupant par l'OMS. Il est décrit pour la première fois en Afrique du Sud en novembre 2021. Ce variant possède plus de 18 000 mutations décrites, dont 97% se trouve sur la région codante du génome viral. Plus de 30 mutations sont décrites au niveau de la protéine S.

Les variant Xe, Xd, et Xf font partie des derniers variants déclarés préoccupants. Le variant Xe est détecté au Royaume-Uni en janvier 2022 et correspond à un variant recombinant du variant

Omicron. Les variant Xd et Xf partagent du matériel génétique du variant Delta et Omicron. Le variant Xd a été détecté en France, Belgique et Danemark. Le Variant Xf a été détecté au Royaume-Uni (33,34).

3. Transmission

Le virus est transmis principalement par les gouttelettes de la salive, avec des particules de taille supérieure à 5 µm de diamètre. Une personne infectée émet des particules virales en toussant, éternuant, ou en parlant et peut transmettre le virus aux personnes situées à moins d'un mètre d'elle. Des gouttelettes déposées sur des objets peuvent aussi infecter une personne si les objets entrent en contact avec le nez, les yeux ou la bouche. La transmission directe par les mains est aussi possible. Dans certains cas, la transmission peut se faire par aérosolisation, lors de gestes à risque réalisés lors d'une hospitalisation (intubation orotrachéale, bronchoscopie, aspiration endotrachéale, extubation), nécessitant une protection par masque FFP2.

La durée d'incubation (temps entre l'exposition au virus et le début des symptômes) est de 5 à 6 jours, pouvant aller jusqu'à 14 jours. C'est la phase la plus contagieuse.

La contagiosité du SARS-CoV-2 est défini par un R0 entre 2,2 et 5,7. Ce chiffre correspond au nombre de personnes contaminées par une personne infectée (38).

4. Physiopathologie

Lorsqu'un patient est infecté par le SARS-CoV-2, l'immunité innée est rapidement activée, suivie de la réponse adaptative. Initialement, le virus entre dans les cellules ciliées de l'épithélium nasal via ACE2 ; et débute une phase de réplication. La phase de réplication virale est caractérisée par des lésions tissulaires directement médiées par le virus. Cette phase est une phase asymptomatique à haut pouvoir de contagiosité. Le virus est à ce moment-là détectable sur des Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) naso-pharyngées.

L'étendue de ces lésions détermine la pathogénèse de la seconde phase, caractérisée par le recrutement des cellules immunitaires effectrices (39). Les cellules Natural Killer, les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques et les neutrophiles sont activées. Ils vont entraîner la production de cytokines inflammatoires (interférons type I). Ensuite, les lymphocytes B et T sont activés pour entraîner une mémoire immunologique. Initialement, l'immunité innée repose sur la reconnaissance de motifs communs aux virus et bactéries (Pattern Recognition Receptors, PRR) : motifs moléculaires associés aux lésions ou motifs moléculaires associés aux pathogènes. Une réponse inflammatoire se déclenche donc pour limiter le cycle de réplication du virus et améliorer sa destruction. Cette inflammation peut persister après la disparition du virus. 80% des patients atteints contiennent l'infection au niveau local avec une disparition du virus en 10 à 14 jours. Cliniquement, cette phase se manifeste par de la fièvre, une toux sèche et une asthénie.

Pour environ 20% des patients, la réplication virale s'étend avec une réponse immune limitée. Le virus migre dans les voies aériennes inférieures. Les cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires de type II sont envahies, toujours via ACE2. La maladie pulmonaire est associée à une perméabilité vasculaire, entraînant des microthrombi dans les capillaires pulmonaires.

Les formes graves de COVID-19 évoluent vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Ces lésions sont dues à deux mécanismes. Le premier mécanisme est une tempête cytokinique avec une libération d'interleukines 1, 6, 8, 19, 12, de TNF- α , interféron β et λ . Ces cytokines vont attirer des neutrophiles, des cellules CD4 et CD8 et entraînent la différenciation des cellules B. Les cellules inflammatoires sont par la suite séquestrées dans les tissus pulmonaires, et les cellules CD8 entraînent une cytotoxicité et des lésions pulmonaires. Le deuxième mécanisme correspond à la libération de particules virales entraînant l'apoptose des cellules contaminées. La réplication virale et l'infection des cellules adjacentes continuent ainsi et entraînent la lésion des pneumocytes de type I et II (39). Au niveau histologique, on retrouve des lésions alvéolaires diffuses, une formation de membrane hyaline, une desquamation des pneumocytes et des dépôts de fibrine dans les poumons de patients atteints de COVID-19 sévères (40).

Les manifestations extra-pulmonaires sont probablement dues à des lésions directes des cellules tissulaires, vaisseaux et neurones, ainsi qu'à la libération de cytokines et d'auto-anticorps.

La gravité de la COVID-19 s'explique par deux mécanismes physiopathologiques : l'incapacité à produire une réponse antivirale efficace et l'incapacité à contrôler la réponse inflammatoire. En effet, dans les cas de COVID-19 graves, des autopsies ont révélé une charge virale parfois très faible, avec une accumulation de cellules immunitaires activées. Ceci laisse à penser que la défaillance multiviscérale est induite par une réponse immunitaire excessive (41).

5. Présentation clinique

Les manifestations cliniques sont différentes selon la sévérité de la COVID-19. Il existe des formes asymptomatiques.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont la fièvre, une toux sèche et de la fatigue. Une toux grasse avec expectorations est possible. On peut retrouver des céphalées, hémoptysies, diarrhées, anorexie, maux de gorge, douleurs thoraciques, frissons, nausées et vomissements. Il existe aussi une dysfonction olfactive, touchant jusqu'à 50% des patients.

Les formes graves se présentent avec les mêmes symptômes que les formes modérées, fièvre (35 à 100% des cas), toux (30 à 88%), dyspnée (24 à 91%), fatigue (19 à 67%), myalgies (5 à 55%), expectorations (5 à 55%), et diarrhées (12 à 28%) selon une méta-analyse de Huang et al (42). L'imagerie thoracique retrouve des infiltrations bilatérales dans 50 à 100% des cas. La durée entre le début des symptômes et l'hospitalisation est de 4 à 8 jours, puis 3 jours en moyenne avant admission en réanimation (42). La présentation la plus classique des COVID-19 graves est le SDRA, présent chez 75 à 100% des patients admis en réanimation. Il existe aussi des cas d'atteinte cardiaque aiguë (8%), d'insuffisance rénale aiguë (19%), d'atteinte hépatique (14%), d'embolie pulmonaire (17 à 21%) et de chocs septiques.

6. Syndrome de détresse respiratoire aigu

Le SDRA est une entité définie par la définition de Berlin publiée en 2012. Elle a été récemment actualisée en 2024. Les critères de classification sont détaillés dans le tableau 2 (43).

Le SDRA est défini par un élément déclencheur, pouvant être une infection pulmonaire ou non, un traumatisme, une pancréatite, l'aspiration de contenu gastrique, une transfusion, un syndrome d'ischémie reperfusion ou un choc non cardiogénique. L'œdème pulmonaire du SDRA n'est pas attribuable exclusivement à un œdème pulmonaire cardiogénique, et les anomalies d'échanges gazeux et l'hypoxémie ne sont pas attribuables uniquement à des atélectasies. Le syndrome correspond à une présentation aiguë ou bien une aggravation d'une insuffisance respiratoire hypoxémique en une semaine. L'imagerie montre des opacités bilatérales et l'échographie pulmonaire montre des lignes B bilatérales et des consolidations.

Au niveau physiopathologique, ce syndrome correspond à une hypoxémie avec un œdème pulmonaire bilatéral dû à une perméabilité alvéolocapillaire excessive. En situation physiologique, l'endothélium pulmonaire inhibe l'inflammation et la coagulation. Dans le SDRA, l'hypoxie, les cytokines, chimiokines, thrombines, leucocytes, et damage associated molecular patterns (DAMPs) vont entraîner une dérégulation de l'endothélium. Les liens entre les cellules endothéliales adjacentes se rompent et créent un espace, attirant les cellules inflammatoires. La cascade de coagulation extrinsèque se retrouve activée par les facteurs de coagulation normalement séquestrés par l'endothélium.

La barrière épithéliale alvéolaire et la clairance des fluides sont altérées. Les lésions épithéliales peuvent être dues au pathogène directement, à une lésion chimique acide, à l'hyperoxie, ou un étirement mécanique. Les facteurs circulants (DAMPs), les toxines et les cellules inflammatoires peuvent léser l'épithélium. On trouve aussi une accumulation de neutrophiles dans les alvéoles. Ces neutrophiles aident à séquestrer le pathogène mais sont aussi responsables de lésions (44).

SDRA non intubé	SDRA Intubé	Définition modifiée en cas de ressources limitées
$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ou $SpO_2/FiO_2 \leq 315$, ou OHDN $\geq 30L/mn$, ou VNI avec PEP ≥ 5 cmH2O	Léger : $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ou $235 < SpO_2/FiO_2 \leq 315$ Modéré : $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg ou $148 < SpO_2/FiO_2 \leq 235$ Sévère : $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg ou $SpO_2/FiO_2 \leq 148$	$SpO_2/FiO_2 \leq 315$. Pas de PEP minimale requise ni de débit d'oxygène requis pour le diagnostic

Tableau 2 : Critères diagnostiques du SDRA actualisés (43). Utilisation du rapport SpO_2/FiO_2 possible seulement si $SpO_2 \leq 97\%$ SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu, PaO_2 : Pression artérielle en oxygène, FiO_2 : fraction inspirée en oxygène, SpO_2 : Saturation pulsée en oxygène, OHDN : oxygénothérapie à haut débit nasal, VNI : ventilation non invasive, PEP : Pression expiratoire positive. FiO_2 estimée : FiO_2 ambiante (0,21) + 0,03 * Débit O_2 (L/mn)

7. Diagnostic

Le diagnostic du SARS-CoV-2 se fait grâce à la RT-PCR. Des échantillons sont recueillis via un frottis nasopharyngé, des aspirations trachéales ou un lavage broncho-alvéolaire. Une amplification du matériel génétique viral est réalisée via un mécanisme de transcription inverse. Les portions les plus conservées du code génétique de SARS-CoV-2 sont ensuite recherchées. Le test peut avoir des faux positifs. La sensibilité est de 53% pour les frottis nasopharyngés. Les échantillons d'expectorations ont une sensibilité de 71% (45).

Au niveau biologique, il existe des signes aspécifiques de la COVID-19 : leucopénie, augmentation des lactates déshydrogénases (LDH), de la C reactive protein (CRP), des creatine kinase (CK MB) et de l' aspartate amino- transférase et alanine amino transférase (ASAT et ALAT). Des troubles de la coagulation peuvent être observés avec un taux de prothrombine élevé.

Au niveau radiologique, la COVID-19 se manifeste par des opacités alvéolaires bilatérales multifocales. Au niveau scanographique, il existe des lésions multifocales en verre dépoli, associées à des réticulations au sein du verre dépoli (« crazy paving ») et des condensations (39).

D. Prise en charge de la COVID-19 chez le patient immunodéprimé

1. Ambulatoire

Les patients immunodéprimés sont considérés à risque de forme grave. La dyspnée est un symptôme plus présent dans les cas de COVID-19 chez les transplantés d'organes solides que pour la population générale (46). Un patient ayant un diagnostic de COVID-19 nécessite au minimum une mesure de la saturation pulsée en oxygène. Si la SpO₂ est inférieure à 95%, le patient doit être envoyé aux urgences. Un traitement symptomatique (paracétamol) peut être prescrit. Les antibiotiques ne sont pas recommandés.

La prescription de nirmatrelvir/ritonavir est à considérer dans les 5 jours après le début des symptômes, mais l'immunosuppression par tacrolimus reste un frein à son utilisation en raison des interactions médicamenteuses. L'administration de sotrovimab peut aussi être envisagée chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie. Chez les patients présentant une forme non sévère de COVID-19, l'utilisation des corticoïdes est jugée délétère (47). Il est recommandé d'introduire une anticoagulation préventive chez les patients alités ou à risque thromboembolique. La société Francophone de Transplantation conseille de diminuer l'acide mycophénolique de 50% en cas d'infection à SARS-CoV-2, de même pour l'azathioprine. Les inhibiteurs de mTOR doivent être arrêtés et repris dès la guérison à doses habituelles.

2. Hospitalisation

Chez les patients hospitalisés, la gestion de l'immunosuppression est un point primordial. Le maintien des inhibiteurs de la calcineurine semble être bénéfique. En effet, des études in vitro ont montré une neutralisation des virus MERS et SARS-CoV par la ciclosporine (48). La corticothérapie semble elle aussi être bénéfique pour diminuer les lésions pulmonaires liées à la réponse immunitaire. La corticothérapie est donc augmentée dans les cas de COVID-19 sévère. La Société Francophone de

Transplantation conseille d'arrêter l'acide mycophénolique, l'azathioprine et les inhibiteurs de mTOR avec reprise dès la guérison.

Concernant la prise en charge respiratoire, l'OMS recommande les traitements suivants (49):

- Si la SpO₂ est inférieure à 90%, une oxygénothérapie aux lunettes est mise en place initialement pour corriger l'hypoxémie
- Si le patient présente des signes de détresse respiratoire, l'objectif est SpO₂ > 94%.
- Si le patient est stable, l'objectif à viser est SpO₂ > 90%.
- Si l'oxygénothérapie simple ne suffit pas, une oxygénothérapie à haut débit nasal est mise en place.
- S'il existe une hypercapnie associée, une ventilation non invasive peut être ajoutée.

Les antibiotiques ne sont pas recommandés en systématique. Ils sont à considérer s'il existe des signes de surinfection, et de manière probabiliste dans les SDRA sévères.

En cas de SDRA, la *Surviving Sepsis Campaign* a publié des recommandations concernant la prise en charge du COVID-19 (50). Si l'OHDN et la VNI ne permettent pas d'atteindre les objectifs de saturation, le patient doit être intubé, ventilé de façon mécanique et sédaté. Les objectifs de ventilation mécanique sont des volumes courants entre 4 et 8 mL/kg de poids idéal théorique, autrement appelée ventilation protectrice. La pression expiratoire positive (PEP) doit être réglée afin de viser une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O, en utilisant une stratégie visant des PEP hautes.

L'échec de la ventilation mécanique et la persistance d'un SDRA sévère doit faire considérer la curarisation du patient. Si l'état respiratoire du patient ne s'améliore pas, la *Surviving Sepsis Campaign* recommande la réalisation de séances de décubitus ventral de 12 à 16 heures. Des manœuvres de recrutement peuvent être réalisées, si possible en « marches d'escaliers », bien que n'ayant pas prouvé d'efficacité.

Devant une hypoxémie réfractaire malgré décubitus ventral, curarisation, optimisation de la ventilation, il faut considérer la mise en place d'une ECMO (Membrane d'oxygénation extra corporelle) veino-veineuse.

L'utilisation de l'ECMO est un traitement connu dans le SDRA sévère. Cependant, le risque d'augmentation de l'inflammation par contact du sang avec les surfaces artificielles de l'ECMO est possible et les premières études réalisées ont montré une mortalité élevée chez les patients atteints de COVID-19 sous ECMO (51). Les études réalisées par la suite montrent une diminution de la mortalité avec l'ECMO (52). Elle est à envisager si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ reste inférieur à 80 mm Hg pendant plus de six heures, ou bien si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est inférieur à 50 mm Hg pendant plus de trois heures, ou en présence d'une acidose avec un pH inférieur à 7,25 avec une hypercapnie supérieure à 60 mm Hg pendant plus de six heures.

E. Traitements spécifiques

1. Médicaments antiviraux

a) Remdesivir

Le remdesivir est le premier antiviral ayant obtenu l'autorisation d'utilisation dans le cadre de l'urgence par la Food and Drug Administration (FDA) en mai 2020. C'est une prodrogue qui est incorporée dans le génome viral après tri phosphorylation. Une fois incorporée via l'ARN polymérase virale, le remdesivir entraîne un arrêt de la réplication.

Les études réalisées sur cet antiviral dans la COVID-19 montre un temps de récupération diminué avec le remdesivir (10 jours versus 15 jours dans le groupe placebo), si l'antiviral est prescrit dans les 10 jours après le début des symptômes. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation d'un excipient, le sulfobutylhether β -cyclodextrine. Il n'est pas recommandé chez les patients ayant une cytolysé hépatique en raison d'une hépatotoxicité décrite chez l'animal. L'étude PINETREE a montré une efficacité du remdesivir en

traitement de trois jours chez les patients non hospitalisés, non vaccinés, à risque de COVID -19 sévère. Il existait une réduction de la mortalité relative et des hospitalisations liées à la COVID-19 à 28 jours de 87% (53).

Une méta-analyse a été réalisée concernant l'utilisation du remdesivir chez les patients transplantés d'organes solides. Bien que basée sur de nombreuses études rétrospectives, il semblerait que le remdesivir serait bénéfique en traitement précoce afin d'éviter une hospitalisation (54).

b) *Nirmatrelvir-ritonavir*

Le nirmatrelvir est un antiviral, existant en France en association avec le ritonavir. C'est un antiviral inhibant la protéase 3-chymotrypsin-like ou protéase principale. Cette enzyme permet la réplication virale du SARS-CoV-2. L'association au ritonavir permet d'augmenter sa demi-vie et la concentration sérique. L'essai international contrôlé randomisé EPIC-HR (*Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High Risk Patients*) a montré l'efficacité des deux antiviraux pour éviter l'hospitalisation ou le décès dans les 28 jours avec une réduction du risque relatif de 88,9 et de 87,8% pour ces deux critères. Cet essai n'était réalisé que sur des patients non vaccinés. Ce traitement est à débiter dans les trois jours après le début des symptômes, pour une durée de 5 jours (55). L'utilisation de ce traitement chez les patients transplantés d'organes solides est à réaliser avec précaution. En effet, le ritonavir est un inhibiteur CYP3A4 et il existe donc un risque d'augmentation de la toxicité du tacrolimus. Il nécessite un ajustement du traitement par tacrolimus durant plusieurs jours.

c) *Molnupiravir*

Cet antiviral est une prodrogue, qui après absorption et triphosphorylation s'incorpore au génome viral. L'ARN polymérase ARN dépendante produit par la suite des erreurs de répliquions expliquant l'activité antivirale. L'étude MOVE-OUT a montré une réduction des hospitalisations et de la mortalité de 30 % à 28 jours chez les patients symptomatiques de COVID-19 non graves. Cette étude était réalisée chez des patients non vaccinés, il n'y avait pas de transplantés d'organes solides (56).

Le nirmatrelvir/ritonavir et le monupiravir sont des antiviraux ayant été étudiés surtout en 2020 et 2021. Les variants majoritaires circulants ont changé depuis, ce qui peut avoir modifié l'efficacité de ces antiviraux. Les différentes mutations connues, notamment du variant Omicron, ne sont cependant pas sur les zones visées par les antiviraux. Des études rétrospectives semblent montrer une persistance de l'efficacité du nirmatrelvir et du monupiravir y compris sur le variant Omicron lorsque le traitement est administré rapidement après le début des symptômes (57,58).

2. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux visent le domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike de SARS-CoV-2. Les différentes thérapies développées sont le bamlanivimab, l'association bamlanivimab-etesevimab ; casirivimab-imdevimab ; sotrovimab ; tixagevimab-cilgavimab et bebtelovimab.

Le tableau 3 résume les sensibilités et résistances des différents variants de SARS-CoV-2 aux anticorps monoclonaux développés.

Lignée	Tixagevimab/ Cilgavimab	Sotrovimab	Casirivimab/ Imdevimab	Bebtelovimab	Bamlanivimab/ Etesevimab
Alpha					
Beta					
Gamma					
Delta					
Omicron					
BA.1					
BA1.1					
BA.2					
BA.2.12.2					
BA.2.75.2					
BA.4					
BA.4.6					
BA.5					
BQ.1/BQ.1.1					
XBB (BA2.10.1, BA.2.75 recombinant)					

Tableau 3 : Anticorps monoclonaux et leur efficacité sur les différents variants de SARS-CoV-2. Vert, orange, rouge indiquent pas de diminution, réduction moyenne et diminution sévère de l'efficacité in vitro. D'après le tableau de Akinosoglou et al. dans *Viruses*, Janvier 2024 (59)

a) Bamlanivimab

Le bamlanivimab est le premier anticorps monoclonal développé pour traiter la COVID-19. Il permet une diminution de la charge virale de SARS-CoV-2 (60). Cet anticorps a été développé grâce à un sérum de patient infecté par le SARS-CoV-2. Il se lie avec un épitope du domaine de liaison au récepteur, empêchant la liaison via la protéine Spike au récepteur de l'ACE2. Une association avec l'etesevimab a été réalisée afin d'augmenter l'affinité de la thérapie malgré les mutations de SARS-CoV-2. L'association montrait une plus grande efficacité pour diminuer la charge virale par rapport au bamlanivimab seul. L'association bamlanivimab-etesevimab a montré une diminution des hospitalisations et des décès chez les patients présentant une COVID-19 à risque d'aggravation s'il était administré dans les 3 jours suivant le diagnostic de COVID-19 (61,62).

Cependant, cette association est devenue inefficace avec l'apparition du variant Omicron (63). La FDA a retiré l'autorisation d'urgence du traitement pour la prévention secondaire et le traitement de la COVID-19. En France, le traitement a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation de mars à décembre 2021 (64).

b) Tixagevimab- cilgavimab

L'association tixagevimab-cilgavimab (AZD7442) est la première combinaison d'anticorps monoclonaux ayant montré un bénéfice en prophylaxie et en traitement curatif. Ce traitement est dérivé de cellules B issus de patients convalescents après une infection à SARS-CoV-2. Ils visent deux épitopes différents empêchant la fixation de SARS-CoV-2 via la protéine Spike à la surface des cellules. La demi-vie de l'association est de 85 jours, avec un pic d'activité à 15 jours.

Ce traitement a montré une diminution des cas de COVID-19 sévères et une réduction de la mortalité versus placebo dans l'étude de phase III randomisée contrôlée TACKLE (réduction du risque relatif de 50,5%, IC95% [14-71], $p=0,01$) (65). L'association est active sur différents variants préoccupants, y compris sur certains sous variants Omicron, notamment la souche BA.2 (59,66).

c) Casirivimab-imdevimab

L'association casirivimab-imdevimab est une combinaison de deux anticorps neutralisant l'immunoglobuline gamma 1 (IgG1), visant le domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike du SARS-CoV-2 (67). Ce traitement a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en novembre 2021 en traitement de la COVID-19, après une période d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de mars à novembre 2021. La thérapie permet de diminuer la charge virale de SARS-CoV-2 et diminue les hospitalisations et la mortalité (OR = 0,62, IC95% [0,4-0,98] ; $p=0,04$) liée à la COVID-19 selon une méta-analyse comparant l'association casirivimab-imdevimab au placebo (68,69).

Des études ont montré une persistance de l'effet de l'association contre le variant Omicron (70). Cependant, l'OMS ne recommande plus l'utilisation de cette thérapie dans la COVID-19. En effet, les études in vitro montrent une absence d'effet contre les variants Omicron BA.1 et B1.2 (49,71).

d) Sotrovimab

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal dérivé de S-309, un anticorps dérivé d'un virus SARS-CoV convalescent (différent de SARS-CoV-2). Il vise un épitope du domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike. Cet anticorps a donc été développé pour un autre coronavirus initialement. Il a cependant montré une forte activité antivirale *in vitro* et vise une zone commune aux deux coronavirus. Le sotrovimab induit une neutralisation de l'infection virale et une cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante. Il a été autorisé par la FDA aux Etats Unis en mai 2021 pour les patients à haut risque et en décembre 2021 par l'agence européenne de la médecine (EMA) pour les patients non graves à risque de complications. *In vitro*, son activité reste efficace contre les différents variants mis en évidence, en dehors du variant BA.2.86 (variant d'intérêt). Entre août 2020 et mars 2021, l'étude COMET-ICE randomisée contrôlée a montré une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès avec le sotrovimab chez les patients non vaccinés (72). Le traitement doit cependant être administré précocement. L'étude TICO, évaluant l'efficacité du sotrovimab chez des patients présentant des symptômes depuis plus de 12 jours, n'a pas montré de diminution de la mortalité (73). Aussi, le sotrovimab n'a pas montré de réduction de la mortalité quand il est administré chez des patients hospitalisés.

Les derniers variants mis en évidence présentent des mutations au niveau de la protéine Spike entraînant une inefficacité du sotrovimab qui ne peut plus se lier à la protéine cible. Le variant Flip et le variant BA.2.86, ayant émergés en novembre 2023 ne sont pas sensibles au sotrovimab. Le sotrovimab est toujours autorisé par l'agence européenne de la médecine à ce jour. Il est recommandé de connaître la souche responsable de la COVID-19 pour administrer ou non le sotrovimab selon l'efficacité *in vitro* du variant présent (74,75).

e) Bebtelovimab

Le bebtelovimab est un anticorps monoclonal ciblant le domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike. C'est une immunoglobuline G1 humaine. La zone visée par ce traitement est conservée sur la majorité des variants (76). Il a reçu une autorisation temporaire d'utilisation en février 2022 aux Etats-Unis. Son activité in vitro sur le variant Omicron est conservée, y compris pour les sous variants BA.4 et BA.5. Cependant les sous variants BQ.1 et BQ.1.1 sont résistants à ce traitement(77). Il permet une diminution des hospitalisations et des décès liés à la COVID-19 (78). Ce traitement n'a cependant jamais été autorisé en Europe, le laboratoire ne souhaitant pas réaliser de dossier dédié car il n'existe pas d'autorisation pour une utilisation en urgence en Europe.

f) Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps anti récepteur de l'interleukine 6. La COVID-19, dans ses formes graves, se présente avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante, dont le mécanisme physiopathologique est en partie dû à une décharge cytokinique et une réponse inflammatoire sévère. En effet, chez ces patients, les taux d'IL 6, de ferritine et de CRP sont élevés. Un taux d'IL 6 élevé a été associé à une charge virale plus élevée, la nécessité de ventilation mécanique et une mortalité plus élevée (79,80). Ainsi le tocilizumab a été étudié, dans l'hypothèse que cette cascade inflammatoire puisse être stoppée en bloquant le récepteur de l'IL 6. De nombreuses études ont été réalisées. Le tocilizumab n'a pas montré de bénéfice pour éviter l'intubation ou le décès chez les patients hospitalisés pour une COVID-19 dans l'étude randomisée contrôlée de Stone et al (81). Cependant, une méta analyse réalisée par Wei et al montrait une réduction de la mortalité de la ventilation mécanique, notamment chez les patients hospitalisés en soins critiques (82).

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) donne un avis favorable pour l'utilisation du tocilizumab chez les patients adultes atteints de la COVID-19 recevant une corticothérapie systémique, et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive. La commission de transparence note cependant l'absence de données chez les patients

immunodéprimés et le risque de surinfection important en cas d'utilisation du tocilizumab dans cette population (83).

3. Corticoïdes

La dexaméthasone a prouvé une diminution de la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie voire de la ventilation mécanique. L'étude REACT (*Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies*) a montré dès 2020 une diminution de la mortalité à 28 jours chez les patients présentant une COVID-19 sévère avec un odd-ratio à 0,66 (0,53-0,82), $p < 0,001$, en faveur de la corticothérapie versus placebo (84). Les patients transplantés d'organes solides étant plus à risque de forme hyper inflammatoire, l'effet protecteur de la dexaméthasone semble être présent pour ces patients également. Dans certains centres, l'administration de dexaméthasone s'accompagnait d'une prophylaxie antivirale par valaciclovir ou aciclovir afin d'éviter une réactivation du varicelle zoster virus ou de l'herpès simplex virus. Ces centres réalisaient aussi un suivi rapproché de la PCR CMV (85).

Actuellement, l'OMS recommande l'utilisation de corticoïdes pour les COVID-19 sévères. La société européenne de microbiologie clinique et maladies infectieuses (ESCMID) recommande l'utilisation de corticoïdes chez tous les patients nécessitant de l'oxygène. Les patients présentant une forme légère de la COVID-19 auraient une mortalité augmentée avec l'administration de corticoïdes (47,49).

4. Plasma de convalescent

L'utilisation de plasma de convalescent repose sur un rationnel « d'immunité passive ». Les plasmas de convalescents ont été utilisés lors de l'épidémie de SARS-CoV-1 en 2003, et du MERS-CoV en 2012, avec des résultats en faveur d'une sortie d'hospitalisation plus rapide avec ce traitement. Les anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 seraient présents dans le plasma de patients ayant guéri d'une COVID-19. L'étude randomisée contrôlée de Sullivan et al, ayant inclus 1200 patients, a montré une

réduction significative du risque d'hospitalisation (86). Une méta-analyse a montré un bénéfice sur la mortalité chez les patients immunodéprimés hospitalisés pour une COVID-19 (87).

5. Traitements préventifs

Au vu de la pandémie à COVID-19, la prévention de l'infection via des traitements prophylactiques est rapidement devenue une priorité pour les patients immunodéprimés. Plusieurs traitements ont été évalués. Nous traiterons aussi des différents vaccins développés et de leur utilisation chez les patients immunodéprimés.

a) *Tixagevimab-imdevimab*

L'association d'anticorps monoclonaux tixagevimab-imdevimab a été initialement testée dans l'essai PROVENT en prophylaxie pour des patients à haut risque de développer une forme grave de COVID-19 n'ayant jamais été exposés au SARS-CoV-2. Cette étude a montré une réduction de risque de COVID-19 symptomatique de 77% comparé au placebo (IC95% [46-90], $p < 0,001$) (88). La méta analyse de Suribhatla et al. montre une efficacité dans la réduction des formes symptomatiques liées au virus SARS-CoV-2 (89). Il est autorisé en France en mars 2022 pour les patients immunodéprimés faiblement ou non répondeurs à la vaccination. Cependant, depuis l'arrivée du variant Omicron et notamment du sous-lignage BQ.1.1 en France, son utilisation n'est plus recommandée en prévention de la COVID-19 depuis décembre 2022 (90). En effet, les mutations de ces variants au niveau de la protéine Spike entraînent une inefficacité de ces anticorps pour la prophylaxie anti-COVID-19.

b) *Casirivimab-imdevimab*

L'association d'anticorps monoclonaux casirivimab-imdevimab a reçu l'ATU pour une prophylaxie préexposition au SARS-CoV-2 en septembre 2021 en France. Il a aussi été étudié dans les situations de cas contact en prévention d'une COVID-19 (91). Cet essai randomisé contrôlé a montré

une réduction du risque d'infection symptomatique versus placebo. Cependant, bien que gardant une efficacité contre certains sous variants Omicron, les sous variants circulants actuellement possèdent des mutations rendant cette association d'anticorps inefficace. L'utilisation du casirivimab-imdevimab reste possible uniquement en post exposition au variant delta, impliquant une connaissance du variant responsable du contact. L'autorisation d'accès précoce a été arrêtée en juillet 2023 pour la prophylaxie COVID-19 (92).

Il est à noter qu'un nouvel anticorps monoclonal, le pemivibart, a obtenu une autorisation d'utilisation en urgence par la FDA aux Etats Unis en mars 2024 en prophylaxie pré exposition. Cet anticorps est dirigé spécifiquement contre le variant Omicron (93). Ce traitement n'est pas disponible en France actuellement.

c) Vaccins

La vaccination permet de stimuler l'immunité adaptative. Elle induit la production d'anticorps et active l'immunité cellulaire avec notamment les lymphocytes T cytotoxiques. Il existe différents types de vaccins.

Les vaccins peuvent contenir un pathogène entier, inactivé ou atténué (vaccin vivant atténué). Les vaccins vivants atténués ne sont pas utilisables chez les patients immunodéprimés. En effet, ces vaccins peuvent entraîner une réponse inflammatoire excessive chez ces patients et entraîner le développement de la maladie visée par le vaccin (94).

La deuxième catégorie de vaccins correspond aux vaccins inactivés. Ils peuvent être constitués de fragments antigéniques du pathogène visé, ou bien de la totalité de l'agent infectieux inactivé, qui vont déclencher des réponses immunitaires. Ces vaccins sont utilisables chez les patients immunodéprimés. Leur immunogénicité est cependant plus faible que les vaccins contenant le pathogène entier. Nous pouvons inclure dans cette catégorie les vaccins génétiques. Ils sont composés de matériel génétique (ARNm ou ADN), capable d'exprimer des antigènes. Ils sont donc délivrés aux

cellules humaines pour produire les protéines cibles afin de stimuler une réponse immunitaire (95). Plusieurs vaccins inactivés ont été développés contre la COVID-19.

Vaccins à ARNm

Deux vaccins à ARNm ont été développés, le vaccin Pfizer-BioNTech-Cominarty et le vaccin Moderna–Spikevax. Ils sont constitués de nucléosides modifiés d'ARNm codant pour la protéine Spike complète de SARS-CoV-2, associés à des nanoparticules cationiques lipidiques permettant d'augmenter l'efficacité du vaccin. Ces vaccins sont administrés selon un schéma à deux doses espacées de trois ou quatre semaines. L'objectif est ainsi de bloquer l'entrée du virus dans la cellule. Le vaccin Moderna était le plus efficace pour éviter des hospitalisations dues au variant Delta (96).

Concernant le variant Omicron, le vaccin Pfizer conserve une efficacité de 70% pour prévenir l'hospitalisation. Une dose de rappel augmente l'efficacité du vaccin à distance de la dernière injection (97). Le vaccin Moderna a une efficacité de 85% pour éviter les hospitalisations dues au variant Omicron. Cependant l'efficacité du vaccin Moderna est réduite de 55% au bout de sept mois. Un schéma avec trois doses a donc été développé (98).

Vaccins à vecteur viral basé sur l'ADN

Trois vaccins à vecteur viral ont été autorisés par l'OMS : Janssen COVID-19, Convidecia COVID-19 et Vaxzevria-Astra Zeneca. Les vaccins Janssen COVID-19 et Convidecia COVID-19 ne nécessitent qu'une seule dose, ils utilisent un adénovirus non répliatif modifié comme vecteur viral. Le vaccin Vaxzevria utilise un adénovirus répliatif du chimpanzé, il nécessite une dose supplémentaire. Ces vecteurs viraux permettent d'encoder la protéine Spike pour développer une réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2.

Vaccins contenant des sous unités protéiques

Deux vaccins ont été autorisés par l'OMS : Nuvaxovid et Corbevax. Nuvaxovid permet une protection contre les différents variants de SARS-CoV-2. Il contient des protéines recombinantes de la protéine Spike de SARS-CoV-2 (95).

F. Greffés d'organes solides et vaccination

Les patients transplantés d'organes solides ont une réponse humorale diminuée en raison de leur immunosuppression induite par leurs traitements. Les vaccins Moderna et Pfizer, ayant une séroconversion de 100% chez les sujets immunocompétents, ne totalisent que 17% de patients immunisés après une dose de vaccin. L'utilisation d'anti-métabolites, l'âge avancé et la vaccination dans l'année suivant la greffe apparaissent comme des facteurs de risque d'absence de réponse à la vaccination (99). De nombreuses études ont évalué la réponse immunitaire après deux doses de vaccins. On retrouve des séroconversions allant jusqu'à 64% au maximum des patients vaccinés. Le vaccin Pfizer montrait des résultats inférieurs au vaccin Moderna. Parmi les patients immunodéprimés, les transplantés pulmonaires présentaient les réponses immunitaires les plus faibles (100). La protection vaccinale a une durée diminuée par rapport aux patients immunocompétents. Dans l'étude de Boyarsky et al, trois mois après la dernière dose de vaccin, 35% des patients avaient un titre d'anticorps diminué, 43% des patients avaient augmenté leur titre d'anticorps et 21 % étaient restés stables (99). Ainsi, au vu des faibles réponses obtenues après deux doses, une troisième dose était indiquée chez les patients immunodéprimés. Cependant, la troisième dose semblait bénéficier surtout aux patients ayant eu une faible réponse à la vaccination. Les patients n'ayant aucun anticorps après deux doses sont plus à risque de ne pas répondre à la troisième dose (101).

L'apparition des différents variants diminue aussi la réponse vaccinale. Une étude prospective réalisée sur des greffés cardiaques montre une neutralisation du variant Delta diminuée par rapport à

la souche sauvage. Le variant Omicron avait une neutralisation encore plus faible, là où les patients immunocompétents gardent des anticorps actifs contre Omicron six mois après la vaccination (98,102).

Aux Etats-Unis, le centre de contrôle et de prévention des maladies (CDC) a recommandé de réaliser deux nouvelles doses de vaccins à ARNm de plus chez les patients immunodéprimés. Ces doses avaient une efficacité variable selon les études, mais il apparaissait que certains patients ne montraient pas de réponse vaccinale malgré les doses supplémentaires (103).

Malgré l'absence d'anticorps chez certains patients après plusieurs doses de vaccins, la vaccination reste efficace chez les patients transplantés d'organe solide avec une diminution du risque d'hospitalisations et de décès de 67% avec trois doses de vaccins (104).

Ainsi, malgré le développement de la vaccination, les patients transplantés pulmonaires restent à risque de forme grave de COVID-19 en raison de leur faible réponse vaccinale. L'évolution de la fonction respiratoire peut être liée à l'infection respiratoire en tant que telle, ou à la sévérité de l'atteinte respiratoire et ses conséquences au cours de l'infection. Il est donc pertinent de comparer les patients ayant fait une forme modérée de COVID-19 (patients non intubés) aux patients ayant fait des formes sévères, nécessitant une ventilation invasive en réanimation. L'évolution de la fonction respiratoire à distance de l'infection, reste un sujet peu étudié dans la population des transplantés pulmonaires.

Objectif :

L'objectif de l'étude CoV-EvoLuT était de décrire l'évolution à court et moyen terme de la fonction respiratoire chez les patients transplantés pulmonaires hospitalisés pour une COVID-19. Nous avons aussi étudié les caractéristiques des patients et de leur prise en charge en comparant la population hospitalisée en réanimation à la population hospitalisée en service conventionnel.

III. Matériel et méthodes

A. Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude monocentrique observationnelle. Notre étude était rétrospective sur les données des patients ayant présenté une COVID-19 entre le 01/03/2020 et le 31/12/2022. Une recherche de la non-opposition à l'utilisation de leurs données a été effectuée pour tous les patients inclus. L'étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique de la faculté de Médecine de Strasbourg (référence CE-2023-92).

1. Population

La population source était les patients transplantés pulmonaires suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – HUS (Bas-Rhin - France). L'identification des patients était réalisée grâce à un registre tenu par le service de transplantation pulmonaire consignant les différents cas d'infection à SARS-CoV-2.

Les critères d'inclusion étaient : patient majeur, transplanté pulmonaire (mono, bipulmonaire et cœur-poumon inclus), ayant présenté une COVID-19 ayant nécessité une hospitalisation.

Les patients sous tutelle, mineurs, ou bien ayant exprimés leur refus concernant l'utilisation de leurs données à des fins de recherche scientifique étaient exclus de l'étude.

2. Déroulement pratique de l'étude

A partir du registre tenu par le service de transplantation pulmonaire consignant les différents cas de SARS-CoV-2 chez les greffés pulmonaires, une identification de l'ensemble de ces patients a été réalisée. La recherche d'une hospitalisation dans le cadre d'une COVID-19 était effectuée pour chacun des patients. Ceci a permis d'identifier l'ensemble des patients hospitalisés pour une COVID-19 et d'exclure les patients ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Le recueil des données était ensuite réalisé grâce aux dossiers médicaux informatiques des patients. Les données étaient recherchées sur différents logiciels : DxCare pour les patients hospitalisés en service conventionnel ou aux soins intensifs de pneumologie, ICCA pour les patients hospitalisés en réanimation. Les explorations fonctionnelles respiratoires étaient consignées sur ces logiciels. Les imageries et leurs comptes rendus étaient visualisés sur le PACS. Les différents résultats biologiques étaient recherchés sur le serveur de résultats utilisé aux HUS.

B. Données recueillies

Nous avons recueilli les caractéristiques épidémiologiques standards des patients : âge, sexe, taille, poids. Concernant les comorbidités des patients, le diabète était défini dans l'étude par la présence dans les prescriptions du patient d'un anti diabétique oral ou d'insuline. L'insuffisance rénale chronique était définie par un débit de filtration glomérulaire (selon CKD-EPI) inférieur à 60mL/min/m². Ceci correspond à la définition actuelle de la maladie chronique rénale selon KDIGO (105). Une cardiopathie était définie par une cardiopathie ischémique, hypertensive, ou valvulaire. L'obésité était définie par un IMC >30kg/m². La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil (SAOS) était recherchée dans les antécédents du patient sur les différents documents du dossier médical. L'indication de greffe était recueillie à partir du dossier pré-greffe réalisé par le pneumologue référent du patient. Les traitements immunosuppresseurs ainsi que les prophylaxies anti infectieuses étaient récupérés sur les ordonnances des patients. La dysfonction chronique du greffon était définie par un VEMS diminué de

20% sur deux EFR de suite. La réalisation de vaccination anti-SARS-CoV-2 ainsi que les traitements préventifs de la COVID-19 étaient recherchés.

La date de l'infection à SARS-CoV-2 retenue était la date de l'examen de RT-PCR positive. Nous avons recueilli de manière systématique les différents variants de SARS-CoV-2, la date d'hospitalisation en service puis de la possible hospitalisation en réanimation, les durées d'hospitalisation dans ces services, la présence d'une surinfection, ainsi que le germe en cause s'il avait été mis en évidence et le traitement anti-infectieux réalisé. Les charges virales maximales de CMV et d'Epstein Barr Virus (EBV) au cours de la COVID-19 ont été recueillies. La réalisation d'un scanner durant l'infection était recherchée, ainsi que l'atteinte (en pourcentage) estimée par le radiologue selon les recommandations en vigueur de la société française de radiologie (106).

1. Prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë

L'administration de VNI, d'oxygénothérapie à haut débit nasal et de ventilation mécanique étaient recherchées. Nous avons recueilli la fraction inspirée en oxygène maximale reçue par le patient, le débit maximal d'oxygène reçu ainsi que le rapport PaO_2/FiO_2 minimal. La réalisation de séances de décubitus ventral était recherchée, ainsi que la curarisation du patient et la mise en place d'une ECMO.

2. Traitement de la COVID-19

L'administration de dexaméthasone, ainsi que des différents immunomodulateurs (tocilizumab, sotrovimab, tixagevimab-cilgavimab, et casirivimab-imdevimab) était recueillie. L'administration de plasmas de convalescents était recherchée.

La réalisation d'une thromboprophylaxie simple, renforcée ou à objectif curatif était recherchée. Ces catégories sont celles définies par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP)(107). Nous

avons recueilli les évènements thromboemboliques survenus pendant la COVID-19 : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral ischémique.

3. Explorations fonctionnelles respiratoires

Concernant les explorations fonctionnelles, nous avons choisi de prendre les VEMS et CVF de chaque examen, en valeur absolue et en pourcentage. Les dernières explorations précédant la COVID-19 étaient recueillis, ainsi que les trois suivant l'infection. Afin d'avoir une base de comparaison avec un même délai, nous avons récupéré les résultats des explorations fonctionnelles réalisées à 6 mois de l'infection.

4. Rejet

Le rejet était défini par la présence d'un rejet aigu ou chronique, cellulaire ou humoral. Le rejet cellulaire correspond à une définition histopathologique selon la classification révisée en 2007 du rejet aigu cellulaire (108). Les stades A1, A2, A3, et A4 étaient considérés comme des rejets aigus cellulaires (Annexe 4).

Le rejet aigu humoral était défini par la présence d'anticorps anti HLA dirigés contre le greffon (DSA) associés à des symptômes cliniques (altération des EFR).

Le rejet chronique (CLAD) était défini par la présence d'un syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) ou d'un syndrome restrictif (RAS). Étaient considérés comme rejet les stades BOS 1, 2 et 3. Le stade BOS- 0p correspondant à un déclin du VEMS de 10 à 20% n'était pas considéré comme un rejet.

Nous avons aussi recueilli la présence de dysfonction réversible du greffon liée aux neutrophiles (NRAD – *neutrophilic reversible allograft dysfunction*) dont l'évolution peut conduire à un BOS.

C. Critères de jugements

Le critère de jugement principal était la comparaison des explorations fonctionnelles respiratoires avant COVID-19 et à distance de l'infection.

Les critères de jugements secondaires étaient la description des caractéristiques des patients ayant présenté une COVID-19 ayant nécessité une hospitalisation, et la comparaison des patients ayant nécessité une hospitalisation en réanimation avec ceux hospitalisés en service conventionnel ou soins continus de pneumologie.

D. Analyse statistique

Les différentes données ont été référencées sur un tableur Excel, permettant les analyses descriptives. Les variables qualitatives sont notées en nombres et pourcentages et les variables quantitatives en médiane [écart interquartile]. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels BiostaTGV, Excell et Prism. Pour les variables quantitatives, un test non paramétrique de Mann-Whitney (Test de Wilcoxon) était réalisé. Pour les variables qualitatives, un test de Z de comparaison de proportions était réalisé.

IV. Résultats

A. Description de la population

Deux cent dix-huit patients ont été identifiés à partir du registre tenu par le service de transplantation pulmonaire. Nous avons identifié 63 patients greffés pulmonaires ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 ayant nécessité une hospitalisation entre le 01/03/2020 et le 31/12/2022. Cette population était constituée de 32 femmes (51%). Il existait 4 patients (6%) considérés BOS 0-p. Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 4.

	Population (n=63)
Age (années)	65 [57-70]
IMC	25 [21-28]
Obésité	8 (13%)
Diabète	33 (53%)
Insuffisance rénale chronique	34 (56%)
Cardiopathie	9 (14%)
SAOS	8 (13%)
Greffe	
Unipulmonaire	5 (8%)
Bipulmonaire	53 (84%)
Cardiopulmonaire	5 (8%)
Complications post greffe	
Dysfonction chronique du greffon	15 (23%)
Rejet chronique ou épisode de rejet aigu récent	10 (16%)
Explorations fonctionnelles respiratoires	
VEMS (%)	81 [67-102]
CVF (%)	91 [70,5-102]

Tableau 4 : Description de la population. Explorations fonctionnelles respiratoires basées sur le dernier examen avant infection à SARS-CoV-2. *Résultats exprimés en N (%) ou médiane [interquartiles].* IMC : indice de masse corporelle en kg/m², SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil, VEMS : Volume expiré maximal en une seconde, CVF : capacité vitale forcée

Nous avons recueilli les différentes thérapies immunosuppressives et traitements anti-infectieux prescrits aux patients (Tableau 5). Cinq patients (8%) ne recevaient aucune prophylaxie anti-infectieuse.

	Population (n=63)
Traitement immunosuppresseur	
Acide mycophénolique	55 (87%)
Tacrolimus	58 (92%)
Prednisolone	61 (97%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisolone <10mg/j ▪ Prednisolone 10 mg/j ▪ Prednisolone >10mg/j 	11 (17%) 41 (65%) 9 (14%)
Azathioprine	5 (8%)
Évérolimus	7 (11%)
Ciclosporine	1 (2%)
Prophylaxie anti infectieuse	
Valaciclovir	43 (68%)
Valganciclovir	10 (16%)
Azithromycine	29 (46%)
Atovaquone	13 (20%)
Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole triméthoprime)	9 (14%)
Pentamidine	6 (9%)
Amphotéricine B	6 (9%)
Colistine	2 (3%)
Fluconazole	1 (2%)

Tableau 5 : Description des différents traitements immunosuppresseurs et traitement anti infectieux reçus par la population avant l'infection par SARS-CoV-2. *Résultats exprimés en N (%)*.

Dans notre population, la majorité des patients a reçu une transplantation bipulmonaire (85%). Cinq patients (8%) ont reçu une transplantation unipulmonaire en raison de contraintes lors du prélèvement de greffon pulmonaire (contusion, fibrose sur le poumon controlatéral).

Cinq patients (8%) ont reçu une greffe cardiopulmonaire, en raison d'une hypertension pulmonaire sévère. L'étiologie de cette hypertension pulmonaire était une sclérodémie pour deux patients, une fibrose pulmonaire sur pneumopathie interstitielle commune pour un patient, une bronchopneumopathie chronique obstructive pour un patient, et un syndrome d'Eisenmenger pour le dernier patient.

Les indications de transplantation pulmonaire étaient multiples. Les transplantations unipulmonaires et bipulmonaires étaient ici étudiées ensemble, les causes de transplantations unipulmonaires étant dépendantes du greffon dans notre étude. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) était la cause majoritairement retrouvée (Figure 4).

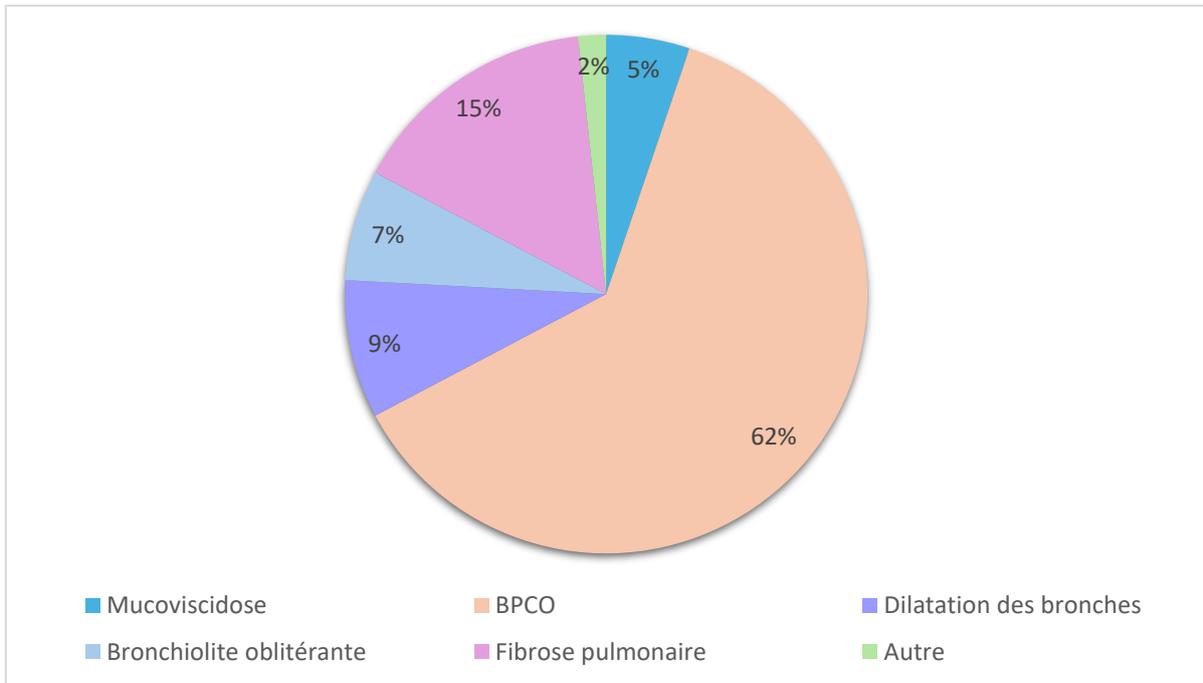


Figure 4 : Répartition des différentes indications de transplantation uni et bipulmonaire. *BPCO* : *Bronchopneumopathie chronique obstructive*.

La fibrose pulmonaire était la deuxième cause de transplantation pulmonaire retrouvée dans la population étudiée (15%). Elle était la conséquence de différentes pathologies : sarcoïdose, aspergillose bronchopulmonaire allergique ou encore pneumopathie interstitielle diffuse (PID). On trouvait ensuite des cas de bronchiolites oblitérantes, survenues dans des situations de réactions de Greffon Versus Hôte (GVH) pulmonaires à la suite d'une allogreffe ou bien d'une transplantation pulmonaire.

Le délai médian entre la transplantation pulmonaire et l'infection à SARS-CoV-2 était de 54 mois [28- 85], avec un minimum de 3 mois et un maximum de 160 mois soit 13 ans.

B. Traitements préventifs et vaccination

Quarante-sept patients de notre cohorte étaient vaccinés (75 %) contre le SARS-CoV-2 avant leur infection à SARS-CoV-2 (Tableau 6). Le nombre médian de doses reçues était de 3 [0-4].

La population de patients non vaccinés comprenait les patients ayant présenté la COVID-19 avant le développement du vaccin (11 patients – 18%), ainsi que certains patients refusant la vaccination (5 patients – 8%).

Nombre de doses reçues	Nombre de patients (n=61)
Aucune dose	16 (26%)
1 dose	1 (2%)
2 doses	4 (7%)
3 doses	16 (26%)
4 doses	26 (43%)

Tableau 6 : Répartition du nombre de doses de vaccin reçues dans la cohorte. *Résultats exprimés en N (%)*. Données manquantes pour 2 patients.

Les patients transplantés pulmonaires ont été candidats à différents traitements préventifs contre la COVID-19. Ainsi, dans notre cohorte, 11 patients (17%) ont reçu un traitement préventif par tixagevimab-cilgavimab. Un patient a reçu un traitement préventif par casirivimab–imdevimab.

C. Infection à SARS-Cov-2

Dans notre population, 62 patients (98%) avaient une confirmation PCR de l'infection à SARS-CoV-2. La majorité des patients de notre population (n=40, 63%) n'avait pas eu de recherche du variant responsable de l'infection. Comme l'indique la Figure 5, le variant le plus représenté était le variant Omicron (12 patients, 19%).

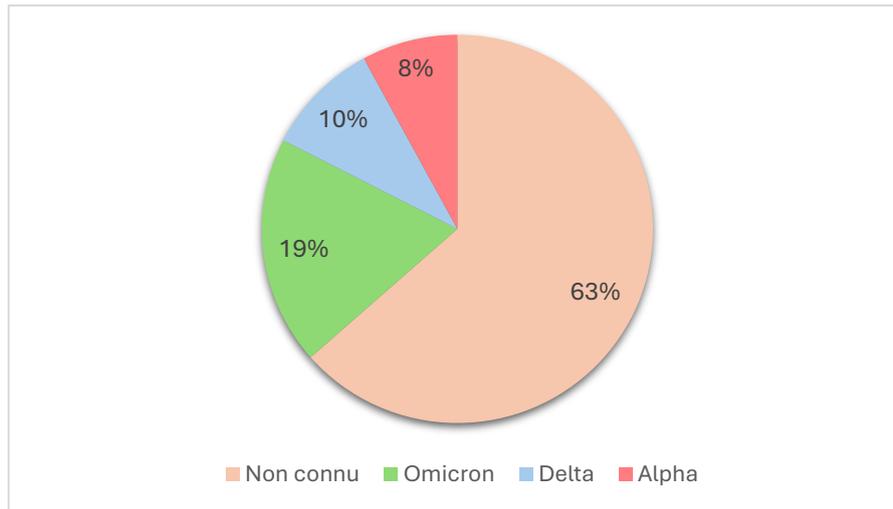


Figure 5 : Répartition des variants de Sars-Cov-2

La Figure 6 représente la répartition temporelle des différents cas de COVID-19 de 2020 à 2022. Il existait ainsi un pic d'incidence entre le quatrième trimestre de 2021 et le premier trimestre de 2022, où le variant principal retrouvé était le variant Omicron.

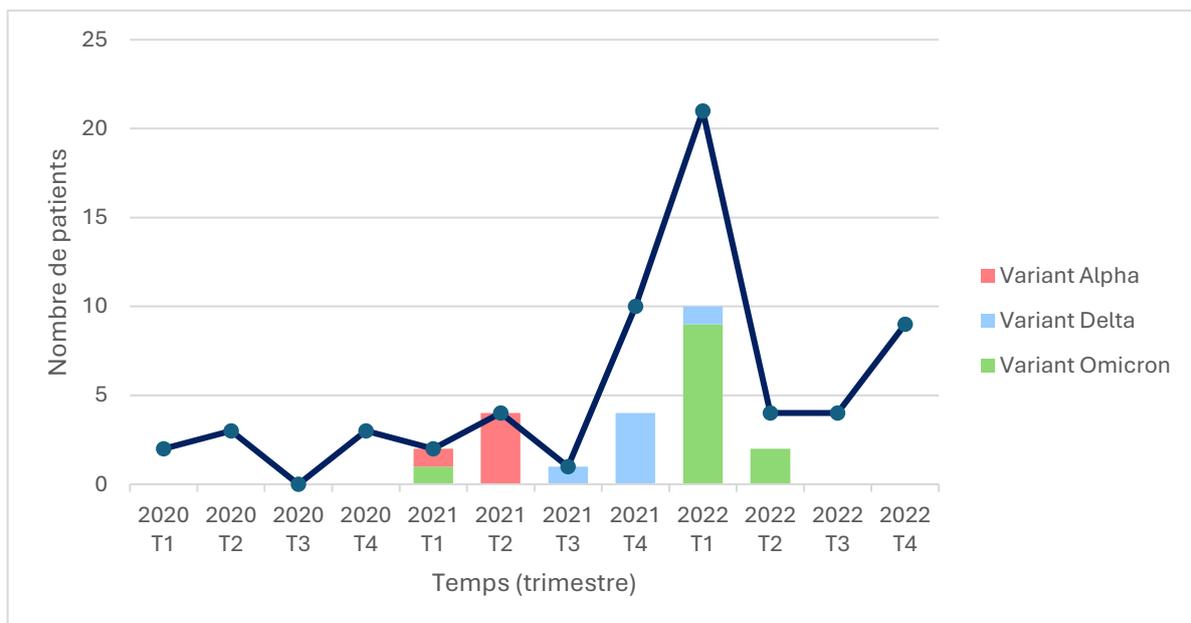


Figure 6 : Incidence de la COVID-19 dans la cohorte en fonction du temps et des variants de SARS-CoV-2. En histogramme, répartition temporelle des cas de SARS-CoV-2 selon les variants retrouvés.

D. Prise en charge

Dans notre cohorte, 22 patients (35%) ont été hospitalisés en réanimation. La répartition des hospitalisations en réanimation en fonction du temps est visible dans la figure 7.

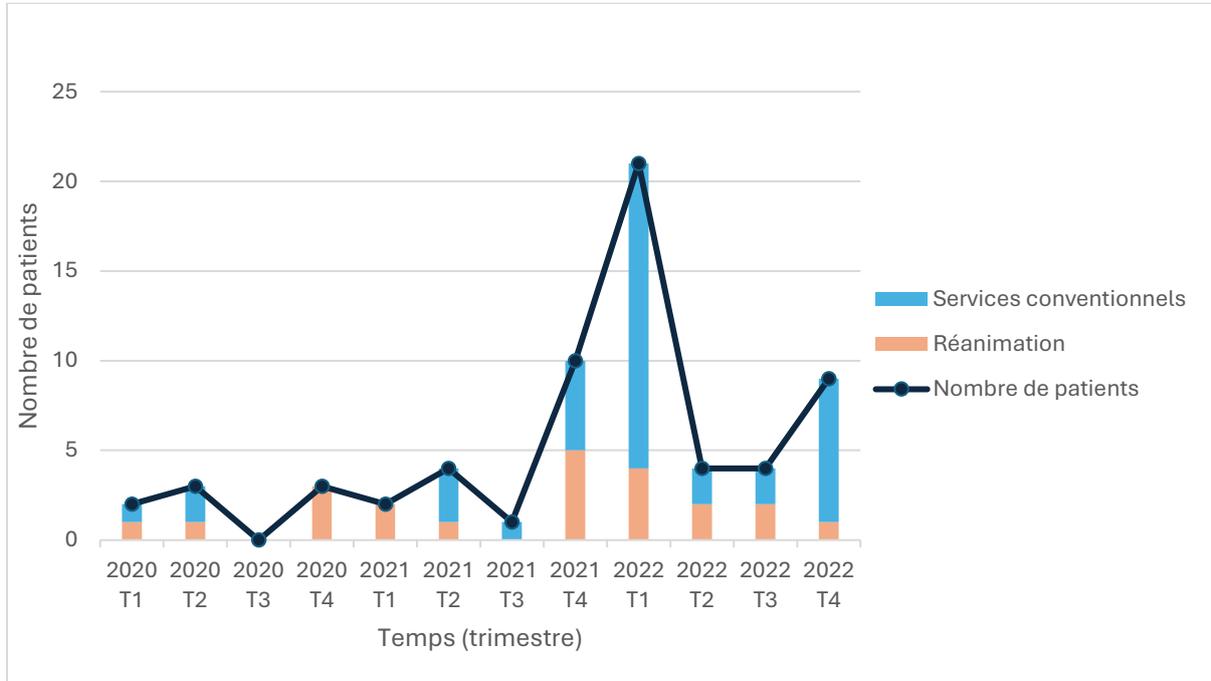


Figure 7 : Répartition des hospitalisations en réanimation et services conventionnels en fonction de la période.

La durée médiane de l'hospitalisation (réanimation, soins et services conventionnels) était de 13 jours [5-21].

Dans la population, 50 patients (79%) avaient eu un scanner durant la COVID-19.

Il existait une forte proportion de patients hospitalisés n'ayant pas reçu d'oxygénothérapie (21 patients, 33%). Pour les patients ayant reçu une oxygénothérapie, la FiO₂ maximale reçue était de 55% [30-100]. Seize patients (25%) de la cohorte avaient eu une FiO₂ à 100%. Concernant la prise en charge de la défaillance respiratoire, nous pouvons observer les différents traitements mis en place dans le tableau 7.

	Population
Modes de ventilation	
Ventilation non invasive	19 (30%)
Oxygénothérapie à haut débit nasal	21 (33%)
Ventilation mécanique	17 (27%)
Prise en charge de la défaillance respiratoire	
Intubation	17 (27%)
Réalisation de séance de décubitus ventral	10 (16%)
Curarisation	17 (27%)
ECMO	4 (6%)

Tableau 7 : Modes de ventilation utilisés dans la cohorte et prise en charge de la défaillance respiratoire. Les patients pouvaient recevoir plusieurs traitements et sont comptabilisés pour chaque traitement reçu. *Valeurs exprimées en N (%) et médiane [interquartiles].*

Différents traitements non spécifiques étaient mis en place devant l'insuffisance respiratoire aiguë. Ainsi, la majorité des patients de réanimation (77%) a été curarisée. Pour les plus graves d'entre eux, des séances de décubitus ventral ont été réalisées (45% des patients de réanimation). Une ECMO veino veineuse a été mise en place chez 18% des patients de réanimation.

Il existait une surinfection pulmonaire pour 47 des patients de la population de l'étude (75%). 14 patients présentaient une réactivation CMV (22%) et 35 patients (55%) avaient une réactivation EBV.

L'atteinte scanographique médiane était de 25 % [10-50].

Dans notre population, 18 des patients sont décédés dans l'année suivant la COVID-19, pendant leur hospitalisation ou après retour au domicile (29%).

1. Thromboprophylaxie et évènements thromboemboliques

Dans la population de l'étude, 26 patients (41%) n'ont pas reçu de thromboprophylaxie. Dix patients (16%) ont reçu un traitement anticoagulant préventif classique, dix patients (16%) ont reçu un traitement préventif renforcé, et 16 patients (25%) recevaient un traitement anticoagulant à objectif curatif.

Six patients (9%) ont présenté un évènement thromboembolique (notamment des embolies pulmonaires – 2 patients, 3% - et un AVC – 1 patient, 2%).

2. Traitements spécifiques de la COVID-19

Vingt-six patients de notre cohorte (41%) ont reçu un traitement par corticoïdes à forte dose (dexaméthasone par voie intra-veineuse).

Le traitement immunosuppresseur de 38 patients (60%) a été modifié en raison de l'infection à SARS-CoV-2. Un arrêt du mycophénolate mofétil a été réalisé pour 36 patients (57%). L'azathioprine a été arrêté chez un patient (2%) et l'évérolimus a été arrêté chez un patient (2%).

Les patients de notre population ont reçu différents traitements spécifiques de la COVID-19. Le traitement le plus utilisé était l'association tixagevimab–cilgavimab (14 patients – 22%), comme montré dans la figure 8. Un seul traitement immunomodulateur spécifique a été administré à chacun des patients représentés sur la figure 8.

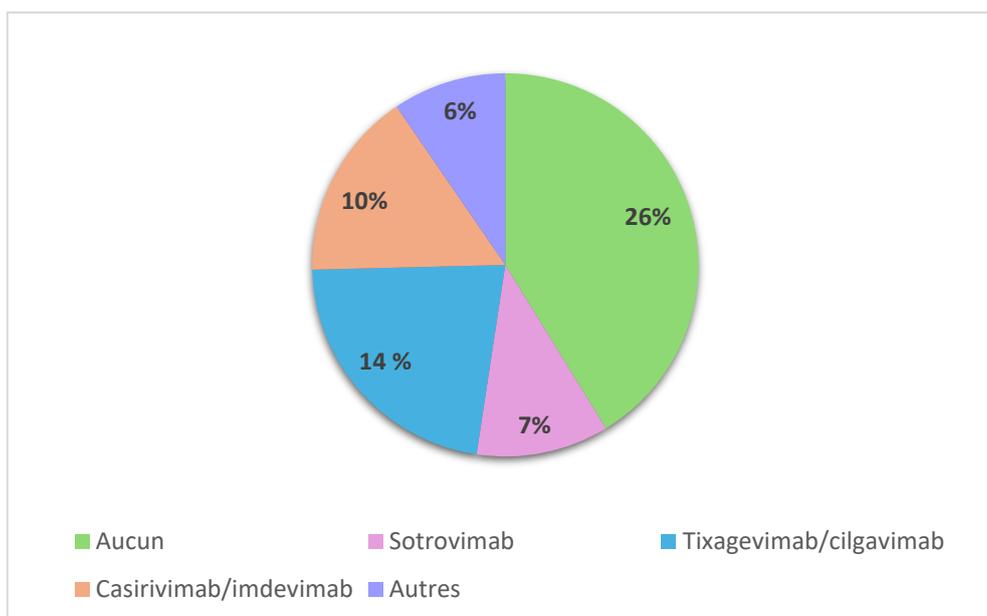


Figure 8 : Traitements immunomodulateurs administrés. Autres : Bamlanivimab/etesevimab ; pentaglobuline ; Rituximab et immunoglobulines IV avec plasmaphérèse ; Tocilizumab

L'utilisation de plasma de convalescents a aussi été une des solutions thérapeutiques proposées pour certains patients lors de la pandémie. Dans notre population, 4 patients (6%) ont reçu des plasmas, réalisés en deux administrations à 48h d'intervalle, pour un volume médian de 540 mL.

E. Evolution des fonctions respiratoires

La Figure 9 nous permet de comparer l'évolution des fonctions respiratoires des patients de réanimation par rapport aux patients hospitalisés en service conventionnel. Il n'y avait pas de différence significative concernant les EFR des deux populations.

Dans la population de réanimation, il existait une différence médiane significative du VEMS de -430mL [-680;-307,5] sur les EFR réalisées en post-COVID-19 immédiat. A six mois de l'infection, la différence avec le VEMS pré-COVID-19 en valeur absolue du VEMS était de -80 mL [-332,5;-160]. Concernant la CVF, en post-COVID-19 immédiat, il existait une différence médiane par rapport aux EFR pré-COVID-19 de -395mL [-757,5 ;-165] et à 6 mois de -270mL [-795 ;-185].

Chez les patients hospitalisés en service conventionnel, la différence médiane entre les EFR pré et post-COVID-19 immédiat était pour le VEMS de -70mL [-195;30], et à 6 mois de -55mL [-235;72,5]. La différence médiane de la CVF pré et post-COVID-19 immédiat était de -30mL [-232,5;27,5], et à six mois de l'infection -125 mL [-382,5;70].

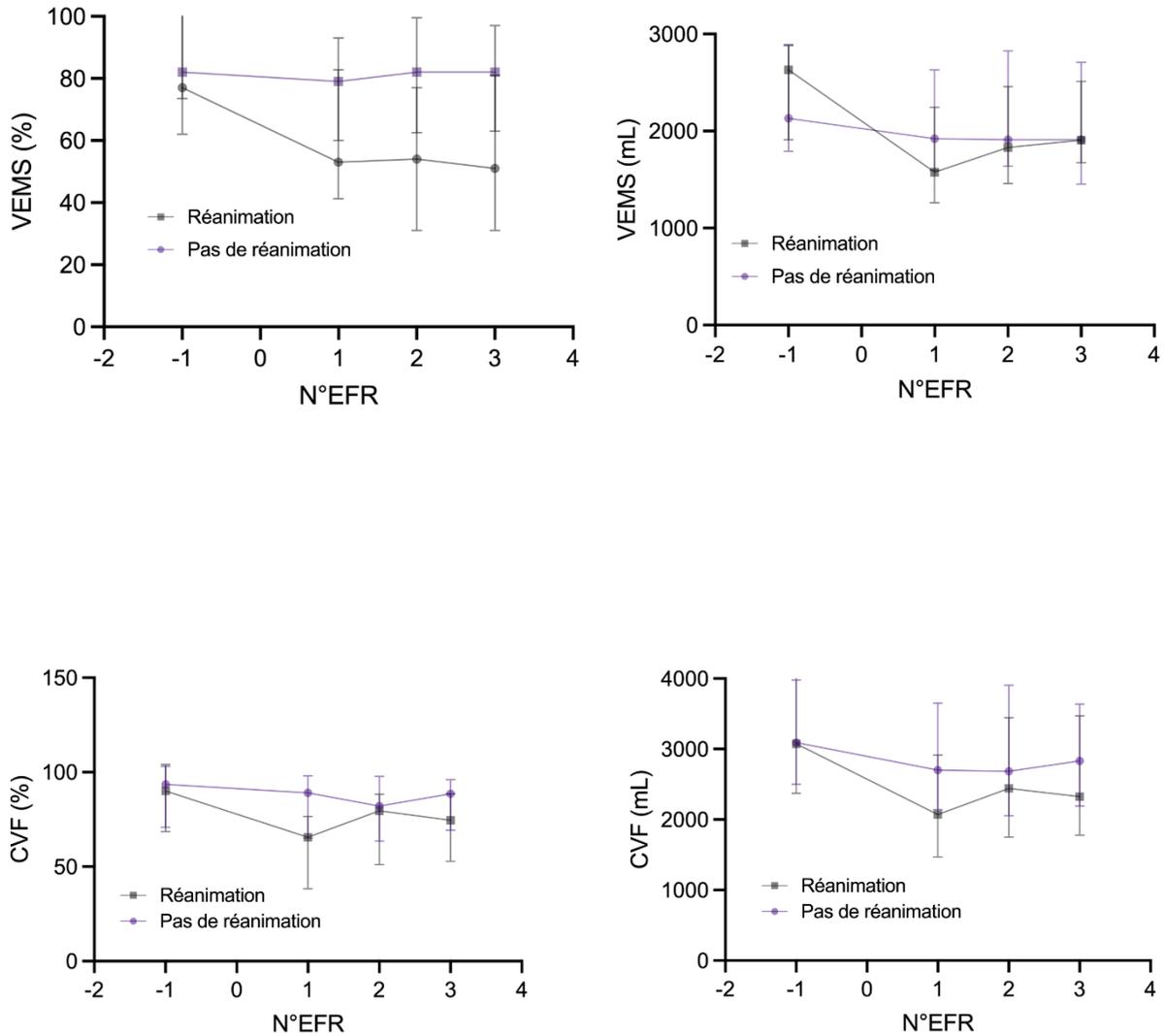


Figure 9 : Évolution du VEMS et de la CVF avant et après COVID-19 selon l'hospitalisation en réanimation ou en service conventionnel. EFR réalisées avant et après COVID-19 : -1= EFR pré COVID-19, 0= COVID-19, 1, 2 et 3= 3 premières EFR réalisées post-COVID-19. VEMS : Volume expiré maximum en une seconde, CVF : Capacité vitale forcée, EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires.

Dans la population des patients de réanimation, il existait une chute significative du VEMS après la COVID-19 sur les premières EFR réalisées par rapport aux EFR pré-COVID-19. Cette différence significative n'était plus retrouvée lors des deuxièmes et troisièmes EFR réalisées après la COVID-19 (Figure 10).

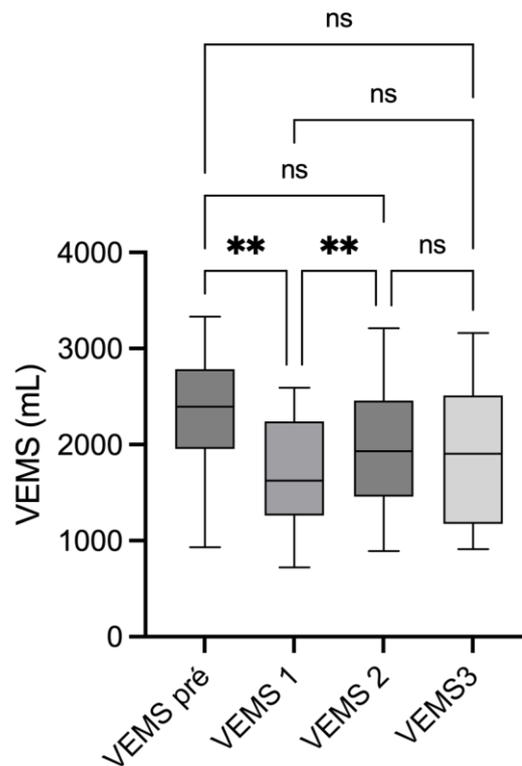


Figure 10 : Evolution du VEMS chez les patients hospitalisés en réanimation. *VEMS = Volume expiré maximal en une seconde, exprimé en mL. VEMS pré : dernier examen réalisé avant la COVID-19. VEMS 1, 2, 3 : examens réalisés après COVID-19. Ns : non significatif, ** : p<0,01. Ici, p=0.0026 pour les deux tests significatifs.*

F. Comparaison des patients selon leur gravité

Les deux populations ne présentaient pas de différence significative pour l'âge, le sexe, la présence d'un diabète, d'une insuffisance rénale chronique, ou d'un SAOS (Tableau 8). Il existait une différence significative ($p<0,05$) entre les deux groupes pour l'obésité et la vaccination anti-COVID-19.

	Patients hospitalisés en réanimation (n=22)	Patients hospitalisés en service conventionnel (n=41)	p
Age (années)	66 [62-69]	64 [56-70]	0,2
Femme	11 (50%)	21 (51%)	1
IMC (kg/m ²)	28 [21,5-31,5]	24[20,5-26,2]	0,004
Obésité	7 (31%)	1 (2%)	0,002
Diabète	11 (50%)	23 (56%)	0,6
Insuffisance rénale chronique	12 (54%)	22 (54%)	1
Cardiopathie	6 (27%)	3 (7%)	0,05
SAOS	5 (22%)	3 (7%)	0,11
Greffe bipulmonaire	19 (86%)	34 (83%)	1
Dysfonction chronique du greffon	6 (27%)	9 (21%)	0,75
Rejet chronique ou épisode de rejet aigu récent	3 (14%)	7 (16%)	1
Vaccination	13 (59%)	34 (83%)	0,04
VEMS pré COVID-19 (% théorique)	79 [73,75-103]	82 [64-101]	0,98
Traitement immunosuppresseur			
Tacrolimus	20 (91%)	38 (92%)	1
Mycophénolate mofétil	22 (100%)	33 (80%)	0,04
Prednisolone	21 (95%)	40 (97%)	1
▪ Prednisolone <10mg/j	3 (14%)	8 (19%)	0,73
▪ Prednisolone 10 mg/j	13 (59%)	28 (68%)	0,65
▪ Prednisolone >10mg/j	5 (23%)	4 (10%)	0,25
Évérolimus	0 (0%)	7 (17%)	0,08
Azathioprine	0 (0%)	5 (12%)	0,15
Traitement anti infectieux			
Valaciclovir	13 (59%)	30 (73%)	0,25
Valganciclovir	4 (18%)	6 (15%)	0,73
Azithromycine	7 (32%)	22 (54%)	0,09
Atovaquone	5 (23%)	8 (19%)	0,76
Cotrimoxazole	5 (23%)	4 (10%)	0,26
Pentamidine	3 (14%)	3 (7%)	0,41
Amphotéricine B	3 (14%)	3 (7%)	0,41
Colistine	0 (0%)	2 (5%)	0,53
Fluconazole	0 (0%)	1 (2%)	1

Tableau 8 : Caractéristiques comparatives des patients hospitalisés en réanimation et des patients hospitalisés en service conventionnel. Résultats exprimés en médiane [interquartiles], et n (pourcentage). IMC : Indice de masse corporelle, SAOS : Syndrome d'apnée du sommeil, VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Il existait une corrélation significative entre la variation du VEMS et de la CVF avant et après COVID-19 et la valeur minimale du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Figure 11).

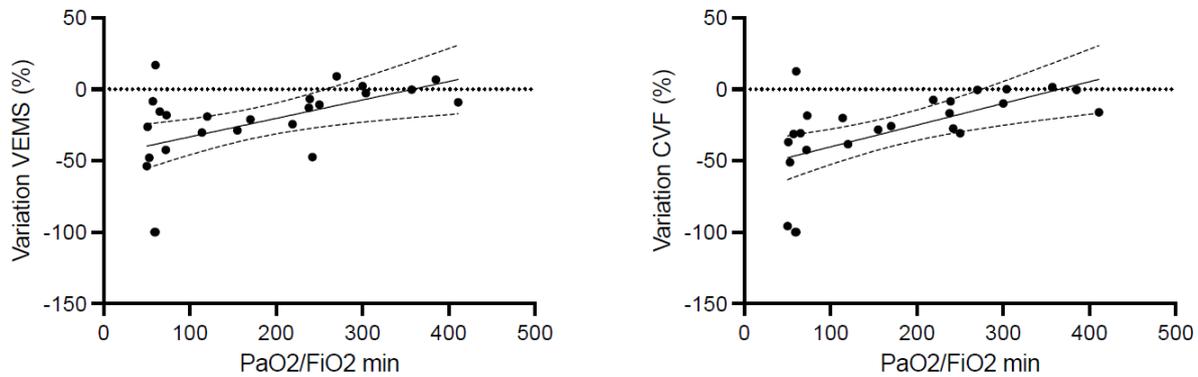


Figure 11 : Corrélation entre la variation du VEMS et la CVF entre le premier examen post-COVID-19 et l'examen pré-COVID-19 et la valeur de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ minimale. *VEMS* : volume expiré maximal en une seconde en pourcentage de la valeur théorique ; *CVF* : capacité vitale forcée en pourcentage de la théorique. Pour le VEMS : $R= 0,27$; Erreur standard= 25.5 ; $p= 0,008$. Pour la CVF : $R= 0,35$; Erreur standard= 25,2 $p= 0,002$

Il est à noter qu'il existait un nombre de données manquantes importantes pour le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dans la population des patients hospitalisés en conventionnel (14 mesures présentes sur 41 patients). Il en est de même pour le scanner, réalisé chez 28 patients sur 41.

Le tableau 9 nous confirme la gravité des patients plus importante chez les patients de réanimation par rapport aux patients hospitalisés dans d'autres services.

Concernant le rejet, il existait trois patients (7%) hospitalisés en service conventionnel considérés BOS 0-p après COVID 19, aucun chez les patients hospitalisés en réanimation. Il existait 20 patients présentant un rejet aigu ou chronique après COVID-19 contre 10 patients avant l'infection. Il existe ainsi une différence significative ($p=0,04$) entre le nombre de rejets avant et après COVID-19. Il existait 11 patients (17%) présentant une aggravation d'un rejet chronique pré existant ou un nouvel épisode de rejet aigu sur chronique.

	Patients hospitalisés en réanimation (n=22)	Patients hospitalisés en service conventionnel (n=41)	p
PaFi minimal	60 [51-83]	270 [239,75 – 343,75]	<0,001
Atteinte scanographique (%)	50 [25-56]	10 [0-25]	<0,001
Arrêt d'un immunosuppresseur lors de la COVID-19	19 (86%)	19 (46%)	0,002
Délai entre transplantation et COVID-19 (mois)	56 (36-88)	33(12-79)	0,3
Traitement immunomodulateur spécifique	10 (45%)	27 (66%)	0,11
Corticoïdes forte dose	21 (95%)	5 (12%)	<0,001
Surinfection	21 (95%)	26 (63%)	0,005
Réactivation CMV	7 (31%)	7 (17%)	0,17
Réactivation EBV	11 (50%)	24 (58%)	0,56
Défaillance d'organe autre que pulmonaire	16 (76%)	22 (54%)	0,09
Rejet après COVID-19	6 (27%)	14 (34%)	0,57
Aggravation d'un rejet	4 (18%)	7 (17%)	1
Durée d'hospitalisation	35 [19-59]	7 [4-14]	<0,001
Durée d'hospitalisation en réanimation	18 [9,75-38,5]		
Décès	11 (50%)	7 (17%)	0,006

Tableau 9 : Prise en charge et gravité de la COVID-19 chez les patients hospitalisés en réanimation et les patients hospitalisés en conventionnel. *PaFi* : Rapport $PaO_2 / FiO_2 - PaO_2$ Pression artérielle en oxygène, FiO_2 fraction inspirée en oxygène.

La mortalité était plus élevée chez les patients de réanimation. On observe dès le premier mois une forte différence de survie entre les patients de réanimation et les patients de service conventionnel (Figure 12).

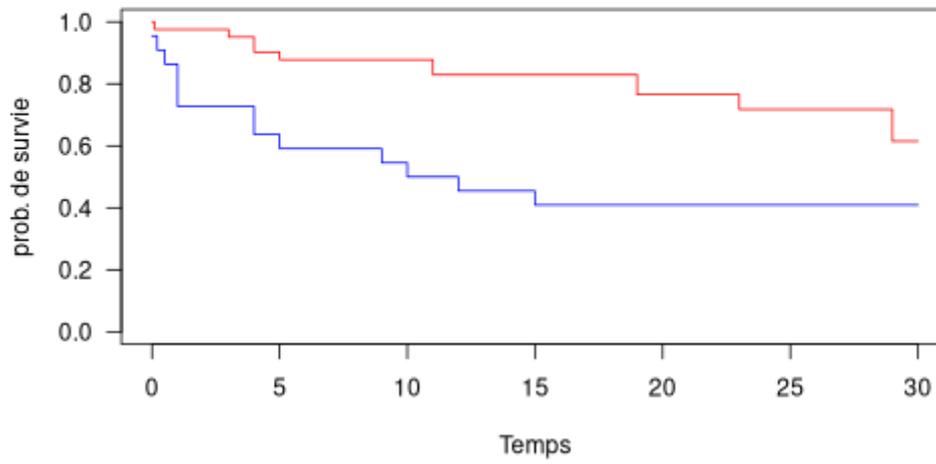


Figure 12 : Survie des patients en mois depuis le début des symptômes de *COVID-19*.
Courbe rouge : patients de service conventionnel ; Courbe bleue : patients de réanimation. Le suivi était censuré au bout de 30 mois, ou à défaut au 31 janvier 2024. $p=0,0048$

V. Discussion

L'étude CoV-EvoLuT a ainsi permis de décrire la population des patients transplantés pulmonaires des HUS ayant présenté une COVID-19 hospitalisée sur un an et dix mois. L'évolution de leurs EFR montre une dégradation transitoire des EFR liée à la gravité de l'infection. La comparaison des patients ayant présenté une COVID-19 grave aux patients ayant présenté une COVID-19 modérée met en évidence des différences significatives sur les caractéristiques des patients. Nous allons désormais analyser ces différents résultats retrouvés.

A. Caractéristiques des patients

Notre cohorte était composée de 63 patients hospitalisés pour une COVID-19. C'est à ce jour la plus grande cohorte française concernant des patients transplantés pulmonaires ayant présenté une infection à SARS-CoV-2, et une des plus grandes cohortes internationales décrite à ce jour notamment concernant des patients hospitalisés (109–111).

Notre cohorte était comparable sur ses caractéristiques à d'autres études réalisées sur les greffés pulmonaires et des greffés d'organes solides ayant présenté une COVID-19. L'âge médian retrouvé est cependant souvent plus bas que dans notre cohorte (entre 50 et 65 ans) (111–114). En effet, la majorité des études prend en compte les patients non hospitalisés, non graves. Or l'âge est un facteur de risque de forme grave de COVID-19 dans la population générale (115). La prévalence du diabète fait partie des prévalences les plus élevées de la littérature mais elle est comparable à celle des cohortes de Mohanka et al ; et Ennis et al. (110,116).

Dans notre cohorte, 15 patients (23%) présentaient une dysfonction chronique du greffon, répondant à la définition spirométrique d'une diminution du VEMS de 20% par rapport à leur VEMS de référence. Cette prévalence correspond à la prévalence retrouvée dans d'autres études (117,118). Il n'y avait pas de différence entre le groupe de patients hospitalisés en réanimation et le groupe de patients hospitalisés en service conventionnel. Bien que nous n'ayons pas réalisé d'analyse spécifique à ce

groupe, dans l'étude de Touilloux et al, ces patients avaient une évolution similaire au reste de leur cohorte après la COVID-19.

Concernant les traitements immunosuppresseurs reçus, la majorité correspondait à la thérapie recommandée par la société internationale de transplantation pulmonaire et cardiaque, soit le tacrolimus associé au mycophénolate mofétil et aux corticoïdes (14). Les variations de ce protocole sont dues à des effets indésirables : le tacrolimus était remplacé par la ciclosporine en cas de toxicité neurologique (encéphalopathie) et par de l'évérolimus en cas de toxicité rénale avec baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG). En cas de toxicité du mycophénolate mofétil, celui-ci était remplacé par l'évérolimus ou l'azathioprine.

Les indications de transplantation pulmonaire dans notre cohorte étaient dominées par la BPCO (62% des patients). Ceci diffère des autres études dans lesquelles la fibrose, la pneumopathie interstitielle diffuse ou la mucoviscidose représentent les indications de transplantation les plus représentées (112,119).

B. Traitements préventifs et vaccination

La vaccination contre le SARS-CoV-2 a fondamentalement changé le cours de l'épidémie. En France, l'élargissement des campagnes de vaccination aux populations immunodéprimées a eu lieu en avril 2021. A partir de cette date, la vaccination était proposée à tous les transplantés pulmonaires.

Les quatrièmes doses étaient réalisées si la sérologie COVID-19 montrait des taux d'IgG inférieurs aux seuils malgré les trois premières doses. La réalisation de perfusion de tixagevimab-cilgavimab prophylactique était discutée s'il n'y avait toujours pas de réponse sérologique après quatre doses de vaccin. Le casivirimab-imdevimab n'a été utilisé que chez un patient. En effet, ce traitement a

montré une diminution de son efficacité sur le variant Omicron BA.1 et BA.2 et sa prescription a donc été réduite (120).

C. Infection à SARS-CoV-2

La pandémie à SARS-CoV-2 a atteint la France début 2020. L'Alsace a été un des premiers foyers européens, notamment à la suite d'un rassemblement religieux ayant réuni 2000 personnes dans le Haut-Rhin. De nombreux cas étaient diagnostiqués avant le premier confinement le 16 mars 2020 (121–123).

Ainsi, la majorité des patients de notre cohorte n'avait pas d'identification du variant responsable de la COVID-19. En effet, cette recherche n'était pas réalisée en routine pendant la majorité de la pandémie sur les HUS. Cependant, la chronologie de la circulation des différents variants nous permet d'extrapoler les données manquantes. Ainsi, il existait un pic d'infection à SARS-CoV-2 pendant la période du dernier trimestre 2021 au premier trimestre 2022. Cette période correspond aux vagues de circulation des variants Delta et Omicron. Il existe un dernier pic pour le dernier trimestre 2022. Selon la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, à partir de fin janvier 2022, 99% des PCR réalisées retrouvait le variant Omicron (124).

Nous avons donc une population infectée majoritairement par le variant Omicron. Comme vu précédemment, le variant Omicron est différent des précédents variants par son nombre important de mutations au niveau de la protéine Spike, cible de la majorité des traitements spécifiques de la COVID-19 développés à cette période. Aussi, bien que la majorité des patients ayant présenté une COVID-19 était vaccinée, l'efficacité de la vaccination est moins importante sur le variant Omicron (97,125).

Les résultats nous ont montré que la période entre septembre 2020 et mars 2021 était dominée par des formes sévères de COVID-19. La vaccination n'était pas encore disponible pour les personnes immunodéprimées et la gravité des cas rapportée dans cette étude est probablement liée à

cette absence d'immunisation. Par la suite, la proportion de COVID-19 sévère était moins importante et stable sur le reste de la pandémie.

Ainsi pour le dernier pic d'infection à SARS-CoV-2 du dernier trimestre de 2022, le sous-variant prédominant était Omicron BQ.1.1 ; sur lequel le tixagevimab-imdevimab n'est pas efficace. Dans notre cohorte, cet anticorps monoclonal était le plus utilisé en prévention (11 patients, 17% de la cohorte). Ainsi, l'échappement thérapeutique du tixagevimab-imdevimab peut donner une part d'explication à ce nouveau pic de COVID-19 dans notre étude.

1. Thromboprophylaxie

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de prescription d'anticoagulants pour 26 patients de l'étude. Le GHIP recommande pourtant une anticoagulation préventive chez tous les patients hospitalisés pour une COVID-19 (107). Il existe plusieurs axes d'explications de cette donnée. D'abord, parmi ces patients n'ayant pas reçu d'anticoagulation, 8 d'entre eux sont restés hospitalisés moins de 48 heures. Il est possible que l'anticoagulation n'ait pas été débutée en raison de la durée d'hospitalisation très courte. Ensuite, certains patients ont été hospitalisés dans des hôpitaux de la région et dans des services différents de la pneumologie ou de la réanimation. Certains services n'avaient peut-être pas diffusé et mis en pratique les recommandations. De plus, un biais de mesure est possible. En effet, lors du recueil de données, l'accès aux traitements prescrits lors de l'hospitalisation en service était parfois impossible et les données étaient recueillies sur les comptes-rendus d'hospitalisation. Enfin, nous avons des cas de COVID-19 antérieurs à la publication des recommandations.

Malgré ce pourcentage important de patients sans anticoagulation, peu d'évènements thromboemboliques ont été observés.

2. Immunosuppression

La gestion du traitement immunosuppresseur est un point important dans la prise en charge d'infection chez le patient transplanté. Dans notre cohorte, 60% des patients ont eu une modification de leur thérapie immunosuppressive, pour la majorité un arrêt de l'acide mycophénolique. Il existe une différence significative concernant l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur entre les patients de réanimation et les patients de service conventionnel. Ainsi, l'arrêt de ce traitement est le plus souvent décidé devant la gravité d'un tableau clinique afin d'augmenter la réponse immunitaire d'un patient face à une infection. L'arrêt d'un des immunosuppresseurs semble ainsi être corrélé à la gravité de l'infection. Ces résultats sont en accord avec l'étude rétrospective de Bes Berlandier et al, qui mettait en évidence une association entre évolution défavorable et arrêt d'un immunosuppresseur (126).

Aussi, bien que la majorité des patients recevaient l'ensemble des traitements actuellement recommandé par l'ISHLT pour la prévention du rejet, certains patients ne recevaient pas d'acide mycophénolique dans leur traitement de base (14). Il existe une différence significative en faveur de l'absence de l'acide mycophénolique dans le traitement de base du patient. En effet, 100% des patients de réanimation recevaient initialement du mycophénolate mofétil contre 80 % des patients hospitalisés en service ($p=0,04$). Cette observation est aussi retrouvée dans l'étude de Colmenero, qui montrait une proportion plus élevée de patients traités par acide mycophénolique chez les transplantés hépatiques ayant présenté une COVID-19 sévère (127). Un élément explicatif de ce résultat peut résider dans la vaccination. En effet, les taux de séroconversion après vaccination bien conduite sont plus faibles chez les patients traités par acide mycophénolique, comme montré dans l'étude de Meziyerh et al chez des patients transplantés rénaux (128). Ainsi, les patients développeraient une forme de COVID-19 plus sévère car moins bien protégés par la vaccination.

De plus, nous pouvons noter une tendance de l'évérolimus comme facteur protecteur de COVID-19 sévère. Bien que non significatif dans notre cohorte ($p=0,08$), des études ont évalué les inhibiteurs de mTOR dans les infections virales. En effet, la voie mTOR (mTOR-PI3K-AKT) est visée par de nombreux virus et les essais in vitro montraient un effet potentiel d'inhibiteurs de mTOR sur le SARS-

CoV-2 (129). Chez les transplantés rénaux, l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR était associé à un meilleur pronostic dans la COVID-19 (130).

Concernant les prophylaxies anti-infectieuses, aucun traitement ne semblait associé à la gravité de la COVID-19. Il existait une tendance pour l'azithromycine comme facteur protecteur de COVID-19 sévère. Une revue de la littérature Cochrane a cependant montré l'absence d'effet de l'azithromycine sur la mortalité et sur l'amélioration clinique à 28 jours (131).

3. Délai entre transplantation et COVID-19

Plusieurs articles ont étudié l'impact du délai entre la transplantation et la COVID-19, en supposant que les patients greffés récemment (moins d'un an) étaient plus à risque de COVID-19, et à fortiori de COVID-19 sévère, en raison d'une immunosuppression plus forte (132,133). Notre cohorte n'a pas montré de différence significative sur le délai entre le groupe de patients hospitalisés en réanimation et ceux hospitalisés en service conventionnel. La tendance semblait être inverse avec une médiane de délai entre la greffe et la COVID-19 de 56 mois pour les patients de réanimation et de 33 mois pour ceux de service conventionnel. L'absence d'impact du délai sur la sévérité de la COVID-19 était aussi retrouvé dans d'autres études réalisées sur des greffés d'organes solides (134,135). Le délai médian entre la transplantation et la COVID-19 de l'ensemble de la population était de 4 ans et demi (54 mois), délai semblant cohérent avec les études décrites dans la littérature (5 ans et demi dans l'étude de Bes Berlandier et al, 4 ans dans l'étude de Mohanka et al.) (110,126).

4. Prise en charge

Dans notre cohorte, 21 patients (33%) n'ont pas reçu d'oxygénothérapie. En effet, en dehors de la dyspnée et des symptômes respiratoires, la COVID-19 est aussi responsable de symptômes digestifs et de fièvre (42). En raison de la toxicité des traitements immunosuppresseurs, plusieurs insuffisances rénales aiguës ont été décrites sur déshydratation et pertes digestives. Ces patients

étaient ainsi hospitalisés pour traiter la défaillance rénale, et la défaillance respiratoire n'était pas toujours associée.

Les 42 autres patients ont été traités par oxygénothérapie. Les patients ayant une hypoxémie persistante malgré oxygénothérapie simple étaient traités par ventilation non invasive s'ils présentaient une hypercapnie associée, et par oxygénothérapie à haut débit nasal. De par la longue durée d'inclusion, notre étude comporte l'un des plus grands effectifs de patients transplantés pulmonaires hospitalisés en réanimation pour COVID-19. La proportion de patients ayant nécessité une ventilation mécanique allait de 23 à 36 % selon les études, proportion comparable à notre cohorte (27%) (109,114). Peu d'articles ont étudié les traitements du SDRA chez les patients greffés pulmonaires atteints de COVID-19. L'étude de Mohanka et al analysant 25 patients, rapportait trois patients intubés, dont deux ayant nécessité une curarisation avec réalisation de séances de décubitus ventral. L'étude française regroupant 35 patients greffés pulmonaires atteints de COVID-19 de Messika et al. comportait un patient mis sous ECMO, 7 patients intubés (20%) dont 4 ayant réalisé des séances de décubitus ventral et 14% d'OHDN (111). Ainsi, bien que l'intubation oro-trachéale était retardée le plus possible afin d'éviter les complications acquises sous ventilation mécanique, plus d'un quart des patients de notre cohorte ont dû être pris en charge avec une intubation orotrachéale et une ventilation mécanique.

Dans notre étude, les surinfections étaient plus fréquentes chez les patients de réanimation. Concernant la réactivation CMV et EBV, il n'y avait pas de différence significative entre nos deux groupes.

D. Comparaison des patients selon leur gravité

L'analyse univariée a montré une différence significative entre les patients hospitalisés en réanimation et ceux hospitalisés en service conventionnel pour l'obésité et la vaccination. L'obésité est un facteur de risque de COVID-19 grave largement décrit dans la littérature (116,136,137).

Nous avons pu comparer les différences de clinique et de prise en charge entre les patients hospitalisés en réanimation et ceux hospitalisés en service conventionnel. L'atteinte respiratoire est significativement plus grave chez les patients de réanimation avec une atteinte scanographique plus importante et un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ minimal plus bas. Ainsi, les patients de réanimation présentaient en majorité un SDRA sévère avec un PaFi médian de 60. Les patients hospitalisés en conventionnel correspondaient à la catégorie de SDRA léger. Cette valeur chez les patients hospitalisés en service conventionnel est probablement sous-estimée étant donné que les patients ne présentant pas de défaillance respiratoire n'avaient pas de gazométrie artérielle réalisée. Le même raisonnement s'applique pour l'atteinte scanographique, bien que le scanner fût réalisé sur un plus grand nombre de patients dans notre cohorte.

Il est intéressant de voir que la réalisation d'un traitement immunomodulateur spécifique ne montrait pas de différence significative sur la gravité de la COVID-19. Nous pouvons expliquer ce résultat par le fait que ces traitements étaient parfois administrés en sauvetage chez des patients présentant déjà des critères de gravité. Aussi, les traitements les plus utilisés étaient le tixagevimab-cilgavimab et le casirivimab-imdevimab, or ces associations ont une efficacité diminuée sur le variant Omicron, le plus représenté dans notre cohorte. L'efficacité était donc potentiellement diminuée pour les deux groupes de notre cohorte (78,120).

Il existait une différence significative concernant l'administration de corticoïdes forte dose entre les COVID-19 graves et modérés. En effet, les patients de réanimation ont été majoritairement traités par corticothérapie forte dose selon les recommandations (95%) contrairement aux patients hospitalisés en secteur conventionnel. Cette différence est due à plusieurs points. D'abord, des études ont montré une mortalité augmentée suite à l'administration de corticoïdes dans des formes légères de COVID-19. Il n'était donc pas recommandé de l'administrer chez les patients ne recevant pas d'oxygénothérapie.(47). Dans notre cohorte, 21 patients n'ont pas reçu d'oxygénothérapie. Aussi, chez certains patients, la dose de corticothérapie au long cours était augmentée sans atteindre des doses

considérées comme corticoïdes à forte dose. Ceci explique la faible proportion de patients ayant reçu une corticothérapie à forte dose dans le groupe COVID-19 modérée.

Il est important de noter que les patients de notre étude n'avaient pas reçu de traitement antiviral. Ceci est une différence par rapport aux autres études publiées, dans lesquelles la proportion de patients traités par remdesivir allait jusqu'à 54 % (111,134,136). Plusieurs explications sont possibles. Notre étude ne comportant que des patients hospitalisés, le recours à l'hôpital arrivait potentiellement trop tard dans l'évolution de la COVID-19 pour prescrire un antiviral, avec un délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation trop long. Le traitement n'avait pas été étudié pour les COVID-19 graves. Aussi, bien qu'ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en France en juillet 2020, le remdesivir n'a pas été remboursé, ce qui a pu limiter sa prescription. De plus, initialement, la prise en charge de la COVID-19 visait premièrement à réduire la phase inflammatoire de l'infection, et le traitement antiviral a pu passer au second plan dans ce contexte.

Concernant les autres antiviraux utilisés lors de la pandémie, le nirmaltrelvir-ritonavir est difficile à utiliser chez le patient transplanté en raison du ritonavir, inhibiteur de CYP 3A4, avec un risque d'augmentation de surdosage du tacrolimus (58).

E. Evolution des fonctions respiratoires

Le déclin attendu du VEMS des patients transplantés pulmonaires est de 22 mL en moyenne par an, et pour les greffés de plus de 15 ans de 34 mL de valeur médiane selon différentes études (138,139).

Dans notre cohorte, nous avons observé un déclin significatif du VEMS lors des premières EFR après COVID-19 chez les patients de réanimation (-430mL, -19%, $p < 0,01$). Cette altération des fonctions respiratoires se corrigeait à 6 mois et nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le VEMS pré COVID-19 et à 6 mois de l'infection (-80 mL de médiane [-332; +160]).

Ce résultat est similaire à ceux de Touilloux et al. qui mettaient en évidence une diminution significative du VEMS à 3 mois chez des patients greffés pulmonaires ayant eu une COVID-19. A 6 mois, ils ne retrouvaient plus de différence sur le VEMS. Cette étude retrouvait un profil restrictif avec un déclin significatif de la CVF. Il est important de noter que cette étude incluait peu de patients graves (3 patients ayant nécessité une ventilation mécanique sur 42)(118). L'étude de Roosma et al. montrait elle aussi un déclin du VEMS et de la CVF à 3 mois pour l'ensemble de la population étudiée (hospitalisés et suivis à domicile), avec une différence significative de 138 +/- 39 ml sur le VEMS et 233 +/- 74 ml pour la CVF. Dans cette étude, le déclin persistait à 6 mois. Cette étude comportait 57% de patients hospitalisés, avec 20% au total de patients nécessitant une ventilation mécanique (109). Notre étude, bien que composée de patients plus graves avec 27% de ventilation mécanique, montrait des évolutions plus favorables au niveau des fonctions respiratoires. Ce résultat est potentiellement biaisé par une mortalité plus élevée dans notre population (29% vs 10% dans l'étude de Roosma) ; limitant donc les données recueillies sur le VEMS post COVID-19.

Notre étude ne montrait pas de différence significative sur la CVF après COVID-19. Bien que non significatif, il existait une tendance à la diminution de la CVF chez les patients de réanimation avec sur les premières EFR post COVID-19 une différence médiane de -395 mL [-757;- 165] et à 6 mois -270 mL [-795;-185]. Plusieurs études montraient un déclin de la CVF en post COVID-19 (117,118). Ces patients étaient comparables sur leurs caractéristiques de base aux patients de notre cohorte. Ainsi, dans l'étude de Touilloux et al. il existait un déclin significatif de la CVF -119mL (IC95 [-200;-39]) à trois mois, et -103 mL (IC95 [-183;-22]) à six mois.

Dans la population des patients hospitalisés en service conventionnel dans notre étude, aucune des analyses réalisées sur les EFR ne montrait de différence significative. Une étude réalisée chez des patients non transplantés retrouvait un profil restrictif après COVID-19, ne se corrigeant pas à 6 mois (140). Ceci pourrait s'expliquer par une destruction de la structure alvéolaire causée par l'infection avec une fibrose interstitielle, données anatomopathologiques retrouvées sur des autopsies de patients

atteints de COVID-19. Bien qu'il existait des tendances dans notre cohorte, nos résultats ne sont pas en faveur de ce profil restrictif retrouvé dans ces études (141).

Nous avons pu voir que la dégradation du VEMS et de la CVF lors des premières EFR post-COVID-19 étaient corrélés à la gravité des patients, représentée par le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Ceci conforte nos résultats montrant une significativité pour les patients les plus graves, et une variation plus faible pour les COVID-19 modérées.

Ainsi, notre étude montrait une évolution favorable des fonctions respiratoires, sans différence significative du VEMS à 6 mois de la COVID-19.

Les infections virales respiratoires ont déjà été associées à une diminution du VEMS après infection, persistant à distance pour une partie des patients. Une étude montrait une baisse du VEMS de plus de 10% chez 79% des patients atteints d'infections virales respiratoires communautaires chez les greffés pulmonaires, avec un retour aux valeurs normales à distance (142). Cependant, d'autres études ont montré un déclin persistant du VEMS suite à une infection virale (143).

Ces dégradations des fonctions respiratoires des patients transplantés pulmonaires font ainsi le nid de rejet chronique. En effet, les infections virales respiratoires communautaires (VRS, para influenza, influenza et adénovirus) ont été mises en évidence comme des facteurs de risque de développement de BOS (136,144,145). Notre étude a montré une augmentation significative du nombre de rejets après COVID-19. Nous avons regroupé les rejets chroniques et les rejets aigus récents dans ce résultat. Il existait aussi une aggravation du rejet pour 11 patients (17%), c'est-à-dire l'apparition d'un rejet aigu, ou bien l'aggravation d'un rejet type BOS. Wein et al, sur une série de 10 patients greffés pulmonaires chez qui des biopsies étaient réalisées après COVID-19 mettaient en évidence un cas de BOS et deux cas de rejet A2. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe de COVID-19 grave et le groupe de COVID-19 modéré. L'apparition de rejet après COVID-19 n'est pas mise en évidence dans plusieurs études réalisées sur le sujet (109,110). Plusieurs raisons

peuvent expliquer cette différence. Tout d'abord, le suivi des patients concernant l'apparition d'un rejet aigu ou d'un rejet chronique était prolongé, jusqu'à 30 mois au maximum ou censurée au 31 janvier 2024. Nous avons ainsi pu mettre en évidence des épisodes de rejets aigu ou l'apparition de rejet chronique plus tardif par rapport aux autres études, ayant des durées de suivi de 6 mois ou un an. Aussi, en termes de définitions, le fait de regrouper rejets aigus et chroniques peut augmenter les proportions de rejet par rapport aux études ne prenant en compte que les dysfonctions chroniques. Cependant, le rejet aigu est un facteur de risque de développement de dysfonction chronique du greffon, c'est pourquoi nous les avons comptabilisés ensemble. Enfin, si la gravité des patients ne semblait pas être un facteur de risque de l'apparition de rejet, il faut prendre en compte que notre étude n'a observé que les patients hospitalisés présentant à minima une forme modérée.

De manière attendue, la mortalité était plus élevée chez les patients de réanimation que chez les patients ayant présenté une COVID-19 modérée. Nous avons pu voir que la survie des patients de réanimation était diminuée y compris après l'infection, avec une probabilité de survie continuant à diminuer de manière importante à 3 mois de l'infection. Des résultats similaires étaient montrés dans l'étude sur la cohorte suédoise de Magnusson et al (136). La mortalité globale (29%) était similaire à celle retrouvée dans d'autres cohortes allant de 20 à 39% (117,134,135).

F. Avantage et limites de l'étude

Les patients transplantés pulmonaires suivis à Strasbourg ont un suivi régulier en consultation au CHU. Ainsi, nous n'avons pas de perdus de vue dans l'étude et les seules censures sur les données des EFR étaient les patients décédés. Aussi, tous les patients connus pour avoir présenté une COVID-19 ont été screenés afin de rechercher une hospitalisation liée à cette infection.

Notre étude comporte plusieurs limites. Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre étude limite d'abord l'interprétation des résultats. En effet, le recueil de données reposait sur l'examen à postériori des dossiers et des données pouvaient être imprécises ou manquantes. Aussi, nous n'avons

réalisé que des analyses univariés des différentes caractéristiques des patients. Ainsi, les potentiels facteurs de risque mis en évidence sont soumis à d'éventuels biais de confusion et mériteraient une analyse plus approfondie avec des analyses multivariées.

VI. Conclusion

L'immunosuppression rend les patients transplantés pulmonaires plus à risque de développer une COVID-19 grave. Nous avons cherché à décrire l'évolution des fonctions respiratoires de ces patients au décours de la COVID-19. Notre étude avait également pour objectif de comparer les patients ayant nécessité une hospitalisation en réanimation avec les patients étant restés en service conventionnel. L'étude CoV-EvoLuT était rétrospective monocentrique, menée sur les patients transplantés pulmonaires suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Les patients transplantés pulmonaires hospitalisés en réanimation pour une COVID-19 présentaient une dégradation significative de leurs fonctions pulmonaires en post-infectieux précoce. Il existait une diminution médiane du VEMS en valeur absolue de 430 ml [-680; -307,5] ($p=0,0026$) pour ces patients. Cette dégradation se normalisait 6 mois après l'infection. Les patients transplantés pulmonaires hospitalisés en service conventionnel ne présentaient pas de diminution significative de leurs fonctions respiratoires. Il n'y avait pas de différence significative entre le VEMS pré-COVID 19 et le VEMS à 6 mois de l'infection dans l'ensemble des groupes. Ces résultats sont rassurants quant à la présence de potentielles séquelles respiratoires chez les patients transplantés pulmonaires.

La gravité de l'infection n'était pas liée à l'apparition d'un rejet pulmonaire après la COVID-19. Il existait cependant une augmentation significative du nombre de rejets après COVID-19 pour l'ensemble de la cohorte ($\Delta=+10$ patients, 16% $p=0,04$). L'analyse univariée a montré que l'obésité et

l'absence de vaccination étaient des facteurs de risque de forme sévère de COVID-19, sous couvert de facteurs de confusion possibles.

Réalisée sur une période prenant en compte des patients n'ayant pas eu accès au vaccin anti-SARS-CoV-2, notre étude confirme l'importance de la vaccination pour prévenir les formes graves de COVID-19. Malgré la généralisation de celle-ci, les patients transplantés pulmonaires restent des sujets à risque de forme sévère de COVID-19. La prise en charge de ces infections, en prenant en compte la gestion de l'immunosuppression, reste un défi afin de prévenir l'altération des capacités fonctionnelles respiratoires à long terme des patients transplantés pulmonaires.

Vu

Strasbourg, le 06/08/2024,
Le président du jury de thèse,
Professeur Olivier COLLANGE



Vu et approuvé
Strasbourg, le 04 SEP 2024
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean STBILIA



VII. Annexes

		0	1	2	3
B	Indice de masse corporelle -IMC (BMI) ≤21	>21	≤21		
O	% du VEMS prédit	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Echelle de dyspnée mMRC	0-1	2	3	4
E	Distance parcourue en 6 minutes (en mètres)	≥350	250-349	150-249	≤149
Total					
		0 à 2	3 et 4	5 et 6	7 à 10
	Mortalité à 52 mois	15%	30%	40%	80%

Annexe 1 : Index BODE. B pour BMI (Body Mass Index) ; O pour obstruction soit le pourcentage de VEMS prédit ; D pour dyspnée selon l'échelle du mMRC ; E pour Exercise capacity soit la distance parcourue en six minutes. Score développé par Celli et al. (146)

VEMS : Volume expiratoire maximal expiré en une seconde ;
Echelle mMRC : Modified Medical Research Council dyspnea scale classant en grades la dyspnée :

0 : Pas de dyspnée sauf en cas d'exercice soutenu
 1 : Dyspnée lors de la marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente douce
 2 : Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ou nécessité de s'arrêter en raison de dyspnée en marchant à son rythme en terrain plat
 3 : Dyspnée empêchant de quitter la maison ou présente à l'habillage et au déshabillage

0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

Annexe 2 : Statut OMS ou Performance Status

REVEAL 2.0		Updated PAH Risk Score		
WHO Group I Subgroup	CTD-PAH	PoPH	Heritable	
	+1	+3	+2	
	Males age >60 y			
Demographics				
Comorbidities	eGFR <60 mL/min/1.73 m ² or renal inefficiency (if eGFR is unavailable)			
	+1			
NYHA/WHO Functional Class	I	III	IV	
	-1	+1	+2	
	SBP <110 mm Hg HR >96 BPM			
Vital Signs				
All-cause Hospitalizations ≤6 mo	All-cause hospitalizations within 6 mo			
	+1			
6-Minute Walk Test	≥440 m	320 to <440 m	<165 m	
	-2	-1	+1	
	<50 pg/mL or NT-proBNP <300 pg/mL			
BNP	200 to <800 pg/mL			
	≥800 pg/mL or NT-proBNP ≥1,100 pg/mL			
	-2	+1	+2	
Echocardiogram	Pericardial effusion			
	+1			
Pulmonary Function Test	% predicted DL _{CO} <40%			
	+1			
Right Heart Catheterization	mRAP >20 mm Hg within 1 y			
	PVR <5 Wood units			
	+1	-1		
SUM OF ABOVE				
				+
				6
= RISK SCORE				

Annexe 3 : Score REVEAL, score de prédiction de la survie des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Infographie réalisée par Benza et al. (147)

Rejet aigu cellulaire		
<i>Rejet aigu vasculaire</i>		
A0	Aucun	Pas d'anomalie
A1	Minimal	Infiltrats mononucléés périvasculaires peu fréquents, plus particulièrement autour des veinules, 2-3 cellules d'épaisseur
A2	Léger	Infiltrats mononucléés fréquents autour des artérioles et veinules, facilement visibles à faible grossissement, pouvant contenir des éosinophiles ; une inflammation endothéliale peut être présente ; pas d'infiltration des septums interalvéolaires ou des alvéoles
A3	Modéré	Infiltrats mononucléés denses et fréquents autour des artérioles et des veinules, s'étendant vers les septums interalvéolaires

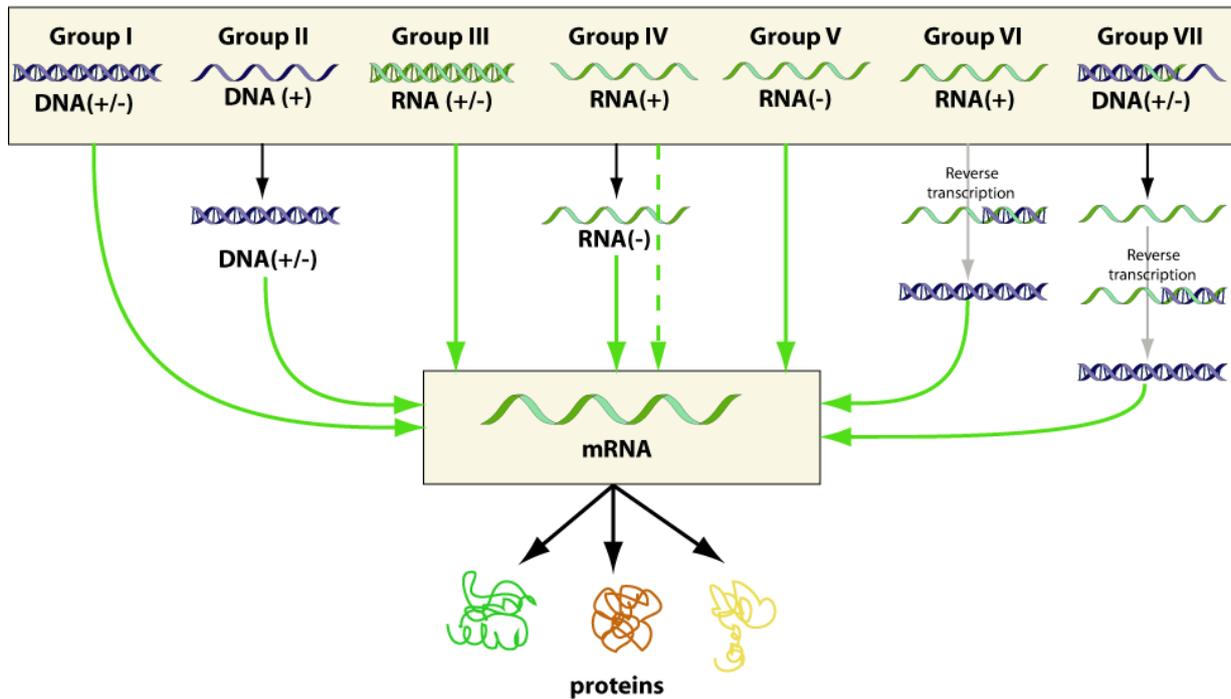
		et les alvéoles ; une inflammation endothéliale est généralement présente de même qu'une hyperplasie des macrophages et cellules épithéliales alvéolaires ; présence fréquente d'éosinophiles et neutrophiles
A4	Sévère	Infiltrats mononucléés diffus périvasculaires, interstitiels et alvéolaires avec lésions des pneumocytes et présence de cellules nécrotiques et de neutrophiles dans les alvéoles, de membranes hyalines, d'hémorragie intra-alvéolaire et de vasculite nécrosante
<i>Rejet aigu cellulaire avec inflammation bronchiolaire</i>		
B0	Aucune	Pas d'anomalie
B1R	Bas grade	Inflammation de la sous- muqueuse des bronchioles, qui est inconstante ; pas d'infiltration de l'épithélium

		par les lymphocytes
B2R	Haut grade	Plus importante infiltration de la sous-muqueuse des bronchioles avec plus grand nombre d'éosinophiles et plasmocytes ; infiltration lymphocytaire, atteinte épithéliale avec nécrose et métaplasie et éventuellement ulcérations et exsudat fibrinopurulent
BX		Matériel insuffisant

Annexe 4 : Classification anatomopathologique du rejet aigu cellulaire selon l'ISHLT, revue en 2007

(108)

Genetic material present in the virion



Annexe 5 : Classification de Baltimore (1971) permettant de classer les virus selon leur type de génome. *DNA(+/-)* : génome à ADN double brin ; *DNA(+)* : génome à ADN simple brin ; *RNA(+/-)* : génome à ARN double brin ; *RNA(+)* : génome à ARN simple brin de polarité positive ; *RNA(-)* : génome à ARN simple brin de polarité négative. *mRNA* : ARN messager viral. Infographie issue de ViralZone (148)

VIII. Bibliographie

1. Harrison JH, Merrill JP, Murray JE. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum*. 1956;6:432-6.
2. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 21 déc 1957;180(4599):1430.
3. Jamieson SW, Baldwin J, Reitz BA, Stinson EB, Oyer PE, Hunt S, et al. Combined heart and lung transplantation. *Lancet Lond Engl*. 21 mai 1983;1(8334):1130-2.
4. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 5 août 1968;205(6):337-40.
5. Britton S, Palacios R. Cyclosporin A--usefulness, risks and mechanism of action. *Immunol Rev*. 1982;65:5-22.
6. Chang SH, Chan J, Patterson GA. History of Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 1 mars 2023;44(1):1-13.
7. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. juin 1988;45(6):626-33.
8. Agence de la biomédecine [En ligne] Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire-0> . Consulté le 10 sept 2024.
9. Agence de la biomédecine. 2023. Chiffres 2022 de l'activité de prélèvement et de greffe d'organes et de tissus et Baromètre 2023 sur la connaissance et la perception du don d'organes en France. [En ligne] Disponible sur: <https://presse.agence-biomedecine.fr/chiffres-2022-de-lactivite-de-prelevement-et-de-greffe-dorganes-et-de-tissus-et-barometre-2023-sur-la-connaissance-et-la-perception-du-don-dorganes-en-france/> . Consulté le 10 sept 2024.
10. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. nov 2021;40(11):1349-79.
11. Dégot T, Douvry B, Falque L, Bautin N, Frachon I, Mankikian J, et al. Follow-up strategies for lung transplant recipients in France. *Rev Mal Respir*. avr 2023;40(4):314-23.
12. Park MS. Medical Complications of Lung Transplantation. *J Chest Surg*. 5 août 2022;55(4):338-56.
13. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2019;200(8):e70-88.
14. Nelson J, Alvey N, Bowman L, Schulte J, Segovia MC, McDermott J, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2022;42(8):599-633.
15. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 En ligne. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558995/>. Consulté le 10 sept 2024.

16. van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJM. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013;71(6):281-9.
17. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(2):83-95.
18. Witt C, Puri V, Gelman A, Krupnick A, Kreisel D. Lung transplant immunosuppression – time for a new approach? *Expert Rev Clin Immunol*. nov 2014;10(11):1419-21.
19. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. oct 2019;38(10):1042-55.
20. Subramani MV, Pandit S, Gadre SK. Acute rejection and post lung transplant surveillance. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. juill 2022;38(Suppl 2):271-9.
21. Manuel O, Estabrook M. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. sept 2019;33(9):e13511.
22. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D, et al. Clinical Impact of Community-Acquired Respiratory Viruses on Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplant. *Am J Transplant*. août 2005;5(8):2031-6.
23. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. avr 2016;35(4):397-406.
24. Fernandez-Castillo JC, Cypel M. Immunosuppressive Therapy in Lung Transplantation. *Curr Pharm Des*. 2020;26(28):3385-8.
25. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report—2007. *J Heart Lung Transplant*. 1 août 2007;26(8):782-95.
26. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment- A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. mai 2019;38(5):493-503.
27. Suhling H, Dettmer S, Greer M, Fuehner T, Avsar M, Haverich A, et al. Phenotyping Chronic Lung Allograft Dysfunction Using Body Plethysmography and Computed Tomography. *Am J Transplant*. 1 nov 2016;16(11):3163-70.
28. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 1 mai 2019;38(5):483-92.
29. Verleden GM, Lievens Y, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, De Vleeschauwer SI, Vos R, et al. Efficacy of Total Lymphoid Irradiation in Azithromycin Nonresponsive Chronic Allograft Rejection After Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 1 juin 2009;41(5):1816-20.
30. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Vleeschauwer SID, Willems-Widyastuti A, Raemdonck DEV, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*. 1 janv 2011;37(1):164-72.

31. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [En ligne]. Disponible sur : <https://covid19.who.int> . Consulté le 10 juill 2023
32. Accueil - Insee - Institut national de la statistique et des études économiques [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/accueil> . Consulté el 24 août 2024
33. Hillary VE, Ceasar SA. An update on COVID-19: SARS-CoV-2 variants, antiviral drugs, and vaccines. *Heliyon*. 23 févr 2023;9(3):e13952.
34. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol*. 20 mai 2022;13:898192.
35. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. mai 2021;593(7858):270-4.
36. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 10 mars 2021;372:n579.
37. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> . Consulté 12 août 2024
38. Caumes E. L'infection à SARS-CoV-2. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*. oct 2020;2020(291):2-4.
39. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 25 sept 2020;97(1147):312-20.
40. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
41. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 11 mars 2022;375(6585):1122-7.
42. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, Pinevich Y, Pennington KM, Dong Y, et al. Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: A Scoping Review. *Mayo Clin Proc*. janv 2021;96(1):183-202.
43. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024, 209(1):37-47.
44. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10300):622-37.
45. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 9(1):386-9.
46. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect*. mars 2021;82(3):329-38.

47. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect.* févr 2022;28(2):222-38.
48. de Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, Bestebroer TM, van Nieuwkoop S, Limpens RWAL, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment. *J Gen Virol.* août 2013;94(Pt 8):1749-60.
49. Therapeutics and COVID-19: living guideline . Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). [En ligne] Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582436/>. Consulté le 18 août 2024.
50. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 21 avr 2020;10.1097/CCM.0000000000004363.
51. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med.* avr 2020;8(4):e24.
52. Supady A, Combes A, Barbaro RP, Camporota L, Diaz R, Fan E, et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1326-37.
53. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 22 déc 2021;NEJMoa2116846.
54. Smith C, Novara ME, Cona A, Dolcimascolo A, Cancellieri G, Mortillaro F, et al. Efficacy and Safety of Remdesivir in Adult Solid Organ Transplant Recipients: A Scoping Review. *Pharmaceuticals.* 11 juin 2024;17(6):765.
55. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 16 févr 2022;NEJMoa2118542.
56. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 10 févr 2022;386(6):509-20.
57. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 1 sept 2022;387(9):790-8.
58. Lin DY, Abi Fadel F, Huang S, Milinovich AT, Sacha GL, Bartley P, et al. Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections. *JAMA.* 5 sept 2023;6(9):e2335077.
59. Akinosoglou K, Rigopoulos EA, Kaiafa G, Daios S, Karlafti E, Ztriva E, et al. Tixagevimab/Cilgavimab in SARS-CoV-2 Prophylaxis and Therapy: A Comprehensive Review of Clinical Experience. *Viruses.* janv 2023;15(1):118.
60. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 28 oct 2020;NEJMoa2029849.
61. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. *JAMA.* 16 févr 2021;325(7):632-44.
62. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 14 juill 2021;NEJMoa2102685.

63. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JFW, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022;604(7906):553-6.
64. ANSM Liste des spécialités en accès dérogatoire - Bamlanivimab, Etesevimab. [En ligne] Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bamlanivimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-etesevimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association> . Consulté le 18 août 2024.
65. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 1 oct 2022;10(10):985-96.
66. Dichtl S, Zaderer V, Kozubowski V, Abd El Halim H, Lafon E, Lanser L, et al. Cilgavimab/Tixagevimab as alternative therapeutic approach for BA.2 infections. *Front Med*. 2022;9:1005589.
67. Deeks ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*. 2021;81(17):2047-55.
68. Razonable RR, Pawlowski C, O’Horo JC, Arndt LL, Arndt R, Bierle DM, et al. Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine*. oct 2021;40:101102.
69. Wicaksono IA, Suhandi C, Elamin KM, Wathoni N. Efficacy and safety of casirivimab-imdevimab combination on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis randomized controlled trial. *Heliyon*. déc 2023;9(12):e22839.
70. Subhash Walinjar R, Kumbhar M, Harihar Shinde R, Chaurasia E. Real-world effect of casirivimab and imdevimab cocktail in patients infected with SARS-CoV-2 delta and omicron variants. *J Infect Dev Ctries*. 31 mars 2023;17(3):293-301.
71. Tao K, Tzou PL, Kosakovsky Pond SL, Ioannidis JPA, Shafer RW. Susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron Variants to Therapeutic Monoclonal Antibodies: Systematic Review and Meta-analysis. *Microbiol Spectr*. 10(4):e00926-22.
72. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 18 nov 2021;385(21):1941-50.
73. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. mai 2022;22(5):622-35.
74. Xevudy | European Medicines Agency (EMA). 2021 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy> . Consulté le 15 août 2024.
75. Focosi D, Casadevall A, Franchini M, Maggi F. Sotrovimab: A Review of Its Efficacy against SARS-CoV-2 Variants. *Viruses*. 31 janv 2024;16(2):217.
76. Westendorf K, Žentelis S, Wang L, Foster D, Vaillancourt P, Wiggin M, et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *Cell Rep*. 17 mai 2022;39(7):110812.
77. Luo J, Li A, Liu C, Wang Y, Tran C, Ao G. The effect of bebtelovimab on clinical outcomes in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Infect*. juill 2023;87(1):68-71.

78. McCreary EK, Kip KE, Collins K, Minnier TE, Snyder GM, Steiner A, et al. Evaluation of Bebtelovimab for Treatment of Covid-19 During the SARS-CoV-2 Omicron Variant Era. *Infect Dis.* oct 2022;9(10):ofac517.
79. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* oct 2020;26(10):1636-43.
80. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2020;146(1):128-136.e4.
81. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 21 oct 2020;NEJMoa2028836.
82. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 18 mai 2021;10(1):71.
83. Haute Autorité de Santé. ROACTEMRA (tocilizumab). [En ligne] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982795/fr/roactemra-tocilizumab . Consulté el 20 août 2024.
84. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1-13.
85. Sait AS, Chiang TPY, Marr KA, Massie AB, Cochran W, Shah P, et al. Outcomes of SOT Recipients With COVID-19 in Different Eras of COVID-19 Therapeutics. *Transplant.* 23 déc 2021;8(1):e1268.
86. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *N Engl J Med.* 30 mars 2022;NEJMoa2119657.
87. Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 12 janv 2023;6(1):e2250647.
88. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 9 juin 2022;386(23):2188-200.
89. Suribhatla R, Starkey T, Ionescu MC, Pagliuca A, Richter A, Lee LYW. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of tixagevimab/cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients. *Br J Haematol.* juin 2023;201(5):813-23.
90. ANSM. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Evusheld (Tixagévimab / Cilgavimab). [En ligne] Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld> . Consulté le 23 août 2024.
91. Casirivimab and imdevimab (REGEN-COV) for post-exposure prophylaxis of COVID-19. *Med Lett Drugs Ther.* 23 août 2021;63(1631):130-1.
92. ANSM . Liste des spécialités en accès dérogatoire - Casirivimab et Imdevimab (Ronapreve). [En ligne] Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-intraveineuse-ou-solution-pour-injection-sous-cutanee> . Consulté le 23 août 2024.

93. COVID-19 update: An EUA for pemivibart (Pemgarda) for pre-exposure prophylaxis. *Med Lett Drugs Ther.* 13 mai 2024;66(1702):79-80.
94. Clem AS. Fundamentals of Vaccine Immunology. *J Glob Infect Dis.* mars 2011;3(1):73.
95. Zhao Z, Bashiri S, Ziora ZM, Toth I, Skwarczynski M. COVID-19 Variants and Vaccine Development. *Viruses.* 10 mai 2024;16(5):757.
96. Dyer O. Covid-19: Unvaccinated face 11 times risk of death from delta variant, CDC data show. *BMJ.* 16 sept 2021;374:n2282.
97. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med.* 29 déc 2021;NEJMc2119270.
98. Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, O'Dell S, McDanal C, et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization after mRNA-1273 Booster Vaccination. *N Engl J Med.* 17 mars 2022;386(11):1088-91.
99. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 4 mai 2021;325(17):1784.
100. Haidar G, Agha M, Bilderback A, Lukanski A, Linstrum K, Troyan R, et al. Prospective Evaluation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine Responses Across a Broad Spectrum of Immunocompromising Conditions: the COVID-19 Vaccination in the Immunocompromised Study (COVICS). *Clin Infect Dis* 24 août 2022;75(1):e630-44.
101. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA.* 23 juill 2021;326(11):1063-5.
102. Peled Y, Patel JK, Afek A, Mandelboim M. Kinetics of cellular and humoral responses to third BNT162B2 COVID-19 vaccine over six months in heart transplant recipients - Implications for the omicron variant: Correspondence. *J Heart Lung Transplant.* nov 2022;41(11):1649-50.
103. Vafea MT, Haidar G. COVID-19 Prevention in Solid Organ Transplant Recipients: Current State of the Evidence. *Infect Dis Clin North Am.* sept 2023;37(3):459-73.
104. Naylor KL, Kim SJ, Smith G, McArthur E, Kwong JC, Dixon SN, et al. Effectiveness of first, second, and third COVID-19 vaccine doses in solid organ transplant recipients: A population-based cohort study from Canada. *Am J Transplant.* sept 2022;22(9):2228-36.
105. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 1 sept 2021;100(3):516-26.
106. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv.* sept 2020;3(4):249-58.
107. Godon A, Tacquard CA, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al. Prevention of venous thromboembolism and haemostasis monitoring in patients with COVID-19: Updated proposals (April 2021): From the French working group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French study group on thrombosis and haemostasis (GFHT), in collaboration with the French society of anaesthesia and intensive care (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med.* août 2021;40(4):100919.

108. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. déc 2007;26(12):1229-42.
109. Roosma E, van Gemert JP, de Zwart AES, van Leer-Buter CC, Hellemons ME, Berg EM, et al. The effect of COVID-19 on transplant function and development of CLAD in lung transplant patients: A multicenter experience. *J Heart Lung Transplant*. sept 2022;41(9):1237-47.
110. Mohanka MR, Mahan LD, Joerns J, Lawrence A, Bollineni S, Kaza V, et al. Clinical characteristics, management practices, and outcomes among lung transplant patients with COVID-19. *J Heart Lung Transplant*. sept 2021;40(9):936-47.
111. Messika J, Eloy P, Roux A, Hirschi S, Nieves A, Le Pavec J, et al. COVID-19 in Lung Transplant Recipients. *Transplantation*. 1 janv 2021;105(1):177-86.
112. Trindade AJ, Chapin KC, Gannon WD, Hoy H, Demarest CT, Lambright ES, et al. Clinical course of SARS-CoV-2 infection and recovery in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(6):e13967.
113. Moreno-Torres V, Martínez-Urbistondo M, Calderón-Parra J, Mills P, Muñoz-Serrano A, Arias-Milla A, et al. COVID-19 in hospitalized solid organ transplant recipients in a nationwide registry study. *Int J Infect Dis*. sept 2023;134:154-9.
114. Laothamatas K, Hum J, Benvenuto L, Shah L, Grewal HS, Pereira M, et al. One Year Into the Pandemic: Evolving COVID-19 Outcomes in Lung Transplant Recipients, a Single-center Experience. *Transplant Direct*. mars 2022;8(3):e1296.
115. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ*. 11 janv 2021;11(1):e044640.
116. Ennis SL, Levvey BJ, Shingles HV, Lee SJ, Snell GI, Gardiner BJ. COVID-19 infection is mild and has minimal impact on lung function in well vaccinated and widely treated lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1 juin 2024;43(6):944-53.
117. Kamp JC, Hinrichs JB, Fuge J, Ewen R, Gottlieb J. COVID-19 in lung transplant recipients—Risk prediction and outcomes. *PLoS ONE*. 6 oct 2021;16(10):e0257807.
118. Touilloux B, Papadimitriou-Oliveris M, Bongard C, Mansouri N, Ioakeim F, Manuel O, et al. Impact of COVID-19 on long-term lung function in lung transplant recipients: A single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(5):e14151.
119. Myers CN, Scott JH, Criner GJ, Cordova FC, Marmay AJ, Marchetti N, et al. COVID-19 in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. déc 2020;22(6):e13364.
120. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Limited neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.1 and BA.2 by convalescent and vaccine serum and monoclonal antibodies. *EBioMedicine*. août 2022;82:104158.
121. Didelot N, Lefort H. [2020, Mulhouse, Covid-19: a lesson in history, Europe and resilience]. *Rev Infirm*. 2021;70(273):39-40.
122. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Kayser D, Ion C, Mohseni-Zadeh M, et al. Evolution of baseline characteristics and severe outcomes in COVID-19 inpatients during the first and second waves in Northeastern France. *Infect Dis Now*. févr 2022;52(1):35-9.

123. Gerbaud L, Guiguet-Auclair C, Breyse F, Odoul J, Ouchchane L, Peterschmitt J, et al. Hospital and Population-Based Evidence for COVID-19 Early Circulation in the East of France. *Int J Environ Res Public Health*. 30 sept 2020;17(19):7175.
124. La vague Omicron a d'abord frappé les régions du Nord-Ouest, pour les cas puis pour les hospitalisations | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [En ligne]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/la-vague-omicron-dabord-frappe-les-regions-du-nord-ouest-pour-les-cas-puis> . Consulté le cité 27 août 2024.
125. Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, O'Dell S, McDanal C, et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization after mRNA-1273 Booster Vaccination. *N Engl J Med*. 26 janv 2022;NEJMc2119912.
126. Bes-Berlandier H, Coiffard B, Bermudez J, Demazes-Dufeu N, Coltey B, Boschi C, et al. Management of immunosuppression in lung transplant recipients and COVID-19 outcomes: an observational retrospective cohort-study. *BMC Infect Dis*. 28 mai 2024;24(1):536.
127. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol*. janv 2021;74(1):148-55.
128. Meziyerh S, Bouwmans P, van Gelder T, van der Helm D, Messchendorp L, van der Boog PJM, et al. Mycophenolic Acid Exposure Determines Antibody Formation Following SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients: A Nested Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2023;114(1):118-26.
129. Garcia G, Sharma A, Ramaiah A, Sen C, Purkayastha A, Kohn DB, et al. Antiviral drug screen identifies DNA-damage response inhibitor as potent blocker of SARS-CoV-2 replication. *Cell Rep*. 18 mars 2021;35(1):108940.
130. Pinchera B, Spirito L, Buonomo AR, Foggia M, Carrano R, Salemi F, et al. mTOR Inhibitor Use Is Associated With a Favorable Outcome of COVID-19 in Patients of Kidney Transplant: Results of a Retrospective Study. *Front Med*. 2022;9:852973.
131. Long B, Gottlieb M. Azithromycin for Treatment of COVID-19. *Am Fam Physician*. mars 2022;105(3)
132. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant - Eur Ren Assoc*. 1 nov 2020;35(11):1973-83.
133. Villanego F, Mazuecos A, Pérez-Flores IM, Moreso F, Andrés A, Jiménez-Martín C, et al. Predictors of severe COVID-19 in kidney transplant recipients in the different epidemic waves: Analysis of the Spanish Registry. *Am J Transplant*. juill 2021;21(7):2573-82.
134. Heldman MR, Kates OS, Safa K, Kotton CN, Georgia SJ, Steinbrink JM, et al. COVID-19 in hospitalized lung and non-lung solid organ transplant recipients: A comparative analysis from a multicenter study. *Am J Transplant*. août 2021;21(8):2774-84.
135. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 6 déc 2021;73(11):e4090-9.

136. Magnusson JM, Larsson H, Alsaleh A, Ekelund J, Karason K, Schult A, et al. COVID-19 in lung transplant recipients: an overview of the Swedish national experience. *Transpl Int.* déc 2021;34(12):2597-608.
137. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obes Silver Spring Md.* juill 2020;28(7):1195-9.
138. Verleden GM, Vos R, Godinas L, Verleden SE, Van Raemdonck DE, Ceulemans LJ. Natural decline in pulmonary function following bilateral lung transplantation: a single-centre study. *Eur Respir J.* oct 2022;60(4):2200633.
139. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ.* 1 juin 2019;9(6):e028150.
140. Stylemans D, Smet J, Hanon S, Schuermans D, Ilse B, Vandemeulebroucke J, et al. Evolution of lung function and chest CT 6 months after COVID-19 pneumonia: Real-life data from a Belgian University Hospital. *Respir Med.* juin 2021;182:106421.
141. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 8 mai 2020;49(5):411-7.
142. McCurdy LH, Milstone A, Dummer S. Clinical features and outcomes of paramyxoviral infection in lung transplant recipients treated with ribavirin. *J Heart Lung Transplant.* juill 2003;22(7):745-53.
143. Vandervest KM, Zamora MR. Respiratory viral infections post-lung transplantation. *Curr Respir Care Rep.* 1 sept 2012;1(3):162-7.
144. Billings JL, Hertz MI, Savik K, Wendt CH. Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* mai 2002;21(5):559-66.
145. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, Schechtman KB, Patterson GA, Schuster DP, et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2004;170(2):181-7.
146. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM de, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 4 mars 2004;350(10):1005-12.
147. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *CHEST.* 1 août 2019;156(2):323-37.
148. Baltimore classification ~ ViralZone [En ligne]. Disponible sur: <https://viralzone.expasy.org/254> . Consulté le 12 sept 2024.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DESSOLIN Prénom : Déborah

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À Strasbourg, le 15/08/2024

Résumé : Etude CoV-EvoLuT**Evolution de la fonction respiratoire des patients greffés pulmonaires hospitalisés pour une COVID-19, étude rétrospective monocentrique**

Introduction : En France, on estime à 2990 le nombre de porteurs de greffon pulmonaire fonctionnel. Ces patients sont susceptibles de présenter, en plus des pathologies spécifiques des patients transplantés d'organes solides, des pathologies touchant la population générale. Ainsi, avec plus de 38 millions de cas d'infections à SARS-CoV-2 confirmées en France, les patients greffés pulmonaires ont eux aussi été touché par la pandémie. Les formes graves de la COVID-19 se manifestent par une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante pouvant nécessiter une ventilation mécanique. Des séquelles au niveau respiratoire ont été décrites. L'étude CoV-EvoLuT avait donc pour objectif de décrire l'évolution des capacités respiratoires des patients transplantés pulmonaires après une infection à SARS-CoV-2. Nous avons aussi comparé les patients hospitalisés en service conventionnel des patients ayant présenté des formes graves ayant nécessité une hospitalisation en réanimation.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique menée sur les patients transplantés pulmonaires suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ayant été hospitalisés pour une COVID-19 entre le 01/03/2020 et le 31/12/2022. Les explorations fonctionnelles respiratoires étaient recueillies avant et après COVID-19, ainsi que les caractéristiques des patients et de la prise en charge mise en place.

Résultats : Soixante-trois patients ont été inclus dans l'étude. Nous avons mis en évidence une diminution significative du volume expiré maximal en une seconde (VEMS) de -430mL [-680 ; -307,5] ($p=0,0026$) en valeur absolue lors du premier examen post COVID-19 chez les patients hospitalisés en réanimation. Cette altération se normalisait sur les explorations fonctionnelles respiratoires suivantes. Il n'y avait pas de différence significative entre le VEMS et la capacité vitale fonctionnelle (CVF) avant COVID-19 et à six mois de l'infection. Les facteurs de risque d'hospitalisation en réanimation mis en évidence étaient l'obésité et l'absence de vaccination. Les patients hospitalisés en réanimation ne présentaient pas plus de rejets après COVID-19 que les patients hospitalisés en service conventionnel. Il existait cependant une augmentation significative du nombre de rejets sur l'ensemble de notre cohorte après COVID-19 ($\Delta=+10$ patients, 16% $p=0,04$).

Conclusion : Nos résultats montrent une atteinte des fonctions respiratoires réversible à distance de la COVID-19 chez les transplantés pulmonaires. L'obésité et l'absence de vaccination semblent être des facteurs de risque significatifs d'une COVID-19 grave. Le nombre de rejets était significativement augmenté après COVID-19, mais la gravité de l'infection ne semble pas être liée à l'apparition du rejet. Des études comportant de plus grands effectifs sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Rubrique de classement : Anesthésie – Réanimation

Mots- clés : COVID-19, réanimation, VEMS, EFR, vaccination, rejet, transplantation pulmonaire

Président : Professeur Olivier COLLANGE, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Asseseurs : Professeur Charles-Ambroise TACQUARD, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Docteur Benjamin RENAUD-PICARD, Praticien Hospitalier

Adresse de l'auteur : 11, Rue du Marais Kageneck, 67000 STRASBOURG